

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4	臨床的安全性.....	7
2.7.4.1	医薬品への曝露.....	7
2.7.4.2	有害事象.....	23
2.7.4.3	臨床検査値の評価.....	99
2.7.4.4	バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	100
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	103
2.7.4.6	市販後データ	115
2.7.4.7	付録.....	125

表

表 2.7.4.1-1	安全性評価に用いた臨床試験の概要.....	8
表 2.7.4.1-2	ONO-5371-02 試験で検討した留意すべき有害事象.....	12
表 2.7.4.1-3	ONO-5371-02 試験で検討した留意すべき有害事象に関する米国 DEMSE [®] 添付文書の概要.....	13
表 2.7.4.1-4	治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5371-02 試験）	18
表 2.7.4.1-5	治療期終了時及び継続投与期終了時のメチロシンの1日投与量の一覧 （ONO-5371-02 試験）	20
表 2.7.4.2-1	有害事象及び副作用の発現頻度の詳細及び死亡状況（ONO-5371-02 試 験）	24
表 2.7.4.2-2	有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）	26
表 2.7.4.2-3	死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）	37
表 2.7.4.2-4	重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）	43
表 2.7.4.2-5	重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）	46
表 2.7.4.2-6	投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 （ONO-5371-02 試験）	55
表 2.7.4.2-7	投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371- 02 試験）	56
表 2.7.4.2-8	休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 （ONO-5371-02 試験）	59
表 2.7.4.2-9	「鎮静」に分類される有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）	63

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.2-10 「鎮静」に分類される有害事象及び副作用の程度別, PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	64
表 2.7.4.2-11 「投与中止時の睡眠障害」に分類される有害事象の一覧 (ONO-5371- 02 試験)	66
表 2.7.4.2-12 「投与中止時の睡眠障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別, PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	67
表 2.7.4.2-13 「錐体外路障害」に分類される有害事象の一覧 (ONO-5371-02 試験)	68
表 2.7.4.2-14 「錐体外路障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別, PT 別発 現頻度 (ONO-5371-02 試験)	69
表 2.7.4.2-15 「不安及び精神障害」に分類される有害事象の一覧 (ONO-5371-02 試 験)	71
表 2.7.4.2-16 「不安及び精神障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別, PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	72
表 2.7.4.2-17 「下痢」に分類される有害事象の一覧 (ONO-5371-02 試験)	75
表 2.7.4.2-18 「下痢」に分類される有害事象及び副作用の程度別, PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	76
表 2.7.4.2-19 「バイタルサインに関連する事象 (血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温)」 に分類される有害事象の一覧 (ONO-5371-02 試験)	79
表 2.7.4.2-20 「バイタルサインに関連する事象 (血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温)」 に分類される有害事象及び副作用の程度別, PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	80
表 2.7.4.2-21 「心電図に関連する事象」に分類される有害事象の一覧 (ONO-5371- 02 試験)	82
表 2.7.4.2-22 「心電図に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の程度別, PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	83
表 2.7.4.2-23 「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の一覧 (ONO- 5371-02 試験)	85
表 2.7.4.2-24 「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の程 度別, PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	86
表 2.7.4.2-25 有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	89
表 2.7.4.2-26 IND 2384 下の緊急使用において報告された安全性情報 [米国食品医薬 品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]	96

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

表 2.7.4.2-27 IND Progress Report として FDA に報告された死亡例の一覧 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]	97
表 2.7.4.5-1 文献から確認された妊婦へのメチロシンの投与経験	112
表 2.7.4.6-1 Periodic Adverse Drug Experience Report (安全性情報収集期間 : 2006 年 12 月 12 日 ~ 2017 年 10 月 3 日) の安全性情報の一覧	117
表 2.7.4.6-2 PharmaPendium®より入手した AERS の安全性情報 (2018 年 2 月 9 日時点) の一覧	121
表 2.7.4.6-3 20 年 月 日から 2018 年 1 月 31 日までに治験薬副作用・感染症症例報告制度に基づき医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用 (海外症例)	124
表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別, SOC・PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	126
表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別, SOC・PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	149
表 2.7.4.7-3 副作用の発現時期別, SOC・PT 別発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	159
表 2.7.4.7-4 治験中止の原因となった有害事象の一覧 (MET-102 試験)	164
表 2.7.4.7-5 外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献の安全性情報 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]	165
表 2.7.4.7-6 外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]	169
表 2.7.4.7-7 外国人感情障害／神経障害患者を対象とした文献の安全性情報 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]	176
表 2.7.4.7-8 日本人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧 (日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献)	179
表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧	183
表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約 (定量値) (ONO-5371-02 試験)	196
表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約 (定性値) (ONO-5371-02 試験)	382
表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	517
表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約 (ONO-5371-02 試験)	555
表 2.7.4.7-14 12 誘導心電図異常所見の発現頻度 (ONO-5371-02 試験)	585
表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約 (ONO-5371-02 試験)	588

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析 (ONO-5371-02 試験)	632
表 2.7.4.7-17 年齢を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析 (ONO-5371-02 試験)	641
表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析 (ONO-5371-02 試験)	645
表 2.7.4.7-19 性別を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析 (ONO-5371-02 試験)	654
表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析 (ONO-5371-02 試験)	658
表 2.7.4.7-21 eGFR を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析 (ONO-5371-02 試験)	667

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
AERS	Adverse Event Reporting System	FDA が収集している市販後調査データベース
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CA	catecholamine	カテコールアミン
CK (CPK)	creatine kinase (creatine phosphokinase)	クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ)
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CVD	combination chemotherapy with CPA (cyclophosphamide), VCR (vincristine), and DTIC (dacarbazine)	シクロホスファミド, ビンクリスチン及びダカルバジン併用による化学療法
DTIC	dacarbazine	ダカルバジン
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
γ -GTP	γ -glutamyltranspeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug	臨床試験実施申請資料
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLT	lowest level term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
PR 間隔	—	心電図 PR 間隔 (房室伝導時間)
PT	preferred term	基本語
QRS 幅	—	心電図 QRS 幅 (心室興奮時間)
QT 間隔	—	心電図 QT 間隔 (電気的心室収縮時間)
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔
RR 間隔	—	心室拍数
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SBA	Summary Basis of Approval	医薬品承認審査概要
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した。

臨床試験に基づくメチロシンの安全性は、日本人褐色細胞腫患者を対象とした国内第 I 相／第 II 相試験（ONO-5371-02 試験），日本人健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験），並びに外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（■-MET-102 試験）の計 3 試験を評価資料，外国人口蓋心臓顔面症候群患者を対象とした海外第 II 相試験（09-MET-101 試験）を参考資料とし，計 4 試験から評価した。

2.7.4 項では，日本人褐色細胞腫患者を対象とした ONO-5371-02 試験の安全性成績を中心に検討した。ONO-5371-02 試験は本申請資料による製造販売承認申請時点で治験継続中である。本申請資料には，治験継続中の被験者のうち，最後に登録された被験者が治験薬投与開始日から 12 カ月を経過した時点のデータを示した。その他の 3 試験（ONO-5371-01 試験，■-MET-102 試験及び 09-MET-101 試験）は，健康成人又は褐色細胞腫以外の疾患の患者を対象とした臨床試験であることから，2.7.4 項では安全性成績の要約のみを 2.7.4.2.1.6 健康成人又は本申請での適応症以外の疾患の患者を対象とした臨床試験に示し，安全性の評価方法及び安全性成績の詳細を 2.7.6 に示した。

更に，ONO-5371-02 試験の安全性評価例数が少数であることを踏まえ，臨床試験の立案に当たって収集したメチロシンの国内外での使用経験に基づく安全性情報，すなわち米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）¹⁾並びに日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献から得られた安全性情報を補完的に提示した（2.7.4.2.1.7 メチロシンの国内外での使用経験に基づく安全性情報）。また，海外で販売されている DEMSER®の市販後の安全性情報も，安全性を考察する際の参考とした（2.7.4.6 市販後データ）。

なお，本申請資料では，個々の文献を示す際には，それぞれの文献の「報告医師名（筆頭著者名又は筆頭演者名）_公表年」と表記するよう統一した。

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法・用量 投与期間	安全性評価例数
国内試験			
第 I 相／第 II 相 ONO-5371-02 (評価資料)	褐色細胞腫 のカテコール アミン過剰 に伴う症状 を有する患者	開始用量：500 mg/日 (250 mg×2/日) 最大用量：4000 mg/日 (1000 mg×4/日) 用量調節基準に従って適宜用量調節 し、1 日投与量に合わせて、1～4 回に 分割経口投与 投与期間： 治療期：12 週間 継続投与期：製造販売承認取得まで	16 名
第 I 相 ONO-5371-01 (評価資料)	パート A： 健康成人 男性 パート B： 腎機能障害 男性及び 腎機能正常 男性	パート A： 250, 500, 1000 mg 空腹時に単回経口投与 パート B： 250 mg 空腹時に単回経口投与	計 36 名 パート A：18 名 (250 mg：6 名, 500 mg：6 名, 1000 mg：6 名) パート B：18 名 軽度腎機能障害男性：6 名 中等度腎機能障害男性：6 名 腎機能正常男性：6 名
海外試験			
第 I 相 ■-MET-102 (評価資料)	健康成人男 性及び女性	パート 1： 250, 500, 1000 mg 空腹時に単回経口投与 パート 2： 500 mg ^a 食後に単回経口投与 パート 3： 1000 mg ^b 空腹時に 1 日 1 回、4 日間反復経口投 与	計 40 名 パート 1：30 名 メチロシン：24 名 (250 mg：8 名, 500 mg：8 名, 1000 mg：8 名) プラセボ：6 名 パート 2：5 名 ^c メチロシン：4 名 プラセボ：1 名 パート 3：10 名 メチロシン：8 名 プラセボ：2 名
第 II 相 09-MET-101 (参考資料)	口蓋心臓顔 面症候群患 者	開始用量：250 mg/日 最大用量：2000 mg/日 用量漸増期では被験者の安全性及び忍 容性を確認しながら 1 週間につき 250 mg/日ずつ漸増；用量漸減期では、3 日間につき 500 mg/日ずつ漸減 投与期間：計 13 週間 用量漸増期：8 週間 用量維持期：3 週間 用量漸減期：2 週間	計 2 名 メチロシン：1 名 プラセボ：1 名

a 空腹条件下で良好な忍容性が確認された最大用量を 1 段階下回る用量（パート 1 より判断）と設定した。

b 単回投与で良好な忍容性が確認された最大用量（パート 1 より判断），又はそれを 1 段階下回る用量と設定した。

c パート 1 の不完全クロスオーバー。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

ONO-5371-02 試験の安全性の評価方法を以下に記述した。

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

1) 解析対象集団及び解析方法

ONO-5371-02 試験の安全性評価項目における解析対象集団は Safety Set (SAF) とし、治験薬が1回以上投与された被験者の集団と定義した。

安全性の解析では、すべての集計を全体、並びに褐色細胞腫に対する手術を実施した被験者（以下、手術例）及び手術例以外の被験者（以下、慢性例）別に行った。

2) 安全性評価項目

ONO-5371-02 試験の安全性評価項目は、以下のとおりとした。

1. 有害事象発現率及びその内容
2. 副作用発現率及びその内容
3. 一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
4. バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）
5. 12誘導心電図

3) 有害事象の定義及び評価方法

ONO-5371-02 試験の有害事象及び重篤な有害事象の定義、有害事象の評価方法、並びに留意すべき有害事象について以下に示した。

(1) 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状若しくは病気のことであり、当該治験薬との因果関係は問わないこととした。また、原疾患、原疾患の随伴症状及び合併症の悪化については、その自然経過の範囲を超えると医学的に判断されたものを有害事象とした。なお、治験実施計画書では、褐色細胞腫の増悪及び悪性褐色細胞腫の治験開始後の転移の出現については、その自然経過の範囲を超えると医学的に判断されたものを有害事象とする手順としていたが、治験の運用上、被験者が死亡した場合には有害事象として取り上げた。

(2) 重篤な有害事象の定義

有害事象の定義を満たした事象のうち、以下に該当するものを「重篤な有害事象」と判定した。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの^{*1}

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来すもの
6. その他、医学的に重要な状態と判断される事象^{*2}

^{*1}: 入院の中でも、本治験実施のための入院又は以下の入院の場合は重篤な有害事象の対象とはならない。

- ・ 治験前より予定していた療法を目的とした入院又は入院期間の延長（治験開始前より予定されていた手術や検査など）
- ・ 検査、教育を行うための入院又は入院期間の延長（検査入院、教育入院など）
- ・ 合併症、随伴症状の悪化に起因しないものの、合併症、随伴症状の治療方針が変更となり、手術などを行うための入院又は入院期間の延長
- ・ 治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院又は入院期間の延長
- ・ ホスピス、介護施設、リハビリテーション施設への入院・入所
- ・ 治験薬投与終了後の次治療など、原疾患に対する新たな治療のための入院又は入院期間の延長
- ・ 社会的理由による入院又は入院期間の延長（看護人の休養、家族の不在など）
- ・ 治験薬の投与量の増量など用量調節のための入院
- ・ 蓄尿のための入院
- ・ 褐色細胞腫に対する手術のための入院

^{*2}: その他、医学的に重要な事象とは、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記 1.~5.のような結果に至らぬように処置を必要とする場合、このような事象に関しては緊急報告を必要とするか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある、通常、それらも重篤とみなすべきである。この例としては、救急室などで集中治療を必要とする気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用、原発巣と組織学的に異なる悪性腫瘍の発現などが挙げられる。

(3) 有害事象の評価方法

有害事象の集計は、治療期及び継続投与期に発現した有害事象を対象とした。

医師から報告された有害事象名は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver 20.0J による読み替えを行い、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別に集計した。

有害事象の程度は、3段階（「軽度」、「中等度」、「高度」）で判定した。

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

治験薬との因果関係は、4 段階（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」）で判定し、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、又は因果関係が不明な有害事象を、副作用として集計した。

有害事象の経過は、6 段階（「回復」、「軽快」、「未回復」、「回復したが後遺症あり」、「死亡」、「不明（追跡不能）」）で判定した。なお、回復した場合はその回復日、それ以外の場合は最終観察時における経過を判定した。

発現者数は、同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には 1 名として集計した。程度別に発現した被験者数を集計する場合、同じ有害事象が複数回発現した被験者は、最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。時期別に発現した被験者数を集計する際、同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合、最初に発現した時期で 1 回の発現として集計した。なお、解析対象者は、各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

2.7.4 項に示した有害事象の集計結果は、個々の被験者の治験薬投与開始日から 12 カ月を経過した時点（12 カ月データカットオフ時点）までに発現し、電子症例報告書により収集された情報に基づく。

（4） 留意すべき有害事象

メチロシンを使用する上で留意すべき有害事象として、米国の DEMSER[®]添付文書²⁾の記載事項並びにメチロシンの薬理作用、非臨床試験成績及び国内外での使用経験に基づいて、以下の 9 カテゴリーを特定し、安全性評価を行った。

- （1）鎮静、（2）投与中止時の睡眠障害、（3）錐体外路障害、
- （4）不安及び精神障害、（5）下痢、（6）結晶尿、
- （7）バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、
- （8）心電図に関連する事象、（9）中枢神経系に関連する事象

ONO-5371-02 試験で検討した留意すべき有害事象の各カテゴリーに属する有害事象の定義を表 2.7.4.1-2 に示した。

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

表 2.7.4.1-2 ONO-5371-02 試験で検討した留意すべき有害事象

カテゴリー	カテゴリーに属する有害事象
鎮静	PT が「鎮静 ^a 」若しくは「傾眠」の事象、又は発現した有害事象の中から、小野薬品工業株式会社の判断に基づいて、鎮静に関連すると特定された事象
投与中止時の睡眠障害	「投与中止時の睡眠障害」カテゴリーとして、治験中に発現した睡眠障害に関連する有害事象をすべて抽出した。 睡眠障害に関連する有害事象：PT が「不眠症 ^a 」、「過覚醒 ^a 」、「活力増進 ^a 」若しくは「精神運動亢進 ^a 」の事象、又は発現した有害事象の中から、小野薬品工業株式会社の判断に基づいて、睡眠障害に関連すると特定された事象
錐体外路障害	PT が「錐体外路障害 ^a 」、「よだれ ^a 」、「会話障害 ^a 」、「振戦 ^a 」、「開口障害 ^a 」若しくは「パーキンソニズム ^a 」の事象、又は発現した有害事象の中から、小野薬品工業株式会社の判断に基づいて、錐体外路障害に関連すると特定された事象
不安及び精神障害	SOC が「精神障害 ^a 」の事象
下痢	PT が「下痢 ^a 」の事象、又は発現した有害事象の中から、小野薬品工業株式会社の判断に基づいて、下痢に関連すると特定された事象
結晶尿	PT が「結晶尿 ^a 」若しくは「尿路結石 ^a 」の事象、又は発現した有害事象の中から、小野薬品工業株式会社の判断に基づいて、結晶尿に関連すると特定された事象
バイタルサインに関連する事象 (血圧、脈拍数、呼吸数、体温)	発現した有害事象の中から、小野薬品工業株式会社の判断に基づいて、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数又は体温）に関連すると特定された事象
心電図に関連する事象	発現した有害事象の中から、小野薬品工業株式会社の判断に基づいて、心電図に関連すると特定された事象
中枢神経系に関連する事象	SOC が「神経系障害」の事象
a 米国の DEMSER [®] 添付文書 ²⁾ （非臨床データを含む）に掲載されている事象名。	

各カテゴリーの有害事象を留意すべき有害事象として特定した理由を以下に記述した。

鎮静、投与中止時の睡眠障害、錐体外路障害、不安及び精神障害、下痢、並びに結晶尿

米国の DEMSER[®]添付文書²⁾の「使用上の注意」又は「副作用」に鎮静、投与中止時の睡眠障害、錐体外路障害、不安及び精神障害、下痢、並びに結晶尿について記載されていることから、これらを留意すべき有害事象として取り上げた。ONO-5371-02 試験で検討した留意すべき有害事象に関する米国 DEMSER[®]添付文書の概要を表 2.7.4.1-3 に示した。

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

表 2.7.4.1-3 ONO-5371-02 試験で検討した留意すべき有害事象に関する米国 DEMSER®添付文書の概要

留意すべき有害事象の カテゴリー	米国 DEMSER®添付文書 ²⁾ の概要
鎮静	<副作用> 鎮静：最もよくみられる DEMSER の副作用は中等度～高度の鎮静であり，ほぼ全例の患者で認められた．鎮静は低用量，高用量のいずれでも生じる．鎮静は投与開始後 24 時間以内に発現し，2～3 日後に最大になり，その後数日間で減弱する傾向がある． 通常，鎮静は用量を増量しない限り 1 週間後には消失するが，2000 mg/日を超える用量ではある程度の鎮静又は疲労が持続する可能性がある．
投与中止時の睡眠障害	<副作用> 鎮静が認められる多くの患者では，本剤の中止後に睡眠障害が生じる．このような変化として 2～3 日間持続する場合のある不眠症，並びに過覚醒及び活力増進が認められる． DEMSER の服用中に鎮静が認められない患者でも，本剤を中止した場合に精神運動亢進の症状を訴える可能性がある．
錐体外路障害	<副作用> 錐体外路障害：よだれ，会話障害及び振戦などの錐体外路障害が約 10%の患者で認められている．これらは時折，開口障害及び明らかなパーキンソニズムを伴っていた．
不安及び精神障害	<副作用> 不安及び精神障害：不安，並びにうつ病，幻覚，失見当識及び錯乱状態などの精神障害が認められる可能性がある．これらの作用は用量依存性であると思われ，用量の減量に伴い消失する場合がある．
下痢	<副作用> 下痢は約 10%の患者に認められ，高度である場合がある．DEMSER の継続が必要な場合は止瀉薬を要する場合がある．
結晶尿	<使用上の注意> メチロシン結晶尿：ヒトで用いられる用量とほぼ同じ用量で DEMSER（メチロシン）を投与したイヌで結晶尿及び尿路結石がみられ，結晶尿は数例の患者でも認められている．結晶尿のリスクを最小化するため，特に 1 日 2 g を超える量を投与する場合は 1 日排尿量が 2000 mL 以上になるよう十分な水分摂取を維持するよう患者に要請すること．定期的な尿検査を実施すること．メチロシンは針状又は棒状に結晶化する．メチロシンによる結晶尿が認められた場合には，水分摂取量をさらに増やすこと．結晶尿が持続する場合，減量又は本剤を中止すること．

バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）及び心電図に関連する事象

メチロシンは，チロシン水酸化酵素阻害剤であり，代表的な心血管系作動ホルモンであるカテコールアミンの生合成を抑制する．覚醒下のイヌ及び迷走神経を切断した麻酔下のイヌを用いた非臨床試験ではメチロシンの心血管系に対する影響は認められず，国内外の第 I 相試験（ONO-5371-01 試験，■-MET-102 試験）でも血圧低下などの心血管系に関する有害事象は認められていない．しかしながら，高血圧自然発症ラット及び腎性高血圧ラットを用いた非臨床試験ではメチロシンの降圧作用が認められており，また，メチロシンは褐色細胞腫患者のカテコールアミン過剰分泌に伴う血圧上昇又は頻脈などを抑制する作用を有する．したがって，メチロシンの薬理作用に基づき，バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）及び心電図に関連する事象を留意すべき有害事象として取り上げた．

中枢神経系に関連する事象

非臨床試験では、メチロシンの中枢神経系に対する影響として鎮静などが認められている。また、メチロシンの国内外での使用経験でも、鎮静、傾眠及び錐体外路障害などの中枢神経系に関連する事象が報告されている。したがって、メチロシンの薬理作用、非臨床試験成績及び国内外での使用経験に基づいて、中枢神経系に関連する事象を留意すべき有害事象として取り上げた。

4) 過量投与の定義

ONO-5371-02 試験では、以下を過量投与と定義した。

- ・ 被験者が最大用量である 1 日 4000 mg を超えて治験薬を使用した場合
- ・ 被験者が最大 1 回投与量である 1000 mg を超えて治験薬を使用した場合

5) 一般臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の解析項目

一般臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の解析項目を以下に示した。

一般臨床検査 ・ 血液学的検査 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画 [好中球 (分葉核・桿状核)、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球]、血小板数 ・ 血液生化学的検査 血糖、総コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、LDH、ALP、CK (CPK)、Na、K、Cl、Ca、eGFR ・ 尿検査 pH、蛋白、糖、潜血、結晶尿 (尿沈渣)
バイタルサイン 収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温
12 誘導心電図 心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcF

BUN：血中尿素窒素，AST (GOT)：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT (GPT)：アラニンアミノトランスフェラーゼ， γ -GTP： γ -グルタミルトランスペプチダーゼ，LDH：乳酸脱水素酵素，ALP：アルカリホスファターゼ，CK (CPK)：クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ)，eGFR：推算糸球体濾過率，QTcF：Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔

一般臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の検査スケジュールを以下に示した。
なお、ベースラインは、Day 1 投与前の検査が規定されている項目については Day 1 投与前のデータを、規定されていない項目については、観察期のうち、最も新しい日付のデータを採用した。また、ある時点の採用幅に複数のデータが存在する場合は、規定した検査時点に

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

近いデータを採用した。規定した検査時点の前後に、規定時点からの日数又は時間が同じデータがある場合は、安全性の評価項目は後のデータを採用した。

【基本スケジュール】

評価項目	観察期	治療期 (Day)														継続投与期 Day 84 以降 の 28 日 ごと	治験 中止時 検査	投与 終了後 検査
		1		2	3	4	5	6	7	8	14	28	56	84				
		投与 前	投与 後															
一般臨床検査	● (Day -28～ Day -1)	● ^a								● ^b	●	●	●	●	●	●	●	●
血圧，脈拍 数，呼吸数， 体温	● (Day -14～ Day -1)	●	● ^c	● ^d	● ^d	● ^d	● ^d	● ^d	● ^d	● ^d	● ^d	●	●	●	●	●	●	●
12 誘導心電図	● [観察期 (Day -14 ～Day -1) ～Day 1 の治験薬投与前]	● ^e								● ^f	●	●	●	●	●	●	●	●

a 観察期の測定日が Day 1 の 7 日前以内 (Day -7 以降) の場合、Day 1 (治験薬投与前) での測定は不要とした。

b Day 8 (又は増量した投与量で一定とした投与 3 日目以降)

c 血圧及び脈拍数について、当日の初回治験薬投与後 1.5 時間時点に検査を行った。

d Day 2～8 の連日の当日の初回治験薬投与前 (又は Day 2 から増量した投与量で一定とした投与 3 日目以降までの連日の当日の初回治験薬投与前)

e Day 1 の当日の初回治験薬投与後 1.5 時間時点に検査を行った。

f Day 8 (又は増量した投与量で一定とした投与 3 日目以降) の当日の初回治験薬投与後 1.5 時間時点に検査を行った。

【治験薬の 1 日投与量を一定とした後、再度増量する場合のスケジュール】

- ・ 一般臨床検査：増量による入院管理の最終日 (又は、増量した投与量で一定とした投与 3 日目以降)
- ・ 血圧、脈拍数、呼吸数、体温：再増量する初日から増量による入院管理中の連日の当日の初回治験薬投与前
- ・ 12 誘導心電図：増量による入院管理の最終日の当日の初回治験薬投与後 1.5 時間 (又は、増量した投与量で一定とした投与 3 日目以降の当日の初回治験薬投与後 1.5 時間)

【褐色細胞腫に対する手術を実施する場合のスケジュール】

- ・ 一般臨床検査：手術 1 日前、手術後 7 日目 (手術後に継続投与期に移行せず本治験を中止する場合は、手術後 7 日目の検査を実施していれば、治験中止時検査及び投与終了後検査の測定は不要)
- ・ 血圧、脈拍数、呼吸数、体温：手術 1 日前、手術当日 [手術前、手術中 (血圧・脈拍数のみ、臥位の測定)]、手術後 7 日目 (手術後に継続投与期に移行せず本治験を中

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

止する場合は、手術後 7 日目の検査を実施していれば、治験中止時検査及び投与終了後検査の測定は不要)

- ・ 12 誘導心電図：手術 1 日前，手術後 7 日目（手術後に継続投与期に移行せず本治験を中止する場合は，手術後 7 日目の検査を実施していれば，治験中止時検査及び投与終了後検査の測定は不要）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

ONO-5371-02 試験では，メチロシンの開始用量を 1 日 500 mg とし，3 日間投与して安全性に問題のないことを確認した後に 1 日 1000 mg（腎機能障害が中等度の被験者は 1 日 750 mg）へ増量した．その後，用量調節基準〔表 2.7.3.1-3〕に従って適宜用量調節を行った．最大 1 日 4000 mg までの増量を可能とし，1 日投与量に合わせて，1～4 回に分割経口投与した．メチロシンは，治療期に 12 週間投与し，継続投与期に移行した被験者では，製造販売承認の取得までメチロシンの投与を継続できることとした．なお，手術例では，少なくとも 14 日間の治験薬投与を行った後に手術を実施することとした（メチロシンの用法・用量及び投与期間の詳細は〔2.7.3.1.2.1 3）用法・用量〕及び〔2.7.3.1.2.1 4）投与期間〕参照）．

ONO-5371-02 試験の治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-4 に，治療期終了時及び継続投与期終了時のメチロシンの 1 日投与量の一覧を表 2.7.4.1-5 に示した．

安全性評価項目における解析対象集団とした SAF は全体で 16 名であり，このうち，慢性例は 13 名，手術例は 3 名であった．

服薬率〔予定された薬剤投与の日数（中止例は中止日までの予定された薬剤投与の日数）を分母，被験者が処方指示のとおり服薬した日数を分子として算出〕の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，全体で $90.56 \pm 19.58\%$ （22.8～100.0%）であった．慢性例の 3 名を除く 13/16 名（81.3%）で服薬率は 80%以上であった．

投与期間の平均値は，全体で 196.3 日であり，慢性例では 229.2 日，手術例では 53.3 日であった．投与期間が 84 日間以上の被験者は，全体で 11/16 名（68.8%）であり，慢性例では 10/13 名（76.9%），手術例では 1/3 名（33.3%）であった．

治療期終了時（慢性例のうち治療期完了例の投与 84 日目，又は手術例の手術 1 日前）のメチロシンの 1 日投与量（処方指示量）の平均値〔中央値（最小値～最大値）〕は，全体（対象者数 12 名，以下同様）で 1041.7 [1000.0 (250～1750)] mg であり，慢性例（9 名）では 1027.8 [1000.0 (250～1750)] mg，手術例（3 名）では 1083.3 [1000.0 (500～1750)] mg であった．治療期終了時のメチロシンの 1 日投与量の分布はほぼ均等であり，慢性例 9 名の分布は 250～1750 mg の各用量に 1 名又は 2 名ずつであり，手術例 3 名は 500, 1000 及び 1750 mg の各用量に 1 名ずつであった．

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

継続投与期終了時（12 カ月データカットオフ時点における継続投与期の最終投与日）のメチロシンの 1 日投与量（処方指示量）の平均値〔中央値（最小値～最大値）〕は、全体（対象者数 9 名，すべて慢性例）で 1222.2 [1500.0（0～2000）] mg であった．継続投与期終了時のメチロシンの 1 日投与量の分布はほぼ均等であり，慢性例 9 名の分布は 500 及び 1000 mg を除く 0～2000 mg の各用量に 1 名又は 2 名ずつであった．

治療期及び継続投与期の最終用量の理由は，表 2.7.4.1-5 に示した．

12 カ月データカットオフ時点までの個々の被験者の最大 1 日投与量は 500～2500 mg であった．1 日 2500 mg が投与された被験者は 1 名（被験者識別コード 003001）であった．

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
服薬率 (%)			
80%未満	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
80%以上	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
平均値 ± 標準偏差	90.56 ± 19.58	88.39 ± 21.26	100.00 ± 0.00
中央値	98.21	97.45	100.00
最小値 ~ 最大値	22.8 ~ 100.0	22.8 ~ 100.0	100.0 ~ 100.0
投与期間 ^{a)} (日)			
84日未満	5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)
84日以上	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)
平均値 ± 標準偏差	196.3 ± 158.4	229.2 ± 157.9	53.3 ± 27.2
中央値	127.5	357.0	44.0
最小値 ~ 最大値	14 ~ 371	14 ~ 371	32 ~ 84
主要評価項目 ^{b)} がベースラインから初めて50%以上減少した時点のONO-5371の1日投与量 (処方指示量) ^{c)} (mg)			
500	2 (28.6)	1 (20.0)	1 (50.0)
750	1 (14.3)	1 (20.0)	0 (0.0)
1000	2 (28.6)	2 (40.0)	0 (0.0)
1250	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500	1 (14.3)	1 (20.0)	0 (0.0)
1750	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (50.0)
対象者数 ^{d)}	7	5	2
平均値 ± 標準偏差	1000.0 ± 478.7	950.0 ± 370.8	1125.0 ± 883.9
中央値	1000.0	1000.0	1125.0
最小値 ~ 最大値	500 ~ 1750	500 ~ 1500	500 ~ 1750

a) 投与状況が不明の日付は除外し，最終投与日 - 初回投与日 + 1で算出

b) 尿中メタネフリン2分画（メタネフリン又はノルメタネフリン）

c) 解析時期のみでなく，蓄尿を2回実施した時点（蓄尿失敗を含まない，増量時含む）をすべて対象とした。

d) 主要評価項目がベースラインから50%以上減少した被験者数

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.1-4]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5371-02 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
治療期終了時のONO-5371の1日投与量（処方指示量） ^{e)} (mg)			
250	1 (8.3)	1 (11.1)	0 (0.0)
500	2 (16.7)	1 (11.1)	1 (33.3)
750	2 (16.7)	2 (22.2)	0 (0.0)
1000	2 (16.7)	1 (11.1)	1 (33.3)
1250	1 (8.3)	1 (11.1)	0 (0.0)
1500	2 (16.7)	2 (22.2)	0 (0.0)
1750	2 (16.7)	1 (11.1)	1 (33.3)
対象者数	12	9	3
平均値 ± 標準偏差	1041.7 ± 509.4	1027.8 ± 506.9	1083.3 ± 629.2
中央値	1000.0	1000.0	1000.0
最小値 ～ 最大値	250 ～ 1750	250 ～ 1750	500 ～ 1750
継続投与期終了時のONO-5371の1日投与量（処方指示量） ^{f)} (mg)			
0	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
250	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
750	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
1000	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1250	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
1500	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)
1750	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
2000	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)
対象者数	9	9	0
平均値 ± 標準偏差	1222.2 ± 733.6	1222.2 ± 733.6	-
中央値	1500.0	1500.0	-
最小値 ～ 最大値	0 ～ 2000	0 ～ 2000	-

e) 慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から84日目、手術例は手術1日前の処方指示量

f) 各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.1-4]

表 2.7.4.1-5 治療期終了時及び継続投与期終了時のメチロシンの1日投与量の一覧（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

被験者識別コード	時期	投与量 ^{a)} (mg)	最終用量の理由
001004	治療期	500	目のうるみがあり、安全性の確保のため1日投与量を決定後、手術当日の朝までの服薬としたため
001006	治療期	1750	尿中ノルメタネフリンが50%減少し、これ以上の増量の必要がないと判断したため
003001	治療期	1500	尿中メタネフリン値がベースラインより50%減少していないため
	継続投与期	2000	-
004002	治療期	1000	尿中メタネフリンが50%以上減少し増量する必要がなかったため
005001	治療期	250	尿中メタネフリン2分画は50%以上減少していないが、貧血の悪化を懸念して更なる増量ができなかったため
	継続投与期	250	-
005002	治療期	500	尿中ノルメタネフリンが50%以上減少しており、且つ副作用の発現により更なる増量ができなかったため
	継続投与期	0	眠気抑うつが改善せず休薬しそのまま中止した

a) 治療期：慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から84日目、手術例は手術1日前の処方指示量

継続投与期：各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量

被験者識別コード 003001 は、治験薬投与開始から 84 日目以降、治療期最終評価時点までの間に治験薬を増量（1500→2000 mg/日）しており、治療期の最終用量の理由は 2000 mg/日投与の理由を示した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-05]

表 2.7.4.1-5 治療期終了時及び継続投与期終了時のメチロシンの1日投与量の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

被験者識別コード	時期	投与量 ^{a)} (mg)	最終用量の理由
006001	治療期	1750	尿中カテコールアミン分画 メタネフリン分画が治療前の50%以下に低下しなかったため随時増量し1750mg/日とした。
	継続投与期	1750	尿中ノルメタネフリン値が50%以上減少しておらず、今後も増量予定であったが、1750mg/日時点にて死亡した。
006002	治療期	1000	1000mg/日投与時において尿中ノルメタネフリン値が治療前の50%以下に低下していたため。
	継続投与期	2000	-
006003	治療期	750	尿中ノルメタネフリン値が治験開始前から50%以下に減少していないが、血圧低下が懸念されるため経過観察中。
	継続投与期	750	-
007001	治療期	750	尿中ノルメタネフリンが50%以上減少していないが、AE（傾眠）が持続しているため程度を見ながら増量中
	継続投与期	1250	-

a) 治療期：慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から84日目、手術例は手術1日前の処方指示量
継続投与期：各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量

表 2.7.4.1-5 治療期終了時及び継続投与期終了時のメチロシンの1日投与量の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

被験者識別コード	時期	投与量 ^{a)} (mg)	最終用量の理由
009001	治療期	1250	尿中メタネフリンがベースラインの50%以上減少したため
	継続投与期	1500	-
011002	治療期	1500	尿中メタネフリンはベースラインから50%以上減少しているが、カテコラミンによる臨床症状が残存しているため。
	継続投与期	1500	-

a) 治療期：慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から84日目，手術例は手術1日前の処方指示量

継続投与期：各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量

被験者識別コード 009001 は，治験薬投与開始から 84 日目以降，治療期最終評価時点までの間に治験薬を増量（1250→1500 mg/日）しており，治療期の最終用量の理由は 1500 mg/日投与の理由を示した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-05]

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ONO-5371-02 試験の人口統計学的特性及びその他の特性について、[2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性]に詳細を示すとともに、以下に要約を記述した。

SAF では、性別の内訳は、男性 11/16 名 (68.8%)、女性 5/16 名 (31.3%) であった。

同意取得時の年齢の平均値±標準偏差 (最小値～最大値) は 54.8±24.3 歳 (12～86 歳) であり、20 歳未満の被験者は [REDACTED] であった。65 歳未満は 9/16 名 (56.3%)、65 歳以上は 7/16 名 (43.8%) であった。

褐色細胞腫の診断名別の内訳は、副腎性の褐色細胞腫 9/16 名 (56.3%)、副腎外性のパラングリオーマ 7/16 名 (43.8%) であった。褐色細胞腫の罹病期間 (疾患診断日から登録日までの期間) の平均値±標準偏差 (最小値～最大値) は、全体で 2894.1±4304.9 日 (12～15719 日) であり、慢性例では 3550.2±4547.3 日 (37～15719 日)、手術例では 51.3±34.1 日 (12～72 日) であった。観察期に褐色細胞腫の転移が確認されていた被験者は 8/16 名 (50.0%) であり、8 名すべてが慢性例であった。これら 8 名のほとんどが複数の転移部位を有しており、最も多く報告された転移部位はリンパ節 (7 名) で、次いで骨 (6 名)、肝 (3 名)、肺及び腹膜 (各 2 名) 並びに腎、副腎、胸膜及びその他 (各 1 名) であった。

すべての被験者が何らかの合併症を有していた。

褐色細胞腫の手術歴のある被験者は 7/16 名 (43.8%)、放射線外照射療法歴のある被験者は 1/16 名 (6.3%)、CVD 療法 (シクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジン併用による化学療法) 歴のある被験者は 4/16 名 (25.0%) であり、これらの被験者はいずれも慢性例であった。放射線内照射療法歴のある被験者、及び CVD 療法以外のがん化学療法歴のある被験者はいなかった。

Day 1 の治験薬投与前の推算糸球体濾過率 (eGFR) の平均値±標準偏差 (最小値～最大値) は、78.599±40.163 mL/min (30.43～184.82 mL/min) であった。腎機能障害の程度別では、腎機能正常 (eGFR≥90 mL/min) は 5/16 名 (31.3%)、軽度腎機能障害 (eGFR≥60 mL/min, <90 mL/min) は 6/16 名 (37.5%)、中等度腎機能障害 (eGFR≥30 mL/min, <60 mL/min) は 5/16 名 (31.3%) であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

ONO-5371-02 試験の有害事象及び副作用の発現頻度の詳細及び死亡状況を表 2.7.4.2-1 に示した。

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に，有害事象及び副作用が認められた。

12 カ月データカットオフ時点までに死亡の原因となった有害事象は，3/16 名（18.8％）に認められ，いずれも慢性例であった [3/13 名（23.1％）]．このうち 1/16 名（6.3％）では，死亡の原因となった有害事象は副作用と判断された。

重篤な有害事象（死亡の原因となった有害事象を含む）は，6/16 名（37.5％）に認められ，いずれも慢性例であった [6/13 名（46.2％）]．このうち 3/16 名（18.8％）は，重篤な副作用（死亡の原因となった副作用を含む）と判断された。

投与中止の原因となった有害事象は，1/16 名（6.3％）に認められ，当該被験者は慢性例であった [1/13 名（7.7％）]．当該被験者の投与中止の原因となった有害事象は副作用と判断された。

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現頻度の詳細及び死亡状況（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371			
		全体		慢性例	手術例
項目		n	(%)	n	(%)
	N	16		13	3
有害事象発現者数		16	(100.0)	13	(100.0)
死亡の原因となった有害事象発現者数		3	(18.8)	3	(23.1)
重篤な有害事象発現者数		6	(37.5)	6	(46.2)
投与中止に至った有害事象発現者数		1	(6.3)	1	(7.7)
副作用発現者数		16	(100.0)	13	(100.0)
死亡の原因となった副作用発現者数		1	(6.3)	1	(7.7)
重篤な副作用発現者数		3	(18.8)	3	(23.1)
投与中止に至った副作用発現者数		1	(6.3)	1	(7.7)
死亡者数		3	(18.8)	3	(23.1)

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-1]

ONO-5371-02 試験の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した。
また，個々の被験者の安全性の要約を [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約] に示した。

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

PT 別で 2 名以上に認められた有害事象は、傾眠 13/16 名（81.3%），不眠症 4/16 名（25.0%），嘔吐 3/16 名（18.8%），下痢，肝機能異常，ウイルス性上気道感染，創合併症，血圧低下，体重増加，尿中蛋白陽性，高尿酸血症，浮動性めまい，鎮静，高血圧クリーゼ及び起立性低血圧，各 2/16 名（12.5%）であった。

PT 別で 2 名以上に認められた副作用は、傾眠 13/16 名（81.3%），嘔吐，体重増加及び鎮静，各 2/16 名（12.5%）であった。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
全体	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
貧血	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
心臓障害	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
徐脈	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
心不全	1 (6.3)	1 (7.7)				
胃腸障害	7 (43.8)	5 (38.5)	2 (66.7)	4 (25.0)	3 (23.1)	1 (33.3)
上腹部痛	1 (6.3)		1 (33.3)			
慢性胃炎	1 (6.3)	1 (7.7)				
齲歯	1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-2]

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象			副作用						
		全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		N	16	13	3	16	13	3			
下痢			2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)				1 (33.3)	
悪心			1 (6.3)		1 (33.3)						
肛門周囲痛			1 (6.3)	1 (7.7)							
嘔吐			3 (18.8)	3 (23.1)		2 (12.5)	2 (15.4)				
軟便			1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)				
一般・全身障害および投与部位の状態			4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			
死亡			1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)				
末梢性浮腫			1 (6.3)	1 (7.7)							
疼痛			1 (6.3)		1 (33.3)						
発熱			1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
肝胆道系障害	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)			
肝機能異常	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			
薬物性肝障害	1 (6.3)	1 (7.7)				
感染症および寄生虫症	5 (31.3)	5 (38.5)				
膀胱炎	1 (6.3)	1 (7.7)				
带状疱疹	1 (6.3)	1 (7.7)				
歯周炎	1 (6.3)	1 (7.7)				
ウイルス性上気道感染	2 (12.5)	2 (15.4)				
傷害、中毒および処置合併症	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)			
靱帯捻挫	1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
創合併症	2 (12.5)		2 (66.7)			
処置後合併症	1 (6.3)		1 (33.3)			
処置後便秘	1 (6.3)		1 (33.3)			
処置による出血	1 (6.3)		1 (33.3)			
早期放射線障害	1 (6.3)	1 (7.7)				
臨床検査	8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
血中コレステロール増加	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
血中ブドウ糖減少	1 (6.3)	1 (7.7)				
血圧低下	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
血圧上昇	1 (6.3)		1 (33.3)			
血中トリグリセリド増加	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
尿中血陽性	1 (6.3)		1 (33.3)			
血小板数減少	1 (6.3)	1 (7.7)				
体重増加	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
白血球数減少	1 (6.3)	1 (7.7)				
尿中蛋白陽性	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
代謝および栄養障害	8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
アシドーシス	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
脱水	1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
高血糖	1 (6.3)	1 (7.7)				
高尿酸血症	2 (12.5)	2 (15.4)				
低血糖	1 (6.3)		1 (33.3)			
低カリウム血症	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
脂質異常症	1 (6.3)	1 (7.7)				
食欲減退	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	1 (7.7)				
脊椎転移	1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
運動緩慢	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
浮動性めまい	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
体位性めまい	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
鎮静	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
傾眠	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)
迷走神経障害	1 (6.3)		1 (33.3)			
動作時振戦	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
精神障害	6 (37.5)	3 (23.1)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
不安	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
譫妄	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
うつ病	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
不眠症	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
落ち着きのなさ	1 (6.3)	1 (7.7)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)		1 (33.3)			
無気肺	1 (6.3)		1 (33.3)			
皮膚および皮下組織障害	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)			
水疱	1 (6.3)		1 (33.3)			
接触皮膚炎	1 (6.3)		1 (33.3)			
皮膚乾燥	1 (6.3)	1 (7.7)				
皮膚剥脱	1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
血管障害	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
高血圧クリーゼ	2 (12.5)		2 (66.7)	1 (6.3)		1 (33.3)
起立性低血圧	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
出血	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-2]

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

ONO-5371-02 試験の有害事象及び副作用の程度別、SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-1 に示した。

発現した有害事象の最も高い程度が軽度であった被験者は 8/16 名 (50.0%)、中等度であった被験者は 3/16 名 (18.8%)、高度であった被験者は 5/16 名 (31.3%) であった。中等度又は高度の有害事象を発現した被験者 8 名はいずれも慢性例であった。

発現した副作用の最も高い程度が軽度であった被験者は 11/16 名 (68.8%)、中等度であった被験者は 3/16 名 (18.8%)、高度であった被験者は 2/16 名 (12.5%) であった。中等度又は高度の副作用を発現した被験者 5 名はいずれも慢性例であった。

高度の有害事象は、心不全、死亡、早期放射線障害、脊椎転移及び鎮静が各 1/16 名 (6.3%) に認められ、このうち副作用は、死亡及び鎮静、各 1/16 名 (6.3%) であった。

ONO-5371-02 試験の有害事象及び副作用の発現時期別、SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-2 及び表 2.7.4.7-3 に示した。

SAF 16 名 (慢性例 13 名、手術例 3 名) すべての被験者で、治療期に有害事象及び副作用が発現した [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 12.2.3 3) 発現時期別]。したがって、継続投与期に移行した 9 名 (いずれも慢性例) では、何らかの有害事象が治療期に発現しており、継続投与期に最初に有害事象が発現した被験者はいなかった。

治療期に発現した有害事象では、傾眠が最も多く 13/16 名 (81.3%) に認められ、これらすべての被験者で傾眠が副作用と判断された。

12 カ月データカットオフ時点までで、継続投与期に移行した後に最初に発現した有害事象は、嘔吐、高尿酸血症及び起立性低血圧が最も多く、各 2/9 名 (22.2%) に認められ、嘔吐、血中コレステロール増加、運動緩慢、動作時振戦、表情減少及び起立性低血圧、各 1/9 名 (11.1%) が副作用と判断されたが、投与期間の長期化に伴う安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

ONO-5371-02 試験の死亡例の有害事象の一覧を表 2.7.4.2-3 に示した。

12 カ月データカットオフ時点までに死亡の原因となった有害事象を発現した被験者は、3/16 名 (18.8% ; 慢性例 3 名) であり、このうち、死亡の原因となった副作用を発現した被験者は 1/16 名 (6.3%) であった (表 2.7.4.2-1)。

死亡の原因となった有害事象の内訳は、死亡、心不全及び脊椎転移が各 1/16 名 (6.3%) であった。これらのうち、死亡は副作用と判断され、心不全及び脊椎転移は治験薬との因果関係が否定された。(表 2.7.4.2-3, 表 2.7.4.2-4)

死亡の原因となった有害事象の経過を以下に要約した。

- ・ [有害事象名：死亡] 被験者識別コード 004001 (8歳男性) は、投与 57 日目に自宅で死亡しているところを発見されたとの情報が得られ、死亡（高度）が判明した。司法解剖は実施されず、法医学医による死亡時の診断は「虚血性心不全」、推定死亡時刻は投与 54 日目ごろであった。当該被験者では、患者日誌から服薬情報が最後に確認できたのは投与 32 日目の朝投与であり、投与 19 日目から 30 日目まで、及び投与 32 日目の昼投与から投与 57 日目までの服薬情報は不明とされた [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.5-01, 表 16.2.9]。投与 32 日目の投与量は 250 mg/日（朝投与のみ）であった。治験担当医師は、本事象は褐色細胞腫の自然経過としての死亡の可能性が考えられるが、剖検が未実施で治験薬による影響を否定する根拠が得られないため、死亡と治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断した。
[2.7.6.5.1 1) 死亡の原因となった有害事象の叙述 (ONO-5371-02 試験)]
- ・ [有害事象名：心不全] 被験者識別コード 006001 (4歳男性) は、投与 157 日目に高度の心不全を発現し、同日に死亡した。当該事象発現前の直近の治験薬投与日は投与 155 日目で、投与量は 1750 mg/日であった。治験担当医師は、心不全は原疾患が原因と考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。 [2.7.6.5.1 1) 死亡の原因となった有害事象の叙述 (ONO-5371-02 試験)]
- ・ [有害事象名：脊椎転移] 被験者識別コード 009002 (4歳女性) は、投与 19 日目に高度の脊椎転移を発現し、投与 37 日目に死亡した。当該被験者では、患者日誌から服薬情報が確認できたのは投与 14 日目の昼投与までであり、投与 14 日目の夕投与から投与 17 日目までの服薬情報は不明とされた [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.5-01, 表 16.2.9]。投与 14 日目の投与量は 500 mg/日（朝及び昼投与のみ）であった。その後、投与 18 日目に治療期中止となった。治験担当医師は、脊椎転移は原疾患の自然経過によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
[2.7.6.5.1 1) 死亡の原因となった有害事象の叙述 (ONO-5371-02 試験)]

表 2.7.4.2-3 死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名 （CRF記載名）[PT] ^{*2}	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日	備考
004001	男性 8	傾眠	20/01/20	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	回復	20/01/23	
		[傾眠]	[2]								
		死亡	20/03/15	高度	重篤①	その他 (該当せず)	無	関連ないとも いえない	死亡	20/03/15	
		[死亡]	[57]								

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-06 改変]

*なし：「同年」を意味する

*：「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-3 死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 1）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名 （CRF記載名）[PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日	備考
006001	男性 4■	眠気 [傾眠]	20■/01/23 [2]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	未回復	20■/06/04	
		高尿酸血症 [高尿酸血症]	20■/05/23 [123]	軽度	非重篤	不変	フェブリク	関連なし	未回復	20■/06/21	治験薬以外の原因として輸血、抗癌剤治療が考えられるため。
		心不全 [心不全]	20■/06/26 [157]	高度	重篤①	その他 (20■年6月25日朝から内服中断)	無	関連なし	死亡	20■/06/26	原疾患が原因であると考えられるため。
		白血球数減少 [白血球数減少]	20■/05/30 [130]	中等度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20■/06/21	治験薬以外の原因として直前に施行した抗癌剤治療が考えられるため。

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

*なし：「同年」を意味する
*：「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-3 死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 2）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名 （CRF記載名）[PT] ^{*2}	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日	備考
009002	女性 4■	眠気	20■/11/13	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	不明（追跡不能）	20■/11/30	
		[傾眠]	[1]								
		CK上昇	20■/11/26	軽度	非重篤	不変	無	関連ないともいえない	不明（追跡不能）	20■/11/30	
		[血中クレアチンホスホキナーゼ増加]	[14]								
		悪性褐色細胞腫の脊椎転移、脊髄浸潤の悪化	20■/12/01	高度	重篤①、重篤③	その他	無	関連なし	死亡	20■/12/19	原疾患の自然経過によるものであるため
		[脊椎転移]	[19]			（本事象発現前に被験者判断にて服薬中止）					
		嘔吐	20■/11/13	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20■/11/13	
		[嘔吐]	[1]								
		嘔吐	20■/11/22	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20■/11/22	
		[嘔吐]	[10]								
		嘔吐	20■/11/24	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20■/11/24	
		[嘔吐]	[12]								
		嘔吐	20■/11/28	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20■/11/28	
		[嘔吐]	[16]								

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

*なし：「同年」を意味する

*：「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-3 死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 3）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名 （CRF記載名）[PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日	備考
009002	女性 4	嘔吐 [嘔吐]	20/11/30 [18]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20/11/30	

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-06 改変]

*なし：「同年」を意味する
* ：「翌年」を意味する

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

ONO-5371-02 試験の重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-5 に示した。

重篤な有害事象（死亡の原因となった有害事象を含む）は、6/16 名（37.5%；慢性例 6 名）に認められた。死亡の原因となっていない重篤な有害事象は、貧血、嘔吐、早期放射線障害及び鎮静の各 1/16 名（6.3%）であり、放射線治療が原因であるとされた早期放射線障害を除いて、いずれの事象も副作用と判断された。なお、重篤な有害事象と判断された貧血及び嘔吐は同一被験者での発現であった。

死亡の原因となっていない重篤な有害事象の経過を以下に要約した。

- ・ [有害事象名：鎮静] 被験者識別コード 001001（7■歳女性）は、投与 1 日目に中等度の鎮静（非重篤）を発現した。当該事象のため Day 4 での治験薬の規定の増量は行われず、500 mg/日で治験薬投与継続中の投与 27 日目に高度の鎮静（鎮静の悪化）が発現した。同日、被験者の配偶者から、鎮静に伴う傾眠症状が強くなり、通常の日常生活が困難である旨の連絡を受けたため、治験担当医師により治験薬の休薬が判断された。更に同日、被験者及び家族から治験継続は困難との申し出があったため治験中止となった。病院へ定期受診させることも困難であると被験者の配偶者からの訴えがあったことから、鎮静は重篤（「その他、医学的に重要な状態と判断される事象」に該当）と判断された。鎮静に対して治験薬以外の処置は行われず、投与 42 日目（発現日の 15 日後）に鎮静の回復が認められた。鎮静と治験薬との因果関係は 2 件とも「明らかに関連あり」と判断された。[2.7.6.5.1 2) 死亡の原因となっていない重篤な有害事象の叙述（ONO-5371-02 試験）]
- ・ [有害事象名：貧血、嘔吐] 被験者識別コード 005001（8■歳男性）は、治験開始前から軽度の貧血傾向であり、投与 13 日目に中等度の貧血（貧血の悪化；Hb 8.8 g/dL, Ht 26.7%）を発現し、緊急入院となった。治験薬の投与は休薬され、貧血に対する処置として赤血球濃厚液-LR が投与された。投与 22 日目（発現日の 9 日後）に、貧血の進行を確認しながらメチロシン 250 mg/日の投与が再開された。投与 27 日目（発現日の 14 日後）に貧血の回復が認められた。貧血と治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された。また、当該被験者は、Day 252 規定入院中の投与 259 日目に中等度の嘔吐を発現した。当日、被験者は、朝食摂取後にメチロシン及び併用薬服用後、水分摂取時にむせ、その後、嘔吐した。嘔吐等の原因精査のために退院が延期となった。治験薬の投与は変更されず、嘔吐に対する処置として生理食塩液が投与された。投与 285 日目（発現日の 26 日後）に被験者は退院となった。嘔吐の発現は一度しか認められなかったが、付随するすべての症状が回復した投与 285 日目が、治験担当医師によ

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

り嘔吐が回復した日と判断された。嘔吐と治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された。〔2.7.6.5.1 2) 死亡の原因となっていない重篤な有害事象の叙述 (ONO-5371-02 試験) 〕

- ・ [有害事象名：早期放射線障害] 被験者識別コード 006002 (3■歳男性) は、投与 316 日目に高度の早期放射線障害を発現した。当該被験者では、投与 113 日目に治験実施医療機関で実施した FDG-PET にて全身骨多発転移の増加・増大が認められており、投与 305 日目から他院での放射線外照射療法が開始された。投与 316 日目にこの他院での放射線外照射療法の最終照射前実施の血液検査にて白血球及び好中球の減少が認められ、他院に入院となった。このとき被験者は嚥下時の咽頭痛を自覚していた。他院入院の翌日、被験者本人及び家族の希望により、被験者は治験実施医療機関へ入院した。投与 336 日目の胸部 X 線検査で右肺野浸潤影増強が認められ、治験担当医師により、入院管理を必要とする骨髓抑制及び続発する発熱性好中球減少症、上部消化管粘膜障害並びに肺臓炎などの急性に発症した事象はいずれも放射線外照射療法による急性放射線障害と判断された。早期放射線障害は重篤（「生命を脅かすもの」及び「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」に該当）と判断された。早期放射線障害に対して、メチロシンの投与は変更されなかった。なお、12 カ月データカットオフ時点（投与 364 日目）での早期放射線障害の転帰は「未回復」であったが、それ以降に収集された「重篤な有害事象に関する報告書」の第 5 報では、投与 370 日目に被験者は退院となり、退院日での転帰は「軽快」と報告された。治験担当医師は、早期放射線障害は放射線治療が原因であると考え、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。〔2.7.6.5.1 2) 死亡の原因となっていない重篤な有害事象の叙述 (ONO-5371-02 試験) 〕

表 2.7.4.2-4 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13	3	16	13
全体		6 (37.5)	6 (46.2)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (23.1)
血液およびリンパ系障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)
貧血		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)
心臓障害		1 (6.3)	1 (7.7)			
心不全		1 (6.3)	1 (7.7)			
胃腸障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)
嘔吐		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-6]

表 2.7.4.2-4 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
死亡	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	1 (7.7)				
早期放射線障害	1 (6.3)	1 (7.7)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	1 (7.7)				
脊椎転移	1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.2-4 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
鎮静	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-6]

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 (ONO-5371-02 試験)

被験者識別 コード	性別 年齢 (歳) ^{*1}	有害事象名 (CRF記載名) [PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日 *	備考
001001	女性 7	食欲減退 [食欲減退]	20/12/05 [2]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20/01/14 *	
		鎮静 [鎮静]	20/12/04 [1]	中等度	非重篤	その他 (規定の増量せず)	無	明らかに関連あり	回復	20/01/14 *	
		鎮静の悪化 [鎮静]	20/12/30 [27]	高度	重篤⑥	中止	無	明らかに関連あり	回復	20/01/14 *	
		膀胱炎 [膀胱炎]	20/12/11 [8]	軽度	非重篤	不変	クラビット錠	関連なし	回復	20/12/15	過去にくり返しており、体質であるため
004001	男性 8	傾眠 [傾眠]	20/01/20 [2]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	回復	20/01/23	
		死亡 [死亡]	20/03/15 [57]	高度	重篤①	その他 (該当せず)	無	関連ないともいえない	死亡	20/03/15	

^{*1}:同意取得時点の年齢^{*2}:事象名: MedDRA ver 20.0J^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象^{*5}:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する^{*6}:治験薬との因果関係:明らかに関連あり, 多分関連あり, 関連ないともいえない, 関連なし

出典 [5.3.7.3 ONO-5371-02 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧]

*なし:「同年」を意味する

*:「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 1）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名（CRF記載名） [PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日 *	備考
005001	男性 8	下痢 [下痢]	20/12/27 [348]	軽度	非重篤	不変	ビオフェルミン	関連なし	回復	20/02/15	治験薬の内服については増減なく、内服との因果関係はないと思われた
		肝機能障害 [肝機能異常]	20/10/12 [272]	軽度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20/11/16	治験薬継続投与中に回復したため
		起立性低血圧 [起立性低血圧]	20/10/03 [263]	中等度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20/10/25	治験薬投与継続中に回復したため
		ねむけ [傾眠]	20/01/15 [1]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	回復	20/01/19	
		ねむけ [傾眠]	20/02/05 [22]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	回復	20/02/06	
		脱水 [脱水]	20/08/03 [202]	軽度	非重篤	不変	ビタメジン静注用、大塚生食注	関連なし	回復	20/08/03	夏期、摂水量減少によることが明らか

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

*なし：「同年」を意味する

*：「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 2）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名（CRF記載名） [PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日	備考
005001	男性 8	臀部表皮剥離 [皮膚剥脱]	20/10/25 [285]	軽度	非重篤	不変	白色ワセリン	関連なし	回復	20/11/16	治験薬投与継続中に回復したため、入院によりベッド上生活が続いたため
		貧血の悪化 [貧血]	20/01/27 [13]	中等度	重篤③	休薬	赤血球濃厚液- LR	多分関連あり	回復	20/02/10	
		浮動性めまい [浮動性めまい]	20/07/11 [179]	軽度	非重篤	不変	ソルデム3AG輸 液、ビタミン	関連なし	回復	20/07/11 *	処置後も治験薬を継続しているが再悪化なし
		不穏 [落ち着きのなさ]	20/12/24 [345]	中等度	非重篤	不変	エチゾラム、抑 肝散エキス	関連なし	軽快	20/01/18	治験薬の増減なし。年齢的に症状発現あり得るため
		嘔吐 [嘔吐]	20/09/29 [259]	中等度	重篤③	不変	生理食塩液	関連ないとも いえない	回復	20/10/25	
006001	男性 4	眠気 [傾眠]	20/01/23 [2]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	未回復	20/06/04	

*1:同意取得時点の年齢

*2:事象名：MedDRA ver 20.0J

*3:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

*4:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

*5:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

*6:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

*なし：「同年」を意味する

*：「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 3）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名（CRF記載名） [PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日	備考
006001	男性 4■	高尿酸血症 [高尿酸血症]	20■/05/23 [123]	軽度	非重篤	不変	フェブリク	関連なし	未回復	20■/06/21	治験薬以外の原因として輸血、抗癌剤治療が考えられるため。
		心不全 [心不全]	20■/06/26 [157]	高度	重篤①	その他 (20■年6月25 日朝から内服中 断)	無	関連なし	死亡	20■/06/26	原疾患が原因であると考えられるため。
		白血球数減少 [白血球数減少]	20■/05/30 [130]	中等度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20■/06/21	治験薬以外の原因として直前に施行した抗癌剤治療が考えられるため。
006002	男性 3■	感冒 [ウイルス性上気道感染]	20■/03/02 [34]	軽度	非重篤	不変	クールワンせき 止めGX	関連なし	回復	20■/03/03	一般的なウイルス感染であるため因果関係なし。
		起立性低血圧 [起立性低血圧]	20■/11/08 [285]	軽度	非重篤	不変	有	関連ないとも いえない	回復	20■/11/28	

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

*なし：「同年」を意味する
* ：「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 4）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名（CRF記載名） [PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日 * *	備考
006002	男性 3	眠気 [傾眠]	20/01/29 [1] *	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	未回復	20/01/26 *	
		薬剤性血糖上昇 [高血糖]	20/01/12 [350]	軽度	非重篤	不変	ヒューマログ注 ミリオペン300 単位/3ml	関連なし	回復	20/01/16	ステロイドによる一過性血糖値上昇

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

*なし：「同年」を意味する
*：「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 5）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名（CRF記載名） [PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日 ★	備考
006002	男性 3	急性放射線障害 [早期放射線障害]	2012/09 [316]	高度	重篤 ②, 重 篤③	不変	AZ含嗽用配合細粒, KCL注キット 10mEq/10ml, (照射) 赤血球液-LR4単位, (照射)濃厚血小板10 単位, アネトカインゼ リー2%, アルクレイン 内用液5%, ケトプロ フェン, コデインリン 酸塩散10%, セフェビ ム塩酸塩静注用1g, ソ ルラクト輸液, ツムラ 半夏瀉心湯エキス顆 粒, ツムラ六君子湯エ キス顆粒, デキサー ト, ビーフリード輸 液, フィルグラスチム BS注シリンジ (75μ g/0.25ml), フェンタニ ル注射液0.1mg/2ml, フ ロセミド, ベタメタゾ ン, メジコン, メテバ ニール錠, リンデロン 注, ロビオン静注, 酸 素吸入, 注射用ソル・ メルコート	関連なし	未回 復	2011/01/26	放射線治療が原 因である。

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名: MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他, 医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係:明らかに関連あり, 多分関連あり, 関連ないともいえない, 関連なし

★なし:「同年」を意味する

★:「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 (ONO-5371-02 試験) (続き 6)

被験者識別 コード	性別 年齢 (歳) ^{*1}	有害事象名 (CRF記載名) [PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日 *	備考
006002	男性 3	皮膚乾燥症 [皮膚乾燥]	20/12/26 [333] *	軽度	非重篤	不変	ヒルドイドソフト 軟膏0.3%	関連なし	未回復	20/01/26 *	空気が乾燥して いたために生じ た症状である
		不眠 [不眠症]	20/01/10 [348] *	軽度	非重篤	不変	ゾルピデム酒石 酸塩	関連なし	回復	20/02/01 *	咳嗽による不眠
		薬剤性肝障害 [薬物性肝障害]	20/01/23 [361]	軽度	非重篤	不変	有	関連なし	未回復	20/01/26	ステロイドの影響 であるため
		肛門周囲痛 [肛門周囲痛]	20/12/14 [321]	軽度	非重篤	不変	強力ボステリザ ン軟膏	関連なし	回復	20/12/15	便秘に伴う症状 であったため
009002	女性 4	眠気 [傾眠]	20/11/13 [1]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	不明 (追跡不能)	20/11/30	
		CK上昇 [血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加]	20/11/26 [14]	軽度	非重篤	不変	無	関連ないとも いえない	不明 (追跡不能)	20/11/30	

^{*1}:同意取得時点の年齢^{*2}:事象名: MedDRA ver 20.0J^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象^{*5}:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する^{*6}:治験薬との因果関係: 明らかに関連あり, 多分関連あり, 関連ないともいえない, 関連なし

*なし: 「同年」を意味する
* : 「翌年」を意味する

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 7）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名（CRF記載名） [PT ^{*2}]	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日	備考
009002	女性 4■	悪性褐色細胞腫の脊椎転 移、脊髄浸潤の悪化 [脊椎転移]	20■/12/01 [19]	高度	重篤 ①、重 篤③	その他 (本事象発現前 に被験者判断に て服薬中止)	無	関連なし	死亡	20■/12/19	原疾患の自然経 過によるもので あるため
		嘔吐 [嘔吐]	20■/11/13 [1]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あ り	回復	20■/11/13	
		嘔吐 [嘔吐]	20■/11/22 [10]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あ り	回復	20■/11/22	
		嘔吐 [嘔吐]	20■/11/24 [12]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あ り	回復	20■/11/24	
		嘔吐 [嘔吐]	20■/11/28 [16]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あ り	回復	20■/11/28	
		嘔吐 [嘔吐]	20■/11/30 [18]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あ り	回復	20■/11/30	

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

出典 [5.3.7.3 ONO-5371-02 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧]

*なし：「同年」を意味する
* ：「翌年」を意味する

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1) 投与中止の原因となった有害事象

ONO-5371-02 試験の投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に、投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-7 に示した。

投与中止の原因となった有害事象は、1/16 名（6.3%；慢性例）に認められた鎮静であり、副作用と判断された。

投与中止の原因となった鎮静は、被験者識別コード 001001 に発現し、程度は高度で、治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」と判断され、重篤な有害事象の定義の「その他、医学的に重要な状態と判断される事象」に該当するとして重篤と判断され、転帰は回復であった（2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象）。

表 2.7.4.2-6 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
全体	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
神経系障害	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
鎮静	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-7]

表 2.7.4.2-7 投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別 コード	性別 年齢（歳） ^{*1}	有害事象名 （CRF記載名）[PT] ^{*2}	発現日 [投与●日目] ^{*3}	程度	重篤度 ^{*4}	治験薬の投与 継続の判断 ^{*5}	処置	治験薬との 因果関係 ^{*6}	経過	経過判定日	備考
001001	女性 7	食欲減退 [食欲減退]	20/12/05 [2]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20/01/14 *	
		鎮静 [鎮静]	20/12/04 [1]	中等度	非重篤	その他 (規定の増量せず)	無	明らかに関連あり	回復	20/01/14 *	
		鎮静の悪化 [鎮静]	20/12/30 [27]	高度	重篤⑥	中止	無	明らかに関連あり	回復	20/01/14 *	
		膀胱炎 [膀胱炎]	20/12/11 [8]	軽度	非重篤	不変	クラビット錠	関連なし	回復	20/12/15	過去にくり返しており、体質であるため

^{*1}:同意取得時点の年齢

^{*2}:事象名：MedDRA ver 20.0J

^{*3}:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

^{*4}:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

^{*5}:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

^{*6}:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-07 改変]

*なし：「同年」を意味する
*：「翌年」を意味する

2) 休薬・減量の原因となった有害事象

ONO-5371-02 試験では、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性を十分に確認し、必要に応じてメチロシンの休薬又は減量を行った〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 9.4.1.1.1.2 項〕。休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した。

休薬・減量の原因となった有害事象は 5/16 名 (31.3% ; 慢性例 5 名) に、休薬・減量の原因となった副作用は 4/16 名 (25.0%) に認められた。

休薬・減量の原因となった有害事象の内訳は、傾眠が 2/16 名 (12.5%)、貧血、末梢性浮腫、運動緩慢、動作時振戦、表情減少及びうつ病が各 1/16 名 (6.3%) であり、末梢性浮腫を除き、いずれも副作用と判断された。

休薬・減量の原因となった有害事象を発現した 5 名のうち、2 名は休薬し (1 名が貧血、もう 1 名が傾眠及びうつ病)、残り 3 名は減量した (1 名が運動緩慢、動作時振戦及び表情減少、他の 1 名が末梢性浮腫、もう 1 名が傾眠) 〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01〕

休薬・減量の原因となった有害事象の経過を以下に要約した。

- ・ [有害事象名：貧血] 被験者識別コード 005001 (8 歳男性) では、貧血に対して減量 (750→500 mg/日 ; 500 mg/日の投与期間：1 日) されたが改善せず、更に休薬 (500→0 mg/日 ; 休薬期間：8 日) に至った。休薬中に貧血が軽快したため、治験薬投与が再開 (0→250 mg/日) された。その後、貧血の回復が認められた。休薬の原因となった貧血の程度は中等度で、重篤と判断され、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された。〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.5-02, 表 16.2.7-01〕
- ・ [有害事象名：傾眠、うつ病] 被験者識別コード 005002 (2 歳女性) では、傾眠に対して減量 (500→250 mg/日 ; 250 mg/日の投与期間：13 日) されたが改善しなかった。減量前にうつ病が発現し、減量後も傾眠及びうつ病のいずれも改善されなかったために休薬 (250→0 mg/日 ; 休薬期間：5 日) に至った。休薬中の被験者又はその代諾者の申し出により、治験薬の投与を再開せず、治験が中止された。傾眠及びうつ病の転帰 (12 カ月データカットオフ時) は、いずれも軽快であった。休薬の原因となった有害事象の程度は、傾眠が中等度、うつ病が軽度であり、いずれも非重篤と判断され、治験薬との因果関係は、傾眠が「明らかに関連あり」、うつ病が「関連ないともいえない」と判断された。〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.1, 表 16.2.5-02, 表 16.2.7-01〕
- ・ [有害事象名：運動緩慢、動作時振戦、表情減少] 被験者識別コード 003001 (7 歳男性) では、運動緩慢、動作時振戦及び表情減少に対して減量 (2500→2000 mg/日) さ

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

れ、他の処置を行うことなく、運動緩慢及び動作時振戦は発現日の 35 日後に、表情減少は発現日の 58 日後に回復が確認された。その後、治験薬の投与量に変更されなかった。減量の原因となった有害事象の程度はいずれも軽度で、非重篤と判断され、治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」と判断された。〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.5-02, 表 16.2.7-01〕

- ・ [有害事象名：末梢性浮腫] 被験者識別コード 006003 (51 歳女性) では、末梢性浮腫に対して減量 (1000→500 mg/日 ; 500 mg/日の処方指示期間 : 27 日, 実投与量は 500 mg/日が 26 日, 250 mg/日が 1 日) され、回復が認められた。その後、増量 (500→750 mg/日) されたが、末梢性浮腫の再発は認められなかった。減量の原因となった末梢性浮腫の程度は軽度で、非重篤と判断され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.5-01, 表 16.2.5-02, 表 16.2.7-01〕
- ・ [有害事象名：傾眠] 被験者識別コード 007001 (19 歳男性) では、Day 1 の朝投与後に傾眠が発現したため、開始用量が減量 (500→250 mg/日 ; 250 mg/日の投与期間 : 3 日) された。傾眠が軽快したため増量 (250→500 mg/日) された。その後、カテコラミン過剰の是正が不十分で血圧も高値であるとの判断により、更に増量 (500→750 mg/日) されたが、傾眠の悪化は認められず、傾眠の転帰 (12 カ月データカットオフ時) は軽快であった。減量の原因となった傾眠の程度は中等度で、非重篤と判断され、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された。〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.5-02, 表 16.2.7-01〕

表 2.7.4.2-8 休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
全体	5 (31.3)	5 (38.5)	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
貧血	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (7.7)				
末梢性浮腫	1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害	3 (18.8)	3 (23.1)		3 (18.8)	3 (23.1)	
運動緩慢	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
傾眠	2 (12.5)	2 (15.4)		2 (12.5)	2 (15.4)	
動作時振戦	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-8]

表 2.7.4.2-8 休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
精神障害	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
うつ病	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-8]

3) 留意すべき有害事象

(1) 鎮静

ONO-5371-02 試験の「鎮静」に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.2-9 に、「鎮静」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した。

「鎮静」に分類される有害事象及び副作用はいずれも、15/16 名（93.8%）に認められ、このうち慢性例は 13/13 名（100.0%）、手術例は 2/3 名（66.7%）であった。

「鎮静」に分類される有害事象の内訳は、傾眠が 13/16 名（81.3%）及び鎮静が 2/16 名（12.5%）であり、慢性例 1 名に発現した 2 件目の傾眠 1 件を除き、いずれも副作用と判断された。「鎮静」に分類される有害事象のうち、傾眠を発現した被験者 13 名と鎮静を発現した被験者 2 名との重複はなかった。

「鎮静」に分類される有害事象の最も高い程度が軽度であった被験者は 12/16 名（75.0%）、中等度であった被験者は 2/16 名（12.5%）、高度であった被験者は 1/16 名（6.3%）であった。高度の「鎮静」に分類される有害事象は、鎮静が 1/16 名（6.3%）に認められた。

1/16 名（6.3%）に認められた高度の鎮静は、重篤と判断され、投与中止の原因となった有害事象であった（2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象）。その他の「鎮静」に分類される有害事象では、重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった。休薬・減量の原因となった有害事象は、傾眠が 2/16 名（12.5%）に認められ、いずれも程度は中等度で、非重篤と判断された（2.7.4.2.1.4 2）休薬・減量の原因となった有害事象）。

「鎮静」に分類される有害事象の発現時期は、投与 1 日目が 11 名、2 日目が 2 名、4 日目が 1 名、22 日目が 1 名、27 日目が 1 名、57 日目が 1 名、148 日目が 1 名であり、多くの被験者でメチロシン投与開始時に発現した。

- ・ [投与 4 日目に発現した有害事象名：鎮静] 当該事象を発現した被験者（被験者識別コード 001004）では、これ以前に「鎮静」に分類される有害事象の報告はなかった。投与 4 日目に規定の増量（500→750 mg/日）がされた当日に鎮静が発現した。[総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-02，表 16.2.7-01]
- ・ [投与 22 日目に発現した有害事象名：傾眠] 当該事象は、投与 1 日目に 1 件目の傾眠を発現した被験者（被験者識別コード 005001）で、治験薬の休薬後、投与再開した当日に発現した 2 件目の傾眠であった。[総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-02，表 16.2.7-01]
- ・ [投与 27 日目に発現した有害事象名：鎮静] 当該事象は、投与 1 日目に 1 件目の鎮静を発現した被験者（被験者識別コード 001001）で、1 件目の鎮静の継続中に認められ

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

た高度の鎮静（鎮静の悪化）であった。この 2 件目の鎮静は重篤と判断され、治験薬の投与が中止された。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01〕

- ・ [投与 57 日目に発現した有害事象名：傾眠] 当該事象を発現した被験者（被験者識別コード 005002）では、これ以前に「鎮静」に分類される有害事象の報告はなかった。また、投与 26 日目に治験薬が増量（250→500 mg/日）されて以降、投与 57 日目に傾眠が発現するまでに治験薬の用量変更はなかった。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-02, 表 16.2.7-01〕
- ・ [投与 148 日目に発現した有害事象名：傾眠] 当該事象は、投与 1 日目に 1 件目の傾眠を発現した被験者（被験者識別コード 006003）で、1 件目の傾眠の継続中に発現した 2 件目の傾眠であった。1 件目の傾眠は副作用と判断されていたが、2 件目の傾眠については治験薬との因果関係が否定された。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01〕

「鎮静」に分類される有害事象に対する治験薬以外の処置は、傾眠 1 件（被験者識別コード 003001）に対して併用薬（ワントラム）の投与中止、治験薬との因果関係が否定された傾眠 1 件（被験者識別コード 006003）に対して併用薬（リリカ）の減量であった。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-06, 表 16.2.7-01〕

「鎮静」に分類される有害事象の転帰（12 カ月データカットオフ時）は、回復が 7 名、軽快が 3 名、未回復が 4 名（ただし、被験者識別コード 006001 は傾眠の転帰確認日の 22 日後に心不全により死亡〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01〕）、不明（追跡不能）が 1 名（被験者識別コード 009002 は傾眠の転帰確認日の 19 日後に脊椎転移により死亡〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01〕）であった。なお、発現した 2 件のうち 2 件目が回復、1 件目が未回復の被験者 1 名（被験者識別コード 006003）は「未回復」に含めた。転帰が回復であった 7 名（9 件）での「鎮静」に分類される有害事象の持続期間（発現日から回復日までの期間）は、2 名が 1 週間以内であり〔2 及び 5 日間（各 1 件）が 1 名、4 日間が 1 名〕、残り 5 名は 1～5 カ月間であった〔30 日間が 1 名、42 日間（2 件；1 件は、もう 1 件の持続期間中に発現し、同日に回復）が 1 名、58 日間が 1 名、73 日間が 1 名、145 日間が 1 名〕。

「鎮静」に分類される有害事象を発現した被験者 15 名（被験者識別コード 001001, 001004, 001005, 001006, 003001, 004001, 005001, 005002, 006001, 006002, 006003, 007001, 009001, 009002 及び 011002）の個々の被験者の安全性の要約を〔2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約（1）～（6）、（8）～（16）〕に示した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.2-9 「鎮静」に分類される有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード	有害事象名 ^a	発現日 ^b	程度／重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置の有無	副作用 ^c	転帰／持続期間 ^d
001001	鎮静	投与 1 日目	中等度／非重篤	その他（規定の増量せず）	無	○	回復／42 日間
	鎮静	投与 27 日目	高度／重篤	中止	無	○	回復／16 日間
001004 ^e	鎮静	投与 4 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／30 日間
001005	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／58 日間
001006 ^e	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／73 日間
003001	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	有	○	未回復
004001	傾眠	投与 2 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／4 日間
005001	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／5 日間
	傾眠	投与 22 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／2 日間
005002	傾眠	投与 57 日目	中等度／非重篤	休薬	無	○	軽快／61 日間
006001	傾眠	投与 2 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	未回復
006002	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	未回復
006003	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	未回復
	傾眠	投与 148 日目	軽度／非重篤	不変	有	—	回復／27 日間
007001	傾眠	投与 1 日目	中等度／非重篤	減量	無	○	軽快／369 日間
009001	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	軽快／371 日間
009002	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	不明
011002	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／145 日間

a 有害事象名：MedDRA PT（MedDRA ver 20.0J）。

b 初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数。

c 副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

d 持続期間：発現日から回復日又は軽快日までの期間。

e 被験者識別コード 001004 及び 001006 は手術例。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01 改変]

表 2.7.4.2-10 「鎮静」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
鎮静	15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)	15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)
軽度	12 (75.0)	10 (76.9)	2 (66.7)	12 (75.0)	10 (76.9)	2 (66.7)
中等度	2 (12.5)	2 (15.4)		2 (12.5)	2 (15.4)	
高度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
鎮静	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
高度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
傾眠	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)
軽度	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)
中等度	2 (12.5)	2 (15.4)		2 (12.5)	2 (15.4)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象、副作用が複数回発現している被験者は、最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-18]

(2) 投与中止時の睡眠障害

ONO-5371-02 試験の睡眠障害に関する有害事象の一覧を表 2.7.4.2-11 に、睡眠障害に関する有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示した。

「投与中止時の睡眠障害」に分類される有害事象は認められなかった。睡眠障害に関する有害事象は 4/16 名（25.0%）に認められ、このうち慢性例は 1/13 名（7.7%）、手術例は 3/3 名（100.0%）であった。副作用は 1/16 名（6.3%）〔手術例 1/3 名（33.3%）〕に認められた。

慢性例 1 名及び手術例 3 名に認められた睡眠障害に関する有害事象は、いずれも不眠症であり、5 件認められ、いずれも程度は軽度で、非重篤と判断された。

慢性例 1 名（被験者識別コード 006002）では、不眠症は投与 348 日目に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし（咳嗽による不眠）」と判断され、ゾルピデム酒石酸塩の投与により回復した。治験薬の投与は「不変」であった。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-06, 表 16.2.7-01〕

手術例 3 名のうち、1 名（被験者識別コード 001004）では、不眠症は投与 32 日目（手術当日）に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、処置なしで発現日の翌日に回復した。同様に、もう 1 名（被験者識別コード 004002）では、不眠症は投与 46 日目（手術 2 日後）に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、処置（発現日当日のみ、ゾルピデム酒石酸塩 OD 錠を単回経口投与）により、発現日の翌日に回復した。また、残りの 1 名（被験者識別コード 001006）では、不眠症は投与 85 日目（手術翌日）に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰は軽快であった（転帰確認日：発現日の 33 日後）。ただし、当該被験者は投与 67 日目にすでに不眠症を発現しており、治験薬投与中に発現した本不眠症は、同日に発現した不安（いずれも軽度で非重篤）とともに、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された。治験薬投与中に発現した不眠症の転帰は、同日に発現した不安の転帰とともに、手術後に発現した不眠症の転帰と同日に確認され、いずれも軽快であった。当該被験者の不眠症及び不安に対しては、手術前の治験薬の投与は「不変」とされ、治験薬以外の処置（エチゾラム、プロチゾラム、ベルソムラ及びグランダキシンの経口投与）が手術当日を除いて行われた。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-06, 表 16.2.5-01, 表 16.2.6-07, 表 16.2.7-01〕

以上、睡眠障害に関する有害事象は 4 名（慢性例 1 名及び手術例 3 名）に認められたが、このうち慢性例 1 名は、治験薬投与継続中に発現した咳嗽による不眠症であり、手術例 3 名では、手術のための治験薬投与終了（中止）後に不眠症が認められたものの、3 名とも手術によるストレスや環境変化との関連が考えられたことから、いずれの被験者でも治験薬投与中止に起因する睡眠障害は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

睡眠障害に関する有害事象を発現した被験者 4 名（被験者識別コード 001004, 001006 , 004002 及び 006002）の個々の被験者の安全性の要約を [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約 (2) , (4) , (7) , (11)] に示した.

表 2.7.4.2-11 「投与中止時の睡眠障害」に分類される有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード	有害事象名 ^a	発現日 ^b	程度／重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置の有無	副作用 ^c	転帰／持続期間 ^d
001004 ^e	不眠症	投与 32 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	無	—	回復／2 日間
001006 ^e	不眠症	投与 67 日目	軽度／非重篤	不変	有	○	軽快／52 日間
	不眠症	投与 85 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	有	—	軽快／34 日間
004002 ^e	不眠症	投与 46 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	有	—	回復／2 日間
006002	不眠症	投与 348 日目	軽度／非重篤	不変	有	—	回復／23 日間

a 有害事象名：MedDRA PT（MedDRA ver 20.0J）.

b 初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数.

c 副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連ないともいえない」と判定された有害事象, 若しくは因果関係が不明な有害事象とした.

d 持続期間：発現日から回復日又は軽快日までの期間.

e 被験者識別コード 001004, 001006 及び 004002 は手術例.

「投与中止時の睡眠障害」カテゴリーとして, 治験中に発現した睡眠障害に関する有害事象をすべて抽出した.

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01 改変]

表 2.7.4.2-12 「投与中止時の睡眠障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別，PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
投与中止時の睡眠障害	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
軽度	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
不眠症	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。
同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。
「投与中止時の睡眠障害」カテゴリーとして，治験中に発現した睡眠障害に関する有害事象をすべて抽出した。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-19]

(3) 錐体外路障害

ONO-5371-02 試験の「錐体外路障害」に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.2-13 に、「錐体外路障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に示した。

「錐体外路障害」に分類される有害事象及び副作用はいずれも、1/16 名（6.3%）に認められ、この 1 名は慢性例 [1/13 名（7.7%）] であった。

「錐体外路障害」に分類される有害事象の内訳は、運動緩慢、動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）であり、いずれも副作用であった。

「錐体外路障害」に分類される有害事象はいずれも、程度が軽度で、非重篤と判断されたが、休薬・減量の原因となった有害事象であった（2.7.4.2.1.4 2）休薬・減量の原因となった有害事象）。

これらの有害事象は同一被験者（被験者識別コード 003001）に認められ、投与 279 日目に発現し、治験薬の減量（2500→2000 mg/日）により、他の処置を行うことなく回復した。治験薬との因果関係はいずれも「明らかに関連あり」と判断された。有害事象の持続期間（発現日から回復日までの期間）は、運動緩慢及び動作時振戦が 36 日間、表情減少が 59 日間であった。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-02、表 16.2.7-01〕

「錐体外路障害」に分類される有害事象を発現した被験者 1 名（被験者識別コード 003001）の個々の被験者の安全性の要約を〔2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約（5）〕に示した。

表 2.7.4.2-13 「錐体外路障害」に分類される有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード	有害事象名 ^a	発現日 ^b	程度／重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置の有無	副作用 ^c	転帰／持続期間 ^d
003001	運動緩慢	投与 279 日目	軽度／非重篤	減量	無	○	回復／36 日間
	動作時振戦	投与 279 日目	軽度／非重篤	減量	無	○	回復／36 日間
	表情減少	投与 279 日目	軽度／非重篤	減量	無	○	回復／59 日間

a 有害事象名：MedDRA PT（MedDRA ver 20.0J）。

b 初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数。

c 副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

d 持続期間：発現日から回復日までの期間。

出典〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01 改変〕

表 2.7.4.2-14 「錐体外路障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
錐体外路障害	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
運動緩慢	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
動作時振戦	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-20]

(4) 不安及び精神障害

ONO-5371-02 試験の「不安及び精神障害」に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.2-15 に、「不安及び精神障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した。

「不安及び精神障害」に分類される有害事象は 6/16 名（37.5%）に認められ、このうち慢性例は 3/13 名（23.1%），手術例は 3/3 名（100.0%）であった。副作用は 2/16 名（12.5%）に認められ、このうち慢性例は 1/13 名（7.7%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった。

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の内訳は、不眠症が 4/16 名（25.0%），不安，譫妄，うつ病及び落ち着きのなさが各 1/16 名（6.3%）であった。これらのうち副作用は、不安，うつ病及び不眠症の各 1/16 名（6.3%）であった。「不安及び精神障害」に分類される有害事象のうち、不眠症 2 件及び不安 1 件は同一被験者（被験者識別コード 001006）に発現し、不眠症 1 件及び譫妄 1 件は別の同一被験者（被験者識別コード 001004）に発現した。

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の程度は、落ち着きのなさが中等度、その他はいずれも軽度であり、重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった。休薬・減量の原因となった有害事象は、うつ病が 1/16 名（6.3%）に認められた（2.7.4.2.1.4 2）休薬・減量の原因となった有害事象）。

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の発現時期は、投与 85 日目が 2 名、投与 32, 33, 46, 67, 345 及び 348 日目が各 1 名であった。このうち、副作用の発現時期は、1 名（被験者識別コード 001006）が投与 67 日目（不安及び不眠症），もう 1 名（被験者識別コード 005002）が投与 85 日目（うつ病）であった。なお、手術例で発現した治験薬との因果関係が否定された事象の発現時期はいずれも、治験薬の投与終了後（手術当日～手術 2 日後）であった。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-07, 表 16.2.7-01〕

「不安及び精神障害」に分類される有害事象に対する治験薬以外の処置は、不眠症 2 件及び不安 1 件を発現した 1 名（被験者識別コード 001006）では、1 件目の不眠症（副作用）に対してプロチゾラム，プロチゾラム OD 錠，ベルソムラ及びベルソムラ錠が、不安（副作用）に対してエチゾラム，エチゾラム錠及びグランダキシム錠が、2 件目の治験薬との因果関係が否定された不眠症に対してプロチゾラム及びベルソムラが投与された。投与 46 日目（手術 2 日後）に治験薬との因果関係が否定された不眠症 1 件を発現した 1 名（被験者識別コード 004002）では、不眠症に対してゾルピデム酒石酸塩 OD 錠が投与された。落ち着きのなさ 1 件を発現した 1 名（被験者識別コード 005001）では、エチゾラム及び抑肝散エキスが投与され、いずれの薬剤も治験期間後も投与が継続された。投与 348 日目に発現した治験薬との因果関係が否定された不眠症 1 件を発現した 1 名（被験者識別コード 006002）では、

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

不眠症に対してゾルピデム酒石酸塩が投与された。これら 6 件以外の、不眠症 1 件、譫妄 1 件及びうつ病 1 件に対しては治験薬以外の処置は行われなかった。〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.4-06, 表 16.2.4-07, 表 16.2.7-01〕

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の転帰 (12 カ月データカットオフ時) は、いずれも回復又は軽快であった。

「不安及び精神障害」に分類される有害事象を発現した被験者 6 名 (被験者識別コード 001004, 001006, 004002, 005001, 005002 及び 006002) の個々の被験者の安全性の要約を [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約 (2), (4), (7), (8), (9), (11)] に示した。

表 2.7.4.2-15 「不安及び精神障害」に分類される有害事象の一覧 (ONO-5371-02 試験)

被験者識別コード	有害事象名 ^a	発現日 ^b	程度/重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置の有無	副作用 ^c	転帰/持続期間 ^d
001004 ^e	不眠症	投与 32 日目	軽度/非重篤	その他 (投与終了後)	無	—	回復/2 日間
	譫妄	投与 33 日目	軽度/非重篤	その他 (投与終了後)	無	—	回復/7 日間
001006 ^e	不安	投与 67 日目	軽度/非重篤	不変	有	○	軽快/52 日間
	不眠症	投与 67 日目	軽度/非重篤	不変	有	○	軽快/52 日間
	不眠症	投与 85 日目	軽度/非重篤	その他 (投与終了後)	有	—	軽快/34 日間
004002 ^e	不眠症	投与 46 日目	軽度/非重篤	その他 (投与終了後)	有	—	回復/2 日間
005001	落ち着きのなさ	投与 345 日目	中等度/非重篤	不変	有	—	軽快/26 日間
005002	うつ病	投与 85 日目	軽度/非重篤	休薬	無	○	軽快/33 日間
006002	不眠症	投与 348 日目	軽度/非重篤	不変	有	—	回復/23 日間

a 有害事象名: MedDRA PT (MedDRA ver 20.0J)。

b 初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数。

c 副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連ないともいえない」と判定された有害事象, 若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

d 持続期間: 発現日から回復日又は軽快日までの期間。

e 被験者識別コード 001004, 001006 及び 004002 は手術例。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01 改変]

表 2.7.4.2-16 「不安及び精神障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
不安及び精神障害	6 (37.5)	3 (23.1)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
軽度	5 (31.3)	2 (15.4)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)				
不安	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
譫妄	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
うつ病	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象、副作用が複数回発現している被験者は、最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-21]

表 2.7.4.2-16 「不安及び精神障害」に分類される有害事象及び副作用の程度別，PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
不眠症	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
落ち着きのなさ	1 (6.3)	1 (7.7)				
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。
同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-21]

(5) 下痢

ONO-5371-02 試験の「下痢」に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.2-17 に、「下痢」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-18 に示した。

「下痢」に分類される有害事象は 3/16 名（18.8%）に認められ、このうち慢性例は 2/13 名（15.4%）、手術例は 1/3 名（33.3%）であった。副作用は 2/16 名（12.5%）に認められ、このうち慢性例は 1/13 名（7.7%）、手術例は 1/3 名（33.3%）であった。

「下痢」に分類される有害事象の内訳は、下痢が 2/16 名（12.5%）及び軟便が 1/16 名（6.3%）であり、慢性例 1 名の下痢 1 件及び別の慢性例 1 名で発現した 3 件目の軟便 1 件を除き、いずれも副作用と判断された。

「下痢」に分類される有害事象の程度はいずれも軽度であり、重篤な有害事象、投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった。

「下痢」に分類される有害事象の発現時期は、下痢が投与 3 及び 348 日目、軟便が投与 7、34 及び 58 日目であった。

「下痢」に分類される有害事象に対する治験薬以外の処置は、下痢に対して手術例 1 名では併用薬（マグラックス錠）の投与が中止され、慢性例 1 名ではビオフェルミンが投与された。別の慢性例 1 名で発現した 3 件の軟便に対しては、2 及び 3 件目の軟便にミヤ BM 細粒が投与されたが、1 件目の軟便に対しては処置は行われなかった。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-07、表 16.2.7-01〕

「下痢」に分類される有害事象の転帰は、いずれも回復であった。有害事象の持続期間（発現日から回復日までの期間）は、下痢が 1 及び 51 日間、軟便が 2、7 及び 25 日間であった。

「下痢」に分類される有害事象を発現した被験者 3 名（被験者識別コード 001006、005001 及び 009001）の個々の被験者の安全性の要約を〔2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約（4）、（8）、（14）〕に示した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.2-17 「下痢」に分類される有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード	有害事象名 ^a	発現日 ^b	程度／重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置の有無	副作用 ^c	転帰／持続期間 ^d
001006 ^e	下痢	投与 3 日目	軽度／非重篤	不変	有	○	回復／1 日間
005001	下痢	投与 348 日目	軽度／非重篤	不変	有	—	回復／51 日間
009001	軟便	投与 7 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／25 日間
	軟便	投与 34 日目	軽度／非重篤	不変	有	○	回復／7 日間
	軟便	投与 58 日目	軽度／非重篤	不変	有	—	回復／2 日間

a 有害事象名：MedDRA PT（MedDRA ver 20.0J）。

b 初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数。

c 副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

d 持続期間：発現日から回復日までの期間。

e 被験者識別コード 001006 は手術例。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01 改変]

表 2.7.4.2-18 「下痢」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
下痢	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
軽度	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
下痢	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軟便	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-22]

(6) 結晶尿

「結晶尿」に分類される有害事象は認められなかった。〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.3.1-14〕

なお、メチロシンの投与により結晶尿及び尿石症が現れる可能性があることから、ONO-5371-02 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は治験薬投与期間中の水分摂取（目安として 1 日 1 L）を指導すること、また、メチロシンを 1 日 2000 mg を超えて投与する被験者においては、1 日の尿量を 2 L 以上確保するように水分摂取を指導することとした。更に、一般臨床検査の尿検査として、結晶尿（尿沈渣）の検査を実施し、泌尿器系に対する影響について注意深くモニタリングした。その結果、尿沈渣の検査項目のうちメチロシン結晶尿との関連が疑われる検査項目で、慢性例の 1 名（被験者識別コード 009001）に Day 140（1500 mg/日投与時）で不明結晶（定性値）の異常値（+）、並びに Day 196, Day 224, Day 280 及び Day 308（いずれも 1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（+）が検出された。また、別の慢性例の 1 名（被験者識別コード 011002）に Day 196（1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（+）が検出された。有害事象として報告された尿沈渣の異常値はなかった（2.7.4.3 臨床検査値の評価）。

(7) バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）

ONO-5371-02 試験の「バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）」に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.2-19 に、「バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した。

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象は 5/16 名（31.3%）に認められ、このうち慢性例は 3/13 名（23.1%）、手術例は 2/3 名（66.7%）であった。副作用は 3/16 名（18.8%）に認められ、このうち慢性例は 2/13 名（15.4%）、手術例は 1/3 名（33.3%）であった。

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の内訳は、血圧低下、高血圧クリーゼ及び起立性低血圧が各 2/16 名（12.5%）、血圧上昇、徐脈及び発熱が各 1/16 名（6.3%）であった。これらのうち副作用は、血圧低下、徐脈、高血圧クリーゼ、起立性低血圧及び発熱が各 1/16 名（6.3%）であった。「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象が認められた 5 名のうち、3 名では各 1 件の発現であったが〔慢性例 2 名（被験者識別コード 005001 及び被験者識別コード 006002）が起立性低血圧各 1 件、手術例 1 名（被験者識別コード 004002）が高血圧クリーゼ 1 件〕、残り 2 名では、複数件発現した〔慢性例 1 名（被験者識別コード 009001）が血圧低下 5 件及び徐脈 2 件、手術例 1 名（被

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

験者識別コード 001004) が発熱 3 件, 高血圧クリーゼ 2 件, 並びに血圧低下及び血圧上昇, 各 1 件] .

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の程度は, 慢性例 1 名 (被験者識別コード 005001) で発現した中等度の起立性低血圧を除き, いずれも軽度であり, 重篤な有害事象, 投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった.

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の発現時期は, 手術例 2 名では, 投与 28 日目に発現した発熱 (被験者識別コード 001004) を除き, いずれも手術当日 [1 名 (被験者識別コード 001004) が投与 32 日目, もう 1 名 (被験者識別コード 004002) が投与 44 日目] であった. 慢性例 3 名では, 1 名 (被験者識別コード 009001) で血圧低下が投与 8, 34, 36, 63 及び 168 日目, 徐脈が投与 91 及び 287 日目に発現し, 他の 2 名 (被験者識別コード 005001 及び 006002) で起立性低血圧がそれぞれ投与 263 及び 285 日目に発現した.

[総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.6-07, 表 16.2.7-01]

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象に対する治験薬以外の処置は, 併用薬の減量が 2 名に, 治療のための薬剤投与が 2 名に行われた.

- ・ 手術例 1 名 (被験者識別コード 001004) に発現した血圧低下に対して, エフェドリン注射液が投与された. また同被験者に発現した高血圧クリーゼ 2 件及び血圧上昇 1 件に対して, ニカルジピン塩酸塩注射液, オノアクト点滴静注用, ペルジピン注射液及びレギチーン注射液が投与された.
- ・ 手術例 1 名 (被験者識別コード 004002) に発現した高血圧クリーゼに対して, ニカルジピン塩酸塩注射液が投与された.
- ・ 慢性例 1 名 (被験者識別コード 006002) に発現した起立性低血圧に対して, 併用薬 (アムロジピン) が減量された.
- ・ 慢性例 1 名 (被験者識別コード 009001) に発現した 5 件の血圧低下のうち 1 件目の血圧低下に対して, 併用薬 (ドキサゾシンメシル酸塩錠) が減量された.

手術例 1 名 (被験者識別コード 001004) に発現した発熱 3 件, 慢性例 1 名 (被験者識別コード 005001) に発現した起立性低血圧, 並びに別の慢性例 1 名 (被験者識別コード 009001) に発現した 2~5 件目の血圧低下及び徐脈 2 件に対しては治験薬以外の処置は行われなかった. [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.4-06, 表 16.2.7-01]

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の転帰は, いずれも回復であった. これらの有害事象の持続期間 (発現日から回復日までの期間) は, 発熱 3 件が 1, 3 及び 6 日間, 徐脈 2 件が 2 及び 29 日間, 起立性低血圧 2 件が 21 及び 23 日間で, その他はいずれも 1 又は 2 日間であった.

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象を発現した被験者 5 名（被験者識別コード 001004, 004002, 005001, 006002 及び 009001）の個々の被験者の安全性の要約を [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約 (2), (7), (8), (11), (14)] に示した。

表 2.7.4.2-19 「バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）」に分類される有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード	有害事象名 ^a	発現日 ^b	程度／重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置の有無	副作用 ^c	転帰／持続期間 ^d
001004 ^e	血圧上昇	投与 32 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	有	—	回復／1 日間
	血圧低下	投与 32 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	有	—	回復／1 日間
	高血圧 クリーゼ	投与 32 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	有	○	回復／1 日間
	高血圧 クリーゼ	投与 32 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	有	—	回復／1 日間
	発熱	投与 28 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／3 日間
	発熱	投与 32 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	無	○	回復／1 日間
	発熱	投与 32 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	無	—	回復／6 日間
004002 ^e	高血圧 クリーゼ	投与 44 日目	軽度／非重篤	その他 (投与終了後)	有	—	回復／1 日間
005001	起立性 低血圧	投与 263 日目	中等度／非重篤	不変	無	—	回復／23 日間
006002	起立性 低血圧	投与 285 日目	軽度／非重篤	不変	有	○	回復／21 日間
009001	血圧低下	投与 8 日目	軽度／非重篤	不変	有	○	回復／1 日間
	血圧低下	投与 34 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／2 日間
	血圧低下	投与 36 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／1 日間
	血圧低下	投与 63 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／1 日間
	血圧低下	投与 168 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／1 日間
	徐脈	投与 91 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／2 日間
	徐脈	投与 287 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／29 日間

a 有害事象名：MedDRA PT (MedDRA ver 20.0J)。

b 初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数。

c 副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

d 持続期間：発現日から回復日までの期間。

e 被験者識別コード 001004 及び 004002 は手術例。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01 改変]

表 2.7.4.2-20 「バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度
（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）	5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)
軽度	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)				
血圧低下	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)	1 (7.7)	
血圧上昇	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
徐脈	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象、副作用が複数回発現している被験者は、最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.3.1-24]

表 2.7.4.2-20 「バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度
（ONO-5371-02 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13	3	16	13
軽度		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)
高血圧クリーゼ		2 (12.5)		2 (66.7)	1 (6.3)	1 (33.3)
軽度		2 (12.5)		2 (66.7)	1 (6.3)	1 (33.3)
起立性低血圧		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)
軽度		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)
中等度		1 (6.3)	1 (7.7)			
発熱		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)	1 (33.3)
軽度		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)	1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象、副作用が複数回発現している被験者は、最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.3.1-24]

(8) 心電図に関連する事象

ONO-5371-02 試験の「心電図に関連する事象」に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.2-21 に、「心電図に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した。

「心電図に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用はいずれも、1/16 名（6.3%）に認められ、この 1 名は慢性例 [1/13 名（7.7%）] であった。

「心電図に関連する事象」に分類される有害事象の内訳は、徐脈が 1/16 名（6.3%）に 2 件であった。

徐脈の程度はいずれも軽度であり、重篤な有害事象、投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象ではなかった。また、いずれの徐脈も治験薬以外の処置は行われず、転帰は回復であり、持続期間（発現日から回復日までの期間）は 2 及び 29 日間であった。

「心電図に関連する事象」に分類される有害事象を発現した被験者 1 名（被験者識別コード 009001）の個々の被験者の安全性の要約を [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約 (14)] に示した。

表 2.7.4.2-21 「心電図に関連する事象」に分類される有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード	有害事象名 ^a	発現日 ^b	程度／重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置の有無	副作用 ^c	転帰／持続期間 ^d
009001	徐脈	投与 91 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／2 日間
	徐脈	投与 287 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／29 日間

a 有害事象名：MedDRA PT（MedDRA ver 20.0J）。

b 初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数。

c 副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

d 持続期間：発現日から回復日までの期間。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01 改変]

表 2.7.4.2-22 「心電図に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
心電図に関連する事象	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
徐脈	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。
同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-25]

(9) 中枢神経系に関連する事象

ONO-5371-02 試験の「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.2-23 に、「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した。

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用はいずれも、SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に認められた。

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の内訳は，傾眠が 13/16 名（81.3%），浮動性めまい及び鎮静が各 2/16 名（12.5%），運動緩慢，体位性めまい，迷走神経障害，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）であった。迷走神経障害，浮動性めまいのうちの 1 件及び傾眠のうちの 1 件を除き，いずれも副作用と判断された。「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象のうち，傾眠を発現した被験者 13 名と鎮静を発現した被験者 2 名との重複はなかった。また，体位性めまい及び迷走神経障害は同一被験者（被験者識別コード 004002）に発現したが，傾眠又は鎮静を発現した被験者との重複はなかった。運動緩慢，動作時振戦及び表情減少は同一被験者（被験者識別コード 003001）に発現し，当該被験者では傾眠の発現も認められた。浮動性めまいを発現した被験者 2 名（被験者識別コード 005001，006003）では，傾眠の発現も認められた。

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象のうち，傾眠及び鎮静については，2.7.4.2.1.4 3) (1) 鎮静に詳細を記載した。残りの運動緩慢，浮動性めまい，体位性めまい，迷走神経障害，動作時振戦及び表情減少はいずれも，程度が軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象ではなかった。休薬・減量の原因となった有害事象は，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）に認められた（2.7.4.2.1.4 2) 休薬・減量の原因となった有害事象）。

「鎮静」に分類される事象以外の「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の発現時期は，浮動性めまいが投与 6 及び 179 日目，体位性めまいが投与 9 日目，迷走神経障害が投与 44 日目，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少が投与 279 日目であった。これらの有害事象に対する治験薬以外の処置として，慢性例 2 名に発現した浮動性めまいに対し，1 名にはソルデム 3AG 輸液及びビタメジンが投与され，もう 1 名では併用薬（カルデナリン錠）の投与が中止された。これらの有害事象の転帰はいずれも回復であり，有害事象の持続期間（発現日から回復日までの期間）は，運動緩慢及び動作時振戦が 36 日間，浮動性めまいが 1 及び 385 日間，体位性めまいが 37 日間，迷走神経障害が 1 日間，表情減少が 59 日間であった。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-06，表 16.2.4-07，表 16.2.7-01〕

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象を発現した被験者 16 名（被験者識別コード 001001, 001004, 001005, 001006, 003001, 004001, 004002, 005001, 005002, 006001, 006002, 006003, 007001, 009001, 009002 及び 011002）の個々の被験者の安全性の要約を [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約 (1) ~ (16)] に示した。

表 2.7.4.2-23 「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード	有害事象名 ^a	発現日 ^b	程度／重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置の有無	副作用 ^c	転帰／持続期間 ^d
001001	鎮静	投与 1 日目	中等度／非重篤	その他（規定の増量せず）	無	○	回復／42 日間
	鎮静	投与 27 日目	高度／重篤	中止	無	○	回復／16 日間
001004 ^e	鎮静	投与 4 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／30 日間
001005	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／58 日間
001006 ^e	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／73 日間
003001	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	有	○	未回復
	運動緩慢	投与 279 日目	軽度／非重篤	減量	無	○	回復／36 日間
	動作時振戦	投与 279 日目	軽度／非重篤	減量	無	○	回復／36 日間
	表情減少	投与 279 日目	軽度／非重篤	減量	無	○	回復／59 日間
004001	傾眠	投与 2 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／4 日間
004002 ^e	体位性めまい	投与 9 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／37 日間
	迷走神経障害	投与 44 日目	軽度／非重篤	不変	無	—	回復／1 日間
005001	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／5 日間
	傾眠	投与 22 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／2 日間
	浮動性めまい	投与 179 日目	軽度／非重篤	不変	有	—	回復／1 日間
005002	傾眠	投与 57 日目	中等度／非重篤	休薬	無	○	軽快／61 日間
006001	傾眠	投与 2 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	未回復
006002	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	未回復
006003	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	未回復
	浮動性めまい	投与 6 日目	軽度／非重篤	不変	有	○	回復／385 日間
	傾眠	投与 148 日目	軽度／非重篤	不変	有	—	回復／27 日間
007001	傾眠	投与 1 日目	中等度／非重篤	減量	無	○	軽快／369 日間
009001	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	軽快／371 日間
009002	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	不明
011002	傾眠	投与 1 日目	軽度／非重篤	不変	無	○	回復／145 日間

a 有害事象名：MedDRA PT（MedDRA ver 20.0J）。

b 初回治験薬投与日を 1 日目とした事象発現までの日数。

c 副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

d 持続期間：発現日から回復日又は軽快日までの期間。

e 被験者識別コード 001004, 001006 及び 004002 は手術例。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01 改変]

表 2.7.4.2-24 「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
中枢神経系に関連する事象	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
軽度	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
中等度	2 (12.5)	2 (15.4)		2 (12.5)	2 (15.4)	
高度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
運動緩慢	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
浮動性めまい	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
体位性めまい	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-26〕

表 2.7.4.2-24 「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
鎮静	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
高度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
傾眠	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)
軽度	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)
中等度	2 (12.5)	2 (15.4)		2 (12.5)	2 (15.4)	
迷走神経障害	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象、副作用が複数回発現している被験者は、最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.2-24 「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の程度別、PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

カテゴリー PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
動作時振戦	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-26]

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

ONO-5371-02 試験の有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-25 に示した。

SOC 別で発現頻度が最も高かった有害事象は「神経系障害」であり，SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に認められた。SOC 別で 4/16 名（25.0%）以上に認められたその他の有害事象は，「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」，各 8/16 名（50.0%），「胃腸障害」7/16 名（43.8%），「精神障害」6/16 名（37.5%），「感染症および寄生虫症」5/16 名（31.3%），「一般・全身障害および投与部位の状態」，「傷害、中毒および処置合併症」及び「血管障害」，各 4/16 名（25.0%）であった。

SOC 別で発現頻度が最も高かった副作用は「神経系障害」であり，SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に認められた。SOC 別で 4/16 名（25.0%）以上に認められたその他の副作用は，「臨床検査」5/16 名（31.3%）及び「胃腸障害」4/16 名（25.0%）であった。

表 2.7.4.2-25 有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象			副作用			
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	N	16	13	3	16	13	3
神経系障害		16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
臨床検査		8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
胃腸障害		7 (43.8)	5 (38.5)	2 (66.7)	4 (25.0)	3 (23.1)	1 (33.3)
代謝および栄養障害		8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
精神障害		6 (37.5)	3 (23.1)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
感染症および寄生虫症		5 (31.3)	5 (38.5)				
血管障害		4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症		4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)			
心臓障害		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
血液およびリンパ系障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
肝胆道系障害		3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (6.3)	1 (7.7)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (6.3)		1 (33.3)			
皮膚および皮下組織障害		3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0J を用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-2 改変]

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

2.7.4.2.1.6 健康成人又は本申請での適応症以外の疾患の患者を対象とした臨床試験

日本人健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（■-MET-102 試験）、並びに外国人口蓋心臓顔面症候群患者を対象とした海外第 II 相試験（09-MET-101 試験）で認められた有害事象を以下に要約した。なお、医師から報告された有害事象名はそれぞれ MedDRA ver 17.1J, ver 13.0 及び ver 13.1 を用いて読み替えた。

1) 国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）

ONO-5371-01 試験では、日本人健康成人男性を対象に、メチロシンを 250, 500 及び 1000 mg の用量で空腹時に単回経口投与したとき（パート A）、並びに日本人腎機能障害（軽度及び中等度）男性及び腎機能正常男性（eGFR の基準：正常：90 mL/min 以上，軽度：60～89 mL/min，中等度：30～59 mL/min）を対象に、メチロシンを 250 mg の用量で空腹時に単回経口投与したとき（パート B）の安全性を検討した。

パート A では、メチロシン 250, 500 及び 1000 mg が各 6 名、計 18 名に投与された。パート B では、メチロシン 250 mg が軽度腎機能障害男性，中等度腎機能障害男性，腎機能正常男性の各 6 名、計 18 名に投与された。有害事象は、パート A（健康成人男性 18 名）では認められなかった。パート B では、コホート B1（軽度腎機能障害男性）で 1/6 名（16.7%）に 1 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），コホート B3（腎機能正常男性）で 1/6 名（16.7%）に 2 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）認められ、コホート B2（中等度腎機能障害男性 6 名）では認められなかった。副作用は、コホート B3（腎機能正常男性）で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件であり、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された。有害事象の程度はすべて軽度であり、いずれの有害事象も無処置にて消失した。治験期間中に死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった。 [2.7.6.1]

2) 海外第 I 相試験（■-MET-102 試験）

■-MET-102 試験では、外国人健康成人を対象に、プラセボを対照として、メチロシンを 250, 500 及び 1000 mg の用量で空腹時に単回経口投与したとき（パート 1）、500 mg の用量で食後に単回経口投与したとき（パート 2：パート 1 の不完全クロスオーバー）、並びに 1000 mg の用量で 1 日 1 回，空腹時に 4 日間反復経口投与したとき（パート 3）の安全性及

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

び忍容性を検討した。また、メチロシンを 500 mg の用量で単回経口投与したときの食事の影響を検討した。

パート 1 では、メチロシン 250, 500 及び 1000 mg が各 8 名、プラセボが 6 名に投与された。パート 2 では、メチロシン 500 mg が 4 名、プラセボが 1 名に投与された。パート 3 では、メチロシン 1000 mg/日が 8 名（2 名が 1 日間、6 名が 4 日間）、プラセボが 2 名に投与された。有害事象は、プラセボ空腹時単回投与群 1/6 名（16.7%）に 1 件、250 mg 空腹時単回投与群 1/8 名（12.5%）に 4 件、500 mg 空腹時単回投与群 4/8 名（50.0%）に 4 件、1000 mg 空腹時単回投与群 7/8 名（87.5%）に 13 件、500 mg 食後単回投与群 1/4 名（25.0%）に 1 件、1000 mg 反復投与群 5/8 名（62.5%）に 11 件認められ、プラセボ食後単回投与群（1 名）及びプラセボ反復投与群（2 名）では認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、250 mg 空腹時単回投与群 1/8 名（12.5%）、500 mg 空腹時単回投与群 1/8 名（12.5%）、1000 mg 空腹時単回投与群 6/8 名（75.0%）、1000 mg 反復投与群 2/8 名（25.0%）に認められた。発現頻度が高かった有害事象は、接触性皮膚炎 8 件（プラセボ空腹時単回投与群 1 件、500 mg 空腹時単回投与群 2 件、1000 mg 空腹時単回投与群 2 件、500 mg 食後単回投与群 1 件、1000 mg 反復投与群 2 件）及び傾眠 7 件（250 mg 空腹時単回投与群 1 件、1000 mg 空腹時単回投与群 4 件、1000 mg 反復投与群 2 件）であった。有害事象（合計 34 件）の程度は、軽度が 30 件、中等度が 4 件であり、高度の有害事象はなかった。中等度の有害事象の内訳は、傾眠 3 件（250 mg 空腹時単回投与群 1 件、1000 mg 空腹時単回投与群 2 件）及び上気道感染 1 件（1000 mg 反復投与群）であった。治験期間中に死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。 [2.7.6.2]

なお、1000 mg 反復投与群の 2 名がメチロシンの初回投与後に有害事象（いずれも体位性めまい）を発現し、治験担当医師の判断により治験を中止した [総括報告書 5.3.3.1-2 (MET-102 試験) Listing 16.2.7.1]。いずれの事象も、程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、転帰は回復であった。治験中止の原因となった有害事象の一覧を表 2.7.4.7-4 に示した。

3) 海外第Ⅱ相試験 (09-MET-101 試験)

09-MET-101 試験では、外国人口蓋心臓顔面症候群患者を対象に、精神障害の治療に対して、メチロシンを、250 mg/日を開始用量として、治験担当医師が評価した安全性及び忍容性に従って、1 週間につき 250 mg/日ずつ最大 2000 mg/日まで漸増し、用量漸増期 8 週間、用量維持期 3 週間、用量漸減期 2 週間の計 13 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討した。本試験は、登録及び治験デザインの難しさから、2 名を治療期に登録した後に中止された。メチロシン及びプラセボが各 1 名に投与され、いずれの被験者も試験を完了した。メ

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

チロシン投与被験者 1 名の投与期間は 81 日間であり、投与量は 250～1500 mg/日の範囲（維持用量：1250 mg/日）であった。プラセボ投与被験者 1 名の投与期間は 86 日間であった。有害事象は、メチロシン投与被験者及びプラセボ投与被験者のいずれにも認められた。有害事象の程度は、軽度、中等度又は程度不明であり、高度の有害事象は認められなかった。メチロシン投与被験者で認められた中等度の有害事象は、うつ病、易刺激性、起立性低血圧、緊張性頭痛であった〔総括報告書 5.3.5.4-1 (09-MET-101 試験) Listing 16.2.7.1〕。治験期間中に死亡、重篤な有害事象及び治験中止の原因となった有害事象は認められなかった。

[2.7.6.4]

2.7.4.2.1.7 メチロシンの国内外での使用経験に基づく安全性情報

1) 米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）

FDA NDA 資料及び SBA では、Merck Sharp and Dohme Research Laboratories が FDA に提出した臨床試験実施申請資料 2384（IND 2384）下の臨床研究報告（褐色細胞腫以外の疾患の患者を対象とした臨床研究報告を含む）から、メチロシンを投与したときの有害事象情報を抽出し、メチロシンの安全性を評価している。IND 2384 下の臨床研究は、NDA までに IND Progress Report として FDA に報告されており、一部が学術誌に公表されている（詳細は [2.5.1.1 4) 海外における臨床情報] 及び [2.5.1.3.1 米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）] 参照）。

FDA NDA 資料及び SBA で安全性評価に用いられた臨床研究報告〔学術誌に公表された報告、及びそれ以外の報告（以下、IND 2384 下の緊急使用における報告）〕について、FDA SBA の記載内容を中心に以下に要約した。FDA NDA 資料及び SBA に記載されている有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。また、本項では、FDA NDA 資料及び SBA 中の「adverse effect」及び「adverse reaction」を「副作用」と表記した。

(1) 褐色細胞腫患者を対象とした臨床研究報告（公表文献）

メチロシンの安全性評価に用いられた臨床研究報告（公表文献）のうち、褐色細胞腫患者を対象とし、FDA SBA で取り上げられた文献は以下の 8 報であった。

Engelman_1968³⁾ a, b, Pyörälä_1968⁴⁾ a, b, Jones_1968⁵⁾ a, b, Bagnall_1976⁶⁾ a, b, Gitlow_1971⁷⁾ a, Amery_1969⁸⁾ b, Serrano_1971⁹⁾ b, Robinson_1977¹⁰⁾ b

a 副作用が報告された文献

b 有効性の検討に用いられた文献

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

これら 8 報のうち、副作用が報告された 5 報（Engelman_1968³⁾，Pyörälä_1968⁴⁾，Jones_1968⁵⁾，Bagnall_1976⁶⁾，Gitlow_1971⁷⁾）の安全性情報を表 2.7.4.7-5 に要約し，これら文献から抽出した外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧を表 2.7.4.7-6 に示した．また，褐色細胞腫患者を対象とし，FDA SBA で取り上げられた文献 8 報のうち，Gitlow_1971⁷⁾を除く 7 報は，褐色細胞腫患者に対するメチロシンの有効性の検討に用いられた文献であり，個々の文献の要約を「2.7.3.6.2 米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）」に示した．

a) Engelman_1968³⁾ の報告

Engelman_1968³⁾ の報告では，褐色細胞腫，本態性高血圧症，開放隅角緑内障，甲状腺機能亢進症，片頭痛，レイノー現象及びその他の患者の合計 52 名にメチロシンを投与したときの副作用が報告されている．すべての副作用はメチロシンの投与中止の数日以内に回復した可逆的な事象であった．

- ・ 鎮静は，メチロシンを 1000 mg/日以上で投与した患者 46 名のうち 44 名に認められ，数名では 300～600 mg/日でも認められた．多くの場合，鎮静は，メチロシン投与後 24 時間以内に発現し，投与後 2～3 日で最大となり，2000 mg/日を超えて投与した患者を除いて，投与後 1 週間には明らかな症状は認められなかった．
- ・ 不安が 8/52 名（8 名中 4 名が褐色細胞腫患者）に認められ，激越性うつ病が数名（うつ病の既往を有する患者）に認められた．
- ・ リバウンド現象として，メチロシンの投与を中止したときに，ほとんどの患者に不眠症，精神運動亢進，過覚醒及び活力増進が認められた．
- ・ ニューロミオパチーが 5/52 名（筋緊張が 2 名，振戦が数名）に認められた．これらは，“錐体外路症候群”であることが示唆され，メチロシンによるドパミンの生合成阻害によって説明できると考えられた．
- ・ 下痢が 5/52 名に認められ，このうち 3 名が軽度，2 名が高度であった．
- ・ 乳汁漏出症が 1/52 名に認められた．

肝機能検査，腎機能検査及び血液学的検査ではメチロシンと関連がある変動は認められず，結晶尿もなかった．なお，これらの検査は，概ね週 1 回以上実施された．

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

b) その他の医師の報告

Amery_1969⁸⁾, Serrano_1971⁹⁾, Robinson_1977¹⁰⁾ の 3 報では副作用が報告されなかった。
[2.7.3.6.2 米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]

Pyörälä_1968⁴⁾ の報告では、褐色細胞腫患者 5 名にメチロシンを投与したとき、傾眠が 1 名に認められた。

Jones_1968⁵⁾ の報告では、褐色細胞腫患者 3 名にメチロシンを投与したとき、傾眠が 3 名、振戦が 1 名に認められた。振戦とメチロシンとの因果関係は不明確であった。

Bagnall_1976⁶⁾ の報告では、褐色細胞腫患者 1 名に、メチロシンを 1000 mg/日で投与したときに傾眠が認められ、2000 mg/日で投与したときに流涎過多、感情不安定及びパーキンソニズムが認められた。これらの事象はメチロシンを減量することで消失した。

また、Gitlow_1971⁷⁾ の報告では、褐色細胞腫の慢性的治療におけるメチロシン投与について、メチロシンは少ない 1 日投与量でもパーキンソニズムに顕著に類似した臨床症候群を引き起こす可能性があること、これらの臨床症状はジフェンヒドラミンにより一部軽減する可能性があることが記載されている。本文献中には投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないものの、著者らによる IND Progress Report では、メチロシンを 2500 mg (1 日投与量であるかは未記載) で投与した患者 1 名及び 500 mg (1 日投与量であるかは未記載) で投与した患者 1 名の計 2 名にパーキンソニズムが認められ、いずれの患者でもメチロシンを減量することで忍容性が示されたと報告されている。

これらのすべての医師は、安全性評価のための臨床検査を実施しているが、メチロシンと関連がある臨床検査値異常は認められなかった。

(2) 結晶尿

メチロシンを投与したイヌでは、わずか 50 mg/kg/日の用量で結晶尿が認められたが、学術誌に公表されている臨床研究報告では、具体的に結晶尿の検査を実施した報告医師からも、4000 mg/日 (50 mg/kg/日超) までの用量で結晶尿は報告されなかった。メチロシンに起因する可能性のある結晶尿の報告はまれであった。Engelman_1968³⁾ の報告では、2000 mg/日を超えて投与する患者には、尿量を 2 L/日以上に維持できるよう水分摂取を喚起することが推奨された。

(3) 感情障害／神経障害患者を対象とした臨床研究報告 (公表文献)

FDA NDA 資料では、向精神薬が生体アミン代謝に影響を及ぼすことから感情障害患者を対象とした生体アミン代謝の研究が盛んに行われてきたこと、褐色細胞腫患者でメチロシン

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

の投与初期に鎮静がよく認められること、メチロシン投与中にうつ病が数名に認められ、これらの患者ではうつ病の既往を有する傾向があったこと、メチロシンの投与中止時に一過性の軽躁様反応がよく認められたことが記載されている。合計 48 名の感情障害／神経障害患者を対象とした臨床研究報告（公表文献）のうち、FDA SBA では以下の 4 報から報告された副作用が取り上げられている。

Charalampous_1967¹¹⁾ , Brodie_1971¹²⁾ , Chase_1970¹³⁾ , Walinder_1973¹⁴⁾

これら 4 報の安全性情報を表 2.7.4.7-7 に要約した。

Charalampous_1967¹¹⁾ の報告では、統合失調症患者 15 名、神経症患者 2 名、健康成人男性 1 名の計 18 名にメチロシンを投与したとき、鎮静が 15 名に認められた。

Brodie_1971¹²⁾ の報告では、躁うつ病患者 7 名、精神病性うつ病患者 3 名の計 10 名にメチロシンを投与したとき、鎮静が 9 名、血圧低下が 3 名、うつ病の増悪が 3 名（いずれも精神病性うつ病患者）、流涎過多が 1 名に認められた。

Chase_1970¹³⁾ の報告では、ジストニア患者 1 名にメチロシンを投与したとき、運動低下、振戦及び四肢不快感が認められた。

Walinder_1973¹⁴⁾ の報告では、恐怖症及び不安の患者 1 名にメチロシンをハロペリドールと併用投与したとき、ハロペリドールの錐体外路障害の増強が認められた。

(4) IND 2384 下の緊急使用における報告

IND 2384 下の緊急使用において、褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫、胆汁うっ滞、傍神経節腫、悪性黒色腫、カルチノイド症候群及び悪性非クロム親和性傍神経細胞腫の患者を含む合計 82 名にメチロシンを投与したときの副作用が、IND Progress Report として FDA に報告されている。FDA NDA 資料では、これらの副作用の大部分は、学術誌に公表された臨床研究（公表文献）で報告された事象であったと記載されている（学術誌に公表された臨床研究報告については、2.7.4.2.1.7 1) (1) 褐色細胞腫患者を対象とした臨床研究報告（公表文献）及び (3) 感情障害／神経障害患者を対象とした臨床研究報告（公表文献）参照）。IND 2384 下の緊急使用において報告された安全性情報のうち、公表文献で報告されていない事象又は重要と判断された事象として、FDA NDA 資料で取り上げられているものを表 2.7.4.2-26 に要約した。

咽頭浮腫、好酸球増加症、肝酵素異常及び結晶尿が各 1 名に認められたが、メチロシンとの因果関係は不明確であった。また、神経芽腫患者 1 名でメチロシンの投与中に急性精神病が認められたが、メチロシンを 500 mg/日に減量することで、うつ病及び視力障害が多少残存したもののほぼ回復し、メチロシンを増量すると悪化した。メチロシンの投与を中止することでこれらの症状は完全に消失した。

表 2.7.4.2-26 IND 2384 下の緊急使用において報告された安全性情報 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]

報告医師名 (報告医師所 属の所在国)	安全性情報 ^a (FDA NDA 資料及び SBA 中の安全性に関する記載)
A. Sjoerdsma (米国)	最もよくみられた副作用は鎮静であり、メチロシンを投与した患者の約 80% に認められた。まれに、鼻閉、振戦、よだれ、不安、不眠症が認められた。メチロシンの投与中止後に、数名の患者が不眠症、精神運動亢進及び軽度の多幸症を発現し、睡眠を不要と感じた。当該事象は、鎮静を発現しなかった患者でも発現する可能性がある。うつ病の既往を有する本態性高血圧症患者の数名に激越性うつ病が認められた。鎮静を発現した患者がメチロシンの投与を中止したとき、ほとんどの患者で睡眠障害が認められた。これらの睡眠障害は、不眠症に伴う過覚醒及び活力増進であった。レイノー現象の女性患者 1 名に乳汁漏出症が認められ、メチロシンの投与中止後 10 日に消失した。
T. N. Chase (米国)	患者 1 名に好酸球増加症 (絶対的及び相対的増加) が認められ、メチロシンの投与中止後数週間以内に好酸球数が正常値に回復した。また、別の患者 1 名に肝酵素異常 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素の異常高値) が認められた。その他の臨床検査値は正常であり、症状も認められなかった。メチロシンの投与中止後 4 週間以内に肝機能検査結果は正常値に回復した。
P. Serrano (メキシコ)	患者 1 名に結晶尿が 1 回認められたが、メチロシンの投与を継続しても再発しなかった。
L-M Wolf (フランス)	褐色細胞腫患者 1 名にメチロシンを 500 mg/日 で 2 日間投与したとき、咽頭浮腫が認められた。当該事象と薬剤との因果関係は否定されたが、メチロシンの投与を中止した。
E. D. Bransome (米国)	神経芽腫患者 1 名にうつ病が認められ、幻視及び妄想症を伴う急性精神病に進行した。当該事象 (副作用) は、メチロシンを 500 mg/日 に減量することで、うつ病及び視力障害を多少残してほぼ消失し、短期間に増量すると悪化した。これらの影響は完全に可逆的であり、手術後にメチロシンの投与を中止することで症状が完全に消失した。
N. O. Atuk (米国)	報告医師は、悪性褐色細胞腫により死亡した患者 1 名で、エビデンスはないものの、心内膜下虚血又は梗塞が示唆されたと考えた。

IND = 臨床試験実施申請資料 ; FDA = 米国食品医薬品局 ; NDA = 新薬承認申請 ; SBA = 医薬品承認審査概要

IND 2384 下の緊急使用において報告された安全性情報のうち、公表文献で報告されていない事象又は重要と判断された事象として、FDA NDA 資料で取り上げられているものを示した。

a 有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

出典 [5.4-58 (FDA NDA 資料) Item 2. Section VI. Summary of Studies Conducted Under IND 2384 (Page 128-129) を要約]

IND Progress Report として FDA に報告された死亡例の一覧を表 2.7.4.2-27 に示した。

メチロシン投与中又は投与中止後に死亡した患者は 21 名であった。死因は、疾患進行が 18 名、心停止、大動脈解離及び急性心筋梗塞の疑い [FDA SBA 中の記載 (FDA NDA 資料

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

中の記載：心筋梗塞の疑い）］が各 1 名であり、いずれもメチロシンとの因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-27 IND Progress Report として FDA に報告された死亡例の一覧 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]

報告医師 (報告医師所属の所在国)	患者数	原疾患	死因 ^a
A. K. P. C. Amery (ベルギー)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
N. O. Atuk (米国)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
E. D. Bird (米国)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
J. P. Cappoen (フランス)	1	褐色細胞腫	疾患進行
J. M. Daubresse (ベルギー)	1	褐色細胞腫	心停止
G. Delzant (フランス)	1	褐色細胞腫	大動脈解離
S. E. Gitlow (米国)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
T. J. Hahn (米国)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
N. F. Jones (英国)	2	悪性褐色細胞腫	疾患進行
K. Melmon (米国)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
J. P. Mery (フランス)	1	悪性褐色細胞腫	心筋梗塞の疑い (FDA NDA 資料) 又は 急性心筋梗塞の疑い (FDA SBA) ^b
R. Mornex (フランス)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
J. D. N. Nabarro (英国)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
A. S. Nies (米国)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行
A. Sjoerdsma (米国)	4	悪性褐色細胞腫	疾患進行
J. Solomon (米国)	1	悪性非クロム親和 性傍神経細胞腫	疾患進行
E. B. Waldmann (米国)	1	悪性褐色細胞腫	疾患進行

IND = 臨床試験実施申請資料；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要

a 死因は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

b FDA NDA 資料と SBA で死因の表記が一致しないが、確認できないため両方を記載した。

出典 [5.4-58 (FDA NDA 資料) Item 2. Section VI. Summary of Studies Conducted Under IND 2384 (Page 130) より改変]

(5) 米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA) の安全性のまとめ

褐色細胞腫、本態性高血圧症、開放隅角緑内障、甲状腺機能亢進症、片頭痛、レイノー現象、統合失調症、神経症、ジストニア及び躁うつ病の患者を含む合計 115 名を対象にメチロシンを 1～2 日を超える合理的な期間投与したときの臨床研究報告、並びに褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫、胆汁うっ滞、傍神経節腫、悪性黒色腫、カルチノイド症候群及び悪性非クロム親和性傍神経細胞腫の患者を含む合計 82 名を対象とした IND 2384 下の緊急使用における報告では、メチロシンは良好な忍容性を示した。主な副作用は、鎮静、錐体外路障害、不安及び精神障害などの中枢神経系に関連する事象並びに下痢であった。中枢神経系に関連する事象はメチロシンと明らかに関連しており、これらの症状は用量依存的で可逆的な事象と考えられた。

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

2) 日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献

日本人褐色細胞腫患者でのメチロシンの使用経験が確認された文献は 24 報（対象患者 27 名）であり〔2.5.1.3.2 日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献〕，これらの文献の要約を〔2.7.3.6.3 日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献〕に添付した．このうち，以下の 14 報（症例報告 12 報，学会抄録 2 報）から 14 名の安全性情報が確認された．

症例報告： Ishikawa_1987¹⁵⁾，岡田_1988¹⁶⁾，中神_1989¹⁷⁾，岡田_1990¹⁸⁾，須永_1990¹⁹⁾，Nakagami_1990²⁰⁾，成瀬_1993²¹⁾，森尾_1996²²⁾，Arai_1998²³⁾，山門_2007²⁴⁾，永田_2010²⁵⁾，木村_2016²⁶⁾

学会抄録： 澁川_2005²⁷⁾，余語_2007²⁸⁾

これら 14 報で報告された日本人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧を表 2.7.4.7-8 に示した．文献に記載されている有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え，読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した．

メチロシンの曝露状況

メチロシンの 1 日投与量は，開始用量（10 名：本項目が確認できた患者数，以下同様）が 250～1500 mg，維持用量（9 名）が 500～2000 mg，最大用量（10 名）が 500～2000 mg であった．メチロシンの投与期間（12 名）は 5 日間～5 年間以上，1 年以上投与した患者は 12 名中 6 名であった．

人口統計学的特性

日本人褐色細胞腫患者 14 名は，いずれも悪性例であった〔2.7.3.6.3 日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献〕．性別（14 名：本項目が確認できた患者数，以下同様）は，男性 7 名，女性 7 名であった．年齢（14 名）は，31～77 歳であり，いずれも成人患者であった．65 歳以上は，14 名中 1 名であった．体重（11 名）は，35～58 kg であった．

有害事象

メチロシンとの関連が疑われる有害事象は，14 名中 10 名に報告され，その内訳は，傾眠 2 名，無感情，感情不安定，無力症，狭心症，浮動性めまい，筋肉痛，横紋筋融解症，胸痛，動悸，疲労，回転性めまい，悪心，嘔吐，脱毛症，骨髓機能不全，下痢及び錐体外路障害が各 1 名であった．これらのうち，重篤な事象と報告された有害事象はなかった．メチロシンの投与中止の原因となった有害事象は 4 名に報告され，その内訳は，感情不安定が 1 名（須永_1990¹⁹⁾），筋肉痛及び横紋筋融解症が 1 名（森尾_1996²²⁾），胸痛，動悸，疲労及び回転性めまいが 1 名（Arai_1998²³⁾），下痢が 1 名（永田_2010²⁵⁾）であった．メチロシンの休薬の原因となった有害事象は，1 名（成瀬_1993²¹⁾）に報告された，狭心症及び浮動性め

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

まいであった。メチロシンの減量の原因となった有害事象は 2 名に報告され、その内訳は、無感情が 1 名（中神_1989¹⁷⁾）、無力症が 1 名（Nakagami_1990²⁰⁾）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）、海外第 I 相試験（■-MET-102 試験）及び海外第 II 相試験（09-MET-101 試験）では、重篤な有害事象は認められなかった。

国内第 I 相／第 II 相試験（ONO-5371-02 試験）で認められた重篤な有害事象の詳細は [2.7.6.3] 及び [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）12.3.2 項] に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

ONO-5371-02 試験の臨床検査値の要約（定量値）、臨床検査値の要約（定性値）及び臨床検査値異常値の発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-10、表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示した。なお、ONO-5371-02 試験では「血糖値の変化」を有効性の副次評価項目に設定しており、Full Analysis Set（FAS）を対象とした血糖値の変化については、[2.7.3.3.2.2 3) 血糖値] に示した。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の定量値の平均値の推移、尿検査の定性値の分布の推移、並びに臨床検査値異常値の発現頻度の推移に、特筆すべき変化は認められなかった。なお、2.7.4.2.1.4 3) (6) 結晶尿に記載したように、ONO-5371-02 試験では、一般臨床検査の尿検査として、結晶尿（尿沈渣）の検査を実施し、泌尿器系に対する影響について注意深くモニタリングした。尿沈渣の検査項目のうち、メチロシン結晶尿との関連が疑われる検査項目に注目した。その結果、慢性例の 1 名（被験者識別コード 009001）に Day 140（1500 mg/日投与時）で不明結晶（定性値）の異常値（+）、並びに Day 196, Day 224, Day 280 及び Day 308（いずれも 1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（+）が検出された。また、別の慢性例の 1 名（被験者識別コード 011002）に Day 196（1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（+）が検出された。有害事象として報告された尿沈渣の異常値はなかった。

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象は、8/16 名（50.0%；慢性例 6 名、手術例 2 名）に認められた。このうち、留意すべき有害事象の「バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）」（2.7.4.2.1.4 3) (7) バイタルサインに関連する事象（血圧、脈拍数、呼吸数、体温））又は「心電図に関連する事象」（2.7.4.2.1.4 3) (8) 心電図に関連する事象）以外の有害事象として、体重増加及び尿中蛋白陽性が各 2/16 名（12.5%）、血中コレステロール増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖減少、血中トリグリセリド増加、尿中血陽性、血小板数減少及び白血球数減少が各 1/16 名

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

(6.3%) に認められた。このうち副作用は、体重増加が 2/16 名 (12.5%)、血中コレステロール増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加及び尿中蛋白陽性が各 1/16 名 (6.3%) であった。(表 2.7.4.2-2)

「臨床検査」(MedDRA SOC) に分類される有害事象の最も高い程度が軽度であった被験者は 6/16 名 (37.5%)、中等度であった被験者は 2/16 名 (12.5%) であり、高度であった被験者は認められなかった。(表 2.7.4.7-1)

「臨床検査」(MedDRA SOC) に分類される有害事象では、重篤な有害事象、投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった。(表 2.7.4.2-4, 表 2.7.4.2-6, 表 2.7.4.2-8)

「臨床検査」(MedDRA SOC) に分類される有害事象以外では、血液学的検査値異常値を呈した有害事象として、中等度の貧血が 1/16 名 (6.3%; 被験者識別コード 005001) に、血液生化学的検査値異常値を呈した有害事象として、軽度の脂質異常症が 1/16 名 (6.3%; 被験者識別コード 009001) に認められた(表 2.7.4.7-1)。このうち、貧血は、副作用と判断され、重篤であり、休薬・減量の原因となった有害事象であった[総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01]。脂質異常症は、治験薬との因果関係が否定され、非重篤であり、脂質異常症に対する治験薬の投与は「不変」であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン(収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温)

ONO-5371-02 試験のバイタルサインの要約を表 2.7.4.7-13 に示した。なお、ONO-5371-02 試験では「血圧の変化」及び「脈拍数の変化」を有効性の副次評価項目に設定し、FAS を対象として評価した。ONO-5371-02 試験では FAS に採用された被験者は SAF に採用された被験者と一致[総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 11.1 項]しており、[2.7.3.3.2.2 1) 血圧及び 2) 脈拍数]に示したとおり、血圧及び脈拍数の推移に一定の変化は認められなかった。また、呼吸数及び体温は、慢性例及び手術例ともに平均変化量が小さく、特筆すべき変化は認められなかった。

留意すべき有害事象の「バイタルサインに関連する事象(血圧、脈拍数、呼吸数、体温)」に分類される有害事象は、2.7.4.2.1.4 3) (7) バイタルサインに関連する事象(血圧、脈拍数、呼吸数、体温)に記載した。

2.7.4.4.2 心電図

ONO-5371-02 試験の 12 誘導心電図異常所見の発現頻度及び 12 誘導心電図パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.4.7-14 及び表 2.7.4.7-15 に示した。

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

12 誘導心電図異常所見は、ベースラインでは 16 名すべての被験者が「無」と判断され、治験薬投与後も慢性例 1 名（被験者識別コード 009001）の Day 84 及び Day 280 で「有」と判断された以外、すべての評価時点で、評価対象のすべての被験者が「無」と判断された。

12 誘導心電図異常所見の発現頻度は、Day 84 では 1/11 名（9.1%）、Day 280 では 1/7 名（14.3%）であった（表 2.7.4.7-14）。当該被験者では、Day 84（投与 91 日目）の心拍数が 49 bpm（RR 間隔 1207 ms）、Day 280（投与 287 日目）の心拍数が 49 bpm（RR 間隔 1187 ms）であり、いずれも有害事象（症例報告書記載名：徐脈、発現日：それぞれ投与 91 及び 287 日目）として報告された（2.7.4.2.1.4 3）（8）心電図に関連する事象）。当該被験者の QTcF は、ベースラインで 398 ms、Day 84 で 401 ms 及び Day 280 で 415 ms であり、特筆すべき変化は認められなかった。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01, 表 16.2.8-02〕

12 誘導心電図パラメータの推移から、心拍数のわずかな減少（RR 間隔のわずかな延長）が認められた。心拍数の平均値±標準偏差は、ベースライン（16 名）、Day 84（11 名）、Day 168（7 名）及び Day 364（7 名）でそれぞれ 69.5 ± 17.5 bpm, 63.9 ± 20.4 bpm, 60.0 ± 8.0 bpm 及び 59.7 ± 12.4 bpm であり、RR 間隔の平均値±標準偏差は、それぞれ 904.1 ± 200.1 ms, 992.5 ± 209.0 ms, 1006.9 ± 125.7 ms 及び 1037.6 ± 200.5 ms であった。RR 間隔の変化に伴い、QT 間隔にもわずかな延長が認められたが、心拍数で補正した QTcF には特筆すべき変化は認められなかった。QT 間隔の平均値±標準偏差は、ベースライン（16 名）、Day 84（11 名）、Day 168（7 名）及び Day 364（7 名）でそれぞれ 404.6 ± 48.0 ms, 414.1 ± 44.0 ms, 425.4 ± 16.6 ms 及び 424.3 ± 39.3 ms であり、QTcF の平均値±標準偏差はそれぞれ 420.0 ± 32.5 ms, 417.8 ± 34.4 ms, 425.1 ± 15.3 ms 及び 420.6 ± 16.7 ms であった。PR 間隔及び QRS 幅の推移には特筆すべき変化は認められなかった（表 2.7.4.7-15）。

QTcF が 500 ms を超える被験者は、ベースラインでは認められなかった。治験薬投与開始後では、Day 1 投与後に 2/16 名（12.5%）、Day 14 に 1/16 名（6.3%）、Day 112 に 1/9 名（11.1%）、Day 140 に 1/8 名（12.5%）であった。

QTcF が 480 ms 超 500 ms 以下であった被験者は、ベースラインでは 1/16 名（6.3%）であった。治験薬投与開始後では、Day 84 に 1/11 名（9.1%）であった。

QTcF が 450 ms 超 480 ms 以下であった被験者は、ベースラインでは 1/16 名（6.3%）であった。治験薬投与開始後では、Day 1 投与後に 2/16 名（12.5%）、Day 8 に 2/16 名（12.5%）、Day 14 に 2/16 名（12.5%）、Day 28 に 2/14 名（14.3%）、Day 56 に 2/12 名（16.7%）、Day 112 に 1/9 名（11.1%）、Day 140 に 1/8 名（12.5%）、Day 336 に 1/7 名（14.3%）、Day 364 に 1/7 名（14.3%）であった。

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms を超える被験者は、Day 1 投与後に 1/16 名 (6.3%)、Day 112 に 1/9 名 (11.1%) であった。

QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下であった被験者は、Day 1 投与後に 1/16 名 (6.3%)、Day 14 に 2/16 名 (12.5%)、Day 112 に 1/9 名 (11.1%)、Day 140 に 2/8 名 (25.0%)、Day 168 に 2/7 名 (28.6%)、Day 224 に 1/7 名 (14.3%)、Day 280 に 1/7 名 (14.3%) であった。

以上から、治験薬投与期間の長さに伴って QTcF が 450 ms を超える、又はベースラインからの変化量が 30 ms を超える頻度が上昇する徴候は認められなかった。

治験薬投与開始後の評価時点で QTcF が 500 ms を超える、又はベースラインからの変化量が 60 ms を超える被験者は、慢性例 3 名であった。このうち 1 名 (被験者識別コード 005002) は Day 112 に、もう 1 名 (被験者識別コード 006001) は Day 1 投与後に、QTcF が 500 ms を超え、かつベースラインからの変化量が 60 ms を超えた。残り 1 名 (被験者識別コード 007001) は、Day 1 投与後、Day 14 及び Day 140 に QTcF が 500 ms を超え、かつベースラインからの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下であった。3 名とも、いずれの評価時点でも 12 誘導心電図異常所見は「無」と判断され、QTcF に関する有害事象の報告はなかった。また、QTcF の評価時点 (Day 1 投与後、Day 8, 14, 28, 56, 84, 112, 140, 168, 196, 224, 252, 280, 308, 336 及び 364) 以外の時点では、慢性例 1 名 (被験者識別コード 001005) が投与終了後検査 (投与 104 日目、治験薬投与終了後 15 日) に QTcF が 503 ms であった。当該被験者では、いずれの評価時点でも 12 誘導心電図異常所見は「無」と判断され、QTcF に関する有害事象の報告はなかった。これら 4 名以外に、治験薬投与開始後に QTcF が 500 ms を超える、又はベースラインからの変化量が 60 ms を超える被験者はいなかった。[総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.5-01, 表 16.2.7-01, 表 16.2.8-02]

なお、Day 84 及び Day 280 の評価時点で 12 誘導心電図異常所見が「有」であった 1 名 (被験者識別コード 009001) に発現した徐脈は、留意すべき有害事象の「バイタルサインに関連する事象 (血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温)」(2.7.4.2.1.4 3) (7) バイタルサインに関連する事象 (血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温) 及び「心電図に関連する事象」(2.7.4.2.1.4 3) (8) 心電図に関連する事象) に分類される有害事象であった。

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因及び外因性要因

2.7.4.5.1.1 年齡

1) 小児に対する安全性

12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の DEMSER®添付文書には、12 歳以上の小児患者に対して成人患者と同じ用法・用量で使用できること、12 歳未満の小児患者における安全性は確立されていないことが記載されている²⁾。国内外の第 I 相試験（ONO-5371-01 試験、[REDACTED]-MET-102 試験）の結果、日本人と非日本人のメチロシンの薬物動態に大きな差異はないと考えられたことから [2.7.2.3.2.2 日本人と非日本人の薬物動態比較]、ONO-5371-02 試験では、同意取得時の年齢が 12 歳以上の小児患者の組入れを可とした [2.7.6.3]。ONO-5371-02 試験では、小児被験者が [REDACTED] [REDACTED] 組み入れられ、SAF に採用された。当該小児被験者のメチロシンの曝露状況（12 カ月データカットオフ時）は、投与期間が 369 日であり、治療期終了時（投与 84 日目）のメチロシンの 1 日投与量（処方指示量）及び継続投与期終了時（12 カ月データカットオフ時点における継続投与期の最終投与日）のメチロシンの 1 日投与量（処方指示量）はそれぞれ 750 及び 1250 mg であった（表 2.7.4.1-5）。当該小児被験者で発現した有害事象は傾眠であった。傾眠の程度は中等度で、非重篤と判断され、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された。傾眠はメチロシンの投与開始日に発現し、メチロシンは 1 日投与量 250 mg に減量されたが、その後に傾眠が軽快したことからメチロシンは増量された [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約]。傾眠は、SAF における PT 別の発現頻度が最も高かった有害事象 [13/16 名（81.3%）；表 2.7.4.2-2] であった。以上より、被験者数が少ない点で限界があるが、ONO-5371-02 試験では、12 歳以上の小児被験者に対するメチロシンの安全性について、成人被験者から得られた知見へ追加すべき新たな情報は得られなかった。

日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献のうち、安全性情報が確認された 14 報 14 名では、20 歳未満の小児患者の使用経験の報告はなかった。

米国の DEMSER®添付文書²⁾では、12 歳以上の小児患者に対して成人と同じ用法・用量で可以使用することに加え、12 歳未満の小児患者における安全性は確立されていないことが記載されている。

以上，限定的な情報ではあるが，12 歳以上の日本人小児患者に対するメチロシンの安全性について，日本人成人患者と比較して明らかに問題となるような安全性上の懸念はないと考えられた。

2) 高齢者に対する安全性

米国の DEMSER[®]添付文書²⁾では、DEMSER[®]の臨床試験に組み入れた 65 歳以上の被験者数が十分ではなかったため、その反応が非高齢被験者と異なるかを評価できなかったこと、その他に報告されている臨床経験から高齢患者と非高齢患者間の反応の差異は確認されていないことが記載されている。更に、一般的に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行わなければならない、肝機能、腎機能又は心機能の低下の頻度及び合併症又は他の薬物療法の頻度の高さを踏まえ、通常は用量範囲の最低用量から開始することと注意喚起されている。ONO-5371-02 試験では、SAF の被験者 16 名の同意取得時の年齢は、65 歳未満が 9 名（慢性例 8 名、手術例 1 名）、65 歳以上が 7 名（慢性例 5 名、手術例 2 名）であった。メチロシンの曝露状況（最小値～最大値）は、65 歳未満及び 65 歳以上の被験者で、投与期間がそれぞれ 14～371 日及び 27～370 日 [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約]、治療期終了時（慢性例のうち治療期完了例の投与 84 日目、又は手術例の手術 1 日前）の 1 日投与量（処方指示量）がそれぞれ 500～1750 mg（対象者数 8 名）及び 250～1500 mg（対象者数 4 名）、継続投与期終了時（12 カ月データカットオフ時点における継続投与期の最終投与日）の 1 日投与量（処方指示量）がそれぞれ 0～2000 mg（対象者数 7 名）及び 250～2000 mg（対象者数 2 名）であり（表 2.7.4.1-5、[総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-02]）、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者との間で大きな違いはなかった。

ONO-5371-02 試験において、年齢（65 歳未満、65 歳以上）で層別した有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-17 に示した。

65 歳未満の被験者 9 名（慢性例 8 名、手術例 1 名）で 2 名以上に認められた有害事象は、傾眠 9/9 名（100.0%）、嘔吐、ウイルス性上気道感染、体重増加、高尿酸血症及び不眠症、各 2/9 名（22.2%）であった。65 歳未満の被験者で 2 名以上に認められた副作用は、傾眠 9/9 名（100.0%）及び体重増加 2/9 名（22.2%）であった。

65 歳以上の被験者 7 名（慢性例 5 名、手術例 2 名）で 2 名以上に認められた有害事象は、傾眠 4/7 名（57.1%）、肝機能異常、鎮静、不眠症及び高血圧クリーゼ、各 2/7 名（28.6%）であった。65 歳以上の被験者で 2 名以上に認められた副作用は、傾眠 4/7 名（57.1%）及び鎮静 2/7 名（28.6%）であった。

年齢層別のサブグループ間で PT 別の副作用発現被験者数に 2 名以上の違いがみられた事象は、傾眠（65 歳未満 9/9 名、65 歳以上 4/7 名、以下同順）、鎮静（0/9 名、2/7 名）及び体重増加（2/9 名、0/7 名）であった。

傾眠の副作用発現頻度は、65 歳未満の被験者の 9/9 名（100.0%）よりも 65 歳以上の被験者の 4/7 名（57.1%）で低かったが、65 歳未満の被験者で認められなかった鎮静が、65 歳以上の被験者では 2/7 名（28.6%）に認められた。65 歳以上の被験者 7 名のうち、鎮静を発現

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

した 2 名と傾眠を発現した 4 名との重複はなかった。したがって、留意すべき有害事象の「鎮静」に分類される副作用（鎮静及び傾眠）の発現頻度には、65 歳未満（9/9 名）と 65 歳以上（6/7 名）のサブグループ間で大きな違いはなかった。また、「鎮静」に分類される副作用の程度は、鎮静が軽度 1 名（65 歳以上）及び高度 1 名（65 歳以上）、傾眠が軽度 11 名（65 歳未満 7 名、65 歳以上 4 名）及び中等度 2 名（65 歳未満 2 名）であり〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01〕、「鎮静」に分類される副作用の程度分布には、65 歳未満と 65 歳以上のサブグループ間で大きな違いはなかった。

体重増加は、発現した 65 歳未満の被験者 2/9 名（22.2%）のいずれでも副作用と判断されたが、65 歳以上の被験者 7 名では認められなかった。体重増加の程度はいずれも軽度であった〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01〕。

以上より、被験者数が少ない点で限界があるが、ONO-5371-02 試験では、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で、傾眠及び体重増加の副作用発現頻度が低く、鎮静の副作用発現頻度が高かった。ただし、これらの副作用発現頻度の違いについて、「鎮静」に分類される副作用（鎮静及び傾眠）の発現頻度には年齢層別のサブグループ間で大きな違いがなかったこと、及び体重増加の程度はいずれも軽度であったことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献のうち、安全性情報が確認された 14 報 14 名では、65 歳以上の患者の使用経験が 1 報で報告されており（余語₂₀₀₇²⁸⁾）、77 歳女性患者 1 名にメチロシンの副作用として（鎮静作用による）傾眠、及び錐体外路障害が認められたが、コントロール可能であった。

以上、限定的な情報ではあるが、65 歳以上の日本人高齢患者に対するメチロシンの安全性について、65 歳未満の日本人非高齢患者と比較して明らかに問題となるような安全性上の懸念はないと考えられた。

2.7.4.5.1.2 性別

ONO-5371-02 試験では、SAF の被験者 16 名の性別は、男性が 11 名（慢性例 9 名、手術例 2 名）、女性が 5 名（慢性例 4 名、手術例 1 名）であった。メチロシンの曝露状況（最小値～最大値）は、男性及び女性の被験者で、投与期間がそれぞれ 32～371 日及び 14～357 日〔2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約〕、治療期終了時（慢性例のうち治療期完了例の投与 84 日目、又は手術例の手術 1 日前）の 1 日投与量（処方指示量）がそれぞれ 250～1750 mg（対象者数 9 名）及び 500～1000 mg（対象者数 3 名）、継続投与期終了時（12 カ月データカットオフ時点における継続投与期の最終投与日）の 1 日投与量（処方指示量）がそれぞれ 250～2000 mg（対象者数 7 名）及び 0～750 mg（対象者数 2 名）であり（表 2.7.4.1-5、

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.4-02〕)，男性の被験者と女性の被験者の間で大きな違いはなかった。

ONO-5371-02 試験において、性別（男性，女性）で層別した有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-18 及び表 2.7.4.7-19 に示した。

男性の被験者 11 名（慢性例 9 名，手術例 2 名）で 2 名以上に認められた有害事象は，傾眠 10/11 名（90.9%），不眠症 3/11 名（27.3%），下痢，ウイルス性上気道感染，創合併症，血圧低下，体重増加及び起立性低血圧，各 2/11 名（18.2%）であった。男性の被験者で 2 名以上に認められた副作用は，傾眠 10/11 名（90.9%）及び体重増加 2/11 名（18.2%）であった。

女性の被験者 5 名（慢性例 4 名，手術例 1 名）で 2 名以上に認められた有害事象は，傾眠 3/5 名（60.0%）及び嘔吐 2/5 名（40.0%）であった。女性の被験者で 2 名以上に認められた副作用は，傾眠 3/5 名（60.0%）であった。

性別のサブグループ間で PT 別の副作用発現被験者数に 2 名以上の違いがみられた事象は，傾眠（男性 10/11 名，女性 3/5 名，以下同順）及び体重増加（2/11 名，0/5 名）であった。

傾眠の副作用発現頻度は，男性の被験者での 10/11 名（90.9%）よりも女性の被験者での 3/5 名（60.0%）で低かったが，鎮静の副作用発現頻度は，男性の被験者での 1/11 名（9.1%）よりも女性の被験者での 1/5 名（20.0%）で高かった。鎮静を発現した 2 名と傾眠を発現した 13 名との重複はなかった。したがって，留意すべき有害事象の「鎮静」に分類される副作用（鎮静及び傾眠）の発現頻度には，男性（11/11 名）と女性（4/5 名）のサブグループ間で大きな違いはなかった。また，「鎮静」に分類される副作用の程度は，鎮静が軽度 1 名（男性）及び高度 1 名（女性），傾眠が軽度 11 名（男性 9 名，女性 2 名）及び中等度 2 名（男性及び女性，各 1 名）であり〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01〕，「鎮静」に分類される副作用の程度分布には，男性と女性のサブグループ間で大きな違いはなかった。

体重増加は，発現した男性の被験者 2/11 名（18.2%）のいずれでも副作用と判断されたが，女性の被験者 5 名では認められなかった。体重増加の程度はいずれも軽度であった〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01〕。

以上より，被験者数が少ない点で限界があるが，ONO-5371-02 試験では，男性の被験者と比較して女性の被験者で，傾眠及び体重増加の副作用発現頻度が低かった。ただし，これらの副作用発現頻度の違いについて，「鎮静」に分類される副作用（鎮静及び傾眠）の発現頻度には性別のサブグループ間で大きな違いがなかったこと，及び体重増加の程度はいずれも軽度であったことから，臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献のうち、安全性情報が確認された 14 報 14 名では、患者の性別の内訳は、男性 7 名、女性 7 名であった。有害事象は、男性患者では 7 名中 5 名に認められ、無感情、無力症、筋肉痛、横紋筋融解症、悪心、嘔吐、脱毛症、骨髓機能不全及び傾眠が各 1 名であった。女性患者では 7 名中 5 名に認められ、感情不安定、狭心症、浮動性めまい、胸痛、動悸、疲労、回転性めまい、下痢、傾眠及び錐体外路障害が各 1 名であった。報告された有害事象の種類に、性別間で一定の傾向は認められなかった。

以上、限定的な情報ではあるが、性別がメチロシンの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.1.3 腎機能障害

日本人健康成人男性及び腎機能障害男性（軽度及び中等度腎機能障害男性）を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）の結果から、メチロシンを 250 mg の用量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態は軽度の腎機能低下の影響は受けず、中等度の腎機能低下により血中曝露量が増加することが示された [2.7.2.2.2.1 健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）]。更に、日本人の軽度及び中等度腎機能障害男性、並びに対照となる腎機能正常男性を対象に、メチロシンを 250 mg の用量で空腹時単回経口投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった [2.7.6.1]。

ONO-5371-02 試験では、安全性に配慮して、高度及び末期腎不全の腎機能障害を有する患者（観察期の測定値が $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$ ）を除外し、中等度又は軽度の腎機能障害を有する患者の組入れを可とした [2.7.6.3]。また、ONO-5371-01 試験にて中等度の腎機能障害を有する患者では腎機能が正常な患者よりも曝露量が増加する可能性が示されたことから、ONO-5371-02 試験では、中等度腎機能障害被験者に対して、腎機能正常又は軽度腎機能障害の被験者とは別に用量調節基準を設けた [2.7.3.1.2.1 3) 用法・用量]。なお、ONO-5371-02 試験において、高度及び末期腎不全の腎機能障害患者は組み入れておらず、これらの患者に対してメチロシンの投与を開始した経験はない。

ONO-5371-02 試験では、SAF の被験者 16 名の eGFR に基づく腎機能の程度は、腎機能正常 ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min}$) が 5 名（慢性例 4 名、手術例 1 名）、軽度腎機能障害 ($\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min}$, $< 90 \text{ mL/min}$) が 6 名（慢性例 5 名、手術例 1 名）、中等度腎機能障害 ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min}$, $< 60 \text{ mL/min}$) が 5 名（慢性例 4 名、手術例 1 名）であった。メチロシンの曝露状況（最小値～最大値）は、腎機能正常、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害の被験者で、投与期間がそれぞれ 14～371 日、44～370 日及び 27～370 日 [2.7.3.2 2) 個々の被験者の経過の要約]、治療終了時（慢性例のうち治療期完了例の投与 84 日目、又は手術例の手術 1 日前）の 1 日投与量（処方指示量）がそれぞれ 750～1750 mg（対象者数 4 名）、500

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

～1750 mg（対象者数 6 名）及び 250～500 mg（対象者数 2 名），継続投与期終了時（12 カ月データカットオフ時点における継続投与期の最終投与日）の 1 日投与量（処方指示量）がそれぞれ 1250～2000 mg（対象者数 3 名），0～2000 mg（対象者数 5 名）及び 250 mg（対象者数 1 名）であった（表 2.7.4.1-5，〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-02〕）。投与期間は腎機能障害の程度別のサブグループ間で大きな違いはなかったが，治療期終了時及び継続投与期終了時の 1 日投与量はいずれも，中等度腎機能障害被験者で腎機能正常及び軽度腎機能障害の被験者と比較して低かった。

ONO-5371-02 試験において，eGFR に基づき，腎機能正常，軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害で層別した有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-20 及び表 2.7.4.7-21 に示した。

腎機能正常被験者 5 名（慢性例 4 名，手術例 1 名）で 2 名以上に認められた有害事象は，傾眠 5/5 名（100.0%），ウイルス性上気道感染，体重増加及び不眠症，各 2/5 名（40.0%）であった。腎機能正常被験者で 2 名以上に認められた副作用は，傾眠 5/5 名（100.0%）及び体重増加 2/5 名（40.0%）であった。

軽度腎機能障害被験者 6 名（慢性例 5 名，手術例 1 名）で 2 名以上に認められた有害事象は，傾眠 5/6 名（83.3%）及び高尿酸血症 2/6 名（33.3%）であった。軽度腎機能障害被験者で 2 名以上に認められた副作用は，傾眠 5/6 名（83.3%）であった。

中等度腎機能障害被験者 5 名（慢性例 4 名，手術例 1 名）で 2 名以上に認められた有害事象及び副作用はいずれも，傾眠 3/5 名（60.0%）及び鎮静 2/5 名（40.0%）であった。

eGFR に基づく腎機能障害の程度別のサブグループ間で PT 別の副作用発現被験者数に 2 名以上の違いがみられた事象は，傾眠（腎機能正常 5/5 名，軽度腎機能障害 5/6 名，中等度腎機能障害 3/5 名，以下同順），鎮静（0/5 名，0/6 名，2/5 名）及び体重増加（2/5 名，0/6 名，0/5 名）であった。

傾眠の副作用発現頻度は，腎機能正常被験者での 5/5 名（100.0%）及び軽度腎機能障害被験者での 5/6 名（83.3%）よりも中等度腎機能障害被験者での 3/5 名（60.0%）で低かったが，腎機能正常及び軽度腎機能障害被験者で認められなかった鎮静が，中等度腎機能障害被験者では 2/5 名（40.0%）に認められた。中等度腎機能障害被験者 5 名のうち，鎮静を発現した 2 名と傾眠を発現した 3 名との重複はなかった。したがって，留意すべき有害事象の「鎮静」に分類される副作用（鎮静及び傾眠）の発現頻度には，腎機能正常（5/5 名），軽度腎機能障害（5/6 名）及び中等度腎機能障害（5/5 名）のサブグループ間で大きな違いはなかった。また，「鎮静」に分類される副作用の程度は，鎮静が軽度 1 名（中等度腎機能障害）及び高度 1 名（中等度腎機能障害），傾眠が軽度 11 名（腎機能正常 4 名，軽度腎機能障害 4 名，中等度腎機能障害 3 名）及び中等度 2 名（腎機能正常及び軽度腎機能障害，各 1 名）であり

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.4-02, 表 16.2.7-01〕, 「鎮静」に分類される副作用の程度分布には, 腎機能障害の程度別のサブグループ間で大きな違いはなかった。

体重増加は, 発現した腎機能正常被験者 2/5 名 (40.0%) のいずれでも副作用と判断されたが, 軽度腎機能障害被験者 6 名及び中等度腎機能障害被験者 5 名では認められなかった。体重増加の程度はいずれも軽度であった〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01〕。

以上より, 被験者数が少ない点で限界があるが, ONO-5371-02 試験で, 中等度腎機能障害被験者に対して腎機能正常又は軽度腎機能障害の被験者とは別に用量調節基準を設けた結果, 腎機能正常及び軽度腎機能障害の被験者と比較して中等度腎機能障害被験者で, 傾眠の副作用発現頻度が低く, 鎮静の副作用発現頻度が高かった。また, 腎機能正常被験者で発現した体重増加の副作用が, 軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害の被験者では発現しなかった。ただし, これらの副作用発現頻度の違いについて, 「鎮静」に分類される副作用 (鎮静及び傾眠) の発現頻度には腎機能障害の程度別のサブグループ間で大きな違いがなかったこと, 及び体重増加の程度はいずれも軽度であったことから, 臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献のうち, 安全性情報が確認された 14 報 14 名では, 腎機能障害を有する患者の使用経験の報告はなかった。

以上, 限定的な情報ではあるが, 軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対するメチロシンの安全性について, 腎機能障害の程度に応じた用量調節基準を設定することで, 中等度の腎機能障害を有する患者に対するメチロシンの使用において, 腎機能正常の患者と比較して明らかに問題となるような安全性上の懸念はないと考えられた。

2.7.4.5.1.4 慢性的治療／手術前処置

ONO-5371-02 試験では, SAF の被験者 16 名のうち, 慢性例は 13 名, 手術例は 3 名であった。メチロシンの投与期間の平均値〔中央値 (最小値～最大値)〕は, 慢性例では 229.2 [357.0 (14～371)] 日, 手術例では 53.3 [44.0 (32～84)] 日であった。治療期終了時 (慢性例のうち治療期完了例の投与 84 日目, 又は手術例の手術 1 日前) のメチロシンの 1 日投与量 (処方指示量) の平均値〔中央値 (最小値～最大値)〕は, 慢性例 (対象者数 9 名) では 1027.8 [1000.0 (250～1750)] mg, 手術例 (対象者数 3 名) では 1083.3 [1000.0 (500～1750)] mg であった。(表 2.7.4.1-4)

ONO-5371-02 試験の慢性例では, 13 名すべての被験者に, 有害事象及び副作用が認められた (表 2.7.4.2-1)。重篤な有害事象 (死亡の原因となった有害事象を含む) は 6/13 名 (46.2%) に認められた。死亡の原因となった有害事象は, 心不全, 死亡及び脊椎転移の各

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

1/13 名 (7.7%) であり、死亡の原因となっていない重篤な有害事象は、貧血、鎮静、嘔吐及び早期放射線障害の各 1/13 名 (7.7%) であった (表 2.7.4.2-3, 表 2.7.4.2-4) 。 このうち、死亡、貧血、鎮静及び嘔吐は重篤な副作用と判断された。 投与中止の原因となった有害事象は 1/13 名 (7.7%) に認められた鎮静 (重篤な副作用) であった (表 2.7.4.2-6, 表 2.7.4.2-7) 。 休薬・減量の原因となった有害事象は 5/13 名 (38.5%) に認められ、その内訳は、傾眠が 2/13 名 (15.4%) 、貧血、末梢性浮腫、運動緩慢、動作時振戦、表情減少及びうつ病が各 1/13 名 (7.7%) であった (表 2.7.4.2-8) 。 このうち、末梢性浮腫を除き、すべて副作用と判断された。 重篤な有害事象 (死亡の原因となった有害事象を除く) 、投与中止の原因となった有害事象及び休薬・減量の原因となった有害事象の転帰は、12 カ月データカットオフ時点で未回復であった早期放射線障害を除き、いずれも回復又は軽快であり、また、これらの有害事象に対する治験薬以外の処置は、貧血 (処置: 赤血球濃厚液-LR) 、嘔吐 (処置: 生理食塩液) 及び早期放射線障害 (複数の薬剤による処置: 表 2.7.4.2-5 参照) を除き、いずれも行われなかった (表 2.7.4.2-5, 表 2.7.4.2-7, [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01]) 。

ONO-5371-02 試験の手術例では、3 名すべての被験者に有害事象及び副作用が認められたものの、いずれも程度は軽度であり、重篤な有害事象 (死亡の原因となった有害事象を含む) 、投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった。 (表 2.7.4.2-1, 表 2.7.4.2-8, 表 2.7.4.7-1)

以上、限定的な情報ではあるが、慢性例で発現した有害事象の多くが、メチロシンの用量変更 (休薬及び減量) 又はその他の処置により管理可能であった。 また、手術例では重篤な有害事象又はメチロシンの投与中止、休薬及び減量の原因となった有害事象は認められなかった。 したがって、日本人褐色細胞腫患者に対してメチロシンを慢性的治療として投与する場合、及び手術前処置として投与する場合のいずれでも、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.4.5.2 薬物相互作用

メチロシンは、チロシン水酸化酵素阻害剤であり、カテコールアミンの生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素を選択的に阻害し、カテコールアミン生合成を特異的に抑制する作用を有することから [2.6.2.7] , 降圧剤の作用を増強することで血圧低下を起こす可能性、並びにアルコール及び中枢神経系抑制剤の鎮静作用を増強する可能性がある。

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施していない。 FDA NDA 資料及び SBA に含まれた臨床研究報告では、恐怖症及び不安の患者 1 名にメチロシンをハロペリドールと併用投与したとき、ハロペリドールの錐体外路障害の増強が報告されている (Walinder_1973¹⁴⁾) 。 日

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献では、メチロシンの薬物相互作用に関する報告はなかった。

米国の DEMSER®添付文書²⁾では、DEMSER®はアルコール、並びに睡眠薬、鎮静剤及び精神安定剤など他の中枢神経系抑制剤の鎮静作用を増強する可能性があること、フェノチアジン系薬剤又はハロペリドールを服用している患者に DEMSER®を投与する際は、これらの薬剤の錐体外路に対する作用がカテコールアミン合成の阻害によって増強すると予想されるため、注意する必要があることが記載されている。

以上、メチロシンを投与する際は、降圧剤との併用による血圧低下、アルコールや中枢神経系抑制剤との併用による鎮静作用の増強、及びフェノチアジン系抗精神病薬又はハロペリドールとの併用による錐体外路障害の増強に注意する必要がある。

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

これまでに、妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦及び授乳婦に対するメチロシンの安全性は検討していない。メチロシンの乳汁中への移行性についてもデータが得られていない。また、メチロシンの生殖発生毒性試験は実施しておらず、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響は不明である。なお、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験 [2.6.6.3] では、雌雄生殖器にメチロシンに起因すると考えられる病理組織学的変化は認められなかった。米国の DEMSER®添付文書²⁾では、FDA の胎児危険度分類カテゴリーC に該当することが記載されている。

メチロシンの国内外の臨床試験では、安全性の観点から、妊娠中又は授乳中の患者／被験者を対象から除外しており、妊娠の報告もなかった。FDA NDA 資料及び SBA に含まれた臨床研究報告、並びに日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献でも、妊婦及び授乳婦へのメチロシンの投与に関する報告はなかった。

妊婦へのメチロシンの投与経験に関する報告は、症例報告 1 報 (Devoe_1986²⁹⁾) で確認された。文献から確認された妊婦へのメチロシンの投与経験を表 2.7.4.5-1 に要約した。Devoe_1986²⁹⁾ の症例報告では、妊娠 30 週の褐色細胞腫患者 1 名へのメチロシンの投与経験が報告されている。メチロシンの胎児への曝露期間は 15 日間、投与量は 750～3000 mg であり、メチロシンの投与 15 日目 (妊娠 33 週) に胎児の状態が悪化したため、帝王切開により出産となった。新生児は 1450 g の発育遅延児であったが、その後の経過は良好であり、生後 53 日目に退院した。生殖発生毒性に関する考察は記載されていなかった。

Lindsay_2006³⁰⁾ の総説では、Devoe_1986²⁹⁾ の症例報告を引用した上で、メチロシンの妊婦への投与について、妊婦に日常的に使用することを推奨できるだけの十分なデータはないが、妊娠後期に難治性高血圧や不整脈がみられる場合はメチロシンの短期的な緊急使用を検

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

討してもよいと記載されている。Prete_2016³¹⁾ の総説では、Devoe_1986²⁹⁾ の症例報告を引用した上で、メチロシンは身体障害性の副作用を起こす可能性があることから、妊娠中にほとんど使用されないこと、交感神経受容体遮断薬による治療が適さない患者に使用されるであろうこと、メチロシンが胎児に害を及ぼすかについては明らかとなっていないことが記載されている。

表 2.7.4.5-1 文献から確認された妊婦へのメチロシンの投与経験

文献 ^a (実施医療機関の所在国)	年齢/ 対象疾患/ 併用薬	メチロシン 1日投与量 投与期間	胎児への 曝露期間 (曝露時の 妊娠週数)	妊娠転帰, 胎児の状態	その他の 安全性情報
Devoe_1986 ²⁹⁾ (米国)	24歳/ 転移性褐色細胞腫/ プラゾシン 4~20 mg/日, チモロール 20 mg/日	<出産前> 1日投与量: 750 mg → 2000 mg →3000 mg 投与期間: 15日間 [入院5 日目から19日目 (出産日)まで] <出産後> 1日投与量: 不明 投与期間: 約3カ月(出産後 ~出産3カ月後に 実施した転移巣切 除術後まで	15日間 (妊娠30 ~33週)	- 入院19日目(妊娠33週)に、胎動消失、胎児呼吸様運動出現頻度及び羊水量の顕著な低下を認め、一過性徐脈により持続NSTがnon-reactiveと判定されたため、帝王切開により出産。 - 新生児は1450gの発育遅延児。アプガースコア: 1分値3点, 5分値5点。臍帯血ガス分析: 軽度の代謝性アシドーシス。 - その後の経過は良好で、生後53日目に退院。 - 胎盤の病理検査で多数の梗塞を認めたが、腫瘍転移の徴候はなし。	記載なし

a 文献は、「報告医師名(筆頭著者名)_公表年」で表記した。

以上、妊婦及び胎児に対するメチロシンの安全性が確立されていないこと、並びにメチロシンの乳汁中への移行についてデータが得られていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、及び授乳婦に投与する際には注意が必要と考えられた。

2.7.4.5.4 過量投与

これまでにメチロシンの国内外の臨床試験(ONO-5371-01 試験, ONO-5371-02 試験, ■-MET-102 試験及び 09-MET-101 試験)で過量投与は報告されていない。なお, ONO-5371-02 試験の過量投与の定義は 2.7.4.1.1.2 4) 過量投与の定義に示した。メチロシンの国内外の臨床試験(ONO-5371-01 試験, ONO-5371-02 試験, ■-MET-102 試験及び 09-MET-101 試験)で用いられた最大用量は 2500 mg/日(処方指示量)であり, ONO-5371-02 試験の慢性例 1 名(被験者識別コード 003001)が 33 日間, 処方指示のとおり服薬した。当該被験者では,

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

2500 mg/日の投与 34 日目（治験薬投与 279 日目）に運動緩慢，動作時振戦及び表情減少の副作用が発現したため，メチロシンが減量（2500→2000 mg/日）された．いずれの事象も，程度は軽度で，非重篤と判断され，治験薬以外の処置を行うことなく回復した．〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-01，表 16.2.5-02，表 16.2.7-01〕

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた臨床研究報告，並びに日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献では，用いられた最大用量はそれぞれ 4000 mg/日及び 2000 mg/日であった．

米国の DEMSER[®]添付文書²⁾では，過量投与の徴候として，低用量でも一部の患者に認められた中枢神経系への作用があること，2000 mg/日を超える用量では，ある程度の鎮静又は疲労が持続する可能性があること，2000～4000 mg/日の用量では，不安又は激越性うつ病，ニューロミオパチー（手の振戦，胴体の振戦，開口障害を伴う筋緊張を含む），下痢，口内乾燥を伴う唾液欠乏を引き起こすおそれがあること，減量又は投与の中止により，これらの症状が消失することが記載されている．

2.7.4.5.5 薬物乱用

メチロシンの依存性試験は実施していない．メチロシンは中枢神経系を興奮させることによって依存性を形成する中枢神経興奮剤とは逆の作用を有し，メチロシンと同様に中枢組織中のカテコールアミン含量を減少させるレセルピンは依存性を示さない³²⁾ ³³⁾ ことを考慮すると，メチロシンが依存性を形成する可能性は低いと考えられた．また，これまでにメチロシンの投与で薬物乱用は報告されていない．

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討した試験は実施していない．ONO-5371-02 試験では，「投与中止時の睡眠障害」を留意すべき有害事象として取り上げ，安全性評価を行った（2.7.4.2.1.4 3）（2）投与中止時の睡眠障害）．睡眠障害に関する有害事象は 4 名（慢性例 1 名及び手術例 3 名）に認められたが，このうち慢性例 1 名は，治験薬投与継続中に発現した咳嗽による不眠症であり，手術例 3 名では，手術のためのメチロシンの投与終了（中止）後に不眠症が認められたものの，3 名とも手術によるストレスや環境変化との関連が考えられたことから，いずれの被験者でもメチロシンの投与中止に起因する睡眠障害は認められなかった．また，ONO-5371-02 試験では，2 名（いずれも手術例）がメチロシンの投与中止後に副作用を発現した．これらの被験者で発現した治験薬投与中止後の副作用の内訳は，1 名が高血圧クリーゼ及び発熱，もう 1 名がアシドーシス及び低カリウム血症であった．これら

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

の事象はいずれも、程度は軽度で、非重篤と判断され、発現日の当日又は翌日に回復が確認された〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 16.2.7-01〕。

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた臨床研究報告では、投与中止後のリバウンド現象として、睡眠障害による不眠症、過覚醒、活力増進、精神運動亢進の発現が報告されている。日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献では、投与中止後のリバウンド現象の報告はなかった。

米国の DEMSER®添付文書²⁾では、DEMSER®投与中に鎮静が認められる患者の多くで、投与中止後に不眠症、過覚醒、活力増進といった睡眠障害が認められること、投与中に鎮静が認められない患者でも投与中止後に精神運動亢進の症状を訴える可能性があることが記載されている。

以上、日本人褐色細胞腫患者を対象とした臨床試験では、メチロシンの投与中止に起因する睡眠障害や、臨床上問題となるような投与中止後の副作用は認められなかった。しかしながら、海外の使用経験より、メチロシンの投与中止後に睡眠障害が発現する可能性があることから注意が必要と考えられた。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

非臨床試験では、メチロシンの中枢神経系に対する影響が認められた。ネコ、イヌ又はサルを用いた安全性薬理試験〔2.6.2.4.1.1〕では、メチロシンは主に鎮静作用を示し、傾眠、注意力喪失及び歩行失調が認められた。また、ラット又はイヌを用いた反復投与毒性試験〔2.6.6.3〕では、鎮静、振戦及び易刺激性が認められた。

ONO-5371-02 試験では、「中枢神経系に関連する事象」を留意すべき有害事象として取り上げ、安全性評価を行った(2.7.4.2.1.4 3) (9) 中枢神経系に関連する事象)。「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象は SAF 16 名(慢性例 13 名、手術例 3 名)すべての被験者に認められた。「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の内訳は、傾眠が 13/16 名(81.3%)、浮動性めまい及び鎮静が各 2/16 名(12.5%)、運動緩慢、体位性めまい、迷走神経障害、動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名(6.3%)であり、迷走神経障害、浮動性めまいのうちの 1 件及び傾眠のうちの 1 件を除き、いずれも副作用と判断された。慢性例の 1 名に認められた鎮静は、重篤と判断され、程度は高度であった。その他の「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象は、いずれも非重篤と判断され、程度は軽度又は中等度であった。

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた臨床研究報告、並びに日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献では、鎮静及び傾眠、錐体外路障害、並びに不安及び精神障害などが報告されている。また、FDA NDA 資料及び SBA に含まれた臨床研究報告では、投与中止後の

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

リバウンド現象として、睡眠障害による不眠症、過覚醒、活力増進及び精神運動亢進の発現が報告されている。

米国の DEMSER®添付文書²⁾では、DEMSER®を投与する際、患者に自動車の運転又は機械の操作など精神的敏捷性及び運動協調を要する活動への従事に関して警告する必要があることが記載されている。

以上、メチロシン投与時の中枢神経系に関連する事象の発現を踏まえ、自動車運転などの危険を伴う機械操作に対して注意が必要と考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

メチロシンは、褐色細胞腫患者における（1）外科手術前の処置、（2）外科手術が禁忌の場合の患者管理、及び（3）悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を適応として、1979年に米国で承認され、現在、米国のみで販売されている。

本項では、2017年5月9日現在までに確認されたメチロシンの海外市販後安全性情報として、Valeant Pharmaceuticals North America LLC から入手した Periodic Adverse Drug Experience Report（安全性情報収集期間：2006年12月12日～2017年10月3日）の安全性情報、PharmaPendium®より入手した Adverse Event Reporting System（AERS：FDAが収集している市販後調査データベース）の安全性情報、及び20██年██月██日から2018年1月31日までに治験薬副作用・感染症症例報告制度に基づき医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用（海外症例）について検討した。

2.7.4.6.1 Periodic Adverse Drug Experience Report の安全性情報

Periodic Adverse Drug Experience Report（安全性情報収集期間：2006年12月12日～2017年10月3日）の安全性情報の一覧を表 2.7.4.6-1 に示した。報告された有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

メチロシンとの因果関係が不明又は否定できない有害事象は17名に33件報告されており、その内訳は、激越、薬効欠如、適応外使用、会話障害及び治療非順守が各2件、錐体外路障害、筋炎、無力症、高血圧クリーゼ、製品溶解性の異常、品質不良薬剤の投与、一過性脳虚血発作、出血性卒中、筋痙縮、舌痙攣、発語の乏しさ、嚥下障害、口腔咽頭痙攣、不安、怒り、血圧上昇、妄想症、悪心、嘔吐、新生物、過眠症、食欲減退及び入院が各1件であった。

死亡に至った有害事象は報告されていない。重篤な有害事象は、5名に9件報告されており、その内訳は、一過性脳虚血発作、出血性卒中、怒り、血圧上昇、激越、妄想症、新生物、過眠症及び入院が各1件であった。

2.7.4 臨床的安全性 メチロシン

■：褐色細胞腫のため 1982 年からメチロシンを投与されており、メチロシンの投与を中止したときに一過性脳虚血発作及び出血性卒中を発現し、入院に至った。

■：メチロシンを 1000 mg に増量（増量前の投与量は不明）した 2 日後に、怒り、血圧上昇、激越及び妄想症を発現し、入院に至った。

■：メチロシン 250 mg、1 日 4 回の経口投与を開始した。新たに腫瘍（新生物）が発現したため、本剤投与を中止した。

■：褐色細胞腫の合併症・既往歴があった。メチロシンは高血圧に奏効し、心臓保護作用を示したが、1 日 18 時間の睡眠（過眠症）、発話困難及び他者とのコミュニケーション障害（会話障害）並びに食欲喪失（食欲減退）が認められた。

■：メチロシン 250 mg、1 日 2 回の経口投与を開始した。被験者は入院したが、理由は不明であった。手術予定であったと報告された。

表 2.7.4.6-1 Periodic Adverse Drug Experience Report (安全性情報収集期間：2006 年 12 月 12 日～2017 年 10 月 3 日) の安全性情報の一
覧

ID	国	診断 性別 年齢	被疑薬の 投与量	有害事象の 発現年月日	投与期間	有害事象 (重症度)	被疑薬 の処置	転帰	コメント
■	英国	不明 女性 不明	不明	不明	不明	錐体外路障害 (非重篤) 筋炎 (非重篤)	不明	不明	報告者 (薬剤師) は、 DEMSE [®] と錐体外路障害 に因果関係があると感じ るが、筋炎との因果関係は 不明であると報告した。
■	米国	不明 女性 小児	不明	不明	不明	会話障害 (非重篤) 無力症 (非重篤)	不明	不明	—
■	米国	ハンチントン舞踏症 女性 41 歳	1500 mg/日 (500 mg tid)	2011 年 11 月	2011 年 ～ 継続中	激越 (非重篤)	不明	不明	DEMSE [®] の投与量を増量 したときに発現した。
■	米国	パラガングリオーマ 男性 21 歳	500 mg/日 (250 mg bid)	不明	数年前 ～ 継続中	高血圧クリーゼ (非重篤)	不明	不明	DEMSE [®] の投与量を減量 したときに発現した。
■	米国	ディジョージ症候群 男性 11 歳	250 mg	2011 年 2 月	2011 年 8 月 8 日 ～ 継続中	製品溶解性の異常 (非重篤) 品質不良薬剤の投与 (非重篤)	不明	不明	患者は DEMSE [®] のリコ ール後も本剤を投与し続 けていた。
■	独国	褐色細胞腫 男性 不明	不明	2011 年 2 月	2011 年 ～ 継続中	薬効欠如 (非重篤)	不明	不明	—
■	米国	褐色細胞腫 男性 不明	不明	不明	1982 年 ～ 継続中	一過性脳虚血発作 (重篤：入院) 出血性卒中 (重篤：入院)	不明	入院	DEMSE [®] の投与を中止し たときに発現した。

tid = 1 日 3 回投与 ; bid = 1 日 2 回投与

有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替えた。

出典 [5.3.6-1～5.3.6-11 (PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT)]

*なし：「同年」を意味する
*：「前年」を意味する
**：「前々年」を意味する

表 2.7.4.6-1 Periodic Adverse Drug Experience Report (安全性情報収集期間：2006 年 12 月 12 日～2017 年 10 月 3 日) の安全性情報の一
覧 (続き)

ID	国	診断 性別 年齢	被疑薬の 投与量	有害事象の 発現年月日	投与期間	有害事象 (重症度)	被疑薬 の処置	転帰	コメント
██████	不明	ジストニア 女性 6 歳	250 mg	20██ 年 3 月	不明 ～ 20██ 年 3 月	筋痙縮 (非重篤) 舌痙攣 (非重篤) 発語の乏しさ (非重篤) 嚥下障害 (非重篤) 口腔咽頭痙攣 (非重篤) 適応外使用 (非重篤)	不明	不明	ジストニアの治療のため、本剤 を適応外使用し、レセルピンと アルテインを併用していた。 DEMSE [®] の投与を中止した が、その後、これら事象が発現 した。
██████ ██████	米国	染色体欠失 女性 2 歳	1000 mg/日 (250 mg qid)	20██ 年 4 月 24 日	約 12 年間	不安 (非重篤) 薬効欠如 (非重篤)	なし	不明	—
██████ ██████	米国	不明 男性 2 歳	～1000 mg	20██ 年 2 月 10 日	20██ 年 12 月 18 日 ～ 継続中	怒り (重篤：入院) 血圧上昇 (重篤：入院) 激越 (重篤：入院) 妄想症 (重篤：入院)	なし	不明	20██ 年 2 月 8 日に DEMSE [®] を 1000 mg に増量した (増量前の 投与量は不明)。
██████ ██████	米国	不明	不明	不明	不明	悪心 (非重篤) 嘔吐 (非重篤)	不明	不明	—
██████ ██████	米国	不明	不明	不明	不明	適応外使用 (非重篤)	不明	不明	—
██████ ██████	米国	不明 女性 7 歳	1000 mg/日 (250 mg qid)	不明	不明	新生物 (重篤)	不明	不明	Demser との因果関係は評価で きない。
██████ ██████	米国	不明 女性 2 歳	投与量不明, 4 時間ごと	不明	不明	治療非遵守 (非重篤)	不明	不明	Demser との因果関係は評価で きない。
██████ ██████	米国	高血圧 女性 7 歳	不明	不明	不明	過眠症 (重篤：臨床的に重要) 食欲減退 (非重篤) 会話障害 (非重篤)	不明	不明	Demser との因果関係はありと 考えられる。

qid = 1 日 4 回投与

有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替えた。

出典 [5.3.6-1～5.3.6-11 (PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT)]

* なし：「同年」を意味する

* : 「前年」を意味する

表 2.7.4.6-1 Periodic Adverse Drug Experience Report（安全性情報収集期間：2006 年 12 月 12 日～2017 年 10 月 3 日）の安全性情報の一
覧（続き）

ID	国	診断 性別 年齢	被疑薬の 投与量	有害事象の 発現年月日	投与期間	有害事象（重症度）	被疑薬 の処置	転帰	コメント
██████ ██████	米国	不明 男性 71 歳	250 mg bid	不明	不明	入院（重篤：入院）	不明	不明	Demser との因果関係は評価で きない。
██████ ██████	米国	不明	不明	不明	不明	治療非遵守（非重篤）	不明	不明	—

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

2.7.4.6.2 PharmaPendium®より入手した AERS の安全性情報

米国及び欧州の承認医薬品に関するデータベースである PharmaPendium®を用いて、AERS に報告された DEMSER®（“Metyrosine”で検索）の有害事象を調査した（2018 年 2 月 9 日時点）。PharmaPendium®より入手した AERS の安全性情報（2018 年 2 月 9 日時点）の一覧を表 2.7.4.6-2 に示した。報告された有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

メチロシンを被疑薬とする有害事象は 11 名に報告されていた。このうち 3 名では死亡に至った有害事象が報告されている。その詳細を以下に示した。

- ・ 患者 1 名（診断名、性別、年齢は不明）では、死亡に至った有害事象、障害、入院に至った有害事象、生命を脅かす有害事象が報告されている。当該患者で報告された有害事象の内訳は、脱水、壊疽、肝不全、肝腎不全、多臓器機能不全症候群及び腎不全であった。
- ・ 16 歳男性患者 1 名（診断名は不明）では、死亡に至った有害事象、入院に至った有害事象、生命を脅かす有害事象が報告されている。当該患者で報告された有害事象の内訳は、徐脈、状態悪化、意識レベルの低下、頭蓋内出血、頭痛、多汗症、悪性高血圧、散瞳、ショック、頻脈、血圧上昇、心停止、心電図 QRS 群延長、低血圧及び上室性頻脈であった。メチロシン（投与量：2000 mg）の投与開始 4 日目に有害事象が発現し、同日にメチロシンの投与を中止した。第二被疑薬として、メチロシンの投与開始前日に 1 日間投与されたパミドロン酸二ナトリウム（投与量：90 mg）が挙げられている。併用薬はアルフゾシン、アテノロール、ニフェジピン塩酸塩、バソテックであった。
- ・ 52 歳男性患者 1 名（診断名：傍神経節新生物）では、死亡に至った有害事象、入院に至った有害事象として、白血病が報告されている。メチロシンの投与開始約 2 カ月半後に有害事象が発現した。

表 2.7.4.6-2 PharmaPendium®より入手した AERS の安全性情報（2018 年 2 月 9 日時点）の一覧

ID	AERS Report No	国	診断 性別 年齢	被疑薬の 投与量	有害事象の 発現年月日	投与期間	有害事象	被疑薬 の処置	転帰	コメント
AMI 0023316	7272183-X	—	褐色細胞腫 男性 不明	—	—	1982 年 ～ 継続中	一過性脳虚血発作 出血性卒中	—	入院	・ 定期報告 ・ AERS Report No.6918183-8 と同 じ患者である.
	6918183-8	—	褐色細胞腫 男性 不明	—	—	1982 年 1 月 1 日 ～ 継続中	一過性脳虚血発作 出血性卒中	—	入院	・ 緊急報告 ・ AERS Report No.7272183-X と同 じ患者である.
	6165330-4	—	褐色細胞腫 男性 63 歳	250 mg qid	2009 年 4 月 16 日	2009 年 2 月 19 日 ～ 不明	起立血圧 浮動性めまい	中止 (時期不明)	入院	・ 薬剤師からの直接報告 ・ 第二被疑薬としてフェノキシベ ンザミンが挙げられている. 投 与量は 20 mg tid で投与期間は 2009/2/12～不明である.
WAES 99119601	3412752-8	—	—	—	1999 年 10 月 21 日	—	脱水 壊疽 肝不全 肝腎不全 多臓器機能不全症 候群 腎不全	—	死亡 入院 生命を 脅かす	・ 緊急報告 ・ AERS Report No.3411199-8 と同 じ患者である.
	3411199-8	—	—	—	1999 年 10 月 21 日	—	肝不全 腎不全	—	死亡 障害 入院 生命を 脅かす	・ 緊急報告 ・ AERS Report No.3412752-8 と同 じ患者である.

qid = 1 日 4 回投与

有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替えた.

表 2.7.4.6-2 PharmaPendium®より入手した AERS の安全性情報（2018 年 2 月 9 日時点）の一覧（続き 1）

ID	AERS Report No	国	診断 性別 年齢	被疑薬の 投与量	有害事象の 発現年月日	投与期間	有害事象	被疑薬 の処置	転帰	コメント
	3107928-3	—	男性 16 歳	2000 mg	1998 年 2 月 21 日	1998 年 2 月 17 日 ～ 1998 年 2 月 21 日	徐脈 状態悪化 意識レベルの低下 頭蓋内出血 頭痛 多汗症 悪性高血圧 散瞳 ショック 頻脈	中止	死亡 入院 生命を脅 かす	・緊急報告 ・AERS Report No.3062153-X と同じ患者である。 ・第二被疑薬としてパミドロン酸二ナトリウムが挙げられている。投与量は 90 mg であり、投与期間は 1998-02-16～1998-02-16 である。
WAES 98036036	3062153-X	—	男性 16 歳	2000 mg	1998 年 2 月 21 日	1998 年 2 月 17 日 ～ 1998 年 2 月 21 日	血圧上昇 徐脈 心停止 意識レベルの低下 心電図 QRS 群延長 頭蓋内出血 頭痛 多汗症 低血圧 悪性高血圧 散瞳 上室性頻脈	—	死亡 入院 生命を脅 かす	・緊急報告 ・AERS Report No. 3107928-3 と同じ患者である。 ・第二被疑薬としてパミドロン酸二ナトリウムが挙げられている。投与量は 90 mg であり、投与期間は 1998-02-16～1998-02-16 である。 ・併用薬は、アルフゾシン、アテノロール、ニフェジピン塩酸塩、パソテックである。
BL-2015-003209	108725512	—	傍神経節新生物 52 歳 男性	—	2015 年 2 月 14 日	2014 年 12 月 1 日 ～ 不明	白血病	—	死亡 入院	・緊急報告
BL-2015-014045	117399751	—	染色体欠失 女性 25 歳	—	2015 年 4 月 24 日	—	不安 薬効欠如	—	—	・定期報告

表 2.7.4.6-2 PharmaPendium®より入手した AERS の安全性情報（2018 年 2 月 9 日時点）の一覧（続き 2）

ID	AERS Report No	国	診断 性別 年齢	被疑薬 の 投与量	有害事象の 発現年月日	投与期間	有害事象	被疑薬 の処置	転帰	コメント
BL-2016-003742	120895171	—	男性 25 歳	—	2016-02-10	2015-12-18 ～	激越 怒り 血圧上昇 妄想症	—	—	・緊急報告
BL-2016-018386	129798291	—	急性副腎皮質機能不全，副腎摘除，褐色細胞腫 女性	—	2016-07-28	2016-07-28 ～	悪心 嘔吐	—	—	・定期報告
BL-2016-032664	130771611	—	女性	—	—	—	新生物	—	—	・緊急報告
BL-2017-001863	131522992	—	女性	—	—	—	障害者，全身健康状態低下，精神障害，治療非順守	—	—	・緊急報告
BL-2017-019009	136622271	—	高血圧 女性 76 歳	—	—	—	食欲減退，過眠症，会話障害	—	—	・緊急報告

有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性

メチロシン

2.7.4.6.3 治験薬副作用・感染症症例報告制度に基づき報告した重篤な副作用（海外症例）

20 年 月 日から 2018 年 1 月 31 日までに治験薬副作用・感染症症例報告制度に基づき医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用（海外症例）を表 2.7.4.6-3 に示した。上記期間に報告した海外症例数は 4 名（「取下げ報告」は除く）であった。

表 2.7.4.6-3 20 年 月 日から 2018 年 1 月 31 日までに治験薬副作用・感染症症例報告制度に基づき医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用（海外症例）

情報源	報告様式	副作用名 MedDRA PT/LLT ^a (第一次情報源により報告された事象名)	重篤性の基準	因果関係		転帰
				担当医等の判断	企業判断	
海外市販後自発報告等	15 日報告	怒り／激しい怒り (EXTREME RAGE)	入院	未記載	否定できない	不明
海外市販後自発報告等	15 日報告	新生物／固形腫瘍 (NEW TUMORS)	その他の医学的に重要な状態	未記載	否定できない	不明
海外市販後自発報告等	15 日報告	過眠症／睡眠過剰 (SLEEPS 18H PER DAY)	その他の医学的に重要な状態	未記載	否定できない	不明
海外市販後自発報告等	15 日報告	統合失調症／統合失調症増悪 (PATIENT BECOMES AGGRESSIVE AND DEVELOPS HALLUCINATIONS/SCHIZOPHRENIA/PATIENT BECAME INCOHERENT, AGGRESSIVE AND VIOLENT)	その他の医学的に重要な状態	未記載	否定できない	不明

MedDRA = ICH 国際医薬用語集；PT = 基本語；LLT = 下層語

a MedDRA ver 20.1J.

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
全体	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
軽度	8 (50.0)	5 (38.5)	3 (100.0)	11 (68.8)	8 (61.5)	3 (100.0)
中等度	3 (18.8)	3 (23.1)		3 (18.8)	3 (23.1)	
高度	5 (31.3)	5 (38.5)		2 (12.5)	2 (15.4)	
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
貧血	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-3]

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
PT		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
程度		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13	3	16	13	3
心臓障害		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
高度		1 (6.3)	1 (7.7)				
徐脈		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
心不全		1 (6.3)	1 (7.7)				
高度		1 (6.3)	1 (7.7)				
胃腸障害		7 (43.8)	5 (38.5)	2 (66.7)	4 (25.0)	3 (23.1)	1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
軽度	6 (37.5)	4 (30.8)	2 (66.7)	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
上腹部痛	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
慢性胃炎	1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				
齲歯	1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
下痢	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
悪心	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
肛門周囲痛	1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				
嘔吐	3 (18.8)	3 (23.1)		2 (12.5)	2 (15.4)	
軽度	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軟便	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
軽度	3 (18.8)	1 (7.7)	2 (66.7)	1 (6.3)		1 (33.3)
高度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
死亡	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
高度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
末梢性浮腫 軽度	1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)				
疼痛 軽度	1 (6.3) 1 (6.3)		1 (33.3) 1 (33.3)			
発熱 軽度	1 (6.3) 1 (6.3)		1 (33.3) 1 (33.3)	1 (6.3) 1 (6.3)		1 (33.3) 1 (33.3)
肝胆道系障害 軽度	3 (18.8) 3 (18.8)	2 (15.4) 2 (15.4)	1 (33.3) 1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
肝機能異常 軽度	2 (12.5) 2 (12.5)	1 (7.7) 1 (7.7)	1 (33.3) 1 (33.3)			
薬物性肝障害 軽度	1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)				
感染症および寄生虫症 軽度	5 (31.3) 5 (31.3)	5 (38.5) 5 (38.5)				
膀胱炎 軽度	1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
帯状疱疹 軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				
歯周炎 軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				
ウイルス性上気道感染 軽度	2 (12.5)	2 (15.4)				
傷害、中毒および処置合併症 軽度	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)			
	3 (18.8)	1 (7.7)	2 (66.7)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
高度	1 (6.3)	1 (7.7)				
靱帯捻挫	1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				
創合併症	2 (12.5)		2 (66.7)			
軽度	2 (12.5)		2 (66.7)			
処置後合併症	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
処置後便秘	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	16	13	3
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
処置による出血	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
早期放射線障害	1 (6.3)	1 (7.7)				
高度	1 (6.3)	1 (7.7)				
臨床検査	8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
軽度	6 (37.5)	4 (30.8)	2 (66.7)	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
中等度	2 (12.5)	2 (15.4)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
血中コレステロール増加 軽度	1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)		1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 軽度	1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)		1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)	
血中ブドウ糖減少 軽度	1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)				
血圧低下 軽度	2 (12.5) 2 (12.5)	1 (7.7) 1 (7.7)	1 (33.3) 1 (33.3)	1 (6.3) 1 (6.3)	1 (7.7) 1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 11）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
血圧上昇 軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
	1 (6.3)		1 (33.3)			
血中トリグリセリド増加 軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
尿中血陽性 軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
	1 (6.3)		1 (33.3)			
血小板数減少 中等度	1 (6.3)	1 (7.7)				
	1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 12）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
PT		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
程度		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13	3	16	13	3
体重増加		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
軽度		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
白血球数減少		1 (6.3)	1 (7.7)				
中等度		1 (6.3)	1 (7.7)				
尿中蛋白陽性		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
中等度		1 (6.3)	1 (7.7)				
代謝および栄養障害		8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 13）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
軽度	8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
アシドーシス	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
脱水	1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				
高血糖	1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				
高尿酸血症	2 (12.5)	2 (15.4)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 14）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
軽度	2 (12.5)	2 (15.4)				
低血糖	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
低カリウム血症	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
脂質異常症	1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)				
食欲減退	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 15）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	1 (7.7)				
高度	1 (6.3)	1 (7.7)				
脊椎転移	1 (6.3)	1 (7.7)				
高度	1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
軽度	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
中等度	2 (12.5)	2 (15.4)		2 (12.5)	2 (15.4)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 16）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
高度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
運動緩慢	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
浮動性めまい	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
体位性めまい	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
鎮静	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 17）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
高度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
傾眠	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)
軽度	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)
中等度	2 (12.5)	2 (15.4)		2 (12.5)	2 (15.4)	
迷走神経障害	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
動作時振戦	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 18）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
精神障害	6 (37.5)	3 (23.1)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
軽度	5 (31.3)	2 (15.4)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)				
不安	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 19）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
譫妄 軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
	1 (6.3)		1 (33.3)			
うつ病 軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
不眠症 軽度	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
落ち着きのなさ 中等度	1 (6.3)	1 (7.7)				
	1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 20）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
無気肺	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			
皮膚および皮下組織障害	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)			
軽度	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)			
水疱	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 21）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
PT		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
程度		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		N 16	13	3	16	13	3
接触皮膚炎		1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度		1 (6.3)		1 (33.3)			
皮膚乾燥		1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度		1 (6.3)	1 (7.7)				
皮膚剥脱		1 (6.3)	1 (7.7)				
軽度		1 (6.3)	1 (7.7)				
血管障害		4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
軽度		3 (18.8)	1 (7.7)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 22）
解析対象集団：SAF

SOC PT 程度	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	16	13	3
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)				
高血圧クリーゼ	2 (12.5)		2 (66.7)	1 (6.3)		1 (33.3)
軽度	2 (12.5)		2 (66.7)	1 (6.3)		1 (33.3)
起立性低血圧	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
軽度	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
中等度	1 (6.3)	1 (7.7)				
出血	1 (6.3)		1 (33.3)			
軽度	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

同じ有害事象，副作用が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-3]

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	9	9	0
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	1 (7.7)				
貧血	1 (6.3)	1 (7.7)				
心臓障害	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (11.1)	1 (11.1)	
徐脈	1 (6.3)	1 (7.7)				
心不全				1 (11.1)	1 (11.1)	
胃腸障害	5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)	2 (22.2)	2 (22.2)	
上腹部痛	1 (6.3)		1 (33.3)			
慢性胃炎	1 (6.3)	1 (7.7)				
齲歯				1 (11.1)	1 (11.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った．なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした．

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-4]

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	9	9	0
下痢	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	
悪心	1 (6.3)		1 (33.3)			
肛門周囲痛				1 (11.1)	1 (11.1)	
嘔吐	1 (6.3)	1 (7.7)		2 (22.2)	2 (22.2)	
軟便	1 (6.3)	1 (7.7)				
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)			
死亡	1 (6.3)	1 (7.7)				
末梢性浮腫	1 (6.3)	1 (7.7)				
疼痛	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	9	9	0
発熱	1 (6.3)		1 (33.3)			
肝胆道系障害	1 (6.3)		1 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)	
肝機能異常	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	
薬物性肝障害				1 (11.1)	1 (11.1)	
感染症および寄生虫症	2 (12.5)	2 (15.4)		3 (33.3)	3 (33.3)	
膀胱炎	1 (6.3)	1 (7.7)				
帯状疱疹				1 (11.1)	1 (11.1)	
歯周炎				1 (11.1)	1 (11.1)	
ウイルス性上気道感染	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (11.1)	1 (11.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	9	9	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (18.8)	1 (7.7)	2 (66.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	
靱帯捻挫	1 (6.3)	1 (7.7)				
創合併症	2 (12.5)		2 (66.7)			
処置後合併症	1 (6.3)		1 (33.3)			
処置後便秘	1 (6.3)		1 (33.3)			
処置による出血	1 (6.3)		1 (33.3)			
早期放射線障害				1 (11.1)	1 (11.1)	
臨床検査	6 (37.5)	4 (30.8)	2 (66.7)	2 (22.2)	2 (22.2)	
血中コレステロール増加				1 (11.1)	1 (11.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った．なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした．

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	9	9	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3)	1 (7.7)				
血中ブドウ糖減少	1 (6.3)	1 (7.7)				
血圧低下	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			
血圧上昇	1 (6.3)		1 (33.3)			
血中トリグリセリド増加	1 (6.3)	1 (7.7)				
尿中血陽性	1 (6.3)		1 (33.3)			
血小板数減少				1 (11.1)	1 (11.1)	
体重増加	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			
白血球数減少				1 (11.1)	1 (11.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った．なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした．

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	9	9	0
尿中蛋白陽性	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (11.1)	1 (11.1)	
代謝および栄養障害	3 (18.8)	1 (7.7)	2 (66.7)	5 (55.6)	5 (55.6)	
アシドーシス	1 (6.3)		1 (33.3)			
脱水				1 (11.1)	1 (11.1)	
高血糖				1 (11.1)	1 (11.1)	
高尿酸血症				2 (22.2)	2 (22.2)	
低血糖	1 (6.3)		1 (33.3)			
低カリウム血症	1 (6.3)		1 (33.3)			
脂質異常症				1 (11.1)	1 (11.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3	9	9	0
食欲減退	1 (6.3)	1 (7.7)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	1 (7.7)				
脊椎転移	1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)			
運動緩慢				1 (11.1)	1 (11.1)	
浮動性めまい	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (11.1)	1 (11.1)	
体位性めまい	1 (6.3)		1 (33.3)			
鎮静	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			
傾眠	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った．なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした．

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	9	9	0
迷走神経障害	1 (6.3)		1 (33.3)			
動作時振戦				1 (11.1)	1 (11.1)	
表情減少				1 (11.1)	1 (11.1)	
精神障害	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	
不安	1 (6.3)		1 (33.3)			
譫妄	1 (6.3)		1 (33.3)			
うつ病	1 (6.3)	1 (7.7)				
不眠症	3 (18.8)		3 (100.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	
落ち着きのなさ				1 (11.1)	1 (11.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期						継続投与期					
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	16		13		3		9		9		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (6.3)				1 (33.3)						
無気肺		1 (6.3)				1 (33.3)						
皮膚および皮下組織障害		1 (6.3)				1 (33.3)		2 (22.2)		2 (22.2)		
水疱		1 (6.3)				1 (33.3)						
接触皮膚炎		1 (6.3)				1 (33.3)						
皮膚乾燥								1 (11.1)		1 (11.1)		
皮膚剥脱								1 (11.1)		1 (11.1)		
血管障害		2 (12.5)				2 (66.7)		2 (22.2)		2 (22.2)		
高血圧クリーゼ		2 (12.5)				2 (66.7)						

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

表 2.7.4.7-2 有害事象の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

SOC PT	N	治療期			継続投与期		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13	3	9	9	0
起立性低血圧					2 (22.2)	2 (22.2)	
出血		1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-4]

表 2.7.4.7-3 副作用の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	9	9	0
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	1 (7.7)				
貧血	1 (6.3)	1 (7.7)				
心臓障害	1 (6.3)	1 (7.7)				
徐脈	1 (6.3)	1 (7.7)				
胃腸障害	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	
下痢	1 (6.3)		1 (33.3)			
嘔吐	1 (6.3)	1 (7.7)		1 (11.1)	1 (11.1)	
軟便	1 (6.3)	1 (7.7)				
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-5]

表 2.7.4.7-3 副作用の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期						
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	16	13	3	9	9	0			
死亡		1 (6.3)	1 (7.7)							
発熱		1 (6.3)		1 (33.3)						
臨床検査		5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)						
血中コレステロール増加					1 (11.1)	1 (11.1)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (6.3)	1 (7.7)							
血圧低下		1 (6.3)	1 (7.7)							
血中トリグリセリド増加		1 (6.3)	1 (7.7)							
体重増加		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)						
尿中蛋白陽性		1 (6.3)	1 (7.7)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-3 副作用の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	9	9	0
代謝および栄養障害	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			
アシドーシス	1 (6.3)		1 (33.3)			
低カリウム血症	1 (6.3)		1 (33.3)			
食欲減退	1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)			
運動緩慢				1 (11.1)	1 (11.1)	
浮動性めまい	1 (6.3)	1 (7.7)				
体位性めまい	1 (6.3)		1 (33.3)			
鎮静	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-3 副作用の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	9	9	0
傾眠	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)			
動作時振戦				1 (11.1)	1 (11.1)	
表情減少				1 (11.1)	1 (11.1)	
精神障害	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			
不安	1 (6.3)		1 (33.3)			
うつ病	1 (6.3)	1 (7.7)				
不眠症	1 (6.3)		1 (33.3)			
血管障害	1 (6.3)		1 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	
高血圧クリーゼ	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った．なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした．

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.4.7-3 副作用の発現時期別，SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC PT	治療期			継続投与期		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3	9	9	0
起立性低血圧				1 (11.1)	1 (11.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で1 回の発現として集計を行った。なお，解析対象者は，各時期において有害事象の観察が行われた被験者とした。
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。
出典〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-5〕

表 2.7.4.7-4 治験中止の原因となった有害事象の一覧 (■-MET-102 試験)

Treatment	Subject Number	AE description	MedDRA ^a system organ class / preferred term	Was AE serious ?	Intensity	Time of onset relative to dosing (hrs)	Action taken	Outcome	Time of end relative to dosing (hrs)	Relationship to study drug
Metyrosine 1000 mg multiple dose	407	Orthostatic dizziness, intermittent	神経系障害 ／体位性めまい	No	Mild	23.63	Discharged from study	Recovered /Resolved	31.78	Related
Metyrosine 1000 mg multiple dose	409	Intermittent orthostatic dizziness	神経系障害 ／体位性めまい	No	Mild	23.75	Discharged from study	Recovered /Resolved	48.02	Related

a MedDRA ver 13.0J

出典 [総括報告書 5.3.3.1-2 (■-MET-102 試験) Listing 16.2.7.1 改変]

表 2.7.4.7-5 外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献の安全性情報〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕

文献 ^a 対象疾患 ；患者数 ；年齢 (実施医療機関の所在国 ^b)	メチロシン 投与量・投与期間	安全性情報 ^c (文献中の安全性に関する記載)	FDA SBA に記載され た副作用 ^c
Engelman_1968 ³⁾ 褐色細胞腫 ；22名（良性例15名， 悪性例7名） ；13～73歳 本態性高血圧症（essential hypertension） ；20名 ；年齢不明 レイノー現象（Raynaud's phenomenon） ；6名 ；年齢不明 開放隅角緑内障（open angle glaucoma） ；2名 ；年齢不明 甲状腺機能亢進症 （thyrotoxicosis） ；1名 ；23歳	最大用量：不明～ 4000 mg/日（褐色細胞 腫患者22名では，600 ～4000 mg/日） 投与期間：4日間～10 カ月間（ほとんどの患 者が2～4週間） 本臨床研究では，メチ ロシン100若しくは 250 mg 又はプラセボを 含有する，識別不能な カプセルを6～8時間 ごとに経口投与した．	メチロシンの untoward effect は，発現頻度の高い順に，鎮静（投与中止時に不眠症を伴う），不安，振戦，下痢，乳汁漏出症であった． メチロシンの中枢神経系に対する影響は，すべてのカテゴリーの患者でほぼ一様に認められた．メチロシンを1000 mg/日以上で投与した患者46名のうち，44名に概ね軽度であるが様々な程度の鎮静が認められた．数名では300～600 mg/日の低用量で鎮静が認められた．鎮静は，メチロシン（分割投与）の投与開始後18～24時間以内に発現し，投与開始後2～3日で最大となり，その後数日で減弱し，投与量を増量しなかった患者では投与後1週間には明らかな症状が認められなかった．メチロシンを2000 mg/日を超えて投与した患者では，ある程度の鎮静及び疲労が持続する傾向が認められた．その他の中枢神経系に対する影響として，不安又は激越性うつ病，及びメチロシンの投与中止後の睡眠パターン変化が認められた．不安は，褐色細胞腫患者では，4名（57歳男性，25歳男性，13歳男性，19歳男性，表2.7.4.7-6）で2000～4000 mg/日投与時に認められ，メチロシンの減量又は投与中断に至った．本態性高血圧症患者では，うつ病の既往を有する6名のうち，3名で1000～2000 mg/日投与時に激越性うつ病が認められ，メチロシンの投与中止に至った．更に，レイノー現象患者1名で2000 mg/日投与時に不安が認められた．鎮静を発現した患者がメチロシンの投与を中止したとき，ほとんどの患者で睡眠パターンの一時的な変化が認められた．これらの変化は，不眠症を伴う過覚醒及び活力増進であり，48～72時間持続した． 気分及び精神活動の変化に加え，ニューロミオパチーが褐色細胞腫患者の3名（うち2名は不安も発現），本態性高血圧症患者の2名（これら2名は激越性うつ病も発現）に認められた．最も軽度の変化は，最初に筆跡の変化として現れた手の微細	鎮静： 1000 mg/日以上で 投与した46名中 44名（数名では 300～600 mg/日で 発現） 不安：8/52名 激越性うつ病：数名 投与中止後のリバウ ンド現象（不眠症， 精神運動亢進，過覚 醒，活力増進）： メチロシンの投与 を中止した患者の ほとんど ニューロミオパ チー：5/52名 （筋緊張：2名， 振戦：数名） 下痢：5/52名 乳汁漏出症：1/52名

FDA = 米国食品医薬品局；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

メチロシンの投与量の単位は，mg 表記に統一した．

a 文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した．

b 実施医療機関の記載がない場合は，筆頭著者所属の所在国を示した．

c FDA SBA に記載された副作用について，事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え，読み替え結果の一覧を表2.7.4.7-9 に示した．

d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量，投与期間などの詳細情報が記載されていないことから，著者らによる IND Progress Report の安全性情報（FDA SBA 中の記載に基づく）も併せて表中に示した．

表 2.7.4.7-5 外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献の安全性情報〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕（続き 1）

文献 ^a 対象疾患 ；患者数 ；年齢 (実施医療機関の所在国 ^b)	メチロシン 投与量・投与期間	安全性情報 ^c (文献中の安全性に関する記載)	FDA SBA に記載され た副作用 ^c
Engelman_1968 ³⁾ (続き) 片頭痛 (migraine headache) ；1 名 ；年齢不明 ；計 52 名 (米国)		振戦であった。最も高度なものは、安静又は活動の影響を受けない手足の粗大な振戦であり、併せて、開口障害及び受動運動に対する塑性抵抗を伴う筋緊張が認められた。最も高度な反応は、褐色細胞腫の頭蓋内転移が認められた患者 1 名 (19 歳男性、表 2.7.4.7-6) で 2000 mg/日投与時に認められた。気分変化と同様、ニューロミオパチーはメチロシンの減量又は投与中断により速やかに消失した。ニューロミオパチーが認められた患者では、深部腱反射及び足底反応に投与前からの変化は認められなかった。 その他の side effect として、下痢 (5 名)、乳汁漏出症 (1 名) 及び口内乾燥を伴う唾液欠乏 (1 名) が認められた。下痢の程度は、3 名が軽度、2 名〔褐色細胞腫患者 1 名 (59 歳男性、表 2.7.4.7-6) 及び強皮症 (レイノー現象) 患者 1 名〕が高度であった。高度の下痢を発現した強皮症患者 1 名は、粘液性大腸炎の既往があり、メチロシン 2000 mg/日投与時に頻回の下痢を伴う鼓腸を発現した。メチロシンの投与を 3 日間中止することにより症状が軽減したが、投与再開により下痢が再発した。乳汁漏出症は、レイノー現象患者 (43 歳女性) 1 名でメチロシン 2000 mg/日投与時に認められ、投与中止後 10 日に消失した。本患者は、子供が 2 名おり (18 歳及び 15 歳)、本試験期間中、月経は正常であった。 メチロシンに起因する可能性のあるその他の臨床所見は認められなかった。結晶尿は、4000 mg/日投与時でも、認められなかった。また、通常の検査では、腎毒性、肝毒性又は血液毒性の徴候は認められなかった。	

FDA = 米国食品医薬品局；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名 (筆頭著者名) _公表年」で表記した。

b 実施医療機関の記載がない場合は、筆頭著者所属の所在国を示した。

c FDA SBA に記載された副作用について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

d Gitlow 1971⁷⁾ は文献中に投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないことから、著者らによる IND Progress Report の安全性情報 (FDA SBA 中の記載に基づく) も併せて表中に示した。

表 2.7.4.7-5 外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献の安全性情報 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)] (続き 2)

文献 ^a 対象疾患 ; 患者数 ; 年齢 (実施医療機関の所在国 ^b)	メチロシン 投与量・投与期間	安全性情報 ^c (文献中の安全性に関する記載)	FDA SBA に記載され た副作用 ^c
Pyörälä 1968 ⁴⁾ 褐色細胞腫 ; 5 名 (悪性例) ; 19~42 歳 (フィンランド)	開始用量: 300~ 1000 mg/日 最大用量: 1200~ 2500 mg/日 投与期間: 5~15 日間 (2/5 名は手術前治 療)	メチロシンの自覚的な side effect はほとんど認められなかった。非常に病状が重かった患者 1 名 (22 歳男性) は、メチロシン 2000 mg/日投与時に傾眠を訴えた。メチロシン投与中に血算、肝機能検査、血清クレアチニン及び尿沈渣の変化は認められなかった。	傾眠: 1/5 名
Jones 1968 ⁵⁾ 褐色細胞腫 ; 3 名 (良性例 1 名, 悪 性例 2 名) ; 27~67 歳 (英国)	開始用量: 500~ 1000 mg/日 (図から確 認) 最大用量: 2500~ 3500 mg/日 投与期間: 23 日間 (良 性例, 手術前投与), 5 及び 10 カ月 (悪性例 各 1 名)	3 名の患者すべてで、メチロシン投与開始当初に傾眠が認められた。1 名の患者 (57 歳男性) は、手術後のメチロシン投与中 (1500~2000 mg/日で 4.5 カ月) に腰椎のリズミカルな屈伸運動からなる体幹の振戦を発現した。メチロシンの投与を中止したが、投与中止後 36 時間に患者が死亡したため、投与中止が振戦に及ぼす影響について判断することができなかった。 反復実施した尿検査では結晶尿は認められず、死亡した 2 名の悪性例 (67 歳女性, 57 歳男性) の剖検でも結石は認められなかった。	傾眠: 3/3 名 振戦: 1/3 名

FDA = 米国食品医薬品局; SBA = 医薬品承認審査概要; IND = 臨床試験実施申請資料; MedDRA = ICH 国際医薬用語集

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名 (筆頭著者名) 公表年」で表記した。

b 実施医療機関の記載がない場合は、筆頭著者所属の所在国を示した。

c FDA SBA に記載された副作用について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

d Gitlow 1971⁷⁾ は文献中に投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないことから、著者らによる IND Progress Report の安全性情報 (FDA SBA 中の記載に基づく) も併せて表中に示した。

表 2.7.4.7-5 外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献の安全性情報 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)] (続き 3)

文献 ^a 対象疾患 ; 患者数 ; 年齢 (実施医療機関の所在国 ^b)	メチロシン 投与量・投与期間	安全性情報 ^c (文献中の安全性に関する記載)	FDA SBA に記載され た副作用 ^c
Bagnall_1976 ⁶⁾ 褐色細胞腫 ; 1 名 (良性例) ; 31 歳 (英国)	<初回入院時, 再入院 時ともに> 開始用量: 1000 mg/日 最大用量: 2000 mg/日 投与期間: 14 日間 (手 術当日まで) (経過図から確認)	<初回入院時> メチロシンの side effect は用量依存的に認められ, 1000 mg/日投与時には傾眠のみで あり, 2000 mg/日に増量すると, 流涎過多, 感情不安定, パーキンソニズムが発現 した. これらの side effect は, メチロシンを減量後 48 時間以内に消失した. 結晶尿 は認められず, 尿量を高値に保つために, メチロシン投与中は多量の水分摂取を維持 した. <再入院時> メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.	傾眠: 1/1 名 流涎過多: 1/1 名 感情不安定: 1/1 名 パーキンソニズム: 1/1 名
Gitlow_1971 ⁷⁾ ^d 褐色細胞腫 ; 2 名 (著者らによる IND Progress Report に基 づく) ; 年齢不明 (米国)	500 mg 及び 2500 mg (1 日投与量であるか は未記載; 著者らによ る IND Progress Report に基づく) 投与期間: 不明	文献中の記載: 褐色細胞腫の慢性的治療としてのメチロシンの使用について, メチ ロシンは少ない 1 日投与量でもパーキンソニズムに顕著に類似した臨床症候群を引 き起こす可能性があり, これらの臨床症状はジフェンヒドラミンにより一部軽減す る場合がある. (文献中にメチロシンの投与量, 投与期間などの詳細情報は記載さ れていない.) 著者らによる IND Progress Report の安全性情報 (FDA SBA 中の記載に基づく): メ チロシンを 2500 mg で投与した患者 1 名及び 500 mg で投与した患者 1 名の計 2 名に パーキンソニズムが認められ, いずれの患者でもメチロシンを減量することで忍容 性が示された.	パーキンソニズム: 2 名 (発現者数は, 著 者らによる IND Progress Report に基づ く)

FDA = 米国食品医薬品局; SBA = 医薬品承認審査概要; IND = 臨床試験実施申請資料; MedDRA = ICH 国際医薬用語集

メチロシンの投与量の単位は, mg 表記に統一した.

a 文献は, 「報告医師名 (筆頭著者名)_公表年」で表記した.

b 実施医療機関の記載がない場合は, 筆頭著者所属の所在国を示した.

c FDA SBA に記載された副作用について, 事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え, 読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した.

d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量, 投与期間などの詳細情報が記載されていないことから, 著者らによる IND Progress Report の安全性情報 (FDA SBA 中の記載に基づく) も併せて表中に示した.

表 2.7.4.7-6 外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]

文献 ^a	年齢／性別／ 体重／良性又は悪性	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療 (抗腫瘍 又は降圧治療)	安全性情報 ^b (文献中の安全性に関する記載)
Engelman_1968 ³⁾	57 歳／女性／ 47 kg／良性例	最大用量：600 mg 投与期間：4 日間	—	4 日間の投与期間中に顕著な鎮静が認められた。その他にほとんど変化は認められなかった。
	39 歳／女性／ 51 kg／良性例	最大用量：1200 mg 投与期間：不明 (手術 3 日前に投与を中止した)	phenoxybenzamine	副作用の報告なし
	59 歳／男性／ 62 kg／良性例	500～1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：約 3 カ月間 (手術前まで；途中、 下痢のため、1 週間投 与中断した)	ジゴキシン 利尿薬 塩分制限	[症例 4]。 メチロシン投与開始 2 カ月後、1500 mg/日投与時に下痢が発現した。下痢の原因が解明できなかったため、抗コリン薬、オピオイド薬及び低残渣食による対症療法を行った。メチロシンの投与を中止し、その後数日間に下痢が軽減した。メチロシン投与中止後 1 週間の時点で、2～3 回／日の下痢が持続しており、メチロシン中止後に投与した phenoxybenzamine により心拍数をコントロールできず結節性頻脈が認められたため、メチロシンの投与を再開した。持続する水性下痢に対しては、前回と同じ対症療法を行った。メチロシン投与開始 3 カ月後に手術 (胸郭内褐色細胞腫除去) を行い、手術後 10～14 日間は軽度の下痢が継続し、その後徐々に消失した。
	28 歳／男性／ 83 kg／良性例	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	副作用の報告なし
	73 歳／女性／ 44 kg／良性例	最大用量：1500 mg 投与期間：不明	—	副作用の報告なし

— = 該当する報告なし

FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献 (副作用が報告されている 5 報；表 2.7.4.7-5) から、褐色細胞腫患者 33 名の安全性情報を抽出して示した。

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名 (筆頭著者名)_公表年」で表記した。

b FDA SBA に記載された副作用 (表 2.7.4.7-5 参照) について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

c [2.7.3.6.2.1 Engelman_1968³⁾] に症例 1～4 の詳細を示した。

d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないことから、著者らによる IND Progress Report の安全性情報 (FDA SBA 中に記載されている内容) を表中に示した。

表 2.7.4.7-6 外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕（続き 1）

文献 ^a	年齢／性別／ 体重／良性又は悪性	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）
Engelman_1968 ³⁾ （続き）	55 歳／男性／ 58 kg／良性例	最大用量：2000 mg 投与期間：3 カ月間	phenoxybenzamine	副作用の報告なし
	31 歳／男性／ 85 kg／良性例	最大用量：3000 mg 投与期間：不明	—	副作用の報告なし
	34 歳／男性／ 80 kg／良性例	最大用量：3500 mg 投与期間：不明	—	投与期間中に持続的な軽度の鎮静が認められた。
	65 歳／男性／ 77 kg／良性例	最大用量：3500 mg 投与期間：不明	phenoxybenzamine	副作用の報告なし
	64 歳／女性／ 50 kg／良性例	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	投与期間中に軽度の下痢が認められた。
	42 歳／女性／ 55 kg／良性例	開始用量：1000 mg 維持用量：2000 mg 最大用量：2500 mg 投与期間：不明 （手術時まで）	—	〔症例 1〕 ^c メチロシン 2500 mg/日を 4 日間投与時に神経系の side effect〔軽度の（手の）振戦及び（口の）“筋緊張”〕が認められた。これらの症状は 2000 mg/日に減量後 24～36 時間以内に消失した。
	57 歳／男性／ 67 kg／良性例	最大用量：3500 mg 投与期間：5 カ月間以上	phenoxybenzamine	不安及び疲労が認められたため、メチロシンを 2000 mg/日に減量し、低用量の phenoxybenzamine を追加投与して、手術までの 5 カ月間治療した。
	25 歳／男性／ 78 kg／良性例	最大用量：4000 mg 投与期間：不明	—	メチロシン 4000 mg/日投与時に口内乾燥及び不安が認められた。
	13 歳／男性／ 35 kg／良性例	最大用量：2500 mg 投与期間：不明	—	振戦及び不安が認められたため、メチロシンを 2000 mg/日に減量した。

— = 該当する報告なし

FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献（副作用が報告されている 5 報；表 2.7.4.7-5）から、褐色細胞腫患者 33 名の安全性情報を抽出して示した。

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b FDA SBA に記載された副作用（表 2.7.4.7-5 参照）について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

c [2.7.3.6.2.1 Engelman_1968²⁾] に症例 1～4 の詳細を示した。

d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないことから、著者らによる IND Progress Report の安全性情報（FDA SBA 中に記載されている内容）を表中に示した。

表 2.7.4.7-6 外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕（続き 2）

文献 ^a	年齢／性別／ 体重／良性又は悪性	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）
Engelman_1968 ³⁾ （続き）	24 歳／女性／ 48 kg／良性例	最大用量：3500 mg 投与期間：不明	phenoxybenzamine	副作用の報告なし
	33 歳／男性／ 70 kg／悪性例	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	副作用の報告なし
	23 歳／男性／ 65 kg／悪性例	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	メチロシン 2000 mg/日投与時に、持続的な中等度の鎮静が認められた。
	19 歳／男性／ 60 kg／悪性例	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	頭蓋内転移を伴う急速な腫瘍の増大が認められた患者。メチロシン 2000 mg/日投与時に、高度の不安、振戦、よだれを伴う開口障害及び奇異な思考（bizarre thoughts）が認められた。
	63 歳／男性／ 42 kg／悪性例	開始用量：500 mg 維持用量：2000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：約 10 カ月 間（死亡まで）	—	〔症例 2〕 ^c 投与期間を通して、毒性及び結晶尿の徴候は認められなかった。
	15 歳／女性／ 49 kg／悪性例	最大用量：2500 mg 投与期間：不明	phenoxybenzamine	副作用の報告なし
	28 歳／男性／ 74 kg／悪性例	開始用量：1500 mg 維持用量：4000 mg 最大用量：4000 mg 投与期間：12 日間	—	〔症例 3〕 ^c メチロシン 4000 mg/日投与時に軽度の下痢が認められた。
	14 歳／女性／ 46 kg／悪性例	最大用量：3000 mg 投与期間：不明	—	メチロシン 3000 mg/日投与時に持続的な鎮静が認められた。

— = 該当する報告なし

FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献（副作用が報告されている 5 報；表 2.7.4.7-5）から、褐色細胞腫患者 33 名の安全性情報を抽出して示した。

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b FDA SBA に記載された副作用（表 2.7.4.7-5 参照）について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

c [2.7.3.6.2.1 Engelman_1968²⁾] に症例 1～4 の詳細を示した。

d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないことから、著者らによる IND Progress Report の安全性情報（FDA SBA 中に記載されている内容）を表中に示した。

表 2.7.4.7-6 外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕（続き 3）

文献 ^a	年齢／性別／ 体重／良性又は悪性	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）
Pyörälä_1968 ⁴⁾	19 歳／女性／ 体重不明／悪性例	開始用量：300 mg 最大用量：1200 mg 投与期間：12 日間 （試験的投与）	—	副作用の報告なし
	22 歳／男性／ 体重不明／悪性例	開始用量：300 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：14 日間	—	非常に病状が重かったこの患者は、メチロシン 2000 mg/日投与時に傾眠を訴えた。
	42 歳／男性／ 体重不明／悪性例	開始用量：300 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：15 日間 （手術前投与）	—	副作用の報告なし
	32 歳／女性／ 体重不明／悪性例	開始用量：1000 mg 最大用量：2500 mg 投与期間：9 日間 （手術前投与）	—	副作用の報告なし
	28 歳／女性／ 体重不明／悪性例	開始用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：5 日間 （供給不足のため、手術前治療としての使用はできなかった）	—	副作用の報告なし

— = 該当する報告なし

FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献（副作用が報告されている 5 報；表 2.7.4.7-5）から、褐色細胞腫患者 33 名の安全性情報を抽出して示した。

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b FDA SBA に記載された副作用（表 2.7.4.7-5 参照）について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

c [2.7.3.6.2.1 Engelman_1968²⁾] に症例 1～4 の詳細を示した。

d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないことから、著者らによる IND Progress Report の安全性情報（FDA SBA 中に記載されている内容）を表中に示した。

表 2.7.4.7-6 外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕（続き 4）

文献 ^a	年齢／性別／ 体重／良性又は悪性	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）
Jones_1968 ⁵⁾	67 歳／女性／ 体重不明／悪性例	<2 回目の手術前，休 薬前> 開始用量：500 mg 維持用量：2000 mg 投与期間：3 週間以 上，その後 2 日間程度 休薬	phenoxybenzamine	<2 回目の手術前，休薬前> メチロシン投与開始当初に傾眠が認められた。
		<2 回目の手術前，休 薬後> 3000 mg 投与期間：不明		<2 回目の手術前，休薬後> 副作用の報告なし
		<手術後> 1750 mg 投与期間：9.5 カ月間 （死亡まで）		<手術後> 手術後の投与期間を通して，メチロシンによる side effect は認められな かった。

— = 該当する報告なし

FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献（副作用が報告されている 5 報；表 2.7.4.7-5）から，褐色細胞腫患者 33 名の安全性情報を抽出して示した。

メチロシンの投与量の単位は，mg 表記に統一した。

a 文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b FDA SBA に記載された副作用（表 2.7.4.7-5 参照）について，事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え，読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

c [2.7.3.6.2.1 Engelman_1968²⁾] に症例 1～4 の詳細を示した。

d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量，投与期間などの詳細情報が記載されていないことから，著者らによる IND Progress Report の安全性情報（FDA SBA 中に記載されている内容）を表中に示した。

表 2.7.4.7-6 外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)] (続き 5)

文献 ^a	年齢／性別／ 体重／良性又は悪性	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療 (抗腫瘍 又は降圧治療)	安全性情報 ^b (文献中の安全性に関する記載)
Jones_1968 ⁵⁾ (続き)	57 歳／男性／ 体重不明／悪性例	<手術前> 開始用量：1000 mg 最大用量：2500 mg 投与期間：13 日間	<手術前> phenoxybenzamine (手術前 48 時間)	<手術前> メチロシン投与開始当初に傾眠が認められた。その他に side effect は認められなかった。
		<手術後 (経過図によると手術日～翌々日までの 3 日間休薬後、投与再開) > 1500～2000 mg 投与期間：4.5 カ月間 (死亡 36 時間前まで)	<手術後> —	<手術後> 手術後のメチロシン投与中に、患者は腹部及び背部の疼痛の悪化を訴え、再入院した。最も著しい特徴として、腰椎のリズミカルな屈伸運動からなる体幹の振戦 (2 秒間に 1 回の頻度) が認められた。振戦の程度には変動があり、起床時にはほとんど常時認められたが、就寝時にはまれであった。両膝下の振動覚消失を除き、その他の神経学的な徴候は認められなかった。X 線検査では頭蓋骨、脊椎骨及び骨盤は正常であった。梅毒血清反応は陰性であった。脳波検査では広汎性の異常 (normal rhythms のほとんどが著しく徐波化、過剰な slow delta activity) が認められた。振戦が治まっているときは、脳波に変化は認められなかった。メチロシンの投与を中止したが、投与中止後 36 時間に患者が死亡したため、投与中止が振戦に及ぼす影響について判断することができなかった。
	27 歳／女性／ 体重不明／良性例	開始用量：1000 mg 最大用量：3500 mg 投与期間：23 日間 (手術前投与)	—	メチロシン投与開始当初に傾眠が認められた。その他に side effect は認められなかった。

— = 該当する報告なし

FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献 (副作用が報告されている 5 報；表 2.7.4.7-5) から、褐色細胞腫患者 33 名の安全性情報を抽出して示した。メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名 (筆頭著者名)_公表年」で表記した。

b FDA SBA に記載された副作用 (表 2.7.4.7-5 参照) について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

c [2.7.3.6.2.1 Engelman_1968²⁾] に症例 1～4 の詳細を示した。d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないことから、著者らによる IND Progress Report の安全性情報 (FDA SBA 中に記載されている内容) を表中に示した。

表 2.7.4.7-6 外国人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕（続き 6）

文献 ^a	年齢／性別／ 体重／良性又は悪性	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）
Bagnall_1976 ⁶⁾	31 歳／女性／ 86.5 kg／良性例	<初回入院時> 開始用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：14 日間 （手術前投与）	<初回入院時> phenoxybenzamine プロプラノロール	<初回入院時> メチロシンの side effect は用量依存的に認められ、1000 mg/日投与時には 傾眠のみであり、2000 mg/日に増量すると、流涎過多、感情不安定、 パーキンソニズムが発現した。これらの side effect は、メチロシンを減 量後 48 時間以内に消失した。結晶尿は認められず、尿量を高値に保つた ために、メチロシン投与中は多量の水分摂取を維持した。
		<再入院時> 開始用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：14 日間 （手術前投与）	<再入院時> —	<再入院時> 副作用の報告なし
Gitlow_1971 ⁷⁾ ^d	患者情報不明	2500 mg（1 日投与量 であるかは未記載；著 者らによる IND Progress Report に基づ く） 投与期間：不明	—	メチロシン 2500 mg 投与時にパーキンソニズムが認められ、メチロシン を減量することで忍容性が示された。（著者らによる IND Progress Report に基づく）
	患者情報不明	500 mg（1 日投与量で あるかは未記載；著者 らによる IND Progress Report に基づく） 投与期間：不明	—	メチロシン 500 mg 投与時にパーキンソニズムが認められ、メチロシンを 減量することで忍容性が示された。（著者らによる IND Progress Report に基づく）

— = 該当する報告なし

FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

FDA NDA 資料及び SBA に含まれた外国人褐色細胞腫患者を対象とした文献（副作用が報告されている 5 報；表 2.7.4.7-5）から、褐色細胞腫患者 33 名の安全性情報を抽出して示した。

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b FDA SBA に記載された副作用（表 2.7.4.7-5 参照）について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

c [2.7.3.6.2.1 Engelman_1968²⁾] に症例 1～4 の詳細を示した。d Gitlow_1971⁷⁾ は文献中に投与量、投与期間などの詳細情報が記載されていないことから、著者らによる IND Progress Report の安全性情報（FDA SBA 中に記載されている内容）を表中に示した。

表 2.7.4.7-7 外国人感情障害／神経障害患者を対象とした文献の安全性情報 [米国食品医薬品局 (FDA) 新薬承認申請 (NDA) 資料及び医薬品承認審査概要 (SBA)]

文献 ^a 対象疾患 ；患者数 ；年齢 (実施医療機関の所在国 ^b)	メチロシン投与量・ 投与期間	安全性情報 ^c (文献中の安全性に関する記載)	FDA SBA に記載された 副作用 ^c
Charalampous_1967 ¹¹⁾ 統合失調症 (schizophrenia, various types) ；15 名 神経症 (psychoneurosis, anxiety reaction) ；2 名 健康成人男性 ；1 名 ；計 18 名 ；20～50 歳, 平均年齢 30.8 歳 (米国)	開始用量：300 mg/日 最大用量：2000 mg/日 投与期間：33～42 日間 (平均 41 日間)	本試験開始の少なくとも 10 日前に, すべての精神薬理学的薬剤の投与を中止した. メチロシンを投与した患者 18 名のうち, 15 名に軽度で一過性の鎮静が認められ, いずれもメチロシン投与中止後 2 日以降に消失した. 大抵の場合, 本事象はメチロシン投与 3 日目の 300 mg/日投与時に発現した. 本事象の特徴は, 鎮静作用及び夜間睡眠の改善であった. 高用量で投与した患者のうち数名は傾眠状態を訴えた. 肝機能, 腎機能又は血液学的機能に及ぼす薬剤の影響は認められなかった. 患者 4 名に, 軽度の, パーキンソン病によらない手の振戦が認められた. パーキンソン症状, 又は鎮静以外の side effect は, 認められなかった.	鎮静：15/18 名

FDA = 米国食品医薬品局；SBA = 医薬品承認審査概要；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

メチロシンの投与量の単位は, mg 表記に統一した.

a 文献は, 「報告医師名 (筆頭著者名)_公表年」で表記した.

b 実施医療機関の記載がない場合は, 筆頭著者所属の所在国を示した.

c FDA SBA に記載された副作用について, 事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え, 読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した.

表 2.7.4.7-7 外国人感情障害／神経障害患者を対象とした文献の安全性情報〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕（続き 1）

文献 ^a 対象疾患 ；患者数 ；年齢 (実施医療機関の所在国 ^b)	メチロシン投与量・ 投与期間	安全性情報 ^c (文献中の安全性に関する記載)	FDA SBA に記載された 副作用 ^c
Brodie_1971 ¹²⁾ 躁うつ病 (manic-depressive- manic) ；7 名 精神病性うつ病 (psychotic depression) ；3 名 ；計 10 名 ；30～65 歳 (米国)	開始用量：500 mg/日 最大用量：2000～ 4000 mg/日（臨床的変 化が認められるまで、 許容できない side effect が発現するまで 又は 4000 mg/日まで増 量) 投与期間：5～48 日間	メチロシンを最大用量 3000 mg/日で投与した精神病性うつ病患者 3 名で、メチロシン投与中にうつ病の増悪が認められ、メチロシンの投与中止時に改善した。メチロシンを最大用量 2000 mg/日を超えて投与した患者 9 名のうち、3 名（いずれも躁うつ病患者）に血圧低下が認められ、平均動脈圧が平均で 10 mmHg 低下した。これらのすべての患者で臨床的改善が認められた。失神症状は認められなかった。メチロシンを投与した患者では、胃腸障害、血液学的・血液生化学的検査値の異常、又は結晶尿は認められなかった。メチロシンを最大用量 2000 mg/日を超えて投与した患者（9 名）に鎮静（様々な程度の嗜眠及び日中の鎮静）が認められた。これらの鎮静は、非活動的な着席時に顕著に認められ、数名の患者が眠気で読書ができなくなったが、その他の時間（病室での活動、食事及び運動時）には、最小限又は全く認められなかった。メチロシンを 4000 mg/日で投与した患者 1 名に流涎過多が認められ、メチロシンの投与を中止することで消失した。	鎮静：9/10 名 うつ病の増悪：3/10 名 血圧低下：3/10 名 流涎過多：1/10 名
Chase_1970 ¹³⁾ ジストニア (torsion dystonia) ；1 名 ；30 歳 (米国)	最大用量：4000 mg/日 投与期間：21 日間	客観テストでは、軽度ではあるが明確な運動低下が示された。振戦及び四肢不快感が最も顕著であった。機能上は、椅子での座位困難、起立困難及び歩行困難の増大が認められた。	運動低下：1/1 名 振戦：1/1 名 四肢不快感：1/1 名

FDA = 米国食品医薬品局；SBA = 医薬品承認審査概要；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 実施医療機関の記載がない場合は、筆頭著者所属の所在国を示した。

c FDA SBA に記載された副作用について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

表 2.7.4.7-7 外国人感情障害／神経障害患者を対象とした文献の安全性情報〔米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）〕（続き 2）

文献 ^a 対象疾患 ；患者数 ；年齢 (実施医療機関の所在国 ^b)	メチロシン投与量・ 投与期間	安全性情報 ^c (文献中の安全性に関する記載)	FDA SBA に記載された 副作用 ^c
Walinder_1973 ¹⁴⁾ 恐怖症及び不安 (severe phobia and anxiety) ；1 名 ；38 歳 (スウェーデン)	開始用量：125 mg/日 最大用量：1000 mg/日 投与期間：不明	メチロシン投与による、ハロペリドールの錐体外路障害の増強が認められた。 当該患者は長年にわたって高度の恐怖症及び不安に罹患しており、メチロシン投与開始前に、クロルプロマジン（最大用量：800 mg/日）、ハロペリドール（最大用量：3 mg/日）及び抗うつ薬（モノアミン酸化酵素阻害薬又は三環系抗うつ薬）による治療を受けていたが、錐体外路系の side effect は認められていなかった。 患者の症状管理のため、メチロシン（125 mg/日から 1000 mg/日へ漸増）をハロペリドール 1.5 mg/日と併用投与したとき、治療反応又は side effect は認められなかった。その後、ハロペリドールを 2.5 mg/日まで漸増し、2.5 mg/日に増量した約 24 時間後に、全身の筋固縮、歯車様現象、粗大振戦、口部ジスキネジア及び落ち着きのなさを伴う、高度の錐体外路症候群が認められた。ピペリデン塩酸塩の静脈内投与により、これらの症状は速やかに管理された。メチロシン及びハロペリドールをそれぞれ 750 mg/日及び 2 mg/日に減量した。減量後、錐体外路症状の再発はなかったが、恐怖状態の改善もなかった。	ハロペリドールの錐体外路障害の増強：1/1 名

FDA = 米国食品医薬品局；SBA = 医薬品承認審査概要；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 実施医療機関の記載がない場合は、筆頭著者所属の所在国を示した。

c FDA SBA に記載された副作用について、事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

表 2.7.4.7-8 日本人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）

文献 ^a	年齢 性別 体重	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）	メチロシンとの関連 が疑われる有害事象 ^b
症例報告					
Ishikawa_1987 ¹⁵⁾	49 歳 女性 35 kg	開始用量：250 mg 維持用量：750 mg 最大用量：750 mg 投与期間：2 カ月間以上	ラベタロール	めまいや高度の鎮静などの主要な合併症は認められず、メチロシンに対する良好な忍容性を示した。	発現なし
岡田_1988 ¹⁶⁾	41 歳 男性 58 kg	開始用量：900 mg 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：1 年間以上	—	投与 3 年を経過した後も存命しており、その間に副作用は認められていない。	発現なし
中神_1989 ¹⁷⁾	47 歳 男性 45 kg	開始用量：250 mg 維持用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：7 カ月間以上	¹³¹ I-MIBG 内照射 プラゾシン ニフェジピン プロプラノロール	メチロシンを 2000 mg/日 で投与したときに副作用と考えられる無感情が発現した。しかし、1000 mg/日に減量することで症状は改善した。その他の副作用は認められなかった。	無感情
岡田_1990 ¹⁸⁾	48 歳 男性 58kg	開始用量：不明 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：5 年間以上	プラゾシン プロプラノロール	<投与開始後 5 年間（Midaglizol 併用前）> 投与開始後 5 年間のメチロシンに関する安全性についての記載はなかった。 <Midaglizol 併用後> 悪性褐色細胞腫におけるメチロシン及び midaglizol 併用療法は安全になされた。これら 2 剤による副作用はみられなかった。 本症例は保存的治療法のみで 17 年間生存しており、日常生活が可能であり、引き続き外来にて加療中である（1990 年報告時）。	<投与開始後 5 年間（Midaglizol 併用前）> 記載なし <Midaglizol 併用後> 発現なし

— = 該当する報告なし

MIBG = メタヨードベンジルグアニジン；DTIC = ダカルバジン；GOT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GPT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；CPK = クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）；LDH = 乳酸脱水素酵素；ALP = アルカリホスファターゼ；CA = カテコールアミン；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

CVD = CPA（シクロホスファミド）+ VCR（ビンクリスチン）+ DTIC（ダカルバジン）

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名又は筆頭演者名）_公表年」で表記した。

b 有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

表 2.7.4.7-8 日本人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 1）

文献 ^a	年齢 性別 体重	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）	メチロシンとの関連 が疑われる有害事象 ^b
須永_1990 ¹⁹⁾	34 歳 女性 51.5 kg	開始用量：1000 mg（投与中断前） 1500 mg（投与再開時） 維持用量：1750 mg（投与中断前） 2000 mg（投与再開時） 最大用量：2000 mg 投与期間：約 2 カ月間 （投与中断前後の全体としての最大 用量及び投与期間）	プラゾシン プロプラノロール	メチロシンの増量を試みたが 2000 mg/日投与 で感情不安定を来すようになり中止した。メ チロシンの投与中止後、感情不安定は消失し た。	感情不安定
Nakagami_1990 ²⁰⁾	47 歳 男性 45 kg	開始用量：250 mg 維持用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：6 カ月間以上	¹³¹ I-MIBG 内照射（2 回目） プラゾシン ニフェジピン プロプラノロール	メチロシンを 2000 mg/日で投与したときに無 力症が生じたが、1000 mg/日に減量すること で消失した。	無力症
成瀬_1993 ²¹⁾	59 歳 女性 44 kg	開始用量：500 mg 維持用量：500 mg 最大用量：500 mg 投与期間：約 2 年間	DTIC プラゾシン	約 2 年間の経過は良好であった。その後、早 朝安静時の狭心症が発現し、浮動性めまいな どの中樞神経症状が認められたため、化学療 法、メチロシンを一時中止した。	狭心症、浮動性めま い
		開始用量：750 mg 維持用量：750 及び 1000 mg 最大用量：1000 mg 投与期間：10 カ月間以上	CVD 療法 ドキサゾシン プラゾシン ニフェジピン ジルチアゼム プロプラノロール	メチロシンに関する安全性についての記載は なかった。	記載なし

— = 該当する報告なし

MIBG = メタヨードベンジルグアニジン；DTIC = ダカルバジン；GOT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GPT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；CPK = クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）；LDH = 乳酸脱水素酵素；ALP = アルカリホスファターゼ；CA = カテコールアミン；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

CVD = CPA（シクロホスファミド）+ VCR（ビンクリスチン）+ DTIC（ダカルバジン）

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名又は筆頭演者名）_公表年」で表記した。

b 有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

表 2.7.4.7-8 日本人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 2）

文献 ^a	年齢 性別 体重	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）	メチロシンとの関連 が疑われる有害事象 ^b
森尾_1996 ²²⁾	35 歳 男性 42 kg	開始用量：250 mg （2 日間） 維持用量：該当せず 最大用量：500 mg （3 日間） 投与期間：5 日間	ニフェジピン ウラピジル	メチロシンの投与 4 日後より、両上腕、体幹、大腿部の激しい筋肉痛が発現した。血圧 210/120 mmHg、脈拍数 76 回／分であり、左側頭部に 3 cm 大の腫瘍を触知した。胸部は駆出性雑音（Levine III/IV）を聴取した。腹部では全体にグル音が低下しており、腫瘍は触知しなかった。全身の筋肉の自発痛及び把握痛があった。検査所見では、白血球数：11300 個/ μ L、GOT：751 IU/L、GPT：142 IU/L、CPK：1364 IU/L、LDH：3218 IU/L、ALP：751 IU/L、血中ミオグロビン：420 ng/mL（正常値 60 ng/mL 以下）、アルドラーゼ：13.7 IU/L/37°C（正常値 1.7～5.7 IU/L/37°C）に増加した。メチロシン投与あるいは褐色細胞腫による横紋筋融解症と鑑別した。メチロシン投与中止により筋肉痛などの自覚症状は 2 日以内に消失、筋逸脱酵素も 1 週間以内に正常化した。また、積極的な輸液を行うことにより、経過中に腎機能障害は認められなかった。	筋肉痛 横紋筋融解症
Arai_1998 ²³⁾	59 歳 女性 44 kg	開始用量：500 mg 維持用量：500 mg 最大用量：500 mg 投与期間：約 2 年間	DTIC プラゾシン	約 2 年間の経過は良好であった。その後、胸痛、動悸、疲労及び回転性めまいが発現した。尿中 CA 代謝物の濃度に変化は認められず、メチロシン及びダカルバジンによる影響が完全に否定できなかったことから、両薬剤の投与を中止した。	胸痛 動悸 疲労 回転性めまい
		開始用量：750 mg 維持用量：750 及び 1000 mg 最大用量：1000 mg 投与期間：10 カ月間 以上	CVD 療法 ドキサゾシン プラゾシン ニフェジピン ジルチアゼム プロプラノロール	メチロシンに関する安全性についての記載はなかった。	記載なし

— = 該当する報告なし

MIBG = メタヨードベンジルグアニジン；DTIC = ダカルバジン；GOT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GPT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；CPK = クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）；LDH = 乳酸脱水素酵素；ALP = アルカリホスファターゼ；CA = カテコールアミン；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

CVD = CPA（シクロホスファミド）+ VCR（ビンクリスチン）+ DTIC（ダカルバジン）

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名又は筆頭演者名）_公表年」で表記した。

b 有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

表 2.7.4.7-8 日本人褐色細胞腫患者の安全性情報の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 3）

文献 ^a	年齢 性別 体重	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	安全性情報 ^b （文献中の安全性に関する記載）	メチロシンとの関連 が疑われる有害事象 ^b
山門_2007 ²⁴⁾	38 歳 男性 体重不明	開始用量：1500 mg 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：1 年間以上	CVD 療法	副作用としては悪心、嘔吐、脱毛症及び骨髄機能不全が認められたが、いずれも軽度で可逆的であった（これらの事象がメチロシン、又は CVD 療法のどちらに起因する事象かについての記載はなかった）。	悪心 嘔吐 脱毛症 骨髄機能不全
永田_2010 ²⁵⁾	31 歳 女性 50 kg	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：約 19 カ月間	CVD 療法	メチロシンの副作用と思われる下痢が認められたため、メチロシンの投与を中止した。	下痢
木村_2016 ²⁶⁾	43 歳 女性 37.9 kg	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 250 mg（週 2 回程度） 投与期間：約 6 カ月間	フェントラミン（麻痺性イレウスの改善・予防目的） ドキサゾシン	明らかなメチロシンの副作用と考えられる症状は認めなかった。	発現なし
学会抄録					
澁川_2005 ²⁷⁾	54 歳 男性 体重不明	開始用量：1000 mg 維持用量：不明 最大用量：不明 （徐々に増量した） 投与期間：不明	—	メチロシンの副作用として、傾眠が認められた。	傾眠
余語_2007 ²⁸⁾	77 歳 女性 体重不明	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：不明	—	メチロシンの副作用として、（鎮静作用による）傾眠、及び錐体外路障害が認められたが、コントロール可能であった。	傾眠 錐体外路障害

— = 該当する報告なし

MIBG = メタヨードベンジルグアニジン；DTIC = ダカルバジン；GOT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GPT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；CPK = クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）；LDH = 乳酸脱水素酵素；ALP = アルカリホスファターゼ；CA = カテコールアミン；MedDRA = ICH 国際医薬用語集

CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）

メチロシンの投与量の単位は、mg 表記に統一した。

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名又は筆頭演者名）_公表年」で表記した。

b 有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え、読み替え結果の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した。

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語，又は，発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
FDA NDA 資料及び SBA：褐色細胞腫患者を対象とした臨床研究報告（公表文献）				
Engelman_1968 ³⁾	鎮静	sedation（文献中） sedative effects（文献中） sedation（FDA SBA 中）	○（FDA SBA 中の事 象名に基づく）	
	不安	anxiety（文献中） quite anxious（文献中） anxiety（FDA SBA 中）	○（FDA SBA 中の事 象名に基づく）	
	激越性うつ病	agitated depression（文献中） agitated（文献中） agitated status（文献中） agitated depression（FDA SBA 中）	○（FDA SBA 中の事 象名に基づく）	
	不眠症	insomnia	○	
	精神運動亢進	psychic stimulation（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため，LLT の「Psychomotor hyperactivity／精神運 動亢進」に読み替え，本 LLT に対応する PT の 「Psychomotor hyperactivity／精神運動亢進」の日本語 名を使用した．
	過覚醒	pleasant feeling of alertness（文献中） pleasant sense of alertness（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため，LLT の「Hyperalertness／過覚醒」に読み替 え，本 LLT に対応する PT の「Hypervigilance／過覚 醒」の日本語名を使用した．
	活力増進	ambition		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため，LLT の「Energy increased／活力増進」に読 み替え，本 LLT に対応する PT の「Energy increased／ 活力増進」の日本語名を使用した．

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概
要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 1）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
Engelman_1968 ³⁾ （続き）	ニューロミオ パチー	adverse effects related to neuromuscular activity （文献中） neuromuscular effects（文献中） neuromuscular adverse effects（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Neuromuscular disorder／神経筋疾患」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Neuromyopathy／ニューロミオパチー」の日本語名を使用した。
	筋緊張	tightening of the jaw（文献中） ”tightness” of her mouth（文献中） tightness of the mouth（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Tightness in jaw／顎部緊張」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Muscle tightness／筋緊張」の日本語名を使用した。
	振戦	fine tremor of the hands（文献中） gross tremor of the hands and legs（文献中） tremor of her hands（文献中） from fine to gross tremor（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Tremor／振戦」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Tremor／振戦」の日本語名を使用した。
	下痢	diarrhea（文献中） watery bowel movements（文献中） loose bowel movements（文献中） diarrhea（FDA SBA 中）	○（FDA SBA 中の事 象名に基づく）	
	乳汁漏出症	galactorrhea（文献中） <u>fluid</u> could no longer be <u>expressed from her breasts</u> （文献中） galactorrhea（FDA SBA 中）	○（FDA SBA 中の事 象名に基づく）	
Pyörälä_1968 ⁴⁾	傾眠	drowsiness	○	
Jones_1968 ⁵⁾	傾眠	drowsiness（文献中） drowsy（文献中） drowsiness（FDA SBA 中）	○（FDA SBA 中の事 象名に基づく）	

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 2）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b [事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）]	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
Jones_1968 ⁵⁾ (続き)	振戦	tremor of the trunk consisting of rhythmical flexion/extension movements of the lumbar spine (文献中) tremor (文献中) rhythmic flexion/extension tremor of the lumbar spine (FDA SBA 中)		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため、LLT の「Tremor／振戦」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Tremor／振戦」の日本語名を 使用した。
Bagnall_1976 ⁶⁾	傾眠	drowsiness	○	
	流涎過多	salivation	○	
	感情不安定	emotional lability	○	
	パーキンソニ ズム	parkinsonism	○	
Gitlow_1971 ⁷⁾ (著者らによる IND Progress Report)	パーキンソニ ズム	parkinson-like state		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため、LLT の「Parkinsonism／パーキンソニズム」 に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Parkinsonism／ パーキンソニズム」の日本語名を使用した。
FDA NDA 資料及び SBA：感情障害／神経障害患者を対象とした臨床研究報告（公表文献）				
Charalampous_ 1967 ¹¹⁾	鎮静	sedative effect (文献中) sedation (FDA SBA 中)	○ (FDA SBA 中の事 象名に基づく)	
Brodie_1971 ¹²⁾	鎮静	sedative effects (文献中) sedation (FDA SBA 中)	○ (FDA SBA 中の事 象名に基づく)	
	うつ病の増悪	Three <u>psychotically depressed patients</u> were given up to 3 Gm. daily of AMPT. All 3 <u>became</u> <u>significantly more depressed</u> (文献中) depressed patients became more depressed (FDA SBA 中)		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため、LLT の「Depression aggravated／うつ病の増 悪」に読み替え、LLT の日本語名を使用した。

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 3）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
Brodie_1971 ¹²⁾ (続き)	血圧低下	nonsymptomatic hypotension（文献中） fall in BP（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「BP fell／血圧低下」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Blood pressure decreased／血圧低下」の日本語名を使用した。
	流涎過多	an increase in salivation with drooling（文献中） increased salivation with drooling（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Salivation／流涎」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Salivary hypersecretion／流涎過多」の日本語名を使用した。
Chase_1970 ¹³⁾	運動低下	deterioration in motor function（文献中） deterioration of motor function（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Hypokinesia／運動低下」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Hypokinesia／運動低下」の日本語名を使用した。
	振戦	an increase in the coarse, irregular tremor（文献中） increased course, irregular tremor（FDA SBA 中）		文献中の記載から、FDA SBA 中の記載の「course」は「coarse」の誤記と判断した。 MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Tremor coarse／粗大振戦」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Tremor／振戦」の日本語名を使用した。
	四肢不快感	<u>an increase in the coarse, irregular tremor and in writhing movements of the lower extremities</u> （文献中） <u>increased</u> course, irregular tremor and <u>writhing of lower extremities</u> （FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Lower extremities discomfort／下肢不快感」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Limb discomfort／四肢不快感」の日本語名を使用した。

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 4）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
Walinder_1973 ¹⁴⁾	ハロペリドール の錐体外路 障害の増強	<u>the extrapyramidal action of haloperidol was</u> greatly <u>potentiated</u> （文献中） potentiation of extrapyramidal effects of haloperidol（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、「extrapyramidal action（文献中）／extrapyramidal effects（FDA SBA 中）」は LLT の「Extrapyramidal disorder／錐体外路障害」（LLT に対応する PT も同一用語）に読み替え、修飾語「was potentiated（文献中）／potentiation of（FDA SBA 中）」及び「of haloperidol」は一般的な辞書を用いて和訳し、「ハロペリドールの錐体外路障害の増強」を使用した。
FDA NDA 資料及び SBA：IND 2384 下の緊急使用における報告				
A. Sjoerdsma の報告（表 2.7.4.2-26）	鎮静	sedation	○	
	鼻閉	nasal stuffiness	○	
	振戦	tremulousness	○	
	よだれ	drooling	○	
	不安	anxiety	○	
	不眠症	insomnia	○	
	激越性うつ病	agitated depression	○	
	睡眠障害	temporary changes in sleep pattern		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Change in sleep pattern／睡眠パターン変化」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Sleep disorder／睡眠障害」の日本語名を使用した。

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 5）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b [事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）]	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
A. Sjoerdsma の報 告（表 2.7.4.2- 26）（続き）	過覚醒	pleasant feelings of alertness		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Hyperalertness／過覚醒」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Hypervigilance／過覚醒」の日本語名を使用した。
	活力増進	ambition		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Energy increased／活力増進」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Energy increased／活力増進」の日本語名を使用した。
	乳汁漏出症	galactorrhea	○	
T. N. Chase の報 告（表 2.7.4.2- 26）	好酸球増加症	eosinophilia	○	
	肝酵素異常	SGOT, alkaline phosphatase, and LDH rose to abnormal levels（FDA NDA 資料中） abnormal liver enzyme（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Liver enzyme abnormal／肝酵素異常」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Hepatic enzyme abnormal／肝酵素異常」の日本語名を使用した。
P. Serrano の報告 （表 2.7.4.2-26）	結晶尿	crystalluria	○	
L-M Wolf の報告 （表 2.7.4.2-26）	咽頭浮腫	pharyngeal edema	○	
E. D. Bransome の 報告（表 2.7.4.2- 26）	うつ病	(emotional) depression（FDA NDA 資料中） emotional depression（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Depression／うつ病」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Depression／うつ病」の日本語名を使用した。

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

^a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

^b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

^c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 6）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
E. D. Bransome の 報告（表 2.7.4.2- 26）（続き）	急性精神病	progressed rapidly to a toxic psychosis（FDA NDA 資料中） acute toxic psychosis（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Acute psychosis／急性精神病」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Acute psychosis／急性精神病」の日本語名を使用した。
	幻視	visual hallucinations	○	
	妄想症	paranoid ideation		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Paranoid reaction／妄想反応」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Paranoia／妄想症」の日本語名を使用した。
	視力障害	visual field clouding		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Abnormal vision／視覚異常」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Visual impairment／視力障害」の日本語名を使用した。
IND Progress Report として FDA に報告され た死亡例の一覧 （表 2.7.4.2-27）	疾患進行	progression of (the) disease		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Disease progression／疾患進行」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Disease progression／疾患進行」の日本語名を使用した。
	心停止	cardiac arrest	○	
	大動脈解離	aortic dissection	○	

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 7）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
IND Progress Report として FDA に報告され た死亡例の一覧 （表 2.7.4.2-27） （続き）	急性心筋梗塞 の疑い	suspected acute myocardial infarction（FDA SBA 中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため、「acute myocardial infarction」は LLT の 「Acute myocardial infarction／急性心筋梗塞」（LLT に 対応する PT も同一用語）に読み替え、修飾語 「Suspected」は一般的な辞書を用いて和訳し、「急性 心筋梗塞の疑い」を使用した。
	心筋梗塞の疑 い	suspected M.I.（FDA NDA 資料中）		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため、「M.I.」は LLT の「MI／心筋梗塞」に読み 替え、本 LLT に対応する PT の「Myocardial infarction ／心筋梗塞」の日本語名とし、修飾語「Suspected」は 一般的な辞書を用いて和訳し、「心筋梗塞の疑い」を 使用した。
日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献				
中神_1989 ¹⁷⁾	無感情	無気力状態		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため、LLT の「無気力」に読み替え、本 LLT に対 応する PT の「無感情」を使用した。
須永_1990 ¹⁹⁾	感情不安定	情動不安		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため、LLT の「情動不安定」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「感情不安定」を使用した。
Nakagami_ 1990 ²⁰⁾	無力症	slight weakness feeling of weakness		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれてい ないため、LLT の「Weakness／脱力」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Asthenia／無力症」の日本語名 を使用した。

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 8）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
成瀬_1993 ²¹⁾	狭心症	狭心症様発作		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「狭心症発作」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「狭心症」を使用した。
	浮動性めまい	眩暈		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「めまい感」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「浮動性めまい」を使用した。
森尾_1996 ²²⁾	筋肉痛	筋肉痛	○	
	横紋筋融解症	rhabdomyolysis	○	
Arai_1998 ²³⁾	胸痛	chest pain	○	
	動悸	palpitation	○	
	疲労	general fatigue		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Fatigueability generalised／全身疲労感」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Fatigue／疲労」の日本語名を使用した。
	回転性めまい	vertigo	○	
山門_2007 ²⁴⁾	悪心	嘔気	○	
	嘔吐	嘔吐	○	
	脱毛症	脱毛		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「脱毛症」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「脱毛症」を使用した。
	骨髄機能不全	骨髄抑制	○	
永田_2010 ²⁵⁾	下痢	下痢	○	
澁川_2005 ²⁷⁾	傾眠	眠気	○	

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 9）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
余語_2007 ²⁸⁾	傾眠	鎮静作用による傾眠		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「傾眠」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「傾眠」を使用した。
	錐体外路障害	錐体外路症状	○	
海外市販後安全性情報				
Periodic Adverse Drug Experience Report の安全性 情報又は PharmaPendium [®] より入手した AERS の安全性 情報	錐体外路障害	extrapyramidal disorder	○	
	筋炎	myositis	○	
	会話障害	speech difficulty		MedDRA ver 20.1J に原文と一致する用語は含まれていないため、LLT の「Defect speech／会話障害」に読み替え、本 LLT に対応する PT の「Speech disorder／会話障害」の日本語名を使用した。
	無力症	weakness	○	
	激越	agitation	○	
	高血圧クリーゼ	hypertensive crisis	○	
	製品溶解性の異常	product solubility abnormal	○	
	品質不良薬剤の投与	poor quality drug administered	○	
	薬効欠如	drug ineffective	○	
	一過性脳虚血発作	transient ischaemic attack	○	
	出血性卒中	haemorrhagic stroke	○	
	筋痙縮	muscle spasms	○	
	舌痙攣	tongue spasm	○	

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 10）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
Periodic Adverse Drug Experience Report の安全性 情報又は PharmaPendium® より入手した AERS の安全性 情報（続き）	発語の乏しさ	poverty of speech	○	
	嚥下障害	dysphagia	○	
	口腔咽頭痙攣	oropharyngeal spasm	○	
	適応外使用	off label use	○	
	不安	anxiety	○	
	怒り	anger	○	
	血圧上昇	blood pressure increased	○	
	妄想症	paranoia	○	
	悪心	nausea	○	
	嘔吐	vomiting	○	
	起立血圧	blood pressure orthostatic	○	
	浮動性めまい	dizziness	○	
	脱水	dehydration	○	
	壊疽	gangrene	○	
	肝不全	hepatic failure	○	
	肝腎不全	hepatorenal failure	○	
	多臓器機能不 全症候群	multi-organ failure	○	
	腎不全	renal failure	○	
	徐脈	bradycardia	○	
	状態悪化	condition aggravated	○	
	意識レベルの 低下	depressed level of consciousness	○	
	頭蓋内出血	haemorrhage intracranial	○	

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 11）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b 〔事象名に該当する用語、又は、発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）〕	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
Periodic Adverse Drug Experience Report の安全性 情報又は PharmaPendium® より入手した AERS の安全性 情報（続き）	頭痛	headache	○	
	多汗症	hyperhidrosis	○	
	悪性高血圧	malignant hypertension	○	
	散瞳	mydriasis	○	
	ショック	shock	○	
	頻脈	tachycardia	○	
	血圧上昇	blood pressure increased	○	
	心停止	cardiac arrest	○	
	心電図 Q R S 群延長	electrocardiogram QRS complex prolonged	○	
	低血圧	hypotension	○	
	上室性頻脈	supraventricular tachycardia	○	
	白血病	leukaemia	○	
	新生物	neoplasm	○	
	放射線宿酔症 候群	Radiation sickness syndrome	○	
	新生物	Neoplasm	○	
	障害者	Disability	○	
	精神障害	Mental disorder	○	
	全身健康状態 低下	General physical health deterioration	○	
	治療非遵守	Treatment noncompliance	○	

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は、「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合、先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

表 2.7.4.7-9 臨床試験以外の情報源から報告された有害事象名の読み替え結果の一覧（続き 11）

文献 ^a 又は 資料名	本 CTD 内で 事象名として 使用した用語	原文 ^b [事象名に該当する用語，又は，発現した 事象を説明する表現（下線：該当箇所）]	読み替え方法	
			原文と一致する MedDRA ^c LLT に対 応する PT を使用	その他
Periodic Adverse Drug Experience Report の安全性 情報又は PharmaPendium® より入手した AERS の安全性 情報（続き）	過眠症	Hypersomnia	○	
	食欲減退	Decreased appetite	○	
	会話障害	Speech disorder	○	
	入院	Hospitalisation	○	
	治療非遵守	Treatment noncompliance	○	

CTD = コモン・テクニカル・ドキュメント；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；LLT = 下層語；PT = 基本語；FDA = 米国食品医薬品局；NDA = 新薬承認申請；SBA = 医薬品承認審査概要；IND = 臨床試験実施申請資料；AERS = Adverse Event Reporting System

a 文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した。

b 事象名に該当する用語が英語の場合，先頭文字を小文字表記で統一した（文及び略語の場合を除く）。

c MedDRA ver 20.1J.

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
赤血球数 ($10^4/\mu\text{L}$)					
実測値					
ベースライン		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	431.8 ± 136.1	436.5 ± 147.4	411.3 ± 88.1
		中央値	416.5	415.0	442.0
		最小値 ～ 最大値	262 ～ 849	262 ～ 849	312 ～ 480
Day 8		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	426.7 ± 144.8	428.2 ± 157.2	420.0 ± 94.2
		中央値	377.5	371.0	448.0
		最小値 ～ 最大値	276 ～ 879	276 ～ 879	315 ～ 497
Day 14		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	419.6 ± 129.0	421.7 ± 140.9	410.7 ± 75.1
		中央値	400.0	394.0	414.0
		最小値 ～ 最大値	297 ～ 838	297 ～ 838	334 ～ 484
Day 28		対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	450.1 ± 144.6	460.7 ± 155.6	411.3 ± 109.6
		中央値	441.0	441.0	441.0
		最小値 ～ 最大値	290 ～ 884	304 ～ 884	290 ～ 503
Day 56		対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	467.3 ± 154.9	468.3 ± 170.1	462.0 ± 58.0
		中央値	437.0	436.0	462.0
		最小値 ～ 最大値	284 ～ 901	284 ～ 901	421 ～ 503
Day 84		対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	478.6 ± 165.6	474.1 ± 173.8	524.0 ± -
		中央値	469.0	442.5	524.0
		最小値 ～ 最大値	304 ～ 920	304 ～ 920	524 ～ 524
Day 112		対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	503.2 ± 212.8	503.2 ± 212.8	-
		中央値	461.0	461.0	-
		最小値 ～ 最大値	280 ～ 1018	280 ～ 1018	-

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.3.4-1]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	434.8 ± 72.6	434.8 ± 72.6	-
		中央値	437.0	437.0	-
		最小値 ～ 最大値	336 ～ 531	336 ～ 531	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	440.0 ± 55.9	440.0 ± 55.9	-
		中央値	434.0	434.0	-
		最小値 ～ 最大値	352 ～ 514	352 ～ 514	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	451.6 ± 75.2	451.6 ± 75.2	-
		中央値	445.0	445.0	-
		最小値 ～ 最大値	328 ～ 564	328 ～ 564	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	452.9 ± 71.3	452.9 ± 71.3	-
		中央値	458.0	458.0	-
		最小値 ～ 最大値	338 ～ 539	338 ～ 539	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	430.9 ± 70.4	430.9 ± 70.4	-
		中央値	414.0	414.0	-
		最小値 ～ 最大値	317 ～ 523	317 ～ 523	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	455.1 ± 72.6	455.1 ± 72.6	-
		中央値	493.0	493.0	-
		最小値 ～ 最大値	359 ～ 528	359 ～ 528	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	436.4 ± 88.8	436.4 ± 88.8	-
		中央値	405.0	405.0	-
		最小値 ～ 最大値	353 ～ 565	353 ～ 565	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	412.4 ± 102.1	412.4 ± 102.1	-
		中央値	369.0	369.0	-
		最小値 ～ 最大値	276 ～ 555	276 ～ 555	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	440.7 ± 67.1	440.7 ± 67.1	-
		中央値	418.0	418.0	-
		最小値 ～ 最大値	374 ～ 532	374 ～ 532	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
赤血球数 ($10^4/\mu\text{L}$)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-5.1 ± 24.9	-8.3 ± 26.6	8.7 ± 7.4
		中央値	3.0	0.0	6.0
		最小値 ～ 最大値	-54 ～ 30	-54 ～ 30	3 ～ 17
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-12.2 ± 38.3	-14.8 ± 41.1	-0.7 ± 25.3
		中央値	-0.5	-2.0	4.0
		最小値 ～ 最大値	-103 ～ 39	-103 ～ 39	-28 ～ 22
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	8.3 ± 36.4	10.5 ± 39.9	0.0 ± 22.5
		中央値	-1.0	-1.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-37 ～ 111	-37 ～ 111	-22 ～ 23
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	12.6 ± 36.6	14.9 ± 38.7	1.0 ± 31.1
		中央値	3.0	3.0	1.0
		最小値 ～ 最大値	-26 ～ 106	-26 ～ 106	-21 ～ 23
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	22.8 ± 36.7	20.7 ± 38.0	44.0 ± -
		中央値	8.0	6.5	44.0
		最小値 ～ 最大値	-13 ～ 104	-13 ～ 104	44 ～ 44
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	33.2 ± 52.7	33.2 ± 52.7	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	0 ～ 169	0 ～ 169	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	12.1 ± 32.5	12.1 ± 32.5	-
		中央値	14.0	14.0	-
		最小値 ～ 最大値	-36 ～ 74	-36 ～ 74	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-5.6 ± 22.0	-5.6 ± 22.0	-
		中央値	-10.0	-10.0	-
		最小値 ～ 最大値	-38 ～ 24	-38 ～ 24	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.0 ± 11.3	6.0 ± 11.3	-
		中央値	7.0	7.0	-
		最小値 ～ 最大値	-13 ～ 20	-13 ～ 20	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.3 ± 17.6	7.3 ± 17.6	-
		中央値	14.0	14.0	-
		最小値 ～ 最大値	-16 ～ 24	-16 ～ 24	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-14.7 ± 16.8	-14.7 ± 16.8	-
		中央値	-16.0	-16.0	-
		最小値 ～ 最大値	-30 ～ 19	-30 ～ 19	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 32.9	9.6 ± 32.9	-
		中央値	18.0	18.0	-
		最小値 ～ 最大値	-42 ～ 49	-42 ～ 49	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-9.1 ± 44.3	-9.1 ± 44.3	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	-81 ～ 37	-81 ～ 37	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-33.1 ± 64.8	-33.1 ± 64.8	-
		中央値	-10.0	-10.0	-
		最小値 ～ 最大値	-168 ～ 33	-168 ～ 33	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-4.9 ± 37.4	-4.9 ± 37.4	-
		中央値	10.0	10.0	-
		最小値 ～ 最大値	-70 ～ 39	-70 ～ 39	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
ヘモグロビン (g/dL)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	12.00 ± 2.48	11.98 ± 2.56	12.07 ± 2.63
		中央値	12.25	11.50	13.00
		最小値 ~ 最大値	7.0 ~ 15.8	7.0 ~ 15.8	9.1 ~ 14.1
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	11.74 ± 2.51	11.62 ± 2.53	12.27 ± 2.84
		中央値	11.75	11.20	13.10
		最小値 ~ 最大値	7.3 ~ 16.4	7.3 ~ 16.4	9.1 ~ 14.6
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	11.67 ± 2.24	11.58 ± 2.33	12.07 ± 2.15
		中央値	11.85	11.60	12.10
		最小値 ~ 最大値	8.0 ~ 15.5	8.0 ~ 15.5	9.9 ~ 14.2
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	12.51 ± 2.25	12.63 ± 2.14	12.10 ± 3.11
		中央値	12.80	12.80	12.80
		最小値 ~ 最大値	8.7 ~ 16.9	9.7 ~ 16.9	8.7 ~ 14.8
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	12.68 ± 2.34	12.50 ± 2.46	13.60 ± 1.98
		中央値	12.70	12.35	13.60
		最小値 ~ 最大値	9.0 ~ 17.3	9.0 ~ 17.3	12.2 ~ 15.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	12.96 ± 2.59	12.71 ± 2.59	15.50 ± -
		中央値	13.30	12.35	15.50
		最小値 ~ 最大値	9.5 ~ 17.9	9.5 ~ 17.9	15.5 ~ 15.5
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	13.13 ± 3.45	13.13 ± 3.45	-
		中央値	13.60	13.60	-
		最小値 ~ 最大値	7.4 ~ 19.8	7.4 ~ 19.8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	12.28 ± 1.89	12.28 ± 1.89	-
		中央値	12.70	12.70	-
		最小値 ～ 最大値	9.1 ～ 14.7	9.1 ～ 14.7	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.50 ± 0.83	12.50 ± 0.83	-
		中央値	12.80	12.80	-
		最小値 ～ 最大値	11.3 ～ 13.5	11.3 ～ 13.5	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.90 ± 1.61	12.90 ± 1.61	-
		中央値	12.90	12.90	-
		最小値 ～ 最大値	10.9 ～ 15.1	10.9 ～ 15.1	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.04 ± 1.60	13.04 ± 1.60	-
		中央値	13.80	13.80	-
		最小値 ～ 最大値	10.7 ～ 14.9	10.7 ～ 14.9	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.46 ± 1.29	12.46 ± 1.29	-
		中央値	12.50	12.50	-
		最小値 ～ 最大値	10.7 ～ 13.9	10.7 ～ 13.9	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.11 ± 1.68	13.11 ± 1.68	-
		中央値	13.40	13.40	-
		最小値 ～ 最大値	9.8 ～ 14.7	9.8 ～ 14.7	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.61 ± 2.08	12.61 ± 2.08	-
		中央値	13.00	13.00	-
		最小値 ～ 最大値	9.4 ～ 15.0	9.4 ～ 15.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	11.89 ± 2.32	11.89 ± 2.32	-
		中央値	12.40	12.40	-
		最小値 ～ 最大値	8.1 ～ 14.3	8.1 ～ 14.3	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.83 ± 1.62	12.83 ± 1.62	-
		中央値	13.10	13.10	-
		最小値 ～ 最大値	10.2 ～ 14.8	10.2 ～ 14.8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
ヘモグロビン（g/dL）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.26 ± 0.76	-0.37 ± 0.80	0.20 ± 0.26
		中央値	-0.05	-0.30	0.10
		最小値 ～ 最大値	-1.8 ～ 0.9	-1.8 ～ 0.9	0.0 ～ 0.5
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.33 ± 1.07	-0.41 ± 1.13	0.00 ± 0.85
		中央値	0.00	0.00	0.10
		最小値 ～ 最大値	-2.9 ～ 1.0	-2.9 ～ 1.0	-0.9 ～ 0.8
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 1.09	0.26 ± 1.21	0.03 ± 0.59
		中央値	-0.15	-0.10	-0.20
		最小値 ～ 最大値	-1.3 ～ 3.3	-1.3 ～ 3.3	-0.4 ～ 0.7
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.27 ± 1.14	0.31 ± 1.19	0.05 ± 1.20
		中央値	0.10	0.10	0.05
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 3.0	-1.0 ～ 3.0	-0.8 ～ 0.9
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.60 ± 1.16	0.52 ± 1.19	1.40 ± -
		中央値	0.40	0.30	1.40
		最小値 ～ 最大値	-0.7 ～ 3.0	-0.7 ～ 3.0	1.4 ～ 1.4
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.70 ± 1.31	0.70 ± 1.31	-
		中央値	0.40	0.40	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 4.0	-0.5 ～ 4.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.26 ± 1.10	0.26 ± 1.10	-
		中央値	0.15	0.15	-
		最小値 ～ 最大値	-1.2 ～ 2.1	-1.2 ～ 2.1	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.23 ± 0.95	-0.23 ± 0.95	-
		中央値	-0.40	-0.40	-
		最小値 ～ 最大値	-1.3 ～ 1.2	-1.3 ～ 1.2	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.17 ± 0.71	0.17 ± 0.71	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-0.9 ～ 0.8	-0.9 ～ 0.8	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.31 ± 0.70	0.31 ± 0.70	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-0.8 ～ 1.2	-0.8 ～ 1.2	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.27 ± 0.89	-0.27 ± 0.89	-
		中央値	-0.70	-0.70	-
		最小値 ～ 最大値	-1.3 ～ 1.4	-1.3 ～ 1.4	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.39 ± 1.29	0.39 ± 1.29	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-1.7 ～ 2.0	-1.7 ～ 2.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.11 ± 1.88	-0.11 ± 1.88	-
		中央値	0.40	0.40	-
		最小値 ～ 最大値	-3.2 ～ 2.0	-3.2 ～ 2.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 11）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.84 ± 2.45	-0.84 ± 2.45	-
		中央値	-0.30	-0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-5.7 ～ 1.9	-5.7 ～ 1.9	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.10 ± 1.80	0.10 ± 1.80	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-2.6 ～ 2.5	-2.6 ～ 2.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 12）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
ヘマトクリット値（%）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	37.04 ± 8.31	37.04 ± 8.71	37.07 ± 7.93
		中央値	37.25	35.00	39.50
		最小値 ～ 最大値	21.3 ～ 55.3	21.3 ～ 55.3	28.2 ～ 43.5
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	36.33 ± 8.45	36.08 ± 8.66	37.40 ± 9.08
		中央値	35.85	34.50	40.00
		最小値 ～ 最大値	23.1 ～ 57.2	23.1 ～ 57.2	27.3 ～ 44.9
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	35.97 ± 7.60	35.84 ± 8.02	36.53 ± 6.87
		中央値	35.70	35.50	37.10
		最小値 ～ 最大値	24.9 ～ 54.0	24.9 ～ 54.0	29.4 ～ 43.1
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	38.43 ± 8.46	39.05 ± 8.49	36.13 ± 9.77
		中央値	38.70	38.70	38.20
		最小値 ～ 最大値	25.5 ～ 60.0	28.6 ～ 60.0	25.5 ～ 44.7
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	38.88 ± 8.87	38.64 ± 9.59	40.10 ± 5.80
		中央値	37.50	37.50	40.10
		最小値 ～ 最大値	26.7 ～ 61.4	26.7 ～ 61.4	36.0 ～ 44.2
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	39.79 ± 9.44	39.14 ± 9.68	46.30 ± -
		中央値	39.20	37.10	46.30
		最小値 ～ 最大値	28.7 ～ 62.3	28.7 ～ 62.3	46.3 ～ 46.3
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	40.76 ± 12.55	40.76 ± 12.55	-
		中央値	39.80	39.80	-
		最小値 ～ 最大値	23.0 ～ 68.4	23.0 ～ 68.4	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 13）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	37.03 ± 5.37	37.03 ± 5.37	-
		中央値	37.80	37.80	-
		最小値 ～ 最大値	28.2 ～ 44.1	28.2 ～ 44.1	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	37.43 ± 2.45	37.43 ± 2.45	-
		中央値	37.20	37.20	-
		最小値 ～ 最大値	34.3 ～ 40.9	34.3 ～ 40.9	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	38.40 ± 4.86	38.40 ± 4.86	-
		中央値	38.60	38.60	-
		最小値 ～ 最大値	32.2 ～ 45.0	32.2 ～ 45.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	38.56 ± 4.68	38.56 ± 4.68	-
		中央値	40.00	40.00	-
		最小値 ～ 最大値	32.1 ～ 44.5	32.1 ～ 44.5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	36.46 ± 4.08	36.46 ± 4.08	-
		中央値	37.00	37.00	-
		最小値 ～ 最大値	31.1 ～ 41.0	31.1 ～ 41.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	38.81 ± 5.20	38.81 ± 5.20	-
		中央値	39.20	39.20	-
		最小値 ～ 最大値	29.2 ～ 44.6	29.2 ～ 44.6	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	37.21 ± 6.33	37.21 ± 6.33	-
		中央値	39.20	39.20	-
		最小値 ～ 最大値	27.8 ～ 44.3	27.8 ～ 44.3	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 14）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	34.96 ± 7.40	34.96 ± 7.40	-
		中央値	35.70	35.70	-
		最小値 ～ 最大値	22.8 ～ 43.0	22.8 ～ 43.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	37.70 ± 4.73	37.70 ± 4.73	-
		中央値	38.50	38.50	-
		最小値 ～ 最大値	30.0 ～ 43.5	30.0 ～ 43.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 15）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
ヘマトクリット値（%） 変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.71 ± 2.19	-0.95 ± 2.34	0.33 ± 1.16
		中央値	-0.25	-0.50	0.50
		最小値 ～ 最大値	-5.6 ～ 1.9	-5.6 ～ 1.9	-0.9 ～ 1.4
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-1.08 ± 3.24	-1.20 ± 3.53	-0.53 ± 1.80
		中央値	-0.40	-0.40	-0.40
		最小値 ～ 最大値	-8.8 ～ 3.7	-8.8 ～ 3.7	-2.4 ～ 1.2
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.52 ± 3.88	0.92 ± 4.25	-0.93 ± 1.98
		中央値	-0.80	-0.80	-1.30
		最小値 ～ 最大値	-4.1 ～ 11.4	-4.1 ～ 11.4	-2.7 ～ 1.2
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.58 ± 3.85	0.97 ± 4.01	-1.40 ± 2.97
		中央値	-0.10	-0.10	-1.40
		最小値 ～ 最大値	-3.5 ～ 9.7	-3.1 ～ 9.7	-3.5 ～ 0.7
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	1.59 ± 3.60	1.47 ± 3.77	2.80 ± -
		中央値	0.50	0.25	2.80
		最小値 ～ 最大値	-2.2 ～ 9.4	-2.2 ～ 9.4	2.8 ～ 2.8
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	2.19 ± 4.23	2.19 ± 4.23	-
		中央値	0.80	0.80	-
		最小値 ～ 最大値	-0.9 ～ 13.1	-0.9 ～ 13.1	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 16）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.55 ± 3.40	0.55 ± 3.40	-
		中央値	-0.35	-0.35	-
		最小値 ～ 最大値	-3.9 ～ 6.9	-3.9 ～ 6.9	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.21 ± 2.69	-1.21 ± 2.69	-
		中央値	-2.20	-2.20	-
		最小値 ～ 最大値	-4.8 ～ 2.6	-4.8 ～ 2.6	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.24 ± 1.30	-0.24 ± 1.30	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.7 ～ 1.5	-1.7 ～ 1.5	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.09 ± 1.57	-0.09 ± 1.57	-
		中央値	-0.10	-0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-2.7 ～ 1.8	-2.7 ～ 1.8	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-2.19 ± 2.16	-2.19 ± 2.16	-
		中央値	-2.80	-2.80	-
		最小値 ～ 最大値	-4.3 ～ 2.0	-4.3 ～ 2.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.17 ± 3.43	0.17 ± 3.43	-
		中央値	-0.20	-0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-5.6 ～ 4.2	-5.6 ～ 4.2	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.43 ± 4.95	-1.43 ± 4.95	-
		中央値	-0.50	-0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-9.3 ～ 4.2	-9.3 ～ 4.2	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 17）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-3.69 ± 6.83	-3.69 ± 6.83	-
		中央値	-2.40	-2.40	-
		最小値 ～ 最大値	-17.3 ～ 4.3	-17.3 ～ 4.3	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.94 ± 4.50	-0.94 ± 4.50	-
		中央値	-1.30	-1.30	-
		最小値 ～ 最大値	-7.2 ～ 5.5	-7.2 ～ 5.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 18）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
白血球数（ / μ L）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	6500.0 $\pm$ 2494.3	6569.2 $\pm$ 2505.5	6200.0 $\pm$ 2971.5
		中央値	5800.0	5900.0	4900.0
		最小値 $\sim$ 最大値	3500 $\sim$ 11800	3500 $\sim$ 11800	4100 $\sim$ 9600
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	7056.3 $\pm$ 2905.6	7061.5 $\pm$ 2401.2	7033.3 $\pm$ 5359.4
		中央値	6000.0	6100.0	4400.0
		最小値 $\sim$ 最大値	3300 $\sim$ 13200	3300 $\sim$ 11200	3500 $\sim$ 13200
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	6793.8 $\pm$ 2339.9	6807.7 $\pm$ 2247.0	6733.3 $\pm$ 3280.8
		中央値	5800.0	6200.0	5200.0
		最小値 $\sim$ 最大値	3900 $\sim$ 10500	3900 $\sim$ 10500	4500 $\sim$ 10500
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	6471.4 $\pm$ 2441.4	6563.6 $\pm$ 2208.3	6133.3 $\pm$ 3760.8
		中央値	6050.0	6100.0	4700.0
		最小値 $\sim$ 最大値	3300 $\sim$ 10600	3700 $\sim$ 10600	3300 $\sim$ 10400
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 $\pm$ 標準偏差	6625.0 $\pm$ 2216.1	6370.0 $\pm$ 2044.5	7900.0 $\pm$ 3535.5
		中央値	6300.0	6300.0	7900.0
		最小値 $\sim$ 最大値	3800 $\sim$ 10400	3800 $\sim$ 10000	5400 $\sim$ 10400
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 $\pm$ 標準偏差	6918.2 $\pm$ 2498.3	6640.0 $\pm$ 2447.3	9700.0 $\pm$ -
		中央値	6300.0	5850.0	9700.0
		最小値 $\sim$ 最大値	4400 $\sim$ 12400	4400 $\sim$ 12400	9700 $\sim$ 9700
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 $\pm$ 標準偏差	6633.3 $\pm$ 2104.2	6633.3 $\pm$ 2104.2	-
		中央値	6600.0	6600.0	-
		最小値 $\sim$ 最大値	4300 $\sim$ 10100	4300 $\sim$ 10100	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 19）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	6137.5 ± 3125.0	6137.5 ± 3125.0	-
		中央値	6000.0	6000.0	-
		最小値 ～ 最大値	1400 ～ 12000	1400 ～ 12000	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6514.3 ± 1904.8	6514.3 ± 1904.8	-
		中央値	6200.0	6200.0	-
		最小値 ～ 最大値	4200 ～ 10300	4200 ～ 10300	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7628.6 ± 1769.9	7628.6 ± 1769.9	-
		中央値	6900.0	6900.0	-
		最小値 ～ 最大値	5800 ～ 10200	5800 ～ 10200	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6971.4 ± 1863.4	6971.4 ± 1863.4	-
		中央値	6400.0	6400.0	-
		最小値 ～ 最大値	5300 ～ 10800	5300 ～ 10800	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6557.1 ± 2344.4	6557.1 ± 2344.4	-
		中央値	6700.0	6700.0	-
		最小値 ～ 最大値	4100 ～ 11100	4100 ～ 11100	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6671.4 ± 818.0	6671.4 ± 818.0	-
		中央値	6700.0	6700.0	-
		最小値 ～ 最大値	5300 ～ 7600	5300 ～ 7600	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7471.4 ± 2068.6	7471.4 ± 2068.6	-
		中央値	7000.0	7000.0	-
		最小値 ～ 最大値	4900 ～ 11400	4900 ～ 11400	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 20）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6357.1 ± 3243.4	6357.1 ± 3243.4	-
		中央値	6300.0	6300.0	-
		最小値 ～ 最大値	900 ～ 11900	900 ～ 11900	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7042.9 ± 1561.9	7042.9 ± 1561.9	-
		中央値	7200.0	7200.0	-
		最小値 ～ 最大値	5000 ～ 9600	5000 ～ 9600	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 21）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
白血球数（ / μ L）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	556.3 $\pm$ 1559.9	492.3 $\pm$ 1435.5	833.3 $\pm$ 2396.5
		中央値	500.0	500.0	-500.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-2500 $\sim$ 3600	-2500 $\sim$ 3100	-600 $\sim$ 3600
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	293.8 $\pm$ 1104.2	238.5 $\pm$ 1181.5	533.3 $\pm$ 814.5
		中央値	450.0	100.0	900.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-1800 $\sim$ 1800	-1800 $\sim$ 1800	-400 $\sim$ 1100
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	135.7 $\pm$ 1054.4	190.9 $\pm$ 1139.7	-66.7 $\pm$ 808.3
		中央値	50.0	100.0	-200.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-2000 $\sim$ 2200	-2000 $\sim$ 2200	-800 $\sim$ 800
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 $\pm$ 標準偏差	291.7 $\pm$ 800.5	220.0 $\pm$ 862.6	650.0 $\pm$ 212.1
		中央値	500.0	200.0	650.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-1200 $\sim$ 1600	-1200 $\sim$ 1600	500 $\sim$ 800
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 $\pm$ 標準偏差	454.5 $\pm$ 1270.7	490.0 $\pm$ 1333.7	100.0 $\pm$ -
		中央値	300.0	350.0	100.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-1800 $\sim$ 2300	-1800 $\sim$ 2300	100 $\sim$ 100
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 $\pm$ 標準偏差	511.1 $\pm$ 1311.0	511.1 $\pm$ 1311.0	-
		中央値	100.0	100.0	-
		最小値 $\sim$ 最大値	-700 $\sim$ 3200	-700 $\sim$ 3200	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 22）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.0 ± 2783.1	0.0 ± 2783.1	-
		中央値	700.0	700.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6600 ～ 2200	-6600 ～ 2200	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	642.9 ± 882.9	642.9 ± 882.9	-
		中央値	900.0	900.0	-
		最小値 ～ 最大値	-300 ～ 2100	-300 ～ 2100	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1757.1 ± 1367.3	1757.1 ± 1367.3	-
		中央値	1700.0	1700.0	-
		最小値 ～ 最大値	-400 ～ 3800	-400 ～ 3800	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1100.0 ± 516.4	1100.0 ± 516.4	-
		中央値	1100.0	1100.0	-
		最小値 ～ 最大値	200 ～ 1600	200 ～ 1600	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	685.7 ± 735.8	685.7 ± 735.8	-
		中央値	500.0	500.0	-
		最小値 ～ 最大値	-300 ～ 1600	-300 ～ 1600	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	800.0 ± 2138.5	800.0 ± 2138.5	-
		中央値	1700.0	1700.0	-
		最小値 ～ 最大値	-3700 ～ 2400	-3700 ～ 2400	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1600.0 ± 770.3	1600.0 ± 770.3	-
		中央値	1700.0	1700.0	-
		最小値 ～ 最大値	800 ～ 2500	800 ～ 2500	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 23）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	485.7 ± 1642.6	485.7 ± 1642.6	-
		中央値	1000.0	1000.0	-
		最小値 ～ 最大値	-3200 ～ 1500	-3200 ～ 1500	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1171.4 ± 1264.5	1171.4 ± 1264.5	-
		中央値	1600.0	1600.0	-
		最小値 ～ 最大値	-1000 ～ 2300	-1000 ～ 2300	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 24）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
分葉核（%）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	60.38 ± 13.47	61.08 ± 14.27	57.33 ± 11.02
		中央値	58.75	59.50	58.00
		最小値 ～ 最大値	27.5 ～ 89.0	27.5 ～ 89.0	46.0 ～ 68.0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	64.81 ± 9.29	65.15 ± 9.01	63.33 ± 12.50
		中央値	64.00	63.00	69.00
		最小値 ～ 最大値	45.0 ～ 82.0	45.0 ～ 82.0	49.0 ～ 72.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	63.38 ± 9.51	65.54 ± 8.75	54.00 ± 7.55
		中央値	65.00	66.00	53.00
		最小値 ～ 最大値	47.0 ～ 80.0	49.0 ～ 80.0	47.0 ～ 62.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	60.14 ± 9.21	61.73 ± 9.83	54.33 ± 2.08
		中央値	57.00	62.00	55.00
		最小値 ～ 最大値	50.0 ～ 77.5	50.0 ～ 77.5	52.0 ～ 56.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	62.79 ± 9.67	63.95 ± 10.17	57.00 ± 4.24
		中央値	61.50	62.00	57.00
		最小値 ～ 最大値	46.0 ～ 80.5	46.0 ～ 80.5	54.0 ～ 60.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	62.77 ± 10.42	62.45 ± 10.92	66.00 ± -
		中央値	64.00	62.25	66.00
		最小値 ～ 最大値	46.5 ～ 81.5	46.5 ～ 81.5	66.0 ～ 66.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	63.00 ± 11.30	63.00 ± 11.30	-
		中央値	60.00	60.00	-
		最小値 ～ 最大値	50.0 ～ 87.0	50.0 ～ 87.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 25）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	63.13 ± 11.19	63.13 ± 11.19	-
		中央値	62.00	62.00	-
		最小値 ～ 最大値	47.0 ～ 80.0	47.0 ～ 80.0	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	61.64 ± 10.59	61.64 ± 10.59	-
		中央値	64.00	64.00	-
		最小値 ～ 最大値	42.0 ～ 73.0	42.0 ～ 73.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	67.79 ± 9.50	67.79 ± 9.50	-
		中央値	69.00	69.00	-
		最小値 ～ 最大値	56.0 ～ 80.5	56.0 ～ 80.5	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	62.29 ± 10.64	62.29 ± 10.64	-
		中央値	61.00	61.00	-
		最小値 ～ 最大値	48.0 ～ 76.5	48.0 ～ 76.5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	58.14 ± 13.03	58.14 ± 13.03	-
		中央値	59.00	59.00	-
		最小値 ～ 最大値	41.0 ～ 78.0	41.0 ～ 78.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	63.79 ± 12.10	63.79 ± 12.10	-
		中央値	66.00	66.00	-
		最小値 ～ 最大値	43.0 ～ 77.0	43.0 ～ 77.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	66.57 ± 11.97	66.57 ± 11.97	-
		中央値	66.00	66.00	-
		最小値 ～ 最大値	50.0 ～ 83.5	50.0 ～ 83.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 26）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	64.00 ± 9.62	64.00 ± 9.62	-
		中央値	60.00	60.00	-
		最小値 ～ 最大値	54.0 ～ 80.0	54.0 ～ 80.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	64.07 ± 11.49	64.07 ± 11.49	-
		中央値	66.00	66.00	-
		最小値 ～ 最大値	45.0 ～ 78.5	45.0 ～ 78.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 27）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
分葉核（%）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.44 ± 7.58	4.08 ± 8.24	6.00 ± 4.36
		中央値	5.00	6.00	4.00
		最小値 ～ 最大値	-7.5 ～ 17.5	-7.5 ～ 17.5	3.0 ～ 11.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	3.00 ± 9.75	4.46 ± 8.19	-3.33 ± 15.37
		中央値	4.50	5.00	4.00
		最小値 ～ 最大値	-21.0 ～ 21.5	-12.0 ～ 21.5	-21.0 ～ 7.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.43 ± 10.06	1.36 ± 10.43	-3.00 ± 9.54
		中央値	-0.25	0.50	-2.00
		最小値 ～ 最大値	-13.0 ～ 23.5	-11.5 ～ 23.5	-13.0 ～ 6.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	3.46 ± 8.24	3.15 ± 8.96	5.00 ± 4.24
		中央値	2.75	2.75	5.00
		最小値 ～ 最大値	-8.5 ～ 18.5	-8.5 ～ 18.5	2.0 ～ 8.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	2.23 ± 10.13	1.65 ± 10.49	8.00 ± -
		中央値	0.50	-2.50	8.00
		最小値 ～ 最大値	-10.0 ～ 19.0	-10.0 ～ 19.0	8.0 ～ 8.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	1.78 ± 8.69	1.78 ± 8.69	-
		中央値	1.00	1.00	-
		最小値 ～ 最大値	-9.0 ～ 22.5	-9.0 ～ 22.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 28）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	2.50 ± 11.21	2.50 ± 11.21	-
		中央値	2.75	2.75	-
		最小値 ～ 最大値	-19.0 ～ 19.5	-19.0 ～ 19.5	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.07 ± 9.08	5.07 ± 9.08	-
		中央値	4.00	4.00	-
		最小値 ～ 最大値	-7.0 ～ 14.5	-7.0 ～ 14.5	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	11.21 ± 10.82	11.21 ± 10.82	-
		中央値	9.50	9.50	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 31.0	-1.0 ～ 31.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.71 ± 9.67	5.71 ± 9.67	-
		中央値	5.00	5.00	-
		最小値 ～ 最大値	-10.5 ～ 20.5	-10.5 ～ 20.5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.57 ± 9.47	1.57 ± 9.47	-
		中央値	3.00	3.00	-
		最小値 ～ 最大値	-11.0 ～ 15.5	-11.0 ～ 15.5	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.21 ± 8.22	7.21 ± 8.22	-
		中央値	3.00	3.00	-
		最小値 ～ 最大値	-3.0 ～ 17.5	-3.0 ～ 17.5	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	10.00 ± 9.36	10.00 ± 9.36	-
		中央値	9.00	9.00	-
		最小値 ～ 最大値	-5.0 ～ 22.5	-5.0 ～ 22.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 29）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.43 ± 11.49	7.43 ± 11.49	-
		中央値	5.00	5.00	-
		最小値 ～ 最大値	-9.0 ～ 29.5	-9.0 ～ 29.5	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.50 ± 6.36	7.50 ± 6.36	-
		中央値	9.00	9.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 17.5	-1.0 ～ 17.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 30）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
桿状核（%）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.09 ± 0.27	2.12 ± 0.30	2.00 ± 0.00
		中央値	2.00	2.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 2.0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.03 ± 0.13	2.04 ± 0.14	2.00 ± 0.00
		中央値	2.00	2.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 2.5	2.0 ～ 2.5	2.0 ～ 2.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.06 ± 0.25	2.00 ± 0.00	2.33 ± 0.58
		中央値	2.00	2.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 2.0	2.0 ～ 3.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	2.14 ± 0.53	2.18 ± 0.60	2.00 ± 0.00
		中央値	2.00	2.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 4.0	2.0 ～ 4.0	2.0 ～ 2.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	2.33 ± 0.65	2.40 ± 0.70	2.00 ± 0.00
		中央値	2.00	2.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 4.0	2.0 ～ 4.0	2.0 ～ 2.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	2.09 ± 0.30	2.10 ± 0.32	2.00 ± -
		中央値	2.00	2.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 2.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	2.22 ± 0.44	2.22 ± 0.44	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 3.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 31）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	2.13 ± 0.44	2.13 ± 0.44	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	1.5 ～ 3.0	1.5 ～ 3.0	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.29 ± 0.39	2.29 ± 0.39	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 3.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 2.0	2.0 ～ 2.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.14 ± 0.38	2.14 ± 0.38	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 3.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 2.0	2.0 ～ 2.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 2.0	2.0 ～ 2.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 2.0	2.0 ～ 2.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 32）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 2.0	2.0 ～ 2.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.36 ± 0.48	2.36 ± 0.48	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 3.0	2.0 ～ 3.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 33）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
桿状核（%）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.06 ± 0.31	-0.08 ± 0.34	0.00 ± 0.00
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.5	-1.0 ～ 0.5	0.0 ～ 0.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.03 ± 0.39	-0.12 ± 0.30	0.33 ± 0.58
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 0.0	0.0 ～ 1.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.04 ± 0.63	0.05 ± 0.72	0.00 ± 0.00
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 2.0	-1.0 ～ 2.0	0.0 ～ 0.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.50	0.25 ± 0.54	0.00 ± 0.00
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	0.0 ～ 0.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-0.05 ± 0.47	-0.05 ± 0.50	0.00 ± -
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	0.0 ～ 0.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.17 ± 0.50	0.17 ± 0.50	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 34）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.06 ± 0.50	0.06 ± 0.50	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.49	0.21 ± 0.49	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.07 ± 0.19	-0.07 ± 0.19	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.0	-0.5 ～ 0.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.07 ± 0.45	0.07 ± 0.45	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.07 ± 0.19	-0.07 ± 0.19	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.0	-0.5 ～ 0.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.07 ± 0.19	-0.07 ± 0.19	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.0	-0.5 ～ 0.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.07 ± 0.19	-0.07 ± 0.19	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.0	-0.5 ～ 0.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 35）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.07 ± 0.19	-0.07 ± 0.19	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.0	-0.5 ～ 0.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.29 ± 0.39	0.29 ± 0.39	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 36）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
リンパ球（%）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	28.66 ± 12.45	28.58 ± 13.16	29.00 ± 11.14
		中央値	27.00	27.00	27.00
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 60.0	5.0 ～ 60.0	19.0 ～ 41.0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	24.16 ± 9.74	23.65 ± 9.29	26.33 ± 13.58
		中央値	23.00	24.00	19.00
		最小値 ～ 最大値	9.0 ～ 44.5	9.0 ～ 44.5	18.0 ～ 42.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	26.25 ± 10.10	24.15 ± 9.54	35.33 ± 8.14
		中央値	25.50	24.00	39.00
		最小値 ～ 最大値	6.5 ～ 42.0	6.5 ～ 42.0	26.0 ～ 41.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	27.75 ± 8.61	26.77 ± 9.46	31.33 ± 3.21
		中央値	29.00	29.00	30.00
		最小値 ～ 最大値	11.5 ～ 38.0	11.5 ～ 38.0	29.0 ～ 35.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	25.21 ± 9.28	24.25 ± 9.78	30.00 ± 5.66
		中央値	26.50	26.00	30.00
		最小値 ～ 最大値	8.0 ～ 41.0	8.0 ～ 41.0	26.0 ～ 34.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	25.00 ± 9.55	25.40 ± 9.97	21.00 ± -
		中央値	26.00	26.50	21.00
		最小値 ～ 最大値	8.5 ～ 42.0	8.5 ～ 42.0	21.0 ～ 21.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	26.44 ± 10.50	26.44 ± 10.50	-
		中央値	28.00	28.00	-
		最小値 ～ 最大値	6.5 ～ 39.0	6.5 ～ 39.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 37）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	24.69 ± 12.77	24.69 ± 12.77	-
		中央値	26.50	26.50	-
		最小値 ～ 最大値	10.0 ～ 44.0	10.0 ～ 44.0	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	25.57 ± 10.50	25.57 ± 10.50	-
		中央値	23.00	23.00	-
		最小値 ～ 最大値	14.0 ～ 46.0	14.0 ～ 46.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	22.64 ± 9.11	22.64 ± 9.11	-
		中央値	23.00	23.00	-
		最小値 ～ 最大値	10.0 ～ 35.0	10.0 ～ 35.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	27.64 ± 11.78	27.64 ± 11.78	-
		中央値	29.00	29.00	-
		最小値 ～ 最大値	10.0 ～ 42.0	10.0 ～ 42.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	30.14 ± 13.98	30.14 ± 13.98	-
		中央値	28.50	28.50	-
		最小値 ～ 最大値	9.5 ～ 51.0	9.5 ～ 51.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	25.07 ± 12.05	25.07 ± 12.05	-
		中央値	21.00	21.00	-
		最小値 ～ 最大値	11.5 ～ 47.0	11.5 ～ 47.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	23.07 ± 11.46	23.07 ± 11.46	-
		中央値	24.00	24.00	-
		最小値 ～ 最大値	7.5 ～ 39.0	7.5 ～ 39.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 38）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	26.36 ± 10.92	26.36 ± 10.92	-
		中央値	33.00	33.00	-
		最小値 ～ 最大値	10.0 ～ 38.0	10.0 ～ 38.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	24.50 ± 13.18	24.50 ± 13.18	-
		中央値	24.00	24.00	-
		最小値 ～ 最大値	8.5 ～ 46.0	8.5 ～ 46.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 39）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
リンパ球（%） 変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-4.50 ± 6.43	-4.92 ± 6.85	-2.67 ± 4.73
		中央値	-5.00	-5.00	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-15.5 ～ 5.0	-15.5 ～ 5.0	-8.0 ～ 1.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-2.41 ± 8.79	-4.42 ± 6.50	6.33 ± 13.58
		中央値	-2.50	-3.00	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-18.0 ～ 22.0	-18.0 ～ 8.5	-2.0 ～ 22.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-1.46 ± 9.19	-2.50 ± 9.47	2.33 ± 8.50
		中央値	-0.50	-3.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	-23.0 ～ 11.0	-23.0 ～ 9.0	-6.0 ～ 11.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-4.63 ± 7.49	-4.75 ± 8.16	-4.00 ± 4.24
		中央値	-4.00	-4.00	-4.00
		最小値 ～ 最大値	-19.0 ～ 6.5	-19.0 ～ 6.5	-7.0 ～ -1.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-3.82 ± 8.88	-3.60 ± 9.33	-6.00 ± -
		中央値	-2.50	-0.75	-6.00
		最小値 ～ 最大値	-18.0 ～ 8.5	-18.0 ～ 8.5	-6.0 ～ -6.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	-2.22 ± 7.89	-2.22 ± 7.89	-
		中央値	-0.50	-0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-21.0 ～ 6.5	-21.0 ～ 6.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 40）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-4.44 ± 8.08	-4.44 ± 8.08	-
		中央値	-3.75	-3.75	-
		最小値 ～ 最大値	-16.0 ～ 8.5	-16.0 ～ 8.5	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-7.00 ± 5.81	-7.00 ± 5.81	-
		中央値	-10.00	-10.00	-
		最小値 ～ 最大値	-14.0 ～ 0.5	-14.0 ～ 0.5	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-9.93 ± 9.24	-9.93 ± 9.24	-
		中央値	-6.00	-6.00	-
		最小値 ～ 最大値	-28.5 ～ -0.5	-28.5 ～ -0.5	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-4.93 ± 8.21	-4.93 ± 8.21	-
		中央値	-5.00	-5.00	-
		最小値 ～ 最大値	-18.0 ～ 9.5	-18.0 ～ 9.5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-2.43 ± 8.87	-2.43 ± 8.87	-
		中央値	-3.00	-3.00	-
		最小値 ～ 最大値	-15.0 ～ 10.0	-15.0 ～ 10.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-7.50 ± 5.83	-7.50 ± 5.83	-
		中央値	-7.00	-7.00	-
		最小値 ～ 最大値	-15.5 ～ 1.5	-15.5 ～ 1.5	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-9.50 ± 8.12	-9.50 ± 8.12	-
		中央値	-10.00	-10.00	-
		最小値 ～ 最大値	-21.0 ～ 5.0	-21.0 ～ 5.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 41）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-6.21 ± 12.07	-6.21 ± 12.07	-
		中央値	-7.50	-7.50	-
		最小値 ～ 最大値	-27.0 ～ 13.0	-27.0 ～ 13.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-8.07 ± 4.97	-8.07 ± 4.97	-
		中央値	-9.00	-9.00	-
		最小値 ～ 最大値	-14.0 ～ 0.0	-14.0 ～ 0.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 42）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
好酸球（%）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.47 ± 1.90	2.12 ± 1.34	4.00 ± 3.46
		中央値	2.00	2.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 8.0	0.0 ～ 4.5	2.0 ～ 8.0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.63 ± 1.85	2.54 ± 1.93	3.00 ± 1.73
		中央値	2.00	2.00	2.00
		最小値 ～ 最大値	1.0 ～ 8.0	1.0 ～ 8.0	2.0 ～ 5.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.59 ± 1.53	2.35 ± 1.30	3.67 ± 2.31
		中央値	2.00	2.00	5.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 5.0	0.0 ～ 4.5	1.0 ～ 5.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	2.96 ± 2.13	2.36 ± 1.58	5.17 ± 2.75
		中央値	2.75	2.00	5.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 8.0	0.0 ～ 5.0	2.5 ～ 8.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	2.63 ± 2.29	1.95 ± 1.17	6.00 ± 4.24
		中央値	2.00	2.00	6.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 9.0	0.0 ～ 4.0	3.0 ～ 9.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	3.27 ± 2.47	2.80 ± 2.02	8.00 ± -
		中央値	2.00	2.00	8.00
		最小値 ～ 最大値	0.5 ～ 8.0	0.5 ～ 6.5	8.0 ～ 8.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	1.94 ± 1.55	1.94 ± 1.55	-
		中央値	1.00	1.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 5.0	0.0 ～ 5.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 43）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	2.56 ± 2.08	2.56 ± 2.08	-
		中央値	2.50	2.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.5 ～ 7.0	0.5 ～ 7.0	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	3.29 ± 2.77	3.29 ± 2.77	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	1.0 ～ 7.5	1.0 ～ 7.5	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.64 ± 0.75	1.64 ± 0.75	-
		中央値	1.50	1.50	-
		最小値 ～ 最大値	1.0 ～ 3.0	1.0 ～ 3.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.21 ± 1.29	1.21 ± 1.29	-
		中央値	1.00	1.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 3.0	0.0 ～ 3.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.79 ± 1.22	1.79 ± 1.22	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 4.0	0.0 ～ 4.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.57 ± 1.24	2.57 ± 1.24	-
		中央値	3.00	3.00	-
		最小値 ～ 最大値	1.0 ～ 4.0	1.0 ～ 4.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.29 ± 1.11	2.29 ± 1.11	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	1.0 ～ 4.0	1.0 ～ 4.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 44）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.71 ± 1.07	1.71 ± 1.07	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 3.0	0.0 ～ 3.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.93 ± 0.61	0.93 ± 0.61	-
		中央値	1.00	1.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 2.0	0.0 ～ 2.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 45）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
好酸球（%） 変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.16 ± 2.19	0.42 ± 2.25	-1.00 ± 1.73
		中央値	0.00	0.50	0.00
		最小値 ～ 最大値	-3.0 ～ 6.0	-3.0 ～ 6.0	-3.0 ～ 0.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.13 ± 1.86	0.23 ± 1.64	-0.33 ± 3.06
		中央値	0.50	1.00	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-3.0 ～ 3.0	-3.0 ～ 2.0	-3.0 ～ 3.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.68 ± 1.51	0.55 ± 1.54	1.17 ± 1.61
		中央値	0.50	0.50	0.50
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 3.5	-2.5 ～ 3.5	0.0 ～ 3.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.29 ± 1.41	0.15 ± 1.51	1.00 ± 0.00
		中央値	0.00	0.00	1.00
		最小値 ～ 最大値	-2.0 ～ 3.0	-2.0 ～ 3.0	1.0 ～ 1.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.91 ± 1.79	1.00 ± 1.86	0.00 ± -
		中央値	0.50	1.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-1.5 ～ 3.5	-1.5 ～ 3.5	0.0 ～ 0.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.06 ± 1.53	0.06 ± 1.53	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 2.0	-2.5 ～ 2.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 46）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.69 ± 1.98	0.69 ± 1.98	-
		中央値	0.25	0.25	-
		最小値 ～ 最大値	-1.5 ～ 4.5	-1.5 ～ 4.5	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.14 ± 2.39	1.14 ± 2.39	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.5 ～ 4.5	-1.5 ～ 4.5	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.50 ± 0.96	-0.50 ± 0.96	-
		中央値	-0.50	-0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-2.0 ～ 1.0	-2.0 ～ 1.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.93 ± 1.67	-0.93 ± 1.67	-
		中央値	-1.50	-1.50	-
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 2.0	-2.5 ～ 2.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.36 ± 1.63	-0.36 ± 1.63	-
		中央値	-0.50	-0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-3.0 ～ 1.5	-3.0 ～ 1.5	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.43 ± 1.99	0.43 ± 1.99	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-2.0 ～ 3.0	-2.0 ～ 3.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 1.55	0.14 ± 1.55	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 2.0	-2.5 ～ 2.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 47）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.43 ± 1.51	-0.43 ± 1.51	-
		中央値	-0.50	-0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 2.5	-2.5 ～ 2.5	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.21 ± 1.50	-1.21 ± 1.50	-
		中央値	-1.00	-1.00	-
		最小値 ～ 最大値	-3.5 ～ 1.0	-3.5 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 48）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
好塩基球（%）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.41 ± 0.49	0.35 ± 0.47	0.67 ± 0.58
		中央値	0.00	0.00	1.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.22 ± 0.41	0.27 ± 0.44	0.00 ± 0.00
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 0.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.31 ± 0.48	0.31 ± 0.48	0.33 ± 0.58
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.46 ± 0.50	0.32 ± 0.46	1.00 ± 0.00
		中央値	0.25	0.00	1.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	1.0 ～ 1.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.46 ± 0.50	0.55 ± 0.50	0.00 ± 0.00
		中央値	0.25	0.75	0.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 0.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.18 ± 0.34	0.20 ± 0.35	0.00 ± -
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 0.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.33 ± 0.50	0.33 ± 0.50	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 49）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.44 ± 0.42	0.44 ± 0.42	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.36 ± 0.48	0.36 ± 0.48	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.39	0.21 ± 0.39	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 0.38	0.14 ± 0.38	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 0.0	0.0 ～ 0.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.39	0.21 ± 0.39	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.50 ± 0.50	0.50 ± 0.50	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 50）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 0.38	0.14 ± 0.38	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.36 ± 0.38	0.36 ± 0.38	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 51）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
好塩基球（%）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.19 ± 0.63	-0.08 ± 0.61	-0.67 ± 0.58
		中央値	0.00	0.00	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 0.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.09 ± 0.86	-0.04 ± 0.83	-0.33 ± 1.15
		中央値	0.00	0.00	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.34	-0.09 ± 0.20	0.33 ± 0.58
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 0.0	0.0 ～ 1.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-0.08 ± 0.70	0.10 ± 0.61	-1.00 ± 0.00
		中央値	0.00	0.00	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ -1.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-0.32 ± 0.68	-0.25 ± 0.68	-1.00 ± -
		中央値	-0.50	-0.25	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ -1.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.06 ± 0.81	-0.06 ± 0.81	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 52）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.53	0.00 ± 0.53	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.5	-1.0 ～ 0.5	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.14 ± 0.69	-0.14 ± 0.69	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.29 ± 0.57	-0.29 ± 0.57	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.5	-1.0 ～ 0.5	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.36 ± 0.48	-0.36 ± 0.48	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.0	-1.0 ～ 0.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.50 ± 0.50	-0.50 ± 0.50	-
		中央値	-0.50	-0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.0	-1.0 ～ 0.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.29 ± 0.39	-0.29 ± 0.39	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.0	-1.0 ～ 0.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.76	0.00 ± 0.76	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 53）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.36 ± 0.75	-0.36 ± 0.75	-
		中央値	-0.50	-0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.14 ± 0.48	-0.14 ± 0.48	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.5	-1.0 ～ 0.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 54）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
単球（%）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	6.00 ± 1.89	5.77 ± 1.73	7.00 ± 2.65
		中央値	6.00	6.00	8.00
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 9.0	2.0 ～ 8.5	4.0 ～ 9.0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	6.16 ± 2.97	6.35 ± 3.28	5.33 ± 0.58
		中央値	5.50	6.00	5.00
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 15.5	2.0 ～ 15.5	5.0 ～ 6.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	5.41 ± 1.36	5.65 ± 1.38	4.33 ± 0.58
		中央値	5.75	6.00	4.00
		最小値 ～ 最大値	3.0 ～ 8.0	3.0 ～ 8.0	4.0 ～ 5.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	6.54 ± 1.77	6.64 ± 1.82	6.17 ± 1.89
		中央値	6.75	6.50	7.00
		最小値 ～ 最大値	4.0 ～ 9.0	4.0 ～ 9.0	4.0 ～ 7.5
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	6.58 ± 2.02	6.90 ± 1.85	5.00 ± 2.83
		中央値	6.50	6.50	5.00
		最小値 ～ 最大値	3.0 ～ 10.0	4.0 ～ 10.0	3.0 ～ 7.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	6.68 ± 2.35	7.05 ± 2.11	3.00 ± -
		中央値	7.50	7.50	3.00
		最小値 ～ 最大値	3.0 ～ 10.0	4.0 ～ 10.0	3.0 ～ 3.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	6.06 ± 1.93	6.06 ± 1.93	-
		中央値	6.00	6.00	-
		最小値 ～ 最大値	4.0 ～ 10.0	4.0 ～ 10.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 55）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	7.06 ± 3.54	7.06 ± 3.54	-
		中央値	5.25	5.25	-
		最小値 ～ 最大値	4.5 ～ 13.0	4.5 ～ 13.0	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.86 ± 2.66	6.86 ± 2.66	-
		中央値	8.00	8.00	-
		最小値 ～ 最大値	4.0 ～ 10.5	4.0 ～ 10.5	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.71 ± 2.08	5.71 ± 2.08	-
		中央値	6.00	6.00	-
		最小値 ～ 最大値	3.0 ～ 9.5	3.0 ～ 9.5	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.57 ± 2.95	6.57 ± 2.95	-
		中央値	7.00	7.00	-
		最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 10.5	2.0 ～ 10.5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.93 ± 1.90	7.93 ± 1.90	-
		中央値	8.00	8.00	-
		最小値 ～ 最大値	4.5 ～ 10.5	4.5 ～ 10.5	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.36 ± 2.41	6.36 ± 2.41	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	2.5 ～ 10.5	2.5 ～ 10.5	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.57 ± 1.79	5.57 ± 1.79	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	2.5 ～ 7.0	2.5 ～ 7.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 56）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.79 ± 1.78	5.79 ± 1.78	-
		中央値	6.00	6.00	-
		最小値 ～ 最大値	3.0 ～ 9.0	3.0 ～ 9.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.57 ± 1.84	7.57 ± 1.84	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	6.0 ～ 10.0	6.0 ～ 10.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 57）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
単球（%） 変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.16 ± 3.14	0.58 ± 3.23	-1.67 ± 2.31
		中央値	0.00	0.00	-3.00
		最小値 ～ 最大値	-3.0 ～ 10.5	-3.0 ～ 10.5	-3.0 ～ 1.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.59 ± 2.40	-0.12 ± 2.04	-2.67 ± 3.21
		中央値	0.00	0.00	-4.00
		最小値 ～ 最大値	-5.0 ～ 4.0	-4.0 ～ 4.0	-5.0 ～ 1.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.32 ± 2.11	0.64 ± 2.25	-0.83 ± 1.04
		中央値	0.00	1.00	-0.50
		最小値 ～ 最大値	-4.0 ～ 3.0	-4.0 ～ 3.0	-2.0 ～ 0.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.75 ± 2.25	1.10 ± 2.32	-1.00 ± 0.00
		中央値	0.50	1.25	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 5.0	-2.5 ～ 5.0	-1.0 ～ -1.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	1.05 ± 1.84	1.25 ± 1.80	-1.00 ± -
		中央値	1.00	1.50	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-2.0 ～ 3.5	-2.0 ～ 3.5	-1.0 ～ -1.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.28 ± 1.72	0.28 ± 1.72	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 3.0	-2.5 ～ 3.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 58）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	1.19 ± 3.96	1.19 ± 3.96	-
		中央値	-0.25	-0.25	-
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 9.0	-2.5 ～ 9.0	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.71 ± 3.08	0.71 ± 3.08	-
		中央値	1.50	1.50	-
		最小値 ～ 最大値	-4.0 ～ 4.0	-4.0 ～ 4.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.43 ± 2.13	-0.43 ± 2.13	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-3.5 ～ 2.5	-3.5 ～ 2.5	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.43 ± 2.94	0.43 ± 2.94	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-3.0 ～ 5.5	-3.0 ～ 5.5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.79 ± 2.12	1.79 ± 2.12	-
		中央値	1.50	1.50	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 5.5	-0.5 ～ 5.5	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 3.11	0.21 ± 3.11	-
		中央値	1.00	1.00	-
		最小値 ～ 最大値	-6.0 ～ 3.5	-6.0 ～ 3.5	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.57 ± 1.46	-0.57 ± 1.46	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-2.5 ～ 1.5	-2.5 ～ 1.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 59）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.36 ± 1.57	-0.36 ± 1.57	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-3.0 ～ 1.0	-3.0 ～ 1.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.43 ± 1.74	1.43 ± 1.74	-
		中央値	1.00	1.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 5.0	-0.5 ～ 5.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 60）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	26.16 ± 9.50	27.63 ± 9.59	19.80 ± 7.14
		中央値	24.05	24.10	16.40
		最小値 ～ 最大値	15.0 ～ 45.6	16.7 ～ 45.6	15.0 ～ 28.0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	27.49 ± 13.30	29.38 ± 13.78	19.30 ± 7.98
		中央値	23.90	25.30	16.50
		最小値 ～ 最大値	13.1 ～ 63.4	16.3 ～ 63.4	13.1 ～ 28.3
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	28.18 ± 13.70	30.09 ± 14.22	19.90 ± 8.25
		中央値	24.75	25.40	15.80
		最小値 ～ 最大値	14.5 ～ 69.6	18.6 ～ 69.6	14.5 ～ 29.4
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	28.73 ± 14.59	30.92 ± 15.42	20.70 ± 8.53
		中央値	24.60	26.10	19.90
		最小値 ～ 最大値	12.6 ～ 65.3	14.1 ～ 65.3	12.6 ～ 29.6
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	30.32 ± 16.43	31.15 ± 18.00	26.15 ± 3.46
		中央値	25.85	25.85	26.15
		最小値 ～ 最大値	16.5 ～ 72.7	16.5 ～ 72.7	23.7 ～ 28.6
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	31.21 ± 16.20	31.38 ± 17.07	29.50 ± -
		中央値	24.30	24.10	29.50
		最小値 ～ 最大値	17.1 ～ 69.5	17.1 ～ 69.5	29.5 ～ 29.5
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	30.26 ± 15.92	30.26 ± 15.92	-
		中央値	25.80	25.80	-
		最小値 ～ 最大値	8.8 ～ 56.8	8.8 ～ 56.8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 61）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	29.15 ± 12.51	29.15 ± 12.51	-
		中央値	24.75	24.75	-
		最小値 ～ 最大値	19.2 ～ 57.3	19.2 ～ 57.3	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	29.79 ± 11.77	29.79 ± 11.77	-
		中央値	27.00	27.00	-
		最小値 ～ 最大値	16.9 ～ 53.4	16.9 ～ 53.4	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	30.29 ± 12.22	30.29 ± 12.22	-
		中央値	26.10	26.10	-
		最小値 ～ 最大値	17.5 ～ 55.4	17.5 ～ 55.4	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	30.86 ± 11.14	30.86 ± 11.14	-
		中央値	29.00	29.00	-
		最小値 ～ 最大値	17.6 ～ 52.0	17.6 ～ 52.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	29.57 ± 11.34	29.57 ± 11.34	-
		中央値	27.10	27.10	-
		最小値 ～ 最大値	16.5 ～ 52.0	16.5 ～ 52.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	31.06 ± 10.99	31.06 ± 10.99	-
		中央値	28.20	28.20	-
		最小値 ～ 最大値	17.9 ～ 47.6	17.9 ～ 47.6	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	29.96 ± 16.46	29.96 ± 16.46	-
		中央値	26.20	26.20	-
		最小値 ～ 最大値	16.6 ～ 63.8	16.6 ～ 63.8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 62）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	27.29 ± 16.46	27.29 ± 16.46	-
		中央値	27.40	27.40	-
		最小値 ～ 最大値	1.6 ～ 55.4	1.6 ～ 55.4	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	29.14 ± 13.47	29.14 ± 13.47	-
		中央値	26.40	26.40	-
		最小値 ～ 最大値	14.6 ～ 53.5	14.6 ～ 53.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 63）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	1.33 ± 6.66	1.75 ± 7.37	-0.50 ± 1.22
		中央値	0.20	0.50	0.10
		最小値 ～ 最大値	-6.2 ～ 23.6	-6.2 ～ 23.6	-1.9 ～ 0.3
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.02 ± 8.00	2.46 ± 8.87	0.10 ± 1.13
		中央値	0.75	1.00	-0.50
		最小値 ～ 最大値	-6.7 ～ 29.8	-6.7 ～ 29.8	-0.6 ～ 1.4
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	2.84 ± 7.23	3.36 ± 8.04	0.90 ± 3.01
		中央値	1.15	0.70	1.60
		最小値 ～ 最大値	-5.1 ～ 25.5	-5.1 ～ 25.5	-2.4 ～ 3.5
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	4.26 ± 10.28	4.32 ± 11.25	3.95 ± 4.74
		中央値	0.40	0.10	3.95
		最小値 ～ 最大値	-4.2 ～ 32.9	-4.2 ～ 32.9	0.6 ～ 7.3
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	4.27 ± 9.54	4.55 ± 10.01	1.50 ± -
		中央値	1.50	2.10	1.50
		最小値 ～ 最大値	-4.6 ～ 29.7	-4.6 ～ 29.7	1.5 ～ 1.5
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	2.49 ± 7.81	2.49 ± 7.81	-
		中央値	1.70	1.70	-
		最小値 ～ 最大値	-10.4 ～ 14.9	-10.4 ～ 14.9	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 64）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.31 ± 5.81	0.31 ± 5.81	-
		中央値	-1.95	-1.95	-
		最小値 ～ 最大値	-5.3 ～ 11.7	-5.3 ～ 11.7	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.51 ± 6.81	2.51 ± 6.81	-
		中央値	2.30	2.30	-
		最小値 ～ 最大値	-4.5 ～ 14.4	-4.5 ～ 14.4	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	3.01 ± 5.06	3.01 ± 5.06	-
		中央値	2.00	2.00	-
		最小値 ～ 最大値	-3.9 ～ 9.8	-3.9 ～ 9.8	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	3.59 ± 5.36	3.59 ± 5.36	-
		中央値	3.90	3.90	-
		最小値 ～ 最大値	-3.8 ～ 12.8	-3.8 ～ 12.8	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.30 ± 6.55	2.30 ± 6.55	-
		中央値	-0.60	-0.60	-
		最小値 ～ 最大値	-4.9 ～ 14.7	-4.9 ～ 14.7	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	3.79 ± 4.40	3.79 ± 4.40	-
		中央値	4.20	4.20	-
		最小値 ～ 最大値	-3.5 ～ 10.9	-3.5 ～ 10.9	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.69 ± 7.68	2.69 ± 7.68	-
		中央値	2.20	2.20	-
		最小値 ～ 最大値	-4.8 ～ 18.2	-4.8 ～ 18.2	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 65）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.01 ± 11.20	0.01 ± 11.20	-
		中央値	3.00	3.00	-
		最小値 ～ 最大値	-22.5 ～ 10.9	-22.5 ～ 10.9	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.87 ± 7.51	1.87 ± 7.51	-
		中央値	2.40	2.40	-
		最小値 ～ 最大値	-9.5 ～ 12.3	-9.5 ～ 12.3	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 66）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
血糖（mg/dL）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	112.9 ± 18.5	115.5 ± 19.2	102.0 ± 11.5
		中央値	114.5	118.0	106.0
		最小値 ～ 最大値	81 ～ 152	81 ～ 152	89 ～ 111
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	111.3 ± 20.1	114.0 ± 20.2	99.3 ± 17.7
		中央値	109.0	110.0	108.0
		最小値 ～ 最大値	79 ～ 148	81 ～ 148	79 ～ 111
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	118.4 ± 24.1	121.5 ± 24.6	104.7 ± 19.6
		中央値	122.0	124.0	107.0
		最小値 ～ 最大値	84 ～ 170	84 ～ 170	84 ～ 123
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	117.1 ± 27.8	123.2 ± 27.6	94.7 ± 16.5
		中央値	111.0	119.0	95.0
		最小値 ～ 最大値	78 ～ 176	91 ～ 176	78 ～ 111
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	107.8 ± 26.0	111.3 ± 26.9	90.5 ± 14.8
		中央値	98.0	98.5	90.5
		最小値 ～ 最大値	80 ～ 176	90 ～ 176	80 ～ 101
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	117.0 ± 27.6	117.9 ± 28.9	108.0 ± -
		中央値	112.0	112.5	108.0
		最小値 ～ 最大値	88 ～ 194	88 ～ 194	108 ～ 108
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	116.3 ± 24.6	116.3 ± 24.6	-
		中央値	109.0	109.0	-
		最小値 ～ 最大値	91 ～ 161	91 ～ 161	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 67）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	120.5 ± 24.8	120.5 ± 24.8	-
		中央値	114.0	114.0	-
		最小値 ～ 最大値	93 ～ 171	93 ～ 171	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	128.4 ± 46.8	128.4 ± 46.8	-
		中央値	125.0	125.0	-
		最小値 ～ 最大値	87 ～ 226	87 ～ 226	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	119.7 ± 26.0	119.7 ± 26.0	-
		中央値	114.0	114.0	-
		最小値 ～ 最大値	96 ～ 166	96 ～ 166	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	133.1 ± 33.1	133.1 ± 33.1	-
		中央値	148.0	148.0	-
		最小値 ～ 最大値	90 ～ 177	90 ～ 177	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	123.1 ± 39.1	123.1 ± 39.1	-
		中央値	114.0	114.0	-
		最小値 ～ 最大値	91 ～ 207	91 ～ 207	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	134.6 ± 40.0	134.6 ± 40.0	-
		中央値	137.0	137.0	-
		最小値 ～ 最大値	89 ～ 199	89 ～ 199	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	131.1 ± 35.7	131.1 ± 35.7	-
		中央値	115.0	115.0	-
		最小値 ～ 最大値	91 ～ 179	91 ～ 179	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 68）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	135.9 ± 45.2	135.9 ± 45.2	-
		中央値	130.0	130.0	-
		最小値 ～ 最大値	91 ～ 224	91 ～ 224	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	113.7 ± 30.5	113.7 ± 30.5	-
		中央値	104.0	104.0	-
		最小値 ～ 最大値	75 ～ 159	75 ～ 159	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 69）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
血糖（mg/dL） 変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-1.7 ± 16.7	-1.5 ± 18.5	-2.7 ± 6.4
		中央値	-2.0	-3.0	0.0
		最小値 ～ 最大値	-39 ～ 36	-39 ～ 36	-10 ～ 2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	5.4 ± 16.3	6.1 ± 17.4	2.7 ± 12.4
		中央値	5.5	7.0	-4.0
		最小値 ～ 最大値	-20 ～ 43	-20 ～ 43	-5 ～ 17
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	4.6 ± 14.8	7.8 ± 14.9	-7.3 ± 6.4
		中央値	2.5	11.0	-11.0
		最小値 ～ 最大値	-17 ～ 32	-17 ～ 32	-11 ～ 0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-4.0 ± 13.4	-2.9 ± 14.6	-9.5 ± 0.7
		中央値	-7.0	-5.0	-9.5
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 24	-25 ～ 24	-10 ～ -9
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	3.1 ± 21.7	3.7 ± 22.7	-3.0 ± -
		中央値	-3.0	0.5	-3.0
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 42	-25 ～ 42	-3 ～ -3
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	2.6 ± 30.4	2.6 ± 30.4	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-31 ～ 51	-31 ～ 51	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 70）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	2.6 ± 31.1	2.6 ± 31.1	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-33 ～ 55	-33 ～ 55	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.7 ± 33.1	13.7 ± 33.1	-
		中央値	9.0	9.0	-
		最小値 ～ 最大値	-30 ～ 74	-30 ～ 74	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.0 ± 29.1	5.0 ± 29.1	-
		中央値	-2.0	-2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-24 ～ 67	-24 ～ 67	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	18.4 ± 23.6	18.4 ± 23.6	-
		中央値	25.0	25.0	-
		最小値 ～ 最大値	-18 ～ 49	-18 ～ 49	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	8.4 ± 25.2	8.4 ± 25.2	-
		中央値	11.0	11.0	-
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 55	-25 ～ 55	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	19.9 ± 31.9	19.9 ± 31.9	-
		中央値	20.0	20.0	-
		最小値 ～ 最大値	-31 ～ 69	-31 ～ 69	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	16.4 ± 35.7	16.4 ± 35.7	-
		中央値	10.0	10.0	-
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 80	-25 ～ 80	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 71）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	21.1 ± 32.2	21.1 ± 32.2	-
		中央値	8.0	8.0	-
		最小値 ～ 最大値	-8 ～ 72	-8 ～ 72	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.0 ± 44.0	-1.0 ± 44.0	-
		中央値	4.0	4.0	-
		最小値 ～ 最大値	-77 ～ 53	-77 ～ 53	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 72）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
総コレステロール（mg/dL）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	185.6 ± 43.8	177.0 ± 43.2	223.0 ± 25.1
		中央値	177.5	173.0	221.0
		最小値 ～ 最大値	105 ～ 257	105 ～ 257	199 ～ 249
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	179.9 ± 36.2	173.7 ± 36.3	207.0 ± 23.4
		中央値	180.0	168.0	219.0
		最小値 ～ 最大値	111 ～ 243	111 ～ 243	180 ～ 222
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	185.9 ± 40.8	179.0 ± 41.3	215.7 ± 25.1
		中央値	190.0	186.0	222.0
		最小値 ～ 最大値	97 ～ 237	97 ～ 234	188 ～ 237
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	187.6 ± 42.0	177.3 ± 40.1	225.7 ± 26.3
		中央値	184.5	167.0	221.0
		最小値 ～ 最大値	117 ～ 254	117 ～ 248	202 ～ 254
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	181.9 ± 37.0	176.0 ± 37.5	211.5 ± 17.7
		中央値	182.5	170.5	211.5
		最小値 ～ 最大値	125 ～ 251	125 ～ 251	199 ～ 224
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	186.5 ± 38.8	185.7 ± 40.7	195.0 ± -
		中央値	189.0	185.5	195.0
		最小値 ～ 最大値	129 ～ 262	129 ～ 262	195 ～ 195
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	192.1 ± 40.9	192.1 ± 40.9	-
		中央値	189.0	189.0	-
		最小値 ～ 最大値	123 ～ 266	123 ～ 266	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 73）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	194.4 ± 43.7	194.4 ± 43.7	-
		中央値	200.0	200.0	-
		最小値 ～ 最大値	113 ～ 263	113 ～ 263	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	184.3 ± 36.5	184.3 ± 36.5	-
		中央値	184.0	184.0	-
		最小値 ～ 最大値	131 ～ 247	131 ～ 247	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	181.4 ± 24.7	181.4 ± 24.7	-
		中央値	188.0	188.0	-
		最小値 ～ 最大値	139 ～ 208	139 ～ 208	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	185.6 ± 29.5	185.6 ± 29.5	-
		中央値	186.0	186.0	-
		最小値 ～ 最大値	131 ～ 227	131 ～ 227	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	175.9 ± 28.8	175.9 ± 28.8	-
		中央値	162.0	162.0	-
		最小値 ～ 最大値	134 ～ 211	134 ～ 211	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	186.9 ± 34.5	186.9 ± 34.5	-
		中央値	195.0	195.0	-
		最小値 ～ 最大値	119 ～ 227	119 ～ 227	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	181.7 ± 32.3	181.7 ± 32.3	-
		中央値	178.0	178.0	-
		最小値 ～ 最大値	132 ～ 230	132 ～ 230	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 74）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	174.0 ± 39.5	174.0 ± 39.5	-
		中央値	200.0	200.0	-
		最小値 ～ 最大値	114 ～ 214	114 ～ 214	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	204.7 ± 40.4	204.7 ± 40.4	-
		中央値	204.0	204.0	-
		最小値 ～ 最大値	154 ～ 269	154 ～ 269	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 75）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
総コレステロール（mg/dL）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-5.7 ± 17.0	-3.3 ± 17.4	-16.0 ± 12.8
		中央値	-5.0	-5.0	-19.0
		最小値 ～ 最大値	-40 ～ 23	-40 ～ 23	-27 ～ -2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 26.3	2.0 ± 27.7	-7.3 ± 21.7
		中央値	-4.0	3.0	-11.0
		最小値 ～ 最大値	-35 ～ 61	-35 ～ 61	-27 ～ 16
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	7.6 ± 19.1	8.9 ± 19.5	2.7 ± 20.6
		中央値	4.5	4.0	5.0
		最小値 ～ 最大値	-19 ～ 64	-9 ～ 64	-19 ～ 22
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	7.2 ± 16.7	11.1 ± 14.2	-12.5 ± 17.7
		中央値	9.0	10.0	-12.5
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 41	-7 ～ 41	-25 ～ 0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	18.5 ± 19.2	20.8 ± 18.7	-4.0 ± -
		中央値	25.0	25.0	-4.0
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 54	-9 ～ 54	-4 ～ -4
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	26.1 ± 31.2	26.1 ± 31.2	-
		中央値	18.0	18.0	-
		最小値 ～ 最大値	-13 ～ 84	-13 ～ 84	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 76）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	20.8 ± 18.7	20.8 ± 18.7	-
		中央値	19.5	19.5	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 47	-6 ～ 47	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	10.6 ± 17.5	10.6 ± 17.5	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	-10 ～ 37	-10 ～ 37	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.7 ± 32.8	7.7 ± 32.8	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	-58 ～ 39	-58 ～ 39	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	11.9 ± 21.2	11.9 ± 21.2	-
		中央値	15.0	15.0	-
		最小値 ～ 最大値	-30 ～ 34	-30 ～ 34	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.1 ± 29.5	2.1 ± 29.5	-
		中央値	3.0	3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-56 ～ 38	-56 ～ 38	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.1 ± 21.9	13.1 ± 21.9	-
		中央値	24.0	24.0	-
		最小値 ～ 最大値	-30 ～ 32	-30 ～ 32	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	8.0 ± 42.4	8.0 ± 42.4	-
		中央値	13.0	13.0	-
		最小値 ～ 最大値	-79 ～ 57	-79 ～ 57	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 77）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 55.7	0.3 ± 55.7	-
		中央値	21.0	21.0	-
		最小値 ～ 最大値	-114 ～ 44	-114 ～ 44	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	31.0 ± 21.0	31.0 ± 21.0	-
		中央値	22.0	22.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 61	12 ～ 61	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 78）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
中性脂肪（mg/dL）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	123.9 ± 81.6	111.2 ± 77.8	179.0 ± 89.5
		中央値	87.5	86.0	182.0
		最小値 ～ 最大値	47 ～ 336	47 ～ 336	88 ～ 267
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	101.5 ± 53.1	87.7 ± 37.7	161.3 ± 77.6
		中央値	78.5	78.0	172.0
		最小値 ～ 最大値	47 ～ 233	47 ～ 147	79 ～ 233
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	103.4 ± 70.9	94.5 ± 72.0	142.3 ± 61.6
		中央値	78.5	60.0	114.0
		最小値 ～ 最大値	40 ～ 290	40 ～ 290	100 ～ 213
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	133.9 ± 97.0	121.0 ± 94.7	181.0 ± 109.7
		中央値	83.5	74.0	200.0
		最小値 ～ 最大値	38 ～ 302	38 ～ 302	63 ～ 280
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	136.0 ± 99.1	114.4 ± 80.5	244.0 ± 147.1
		中央値	96.0	92.0	244.0
		最小値 ～ 最大値	54 ～ 348	54 ～ 308	140 ～ 348
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	120.1 ± 83.3	101.2 ± 57.8	309.0 ± -
		中央値	74.0	72.0	309.0
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 309	49 ～ 222	309 ～ 309
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	100.2 ± 25.7	100.2 ± 25.7	-
		中央値	94.0	94.0	-
		最小値 ～ 最大値	64 ～ 140	64 ～ 140	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 79）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	114.3 ± 61.7	114.3 ± 61.7	-
		中央値	98.0	98.0	-
		最小値 ～ 最大値	48 ～ 245	48 ～ 245	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	85.4 ± 46.7	85.4 ± 46.7	-
		中央値	64.0	64.0	-
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 179	49 ～ 179	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	99.6 ± 43.1	99.6 ± 43.1	-
		中央値	105.0	105.0	-
		最小値 ～ 最大値	35 ～ 151	35 ～ 151	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	90.3 ± 48.6	90.3 ± 48.6	-
		中央値	71.0	71.0	-
		最小値 ～ 最大値	48 ～ 162	48 ～ 162	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	92.1 ± 45.1	92.1 ± 45.1	-
		中央値	70.0	70.0	-
		最小値 ～ 最大値	60 ～ 168	60 ～ 168	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	77.6 ± 30.9	77.6 ± 30.9	-
		中央値	64.0	64.0	-
		最小値 ～ 最大値	54 ～ 143	54 ～ 143	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	84.7 ± 37.1	84.7 ± 37.1	-
		中央値	62.0	62.0	-
		最小値 ～ 最大値	46 ～ 131	46 ～ 131	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 80）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	99.3 ± 54.9	99.3 ± 54.9	-
		中央値	74.0	74.0	-
		最小値 ～ 最大値	57 ～ 195	57 ～ 195	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	94.7 ± 47.2	94.7 ± 47.2	-
		中央値	87.0	87.0	-
		最小値 ～ 最大値	48 ～ 169	48 ～ 169	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 81）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
中性脂肪（mg/dL） 変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-22.4 ± 49.6	-23.5 ± 55.1	-17.7 ± 14.2
		中央値	-9.0	-7.0	-10.0
		最小値 ～ 最大値	-194 ～ 22	-194 ～ 22	-34 ～ -9
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-20.4 ± 56.9	-16.7 ± 60.5	-36.7 ± 42.7
		中央値	-21.5	-21.0	-54.0
		最小値 ～ 最大値	-162 ～ 114	-162 ～ 114	-68 ～ 12
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	5.1 ± 39.1	6.0 ± 43.3	2.0 ± 23.5
		中央値	6.0	6.0	13.0
		最小値 ～ 最大値	-34 ～ 125	-34 ～ 125	-25 ～ 18
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	4.9 ± 64.9	2.0 ± 65.2	19.5 ± 87.0
		中央値	4.0	4.0	19.5
		最小値 ～ 最大値	-131 ～ 132	-131 ～ 132	-42 ～ 81
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-6.4 ± 47.3	-11.2 ± 46.9	42.0 ± -
		中央値	2.0	-4.0	42.0
		最小値 ～ 最大値	-114 ～ 66	-114 ～ 66	42 ～ 42
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	-15.1 ± 81.8	-15.1 ± 81.8	-
		中央値	11.0	11.0	-
		最小値 ～ 最大値	-196 ～ 78	-196 ～ 78	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 82）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-7.5 ± 46.8	-7.5 ± 46.8	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-91 ～ 53	-91 ～ 53	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-5.7 ± 48.9	-5.7 ± 48.9	-
		中央値	-10.0	-10.0	-
		最小値 ～ 最大値	-63 ～ 92	-63 ～ 92	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	8.4 ± 36.4	8.4 ± 36.4	-
		中央値	20.0	20.0	-
		最小値 ～ 最大値	-44 ～ 47	-44 ～ 47	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.9 ± 36.5	-0.9 ± 36.5	-
		中央値	-2.0	-2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-42 ～ 71	-42 ～ 71	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.0 ± 37.3	1.0 ± 37.3	-
		中央値	-3.0	-3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-58 ～ 58	-58 ～ 58	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-13.6 ± 45.8	-13.6 ± 45.8	-
		中央値	-9.0	-9.0	-
		最小値 ～ 最大値	-88 ～ 56	-88 ～ 56	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-6.4 ± 44.4	-6.4 ± 44.4	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-66 ～ 44	-66 ～ 44	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 83）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	8.1 ± 35.1	8.1 ± 35.1	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-45 ～ 72	-45 ～ 72	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	3.6 ± 28.1	3.6 ± 28.1	-
		中央値	-2.0	-2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-28 ～ 63	-28 ～ 63	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 84）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
総蛋白（g/dL）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	6.64 ± 0.53	6.62 ± 0.56	6.70 ± 0.53
		中央値	6.70	6.70	6.50
		最小値 ～ 最大値	5.6 ～ 7.4	5.6 ～ 7.4	6.3 ～ 7.3
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	6.53 ± 0.58	6.50 ± 0.64	6.63 ± 0.32
		中央値	6.50	6.50	6.50
		最小値 ～ 最大値	5.7 ～ 7.8	5.7 ～ 7.8	6.4 ～ 7.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	6.81 ± 0.51	6.77 ± 0.55	7.00 ± 0.30
		中央値	6.95	6.90	7.00
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 7.6	5.5 ～ 7.6	6.7 ～ 7.3
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	6.62 ± 0.39	6.62 ± 0.40	6.63 ± 0.47
		中央値	6.75	6.70	6.80
		最小値 ～ 最大値	5.9 ～ 7.2	5.9 ～ 7.2	6.1 ～ 7.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	6.58 ± 0.65	6.55 ± 0.71	6.70 ± 0.28
		中央値	6.65	6.50	6.70
		最小値 ～ 最大値	5.6 ～ 7.6	5.6 ～ 7.6	6.5 ～ 6.9
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	6.59 ± 0.58	6.58 ± 0.61	6.70 ± -
		中央値	6.50	6.50	6.70
		最小値 ～ 最大値	5.8 ～ 7.6	5.8 ～ 7.6	6.7 ～ 6.7
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	6.87 ± 0.79	6.87 ± 0.79	-
		中央値	6.90	6.90	-
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 8.1	5.5 ～ 8.1	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 85）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	6.80 ± 0.61	6.80 ± 0.61	-
		中央値	7.05	7.05	-
		最小値 ～ 最大値	5.9 ～ 7.4	5.9 ～ 7.4	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.77 ± 0.64	6.77 ± 0.64	-
		中央値	6.80	6.80	-
		最小値 ～ 最大値	5.7 ～ 7.6	5.7 ～ 7.6	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.21 ± 0.71	7.21 ± 0.71	-
		中央値	7.30	7.30	-
		最小値 ～ 最大値	6.5 ～ 8.6	6.5 ～ 8.6	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.11 ± 0.68	7.11 ± 0.68	-
		中央値	7.30	7.30	-
		最小値 ～ 最大値	6.3 ～ 8.0	6.3 ～ 8.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.60 ± 0.58	6.60 ± 0.58	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	5.9 ～ 7.3	5.9 ～ 7.3	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.11 ± 0.93	7.11 ± 0.93	-
		中央値	7.20	7.20	-
		最小値 ～ 最大値	6.1 ～ 8.9	6.1 ～ 8.9	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.94 ± 0.64	6.94 ± 0.64	-
		中央値	6.80	6.80	-
		最小値 ～ 最大値	6.1 ～ 8.0	6.1 ～ 8.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 86）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.57 ± 0.66	6.57 ± 0.66	-
		中央値	6.40	6.40	-
		最小値 ～ 最大値	5.7 ～ 7.6	5.7 ～ 7.6	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.89 ± 0.55	6.89 ± 0.55	-
		中央値	7.10	7.10	-
		最小値 ～ 最大値	5.9 ～ 7.5	5.9 ～ 7.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 87）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
総蛋白（g/dL） 変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.11 ± 0.41	-0.12 ± 0.45	-0.07 ± 0.25
		中央値	-0.15	-0.20	-0.10
		最小値 ～ 最大値	-0.9 ～ 0.9	-0.9 ～ 0.9	-0.3 ～ 0.2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.18 ± 0.51	0.15 ± 0.56	0.30 ± 0.26
		中央値	0.15	0.10	0.40
		最小値 ～ 最大値	-0.7 ～ 1.1	-0.7 ～ 1.1	0.0 ～ 0.5
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.06 ± 0.49	0.09 ± 0.51	-0.07 ± 0.49
		中央値	0.00	0.00	-0.30
		最小値 ～ 最大値	-0.6 ～ 0.9	-0.6 ～ 0.9	-0.4 ～ 0.5
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.05 ± 0.66	0.08 ± 0.71	-0.10 ± 0.42
		中央値	-0.20	-0.20	-0.10
		最小値 ～ 最大値	-0.6 ～ 1.3	-0.6 ～ 1.3	-0.4 ～ 0.2
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 0.46	0.11 ± 0.48	0.40 ± -
		中央値	0.00	-0.10	0.40
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 1.0	-0.3 ～ 1.0	0.4 ～ 0.4
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.34 ± 0.60	0.34 ± 0.60	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 1.8	-0.1 ～ 1.8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 88）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.25 ± 0.24	0.25 ± 0.24	-
		中央値	0.25	0.25	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.6	-0.1 ～ 0.6	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.09 ± 0.36	0.09 ± 0.36	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.6	-0.3 ～ 0.6	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.53 ± 0.39	0.53 ± 0.39	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 1.2	-0.1 ～ 1.2	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.43 ± 0.39	0.43 ± 0.39	-
		中央値	0.40	0.40	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 1.1	-0.2 ～ 1.1	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.09 ± 0.39	-0.09 ± 0.39	-
		中央値	-0.10	-0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.8 ～ 0.4	-0.8 ～ 0.4	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.43 ± 0.73	0.43 ± 0.73	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 2.0	-0.1 ～ 2.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.26 ± 0.33	0.26 ± 0.33	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.7	-0.1 ～ 0.7	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 89）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.11 ± 0.32	-0.11 ± 0.32	-
		中央値	-0.10	-0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.2	-0.5 ～ 0.2	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.20 ± 0.56	0.20 ± 0.56	-
		中央値	0.40	0.40	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.7	-1.0 ～ 0.7	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 90）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
アルブミン（g/dL）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.05 ± 0.36	4.05 ± 0.40	4.03 ± 0.12
		中央値	4.05	4.00	4.10
		最小値 ～ 最大値	3.3 ～ 4.7	3.3 ～ 4.7	3.9 ～ 4.1
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	3.96 ± 0.33	3.93 ± 0.36	4.07 ± 0.15
		中央値	3.95	3.80	4.10
		最小値 ～ 最大値	3.4 ～ 4.6	3.4 ～ 4.6	3.9 ～ 4.2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.14 ± 0.33	4.12 ± 0.35	4.27 ± 0.23
		中央値	4.15	4.10	4.40
		最小値 ～ 最大値	3.2 ～ 4.6	3.2 ～ 4.6	4.0 ～ 4.4
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	4.11 ± 0.28	4.12 ± 0.29	4.10 ± 0.26
		中央値	4.05	4.10	4.00
		最小値 ～ 最大値	3.7 ～ 4.6	3.7 ～ 4.6	3.9 ～ 4.4
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	4.04 ± 0.32	4.05 ± 0.32	4.00 ± 0.42
		中央値	4.00	4.00	4.00
		最小値 ～ 最大値	3.4 ～ 4.5	3.4 ～ 4.5	3.7 ～ 4.3
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	4.15 ± 0.36	4.11 ± 0.36	4.50 ± -
		中央値	4.10	4.05	4.50
		最小値 ～ 最大値	3.7 ～ 4.8	3.7 ～ 4.8	4.5 ～ 4.5
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	4.28 ± 0.54	4.28 ± 0.54	-
		中央値	4.20	4.20	-
		最小値 ～ 最大値	3.2 ～ 4.8	3.2 ～ 4.8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 91）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	4.26 ± 0.41	4.26 ± 0.41	-
		中央値	4.35	4.35	-
		最小値 ～ 最大値	3.7 ～ 4.8	3.7 ～ 4.8	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.23 ± 0.33	4.23 ± 0.33	-
		中央値	4.10	4.10	-
		最小値 ～ 最大値	3.8 ～ 4.7	3.8 ～ 4.7	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.51 ± 0.46	4.51 ± 0.46	-
		中央値	4.20	4.20	-
		最小値 ～ 最大値	4.1 ～ 5.3	4.1 ～ 5.3	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.43 ± 0.42	4.43 ± 0.42	-
		中央値	4.20	4.20	-
		最小値 ～ 最大値	3.9 ～ 5.1	3.9 ～ 5.1	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.11 ± 0.30	4.11 ± 0.30	-
		中央値	4.00	4.00	-
		最小値 ～ 最大値	3.9 ～ 4.6	3.9 ～ 4.6	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.41 ± 0.68	4.41 ± 0.68	-
		中央値	4.50	4.50	-
		最小値 ～ 最大値	3.5 ～ 5.7	3.5 ～ 5.7	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.34 ± 0.39	4.34 ± 0.39	-
		中央値	4.40	4.40	-
		最小値 ～ 最大値	3.7 ～ 4.8	3.7 ～ 4.8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 92）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.04 ± 0.28	4.04 ± 0.28	-
		中央値	4.10	4.10	-
		最小値 ～ 最大値	3.6 ～ 4.4	3.6 ～ 4.4	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.30 ± 0.31	4.30 ± 0.31	-
		中央値	4.30	4.30	-
		最小値 ～ 最大値	3.8 ～ 4.7	3.8 ～ 4.7	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 93）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
アルブミン（g/dL）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.09 ± 0.28	-0.12 ± 0.29	0.03 ± 0.21
		中央値	-0.10	-0.10	0.10
		最小値 ～ 最大値	-0.7 ～ 0.4	-0.7 ～ 0.4	-0.2 ～ 0.2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.09 ± 0.45	0.06 ± 0.48	0.23 ± 0.31
		中央値	0.15	0.10	0.30
		最小値 ～ 最大値	-0.8 ～ 0.9	-0.8 ～ 0.9	-0.1 ～ 0.5
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.07 ± 0.35	0.07 ± 0.38	0.07 ± 0.25
		中央値	0.05	0.00	0.10
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 1.1	-0.3 ～ 1.1	-0.2 ～ 0.3
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.01 ± 0.36	0.03 ± 0.37	-0.10 ± 0.42
		中央値	-0.15	-0.15	-0.10
		最小値 ～ 最大値	-0.4 ～ 0.7	-0.3 ～ 0.7	-0.4 ～ 0.2
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.12 ± 0.37	0.09 ± 0.38	0.40 ± -
		中央値	0.00	0.00	0.40
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.9	-0.3 ～ 0.9	0.4 ～ 0.4
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.22 ± 0.38	0.22 ± 0.38	-
		中央値	0.10	0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 1.0	-0.2 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 94）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.18 ± 0.31	0.18 ± 0.31	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.6	-0.3 ～ 0.6	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.03 ± 0.24	0.03 ± 0.24	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.4	-0.3 ～ 0.4	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.31 ± 0.23	0.31 ± 0.23	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	0.1 ～ 0.6	0.1 ～ 0.6	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.23 ± 0.23	0.23 ± 0.23	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.5	-0.1 ～ 0.5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.09 ± 0.11	-0.09 ± 0.11	-
		中央値	-0.10	-0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.1	-0.2 ～ 0.1	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.50	0.21 ± 0.50	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 0.30	0.14 ± 0.30	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.5	-0.3 ～ 0.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 95）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.16 ± 0.32	-0.16 ± 0.32	-
		中央値	-0.30	-0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-0.6 ～ 0.2	-0.6 ～ 0.2	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.10 ± 0.57	0.10 ± 0.57	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-0.9 ～ 0.8	-0.9 ～ 0.8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 96）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
BUN (mg/dL)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	18.5 ± 8.7	18.8 ± 9.4	17.0 ± 6.1
		中央値	14.5	15.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 43	10 ～ 43	13 ～ 24
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	16.0 ± 5.2	15.8 ± 5.3	16.7 ± 6.0
		中央値	15.0	15.0	16.0
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 26	9 ～ 26	11 ～ 23
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	15.7 ± 4.8	15.5 ± 4.6	16.3 ± 6.7
		中央値	14.0	14.0	13.0
		最小値 ～ 最大値	7 ～ 26	7 ～ 26	12 ～ 24
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	14.9 ± 4.7	14.6 ± 4.7	16.0 ± 5.6
		中央値	13.5	13.0	17.0
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 24	9 ～ 24	10 ～ 21
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	14.1 ± 4.3	14.1 ± 4.6	14.0 ± 2.8
		中央値	13.0	13.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	7 ～ 25	7 ～ 25	12 ～ 16
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	15.7 ± 7.3	16.1 ± 7.6	12.0 ± -
		中央値	13.0	13.5	12.0
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 29	9 ～ 29	12 ～ 12
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	15.9 ± 5.0	15.9 ± 5.0	-
		中央値	14.0	14.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 25	10 ～ 25	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 97）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	14.0 ± 4.5	14.0 ± 4.5	-
		中央値	13.0	13.0	-
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 24	9 ～ 24	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.6 ± 5.8	12.6 ± 5.8	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 25	8 ～ 25	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.7 ± 4.7	13.7 ± 4.7	-
		中央値	13.0	13.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 24	10 ～ 24	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	14.6 ± 3.7	14.6 ± 3.7	-
		中央値	14.0	14.0	-
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 20	9 ～ 20	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.9 ± 3.9	12.9 ± 3.9	-
		中央値	11.0	11.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 21	10 ～ 21	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.0 ± 4.3	13.0 ± 4.3	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 22	9 ～ 22	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.7 ± 4.4	12.7 ± 4.4	-
		中央値	11.0	11.0	-
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 21	8 ～ 21	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 98）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.0 ± 3.4	12.0 ± 3.4	-
		中央値	11.0	11.0	-
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 19	9 ～ 19	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	14.6 ± 7.0	14.6 ± 7.0	-
		中央値	11.0	11.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 27	10 ～ 27	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 99）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
BUN (mg/dL)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-2.5 ± 8.6	-3.0 ± 9.6	-0.3 ± 2.1
		中央値	-0.5	0.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-32 ～ 4	-32 ～ 4	-2 ～ 2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-2.8 ± 9.1	-3.3 ± 10.1	-0.7 ± 0.6
		中央値	-0.5	0.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-30 ～ 6	-30 ～ 6	-1 ～ 0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-3.1 ± 7.5	-3.7 ± 8.3	-1.0 ± 3.5
		中央値	-1.5	-1.0	-3.0
		最小値 ～ 最大値	-28 ～ 3	-28 ～ 2	-3 ～ 3
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-3.0 ± 7.8	-3.7 ± 8.4	0.5 ± 2.1
		中央値	-1.0	-1.5	0.5
		最小値 ～ 最大値	-26 ～ 3	-26 ～ 3	-1 ～ 2
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-1.6 ± 6.6	-1.7 ± 7.0	-1.0 ± -
		中央値	-1.0	-0.5	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-14 ～ 10	-14 ～ 10	-1 ～ -1
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.4 ± 9.5	-1.4 ± 9.5	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 10	-25 ～ 10	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 100）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-3.6 ± 10.9	-3.6 ± 10.9	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-30 ～ 2	-30 ～ 2	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.4 ± 3.2	-1.4 ± 3.2	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-7 ～ 3	-7 ～ 3	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.3 ± 2.0	-0.3 ± 2.0	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 2	-4 ～ 2	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.6 ± 3.4	0.6 ± 3.4	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 5	-4 ～ 5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.1 ± 1.7	-1.1 ± 1.7	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 0	-4 ～ 0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.0 ± 2.7	-1.0 ± 2.7	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 3	-5 ～ 3	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.3 ± 3.9	-1.3 ± 3.9	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 5	-6 ～ 5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 101）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-2.0 ± 1.8	-2.0 ± 1.8	-
		中央値	-2.0	-2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 1	-4 ～ 1	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.6 ± 5.9	0.6 ± 5.9	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-7 ～ 11	-7 ～ 11	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 102）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
クレアチニン（mg/dL）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.834 ± 0.330	0.832 ± 0.322	0.847 ± 0.441
		中央値	0.745	0.760	0.660
		最小値 ～ 最大値	0.35 ～ 1.39	0.35 ～ 1.39	0.53 ～ 1.35
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.782 ± 0.297	0.782 ± 0.309	0.780 ± 0.297
		中央値	0.720	0.720	0.650
		最小値 ～ 最大値	0.39 ～ 1.25	0.39 ～ 1.25	0.57 ～ 1.12
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.793 ± 0.317	0.789 ± 0.322	0.807 ± 0.360
		中央値	0.745	0.750	0.640
		最小値 ～ 最大値	0.31 ～ 1.47	0.31 ～ 1.47	0.56 ～ 1.22
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.791 ± 0.292	0.794 ± 0.302	0.780 ± 0.312
		中央値	0.700	0.720	0.610
		最小値 ～ 最大値	0.37 ～ 1.31	0.37 ～ 1.31	0.59 ～ 1.14
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.728 ± 0.238	0.753 ± 0.254	0.605 ± 0.078
		中央値	0.705	0.725	0.605
		最小値 ～ 最大値	0.42 ～ 1.29	0.42 ～ 1.29	0.55 ～ 0.66
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.805 ± 0.264	0.819 ± 0.274	0.670 ± -
		中央値	0.740	0.790	0.670
		最小値 ～ 最大値	0.41 ～ 1.40	0.41 ～ 1.40	0.67 ～ 0.67
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.799 ± 0.279	0.799 ± 0.279	-
		中央値	0.790	0.790	-
		最小値 ～ 最大値	0.44 ～ 1.46	0.44 ～ 1.46	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 103）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.814 ± 0.286	0.814 ± 0.286	-
		中央値	0.815	0.815	-
		最小値 ～ 最大値	0.42 ～ 1.38	0.42 ～ 1.38	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.767 ± 0.291	0.767 ± 0.291	-
		中央値	0.680	0.680	-
		最小値 ～ 最大値	0.39 ～ 1.34	0.39 ～ 1.34	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.829 ± 0.270	0.829 ± 0.270	-
		中央値	0.780	0.780	-
		最小値 ～ 最大値	0.54 ～ 1.39	0.54 ～ 1.39	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.819 ± 0.292	0.819 ± 0.292	-
		中央値	0.800	0.800	-
		最小値 ～ 最大値	0.42 ～ 1.40	0.42 ～ 1.40	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.756 ± 0.270	0.756 ± 0.270	-
		中央値	0.720	0.720	-
		最小値 ～ 最大値	0.37 ～ 1.28	0.37 ～ 1.28	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.794 ± 0.201	0.794 ± 0.201	-
		中央値	0.760	0.760	-
		最小値 ～ 最大値	0.49 ～ 1.14	0.49 ～ 1.14	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.761 ± 0.227	0.761 ± 0.227	-
		中央値	0.760	0.760	-
		最小値 ～ 最大値	0.45 ～ 1.21	0.45 ～ 1.21	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 104）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.716 ± 0.274	0.716 ± 0.274	-
		中央値	0.730	0.730	-
		最小値 ～ 最大値	0.38 ～ 1.25	0.38 ～ 1.25	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.739 ± 0.298	0.739 ± 0.298	-
		中央値	0.700	0.700	-
		最小値 ～ 最大値	0.39 ～ 1.34	0.39 ～ 1.34	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 105）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
クレアチニン（mg/dL）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.053 ± 0.161	-0.049 ± 0.169	-0.067 ± 0.144
		中央値	0.005	0.010	-0.010
		最小値 ～ 最大値	-0.56 ～ 0.08	-0.56 ～ 0.08	-0.23 ～ 0.04
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.042 ± 0.159	-0.042 ± 0.175	-0.040 ± 0.082
		中央値	-0.020	-0.020	-0.020
		最小値 ～ 最大値	-0.47 ～ 0.18	-0.47 ～ 0.18	-0.13 ～ 0.03
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.058 ± 0.106	-0.055 ± 0.105	-0.067 ± 0.136
		中央値	-0.030	-0.020	-0.050
		最小値 ～ 最大値	-0.35 ～ 0.06	-0.35 ～ 0.02	-0.21 ～ 0.06
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-0.042 ± 0.131	-0.052 ± 0.142	0.010 ± 0.014
		中央値	0.000	-0.025	0.010
		最小値 ～ 最大値	-0.36 ～ 0.14	-0.36 ～ 0.14	0.00 ～ 0.02
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.014 ± 0.068	0.014 ± 0.071	0.010 ± -
		中央値	0.010	0.025	0.010
		最小値 ～ 最大値	-0.13 ～ 0.11	-0.13 ～ 0.11	0.01 ～ 0.01
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.037 ± 0.169	0.037 ± 0.169	-
		中央値	0.070	0.070	-
		最小値 ～ 最大値	-0.38 ～ 0.24	-0.38 ～ 0.24	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 106）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.026 ± 0.186	0.026 ± 0.186	-
		中央値	0.100	0.100	-
		最小値 ～ 最大値	-0.42 ～ 0.14	-0.42 ～ 0.14	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.003 ± 0.068	0.003 ± 0.068	-
		中央値	0.000	0.000	-
		最小値 ～ 最大値	-0.10 ～ 0.11	-0.10 ～ 0.11	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.064 ± 0.083	0.064 ± 0.083	-
		中央値	0.040	0.040	-
		最小値 ～ 最大値	-0.04 ～ 0.19	-0.04 ～ 0.19	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.054 ± 0.067	0.054 ± 0.067	-
		中央値	0.060	0.060	-
		最小値 ～ 最大値	-0.06 ～ 0.15	-0.06 ～ 0.15	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.009 ± 0.059	-0.009 ± 0.059	-
		中央値	-0.020	-0.020	-
		最小値 ～ 最大値	-0.11 ～ 0.07	-0.11 ～ 0.07	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.030 ± 0.156	0.030 ± 0.156	-
		中央値	0.060	0.060	-
		最小値 ～ 最大値	-0.25 ～ 0.23	-0.25 ～ 0.23	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.003 ± 0.109	-0.003 ± 0.109	-
		中央値	0.040	0.040	-
		最小値 ～ 最大値	-0.18 ～ 0.11	-0.18 ～ 0.11	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 107）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.049 ± 0.102	-0.049 ± 0.102	-
		中央値	-0.030	-0.030	-
		最小値 ～ 最大値	-0.21 ～ 0.08	-0.21 ～ 0.08	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.026 ± 0.084	-0.026 ± 0.084	-
		中央値	-0.050	-0.050	-
		最小値 ～ 最大値	-0.17 ～ 0.06	-0.17 ～ 0.06	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 108）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
総ビリルビン（mg/dL）					
実測値					
ベースライン		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.61 ± 0.23	0.62 ± 0.24	0.60 ± 0.20
		中央値	0.50	0.50	0.60
		最小値 ～ 最大値	0.3 ～ 1.1	0.3 ～ 1.1	0.4 ～ 0.8
Day 8		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.56 ± 0.17	0.55 ± 0.17	0.60 ± 0.20
		中央値	0.60	0.60	0.60
		最小値 ～ 最大値	0.2 ～ 0.8	0.2 ～ 0.8	0.4 ～ 0.8
Day 14		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.49 ± 0.17	0.48 ± 0.18	0.50 ± 0.10
		中央値	0.45	0.40	0.50
		最小値 ～ 最大値	0.2 ～ 0.8	0.2 ～ 0.8	0.4 ～ 0.6
Day 28		対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.67 ± 0.24	0.69 ± 0.25	0.60 ± 0.17
		中央値	0.65	0.60	0.70
		最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 1.2	0.4 ～ 1.2	0.4 ～ 0.7
Day 56		対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.63 ± 0.21	0.65 ± 0.22	0.55 ± 0.21
		中央値	0.65	0.65	0.55
		最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 1.1	0.4 ～ 1.1	0.4 ～ 0.7
Day 84		対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.66 ± 0.19	0.65 ± 0.20	0.80 ± -
		中央値	0.60	0.60	0.80
		最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 1.0	0.4 ～ 1.0	0.8 ～ 0.8
Day 112		対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.64 ± 0.26	0.64 ± 0.26	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 1.1	0.4 ～ 1.1	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 109）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.56 ± 0.21	0.56 ± 0.21	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.3 ～ 0.9	0.3 ～ 0.9	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.59 ± 0.13	0.59 ± 0.13	-
		中央値	0.60	0.60	-
		最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 0.8	0.4 ～ 0.8	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.61 ± 0.25	0.61 ± 0.25	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 1.1	0.4 ～ 1.1	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.63 ± 0.24	0.63 ± 0.24	-
		中央値	0.60	0.60	-
		最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 1.1	0.4 ～ 1.1	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.59 ± 0.24	0.59 ± 0.24	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.3 ～ 1.0	0.3 ～ 1.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.61 ± 0.23	0.61 ± 0.23	-
		中央値	0.60	0.60	-
		最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 0.9	0.4 ～ 0.9	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.61 ± 0.31	0.61 ± 0.31	-
		中央値	0.40	0.40	-
		最小値 ～ 最大値	0.3 ～ 1.1	0.3 ～ 1.1	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 110）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.63 ± 0.26	0.63 ± 0.26	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	0.3 ～ 1.1	0.3 ～ 1.1	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.67 ± 0.33	0.67 ± 0.33	-
		中央値	0.70	0.70	-
		最小値 ～ 最大値	0.2 ～ 1.1	0.2 ～ 1.1	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 111）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
総ビリルビン（mg/dL）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.05 ± 0.21	-0.06 ± 0.22	0.00 ± 0.20
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.2	-0.5 ～ 0.2	-0.2 ～ 0.2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.13 ± 0.16	-0.13 ± 0.17	-0.10 ± 0.17
		中央値	-0.15	-0.20	0.00
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.2	-0.3 ～ 0.2	-0.3 ～ 0.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.03 ± 0.10	0.04 ± 0.10	0.00 ± 0.10
		中央値	0.05	0.10	0.00
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.2	-0.1 ～ 0.2	-0.1 ～ 0.1
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.15	0.03 ± 0.08	-0.15 ± 0.35
		中央値	0.00	0.00	-0.15
		最小値 ～ 最大値	-0.4 ～ 0.2	-0.1 ～ 0.2	-0.4 ～ 0.1
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.05 ± 0.11	0.03 ± 0.11	0.20 ± -
		中央値	0.10	0.05	0.20
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.2	-0.1 ～ 0.2	0.2 ～ 0.2
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.01 ± 0.09	0.01 ± 0.09	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.2	-0.1 ～ 0.2	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 112）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.04 ± 0.14	-0.04 ± 0.14	-
		中央値	-0.05	-0.05	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.2	-0.2 ～ 0.2	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.03 ± 0.15	-0.03 ± 0.15	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.2	-0.3 ～ 0.2	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.15	0.00 ± 0.15	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.3	-0.2 ～ 0.3	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.01 ± 0.13	0.01 ± 0.13	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.2	-0.2 ～ 0.2	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.03 ± 0.14	-0.03 ± 0.14	-
		中央値	-0.10	-0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.2	-0.2 ～ 0.2	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.20	0.00 ± 0.20	-
		中央値	-0.10	-0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.4	-0.2 ～ 0.4	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.22	0.00 ± 0.22	-
		中央値	-0.10	-0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.3	-0.3 ～ 0.3	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 113）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.01 ± 0.17	0.01 ± 0.17	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.2	-0.2 ～ 0.2	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.06 ± 0.24	0.06 ± 0.24	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.4	-0.2 ～ 0.4	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 114）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
AST（GOT）（U/L）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	20.0 ± 6.8	20.5 ± 7.4	18.0 ± 4.0
		中央値	18.0	18.0	18.0
		最小値 ～ 最大値	13 ～ 42	13 ～ 42	14 ～ 22
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	20.3 ± 8.7	20.9 ± 9.4	17.3 ± 5.1
		中央値	17.5	18.0	16.0
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 46	12 ～ 46	13 ～ 23
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	20.6 ± 6.4	20.8 ± 6.7	19.7 ± 5.5
		中央値	19.0	19.0	20.0
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 37	12 ～ 37	14 ～ 25
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	19.4 ± 9.0	19.5 ± 10.1	18.7 ± 4.0
		中央値	17.5	17.0	18.0
		最小値 ～ 最大値	11 ～ 49	11 ～ 49	15 ～ 23
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	20.3 ± 9.1	21.1 ± 9.9	16.5 ± 2.1
		中央値	18.0	18.5	16.5
		最小値 ～ 最大値	14 ～ 48	14 ～ 48	15 ～ 18
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	23.9 ± 16.3	24.8 ± 16.9	15.0 ± -
		中央値	20.0	22.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 71	12 ～ 71	15 ～ 15
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	25.2 ± 6.6	25.2 ± 6.6	-
		中央値	22.0	22.0	-
		最小値 ～ 最大値	17 ～ 37	17 ～ 37	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 115）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	24.6 ± 16.1	24.6 ± 16.1	-
		中央値	18.5	18.5	-
		最小値 ～ 最大値	16 ～ 63	16 ～ 63	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	19.9 ± 6.9	19.9 ± 6.9	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	15 ～ 35	15 ～ 35	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	24.1 ± 7.9	24.1 ± 7.9	-
		中央値	23.0	23.0	-
		最小値 ～ 最大値	15 ～ 39	15 ～ 39	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	24.3 ± 9.4	24.3 ± 9.4	-
		中央値	19.0	19.0	-
		最小値 ～ 最大値	16 ～ 40	16 ～ 40	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	20.1 ± 8.3	20.1 ± 8.3	-
		中央値	18.0	18.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 38	12 ～ 38	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	26.7 ± 13.3	26.7 ± 13.3	-
		中央値	21.0	21.0	-
		最小値 ～ 最大値	15 ～ 52	15 ～ 52	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	19.9 ± 3.6	19.9 ± 3.6	-
		中央値	19.0	19.0	-
		最小値 ～ 最大値	15 ～ 26	15 ～ 26	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 116）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	19.7 ± 5.0	19.7 ± 5.0	-
		中央値	18.0	18.0	-
		最小値 ～ 最大値	14 ～ 29	14 ～ 29	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	31.6 ± 20.2	31.6 ± 20.2	-
		中央値	24.0	24.0	-
		最小値 ～ 最大値	17 ～ 75	17 ～ 75	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 117）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
AST（GOT）（U/L）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 4.0	0.5 ± 4.4	-0.7 ± 1.5
		中央値	-0.5	0.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 11	-6 ～ 11	-2 ～ 1
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.6 ± 4.4	0.3 ± 4.9	1.7 ± 1.5
		中央値	1.0	1.0	2.0
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 10	-9 ～ 10	0 ～ 3
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	1.2 ± 7.7	1.4 ± 8.8	0.7 ± 0.6
		中央値	0.0	-1.0	1.0
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 27	-6 ～ 27	0 ～ 1
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	1.8 ± 8.7	2.9 ± 9.2	-3.5 ± 0.7
		中央値	0.0	0.5	-3.5
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 27	-6 ～ 27	-4 ～ -3
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	5.7 ± 15.1	6.6 ± 15.6	-3.0 ± -
		中央値	1.0	2.0	-3.0
		最小値 ～ 最大値	-3 ～ 50	-2 ～ 50	-3 ～ -3
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	6.4 ± 5.4	6.4 ± 5.4	-
		中央値	6.0	6.0	-
		最小値 ～ 最大値	-1 ～ 16	-1 ～ 16	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 118）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	6.1 ± 14.3	6.1 ± 14.3	-
		中央値	1.5	1.5	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 41	-4 ～ 41	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.7 ± 4.8	1.7 ± 4.8	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-3 ～ 11	-3 ～ 11	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.0 ± 5.3	6.0 ± 5.3	-
		中央値	5.0	5.0	-
		最小値 ～ 最大値	0 ～ 15	0 ～ 15	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.1 ± 6.7	6.1 ± 6.7	-
		中央値	3.0	3.0	-
		最小値 ～ 最大値	0 ～ 18	0 ～ 18	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.0 ± 6.2	2.0 ± 6.2	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 14	-5 ～ 14	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	8.6 ± 10.2	8.6 ± 10.2	-
		中央値	4.0	4.0	-
		最小値 ～ 最大値	0 ～ 28	0 ～ 28	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.7 ± 4.5	1.7 ± 4.5	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 10	-4 ～ 10	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 119）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.6 ± 2.3	1.6 ± 2.3	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-1 ～ 5	-1 ～ 5	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.4 ± 17.2	13.4 ± 17.2	-
		中央値	7.0	7.0	-
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 51	2 ～ 51	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 120）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
ALT（GPT）（U/L）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	16.3 ± 9.0	17.2 ± 9.6	12.3 ± 5.0
		中央値	13.5	14.0	13.0
		最小値 ～ 最大値	7 ～ 43	9 ～ 43	7 ～ 17
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	18.8 ± 10.0	20.3 ± 10.5	12.3 ± 3.8
		中央値	15.5	17.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 44	8 ～ 44	8 ～ 15
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	18.9 ± 7.8	20.0 ± 8.1	14.3 ± 5.5
		中央値	17.5	19.0	17.0
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 33	10 ～ 33	8 ～ 18
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	19.5 ± 13.7	20.6 ± 15.2	15.3 ± 5.0
		中央値	16.5	17.0	16.0
		最小値 ～ 最大値	7 ～ 62	7 ～ 62	10 ～ 20
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 5.7	15.2 ± 6.2	15.0 ± 2.8
		中央値	15.5	15.5	15.0
		最小値 ～ 最大値	7 ～ 23	7 ～ 23	13 ～ 17
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	18.5 ± 9.6	18.7 ± 10.1	16.0 ± -
		中央値	16.0	16.5	16.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 37	5 ～ 37	16 ～ 16
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	23.2 ± 13.9	23.2 ± 13.9	-
		中央値	19.0	19.0	-
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 53	8 ～ 53	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 121）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	23.5 ± 15.2	23.5 ± 15.2	-
		中央値	18.0	18.0	-
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 55	8 ～ 55	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	24.6 ± 16.2	24.6 ± 16.2	-
		中央値	21.0	21.0	-
		最小値 ～ 最大値	13 ～ 60	13 ～ 60	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	29.0 ± 18.6	29.0 ± 18.6	-
		中央値	29.0	29.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 67	10 ～ 67	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	26.4 ± 14.1	26.4 ± 14.1	-
		中央値	20.0	20.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 50	12 ～ 50	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	28.6 ± 21.2	28.6 ± 21.2	-
		中央値	24.0	24.0	-
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 75	9 ～ 75	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	34.1 ± 24.0	34.1 ± 24.0	-
		中央値	25.0	25.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 70	10 ～ 70	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	20.7 ± 6.7	20.7 ± 6.7	-
		中央値	19.0	19.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 29	10 ～ 29	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 122）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	25.1 ± 11.3	25.1 ± 11.3	-
		中央値	26.0	26.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 44	10 ～ 44	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	43.4 ± 51.2	43.4 ± 51.2	-
		中央値	25.0	25.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 158	12 ～ 158	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 123）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
ALT（GPT）（U/L）					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.6 ± 7.5	3.2 ± 8.3	0.0 ± 1.7
		中央値	1.0	3.0	1.0
		最小値 ～ 最大値	-15 ～ 16	-15 ～ 16	-2 ～ 1
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	2.7 ± 7.7	2.8 ± 8.6	2.0 ± 1.7
		中央値	2.5	4.0	1.0
		最小値 ～ 最大値	-19 ～ 16	-19 ～ 16	1 ～ 4
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	4.0 ± 13.5	4.3 ± 15.4	3.0 ± 0.0
		中央値	2.0	2.0	3.0
		最小値 ～ 最大値	-22 ～ 42	-22 ～ 42	3 ～ 3
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-1.3 ± 7.3	-1.5 ± 7.8	0.0 ± 5.7
		中央値	-1.5	-1.5	0.0
		最小値 ～ 最大値	-20 ～ 7	-20 ～ 7	-4 ～ 4
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	1.7 ± 6.7	2.0 ± 7.0	-1.0 ± -
		中央値	-1.0	0.5	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 15	-6 ～ 15	-1 ～ -1
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	5.9 ± 6.1	5.9 ± 6.1	-
		中央値	6.0	6.0	-
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 14	-5 ～ 14	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 124）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	5.8 ± 12.4	5.8 ± 12.4	-
		中央値	3.5	3.5	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 35	-6 ～ 35	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.6 ± 6.3	5.6 ± 6.3	-
		中央値	4.0	4.0	-
		最小値 ～ 最大値	-2 ～ 17	-2 ～ 17	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	10.0 ± 8.6	10.0 ± 8.6	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	-2 ～ 24	-2 ～ 24	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.4 ± 7.2	7.4 ± 7.2	-
		中央値	7.0	7.0	-
		最小値 ～ 最大値	0 ～ 18	0 ～ 18	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 10.9	9.6 ± 10.9	-
		中央値	8.0	8.0	-
		最小値 ～ 最大値	-3 ～ 32	-3 ～ 32	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	15.1 ± 16.9	15.1 ± 16.9	-
		中央値	8.0	8.0	-
		最小値 ～ 最大値	-2 ～ 46	-2 ～ 46	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.7 ± 8.7	1.7 ± 8.7	-
		中央値	4.0	4.0	-
		最小値 ～ 最大値	-14 ～ 10	-14 ～ 10	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 125）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.1 ± 5.8	6.1 ± 5.8	-
		中央値	8.0	8.0	-
		最小値 ～ 最大値	-2 ～ 13	-2 ～ 13	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	24.4 ± 40.4	24.4 ± 40.4	-
		中央値	9.0	9.0	-
		最小値 ～ 最大値	0 ～ 115	0 ～ 115	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 126）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
γ -GTP (U/L)					
実測値					
ベースライン		対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	31.4 $\pm$ 24.7	33.1 $\pm$ 26.8	24.3 $\pm$ 14.0
		中央値	23.5	24.0	23.0
		最小値 $\sim$ 最大値	11 $\sim$ 109	13 $\sim$ 109	11 $\sim$ 39
Day 8		対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	29.5 $\pm$ 19.8	30.8 $\pm$ 21.1	23.7 $\pm$ 14.6
		中央値	23.5	24.0	22.0
		最小値 $\sim$ 最大値	10 $\sim$ 76	11 $\sim$ 76	10 $\sim$ 39
Day 14		対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	30.1 $\pm$ 18.2	31.1 $\pm$ 18.9	25.7 $\pm$ 17.0
		中央値	25.0	25.0	25.0
		最小値 $\sim$ 最大値	9 $\sim$ 79	13 $\sim$ 79	9 $\sim$ 43
Day 28		対象者数	14	11	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	28.2 $\pm$ 13.7	28.5 $\pm$ 14.2	27.3 $\pm$ 14.6
		中央値	25.5	24.0	29.0
		最小値 $\sim$ 最大値	11 $\sim$ 61	11 $\sim$ 61	12 $\sim$ 41
Day 56		対象者数	12	10	2
		平均値 $\pm$ 標準偏差	26.9 $\pm$ 20.3	29.0 $\pm$ 21.6	16.5 $\pm$ 7.8
		中央値	22.0	23.0	16.5
		最小値 $\sim$ 最大値	9 $\sim$ 82	9 $\sim$ 82	11 $\sim$ 22
Day 84		対象者数	11	10	1
		平均値 $\pm$ 標準偏差	29.4 $\pm$ 21.7	30.1 $\pm$ 22.7	22.0 $\pm$ -
		中央値	22.0	22.5	22.0
		最小値 $\sim$ 最大値	9 $\sim$ 83	9 $\sim$ 83	22 $\sim$ 22
Day 112		対象者数	9	9	0
		平均値 $\pm$ 標準偏差	37.0 $\pm$ 29.5	37.0 $\pm$ 29.5	-
		中央値	30.0	30.0	-
		最小値 $\sim$ 最大値	11 $\sim$ 104	11 $\sim$ 104	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 127）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	45.6 ± 52.5	45.6 ± 52.5	-
		中央値	25.5	25.5	-
		最小値 ～ 最大値	11 ～ 168	11 ～ 168	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	43.4 ± 56.3	43.4 ± 56.3	-
		中央値	21.0	21.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 169	12 ～ 169	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	50.4 ± 63.2	50.4 ± 63.2	-
		中央値	25.0	25.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 191	12 ～ 191	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	41.9 ± 54.4	41.9 ± 54.4	-
		中央値	23.0	23.0	-
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 164	9 ～ 164	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	57.1 ± 86.6	57.1 ± 86.6	-
		中央値	25.0	25.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 252	12 ～ 252	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	64.9 ± 104.2	64.9 ± 104.2	-
		中央値	24.0	24.0	-
		最小値 ～ 最大値	14 ～ 300	14 ～ 300	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	34.4 ± 26.8	34.4 ± 26.8	-
		中央値	27.0	27.0	-
		最小値 ～ 最大値	14 ～ 91	14 ～ 91	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 128）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	38.9 ± 34.1	38.9 ± 34.1	-
		中央値	28.0	28.0	-
		最小値 ～ 最大値	14 ～ 112	14 ～ 112	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	55.0 ± 74.4	55.0 ± 74.4	-
		中央値	30.0	30.0	-
		最小値 ～ 最大値	15 ～ 222	15 ～ 222	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 129）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
γ -GTP (U/L)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	-1.9 $\pm$ 11.1	-2.2 $\pm$ 12.3	-0.7 $\pm$ 0.6
		中央値	-1.0	-1.0	-1.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-34 $\sim$ 14	-34 $\sim$ 14	-1 $\sim$ 0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	-1.4 $\pm$ 14.1	-2.0 $\pm$ 15.6	1.3 $\pm$ 3.1
		中央値	1.0	0.0	2.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-47 $\sim$ 14	-47 $\sim$ 14	-2 $\sim$ 4
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	-0.9 $\pm$ 16.5	-2.0 $\pm$ 18.7	3.0 $\pm$ 2.6
		中央値	2.0	2.0	2.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-48 $\sim$ 23	-48 $\sim$ 23	1 $\sim$ 6
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 $\pm$ 標準偏差	-1.9 $\pm$ 15.0	-2.2 $\pm$ 16.6	-0.5 $\pm$ 0.7
		中央値	0.0	0.0	-0.5
		最小値 $\sim$ 最大値	-33 $\sim$ 21	-33 $\sim$ 21	-1 $\sim$ 0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 $\pm$ 標準偏差	-1.1 $\pm$ 17.0	-1.1 $\pm$ 17.9	-1.0 $\pm$ -
		中央値	-2.0	-2.0	-1.0
		最小値 $\sim$ 最大値	-30 $\sim$ 26	-30 $\sim$ 26	-1 $\sim$ -1
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 $\pm$ 標準偏差	7.1 $\pm$ 14.0	7.1 $\pm$ 14.0	-
		中央値	2.0	2.0	-
		最小値 $\sim$ 最大値	-6 $\sim$ 36	-6 $\sim$ 36	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 130）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 54.4	15.0 ± 54.4	-
		中央値	2.0	2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-40 ～ 144	-40 ～ 144	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	11.9 ± 23.4	11.9 ± 23.4	-
		中央値	2.0	2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 60	-5 ～ 60	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	18.9 ± 30.2	18.9 ± 30.2	-
		中央値	6.0	6.0	-
		最小値 ～ 最大値	-2 ～ 82	-2 ～ 82	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	10.3 ± 20.4	10.3 ± 20.4	-
		中央値	3.0	3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 55	-4 ～ 55	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	25.6 ± 52.5	25.6 ± 52.5	-
		中央値	5.0	5.0	-
		最小値 ～ 最大値	-3 ～ 143	-3 ～ 143	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	33.3 ± 70.0	33.3 ± 70.0	-
		中央値	8.0	8.0	-
		最小値 ～ 最大値	-1 ～ 191	-1 ～ 191	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.9 ± 11.4	2.9 ± 11.4	-
		中央値	2.0	2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-18 ～ 19	-18 ～ 19	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 131）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.3 ± 9.5	7.3 ± 9.5	-
		中央値	3.0	3.0	-
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 28	1 ～ 28	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	23.4 ± 40.2	23.4 ± 40.2	-
		中央値	8.0	8.0	-
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 113	2 ～ 113	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 132）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
LDH (U/L)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	219.1 ± 157.0	232.1 ± 172.2	162.7 ± 33.5
		中央値	169.5	164.0	180.0
		最小値 ~ 最大値	108 ~ 742	108 ~ 742	124 ~ 184
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	178.9 ± 72.5	187.1 ± 78.0	143.3 ± 25.4
		中央値	153.5	150.0	157.0
		最小値 ~ 最大値	109 ~ 340	109 ~ 340	114 ~ 159
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	184.3 ± 63.2	189.5 ± 67.6	161.7 ± 39.7
		中央値	167.5	167.0	181.0
		最小値 ~ 最大値	116 ~ 343	116 ~ 343	116 ~ 188
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	181.3 ± 66.1	189.8 ± 71.1	150.0 ± 35.6
		中央値	174.5	178.0	168.0
		最小値 ~ 最大値	109 ~ 334	120 ~ 334	109 ~ 173
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	237.3 ± 216.4	247.9 ± 237.5	184.5 ± 21.9
		中央値	179.5	170.0	184.5
		最小値 ~ 最大値	114 ~ 899	114 ~ 899	169 ~ 200
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	217.7 ± 167.7	221.4 ± 176.3	181.0 ± -
		中央値	158.0	155.0	181.0
		最小値 ~ 最大値	104 ~ 692	104 ~ 692	181 ~ 181
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	256.4 ± 197.2	256.4 ± 197.2	-
		中央値	165.0	165.0	-
		最小値 ~ 最大値	133 ~ 624	133 ~ 624	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 133）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	195.5 ± 111.6	195.5 ± 111.6	-
		中央値	163.0	163.0	-
		最小値 ～ 最大値	116 ～ 466	116 ～ 466	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	146.9 ± 20.6	146.9 ± 20.6	-
		中央値	147.0	147.0	-
		最小値 ～ 最大値	115 ～ 171	115 ～ 171	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	158.0 ± 17.9	158.0 ± 17.9	-
		中央値	157.0	157.0	-
		最小値 ～ 最大値	125 ～ 180	125 ～ 180	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	155.4 ± 18.5	155.4 ± 18.5	-
		中央値	149.0	149.0	-
		最小値 ～ 最大値	132 ～ 181	132 ～ 181	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	144.6 ± 23.9	144.6 ± 23.9	-
		中央値	134.0	134.0	-
		最小値 ～ 最大値	111 ～ 178	111 ～ 178	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	164.7 ± 34.8	164.7 ± 34.8	-
		中央値	159.0	159.0	-
		最小値 ～ 最大値	114 ～ 220	114 ～ 220	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	152.3 ± 16.8	152.3 ± 16.8	-
		中央値	151.0	151.0	-
		最小値 ～ 最大値	134 ～ 181	134 ～ 181	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 134）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	140.3 ± 22.9	140.3 ± 22.9	-
		中央値	137.0	137.0	-
		最小値 ～ 最大値	108 ～ 176	108 ～ 176	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	162.0 ± 30.8	162.0 ± 30.8	-
		中央値	159.0	159.0	-
		最小値 ～ 最大値	119 ～ 218	119 ～ 218	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 135）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
LDH (U/L)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-40.2 ± 117.3	-45.0 ± 130.6	-19.3 ± 8.1
		中央値	-10.5	-10.0	-23.0
		最小値 ～ 最大値	-476 ～ 18	-476 ～ 18	-25 ～ -10
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-34.8 ± 131.6	-42.5 ± 145.9	-1.0 ± 8.2
		中央値	-5.5	-12.0	-3.0
		最小値 ～ 最大値	-515 ～ 58	-515 ～ 58	-8 ～ 8
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-25.9 ± 124.9	-29.5 ± 142.2	-12.7 ± 2.1
		中央値	3.0	13.0	-12.0
		最小値 ～ 最大値	-453 ～ 52	-453 ～ 52	-15 ～ -11
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	18.7 ± 49.0	21.9 ± 53.2	2.5 ± 19.1
		中央値	5.0	5.0	2.5
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 157	-25 ～ 157	-11 ～ 16
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-4.1 ± 18.7	-4.6 ± 19.6	1.0 ± -
		中央値	3.0	3.5	1.0
		最小値 ～ 最大値	-50 ～ 13	-50 ～ 13	1 ～ 1
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	28.1 ± 100.9	28.1 ± 100.9	-
		中央値	14.0	14.0	-
		最小値 ～ 最大値	-118 ～ 263	-118 ～ 263	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 136）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-21.5 ± 104.2	-21.5 ± 104.2	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	-276 ～ 52	-276 ～ 52	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.9 ± 16.1	4.9 ± 16.1	-
		中央値	7.0	7.0	-
		最小値 ～ 最大値	-17 ～ 29	-17 ～ 29	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	16.0 ± 19.0	16.0 ± 19.0	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	-14 ～ 38	-14 ～ 38	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.4 ± 29.0	13.4 ± 29.0	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	-26 ～ 56	-26 ～ 56	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	2.6 ± 21.7	2.6 ± 21.7	-
		中央値	4.0	4.0	-
		最小値 ～ 最大値	-41 ～ 25	-41 ～ 25	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	22.7 ± 30.6	22.7 ± 30.6	-
		中央値	23.0	23.0	-
		最小値 ～ 最大値	-18 ～ 78	-18 ～ 78	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	10.3 ± 26.3	10.3 ± 26.3	-
		中央値	18.0	18.0	-
		最小値 ～ 最大値	-34 ～ 39	-34 ～ 39	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 137）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.7 ± 18.6	-1.7 ± 18.6	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-42 ～ 14	-42 ～ 14	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	20.0 ± 29.3	20.0 ± 29.3	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	-11 ～ 76	-11 ～ 76	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 138）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
ALP (U/L)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	298.1 ± 182.3	307.8 ± 201.5	256.0 ± 49.7
		中央値	238.5	244.0	233.0
		最小値 ～ 最大値	122 ～ 882	122 ～ 882	222 ～ 313
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	276.5 ± 168.0	286.0 ± 186.2	235.3 ± 21.5
		中央値	233.0	236.0	230.0
		最小値 ～ 最大値	117 ～ 839	117 ～ 839	217 ～ 259
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	288.5 ± 133.4	291.5 ± 148.6	275.3 ± 25.3
		中央値	258.0	241.0	266.0
		最小値 ～ 最大値	127 ～ 690	127 ～ 690	256 ～ 304
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	285.1 ± 195.7	298.7 ± 220.3	235.0 ± 38.3
		中央値	245.5	248.0	217.0
		最小値 ～ 最大値	114 ～ 926	114 ～ 926	209 ～ 279
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	285.9 ± 226.4	305.4 ± 245.1	188.5 ± 20.5
		中央値	212.0	232.5	188.5
		最小値 ～ 最大値	95 ～ 953	95 ～ 953	174 ～ 203
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	285.4 ± 213.7	293.6 ± 223.4	203.0 ± -
		中央値	209.0	222.5	203.0
		最小値 ～ 最大値	98 ～ 893	98 ～ 893	203 ～ 203
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	317.8 ± 235.5	317.8 ± 235.5	-
		中央値	252.0	252.0	-
		最小値 ～ 最大値	124 ～ 909	124 ～ 909	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 139）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	306.8 ± 192.6	306.8 ± 192.6	-
		中央値	257.5	257.5	-
		最小値 ～ 最大値	122 ～ 724	122 ～ 724	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	296.0 ± 183.1	296.0 ± 183.1	-
		中央値	232.0	232.0	-
		最小値 ～ 最大値	106 ～ 637	106 ～ 637	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	374.6 ± 284.1	374.6 ± 284.1	-
		中央値	256.0	256.0	-
		最小値 ～ 最大値	132 ～ 938	132 ～ 938	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	336.6 ± 230.5	336.6 ± 230.5	-
		中央値	219.0	219.0	-
		最小値 ～ 最大値	121 ～ 767	121 ～ 767	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	323.7 ± 220.9	323.7 ± 220.9	-
		中央値	221.0	221.0	-
		最小値 ～ 最大値	108 ～ 646	108 ～ 646	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	369.4 ± 259.6	369.4 ± 259.6	-
		中央値	262.0	262.0	-
		最小値 ～ 最大値	125 ～ 781	125 ～ 781	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	329.7 ± 213.8	329.7 ± 213.8	-
		中央値	211.0	211.0	-
		最小値 ～ 最大値	135 ～ 708	135 ～ 708	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 140）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	310.9 ± 189.1	310.9 ± 189.1	-
		中央値	203.0	203.0	-
		最小値 ～ 最大値	125 ～ 613	125 ～ 613	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	342.3 ± 201.3	342.3 ± 201.3	-
		中央値	249.0	249.0	-
		最小値 ～ 最大値	134 ～ 650	134 ～ 650	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 141）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
ALP (U/L)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-21.6 ± 53.3	-21.8 ± 58.4	-20.7 ± 28.9
		中央値	-5.0	-5.0	-5.0
		最小値 ～ 最大値	-199 ～ 45	-199 ～ 45	-54 ～ -3
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-9.6 ± 70.1	-16.3 ± 76.0	19.3 ± 24.5
		中央値	6.5	5.0	33.0
		最小値 ～ 最大値	-192 ～ 65	-192 ～ 65	-9 ～ 34
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-16.4 ± 53.4	-15.1 ± 60.6	-21.0 ± 11.4
		中央値	-11.0	-10.0	-16.0
		最小値 ～ 最大値	-184 ～ 44	-184 ～ 44	-34 ～ -13
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-19.0 ± 53.2	-15.0 ± 57.7	-39.0 ± 12.7
		中央値	-17.0	-12.0	-39.0
		最小値 ～ 最大値	-155 ～ 71	-155 ～ 71	-48 ～ -30
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-26.1 ± 64.2	-26.8 ± 67.7	-19.0 ± -
		中央値	-14.0	-13.0	-19.0
		最小値 ～ 最大値	-210 ～ 19	-210 ～ 19	-19 ～ -19
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	-19.4 ± 54.5	-19.4 ± 54.5	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-157 ～ 27	-157 ～ 27	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 142）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-45.4 ± 76.9	-45.4 ± 76.9	-
		中央値	-6.5	-6.5	-
		最小値 ～ 最大値	-178 ～ 9	-178 ～ 9	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-33.3 ± 111.0	-33.3 ± 111.0	-
		中央値	-19.0	-19.0	-
		最小値 ～ 最大値	-245 ～ 128	-245 ～ 128	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	45.3 ± 94.6	45.3 ± 94.6	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	-32 ～ 249	-32 ～ 249	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.3 ± 113.9	7.3 ± 113.9	-
		中央値	-3.0	-3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-115 ～ 248	-115 ～ 248	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-5.6 ± 191.9	-5.6 ± 191.9	-
		中央値	-27.0	-27.0	-
		最小値 ～ 最大値	-266 ～ 378	-266 ～ 378	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	40.1 ± 222.4	40.1 ± 222.4	-
		中央値	-9.0	-9.0	-
		最小値 ～ 最大値	-202 ～ 513	-202 ～ 513	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.4 ± 125.6	0.4 ± 125.6	-
		中央値	-14.0	-14.0	-
		最小値 ～ 最大値	-174 ～ 249	-174 ～ 249	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 143）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-18.4 ± 141.0	-18.4 ± 141.0	-
		中央値	-11.0	-11.0	-
		最小値 ～ 最大値	-269 ～ 211	-269 ～ 211	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	13.0 ± 152.1	13.0 ± 152.1	-
		中央値	12.0	12.0	-
		最小値 ～ 最大値	-232 ～ 289	-232 ～ 289	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 144）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
CK (CPK) (U/L)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	75.6 ± 41.3	77.8 ± 45.0	65.7 ± 20.6
		中央値	72.0	68.0	76.0
		最小値 ~ 最大値	18 ~ 175	18 ~ 175	42 ~ 79
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	51.6 ± 23.8	53.4 ± 24.8	43.7 ± 21.1
		中央値	50.0	50.0	41.0
		最小値 ~ 最大値	11 ~ 94	11 ~ 94	24 ~ 66
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	94.2 ± 55.6	90.5 ± 53.8	110.3 ± 73.0
		中央値	81.5	78.0	113.0
		最小値 ~ 最大値	17 ~ 191	17 ~ 191	36 ~ 182
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	70.4 ± 43.4	75.2 ± 47.3	52.7 ± 21.8
		中央値	57.5	59.0	46.0
		最小値 ~ 最大値	20 ~ 171	20 ~ 171	35 ~ 77
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	64.9 ± 32.7	65.5 ± 35.1	62.0 ± 25.5
		中央値	60.0	60.0	62.0
		最小値 ~ 最大値	17 ~ 116	17 ~ 116	44 ~ 80
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	60.3 ± 34.4	62.3 ± 35.6	40.0 ± -
		中央値	53.0	53.5	40.0
		最小値 ~ 最大値	20 ~ 141	20 ~ 141	40 ~ 40
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	85.7 ± 52.0	85.7 ± 52.0	-
		中央値	77.0	77.0	-
		最小値 ~ 最大値	12 ~ 176	12 ~ 176	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 145）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	96.3 ± 74.2	96.3 ± 74.2	-
		中央値	80.0	80.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 260	12 ～ 260	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	88.7 ± 61.2	88.7 ± 61.2	-
		中央値	67.0	67.0	-
		最小値 ～ 最大値	43 ～ 220	43 ～ 220	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	101.6 ± 74.6	101.6 ± 74.6	-
		中央値	87.0	87.0	-
		最小値 ～ 最大値	45 ～ 262	45 ～ 262	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	94.6 ± 69.0	94.6 ± 69.0	-
		中央値	84.0	84.0	-
		最小値 ～ 最大値	35 ～ 243	35 ～ 243	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	79.4 ± 39.3	79.4 ± 39.3	-
		中央値	77.0	77.0	-
		最小値 ～ 最大値	34 ～ 137	34 ～ 137	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	83.3 ± 44.3	83.3 ± 44.3	-
		中央値	99.0	99.0	-
		最小値 ～ 最大値	22 ～ 136	22 ～ 136	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	99.3 ± 58.6	99.3 ± 58.6	-
		中央値	79.0	79.0	-
		最小値 ～ 最大値	41 ～ 196	41 ～ 196	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 146）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	60.1 ± 23.5	60.1 ± 23.5	-
		中央値	52.0	52.0	-
		最小値 ～ 最大値	33 ～ 104	33 ～ 104	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	64.1 ± 32.0	64.1 ± 32.0	-
		中央値	55.0	55.0	-
		最小値 ～ 最大値	26 ～ 120	26 ～ 120	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 147）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
CK (CPK) (U/L)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-24.0 ± 23.7	-24.5 ± 26.0	-22.0 ± 11.5
		中央値	-18.0	-18.0	-18.0
		最小値 ~ 最大値	-89 ~ 2	-89 ~ 2	-35 ~ -13
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	18.6 ± 29.7	12.6 ± 18.9	44.7 ± 56.8
		中央値	7.5	5.0	34.0
		最小値 ~ 最大値	-9 ~ 106	-9 ~ 45	-6 ~ 106
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-3.9 ± 18.6	-1.5 ± 19.3	-13.0 ± 14.9
		中央値	-7.0	-7.0	-7.0
		最小値 ~ 最大値	-30 ~ 44	-21 ~ 44	-30 ~ -2
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-3.7 ± 17.9	-1.3 ± 17.2	-15.5 ± 23.3
		中央値	-4.5	-4.5	-15.5
		最小値 ~ 最大値	-32 ~ 27	-24 ~ 27	-32 ~ 1
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-7.4 ± 22.5	-4.5 ± 21.5	-36.0 ± -
		中央値	-11.0	-8.5	-36.0
		最小値 ~ 最大値	-40 ~ 38	-40 ~ 38	-36 ~ -36
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 23.0	15.0 ± 23.0	-
		中央値	4.0	4.0	-
		最小値 ~ 最大値	-6 ~ 53	-6 ~ 53	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 148）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	20.6 ± 48.9	20.6 ± 48.9	-
		中央値	2.5	2.5	-
		最小値 ～ 最大値	-7 ～ 137	-7 ～ 137	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.9 ± 42.3	4.9 ± 42.3	-
		中央値	-7.0	-7.0	-
		最小値 ～ 最大値	-26 ～ 97	-26 ～ 97	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	17.7 ± 55.2	17.7 ± 55.2	-
		中央値	-3.0	-3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-23 ～ 139	-23 ～ 139	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	10.7 ± 49.6	10.7 ± 49.6	-
		中央値	-3.0	-3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-33 ～ 120	-33 ～ 120	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-4.4 ± 25.2	-4.4 ± 25.2	-
		中央値	-10.0	-10.0	-
		最小値 ～ 最大値	-34 ～ 46	-34 ～ 46	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.6 ± 29.3	-0.6 ± 29.3	-
		中央値	6.0	6.0	-
		最小値 ～ 最大値	-46 ～ 49	-46 ～ 49	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	15.4 ± 40.3	15.4 ± 40.3	-
		中央値	-5.0	-5.0	-
		最小値 ～ 最大値	-27 ～ 73	-27 ～ 73	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 149）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-23.7 ± 33.4	-23.7 ± 33.4	-
		中央値	-13.0	-13.0	-
		最小値 ～ 最大値	-90 ～ 13	-90 ～ 13	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-19.7 ± 38.0	-19.7 ± 38.0	-
		中央値	-11.0	-11.0	-
		最小値 ～ 最大値	-97 ～ 27	-97 ～ 27	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 150）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Na (mEq/L)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	143.0 ± 14.0	139.3 ± 3.6	159.0 ± 30.3
		中央値	140.5	140.0	142.0
		最小値 ~ 最大値	129 ~ 194	129 ~ 143	141 ~ 194
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	139.9 ± 1.7	139.6 ± 1.4	141.0 ± 2.6
		中央値	139.5	139.0	142.0
		最小値 ~ 最大値	137 ~ 143	137 ~ 142	138 ~ 143
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	139.7 ± 1.8	139.5 ± 1.9	140.3 ± 1.5
		中央値	140.0	140.0	140.0
		最小値 ~ 最大値	135 ~ 143	135 ~ 143	139 ~ 142
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	140.6 ± 1.7	140.4 ± 1.8	141.3 ± 0.6
		中央値	140.5	140.0	141.0
		最小値 ~ 最大値	138 ~ 144	138 ~ 144	141 ~ 142
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	140.4 ± 2.1	140.2 ± 2.3	141.5 ± 0.7
		中央値	140.5	140.0	141.5
		最小値 ~ 最大値	136 ~ 144	136 ~ 144	141 ~ 142
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	140.7 ± 2.0	140.6 ± 2.0	142.0 ± -
		中央値	141.0	140.5	142.0
		最小値 ~ 最大値	137 ~ 144	137 ~ 144	142 ~ 142
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	139.6 ± 2.4	139.6 ± 2.4	-
		中央値	140.0	140.0	-
		最小値 ~ 最大値	135 ~ 142	135 ~ 142	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 151）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	139.3 ± 1.0	139.3 ± 1.0	-
		中央値	139.0	139.0	-
		最小値 ～ 最大値	138 ～ 141	138 ～ 141	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	140.7 ± 1.9	140.7 ± 1.9	-
		中央値	141.0	141.0	-
		最小値 ～ 最大値	138 ～ 143	138 ～ 143	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	139.3 ± 2.8	139.3 ± 2.8	-
		中央値	140.0	140.0	-
		最小値 ～ 最大値	134 ～ 142	134 ～ 142	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	139.0 ± 3.0	139.0 ± 3.0	-
		中央値	139.0	139.0	-
		最小値 ～ 最大値	133 ～ 142	133 ～ 142	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	140.0 ± 2.6	140.0 ± 2.6	-
		中央値	141.0	141.0	-
		最小値 ～ 最大値	136 ～ 143	136 ～ 143	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	138.9 ± 2.5	138.9 ± 2.5	-
		中央値	139.0	139.0	-
		最小値 ～ 最大値	136 ～ 143	136 ～ 143	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	138.9 ± 2.3	138.9 ± 2.3	-
		中央値	138.0	138.0	-
		最小値 ～ 最大値	136 ～ 142	136 ～ 142	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 152）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	139.4 ± 1.9	139.4 ± 1.9	-
		中央値	139.0	139.0	-
		最小値 ～ 最大値	137 ～ 142	137 ～ 142	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	139.9 ± 2.7	139.9 ± 2.7	-
		中央値	139.0	139.0	-
		最小値 ～ 最大値	136 ～ 145	136 ～ 145	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 153）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Na (mEq/L)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-3.1 ± 14.4	0.3 ± 3.5	-18.0 ± 32.9
		中央値	0.0	0.0	0.0
		最小値 ~ 最大値	-56 ~ 11	-3 ~ 11	-56 ~ 2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-3.3 ± 14.3	0.2 ± 4.2	-18.7 ± 31.5
		中央値	0.0	0.0	-1.0
		最小値 ~ 最大値	-55 ~ 11	-7 ~ 11	-55 ~ 0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-3.0 ± 14.4	1.0 ± 3.2	-17.7 ± 29.7
		中央値	0.0	0.0	-1.0
		最小値 ~ 最大値	-52 ~ 10	-1 ~ 10	-52 ~ 0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.7 ± 2.7	0.8 ± 3.0	0.0 ± 0.0
		中央値	0.0	0.0	0.0
		最小値 ~ 最大値	-3 ~ 7	-3 ~ 7	0 ~ 0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	1.2 ± 4.5	1.2 ± 4.8	1.0 ± -
		中央値	1.0	0.5	1.0
		最小値 ~ 最大値	-3 ~ 13	-3 ~ 13	1 ~ 1
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 2.8	0.3 ± 2.8	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ~ 最大値	-4 ~ 6	-4 ~ 6	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 154）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 4.8	0.1 ± 4.8	-
		中央値	-1.5	-1.5	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 11	-4 ～ 11	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 1.9	0.1 ± 1.9	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-3 ～ 3	-3 ～ 3	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.3 ± 3.5	-1.3 ± 3.5	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-8 ～ 3	-8 ～ 3	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.6 ± 3.6	-1.6 ± 3.6	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 2	-9 ～ 2	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.6 ± 2.8	-0.6 ± 2.8	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 2	-6 ～ 2	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.7 ± 2.7	-1.7 ± 2.7	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 1	-6 ～ 1	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.7 ± 2.8	-1.7 ± 2.8	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 3	-6 ～ 3	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 155）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.1 ± 2.3	-1.1 ± 2.3	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 2	-4 ～ 2	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.7 ± 2.6	-0.7 ± 2.6	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 2	-5 ～ 2	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 156）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
K (mEq/L)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.23 ± 0.48	4.16 ± 0.48	4.50 ± 0.44
		中央値	4.15	4.10	4.30
		最小値 ~ 最大値	3.5 ~ 5.2	3.5 ~ 5.2	4.2 ~ 5.0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.24 ± 0.50	4.28 ± 0.54	4.07 ± 0.12
		中央値	4.20	4.30	4.00
		最小値 ~ 最大値	3.1 ~ 5.3	3.1 ~ 5.3	4.0 ~ 4.2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.33 ± 0.46	4.37 ± 0.49	4.13 ± 0.25
		中央値	4.30	4.30	4.10
		最小値 ~ 最大値	3.7 ~ 5.5	3.7 ~ 5.5	3.9 ~ 4.4
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	4.34 ± 0.57	4.40 ± 0.63	4.10 ± 0.10
		中央値	4.15	4.50	4.10
		最小値 ~ 最大値	3.7 ~ 5.7	3.7 ~ 5.7	4.0 ~ 4.2
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	4.20 ± 0.57	4.24 ± 0.62	4.00 ± 0.14
		中央値	4.10	4.20	4.00
		最小値 ~ 最大値	3.0 ~ 5.1	3.0 ~ 5.1	3.9 ~ 4.1
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	4.36 ± 0.53	4.37 ± 0.56	4.30 ± -
		中央値	4.30	4.35	4.30
		最小値 ~ 最大値	3.6 ~ 5.2	3.6 ~ 5.2	4.3 ~ 4.3
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	4.69 ± 0.78	4.69 ± 0.78	-
		中央値	4.60	4.60	-
		最小値 ~ 最大値	3.8 ~ 6.3	3.8 ~ 6.3	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 157）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	4.44 ± 0.59	4.44 ± 0.59	-
		中央値	4.25	4.25	-
		最小値 ～ 最大値	3.6 ～ 5.3	3.6 ～ 5.3	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.21 ± 0.45	4.21 ± 0.45	-
		中央値	4.00	4.00	-
		最小値 ～ 最大値	3.7 ～ 5.0	3.7 ～ 5.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.29 ± 0.43	4.29 ± 0.43	-
		中央値	4.20	4.20	-
		最小値 ～ 最大値	3.7 ～ 5.0	3.7 ～ 5.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.33 ± 0.31	4.33 ± 0.31	-
		中央値	4.30	4.30	-
		最小値 ～ 最大値	4.0 ～ 4.9	4.0 ～ 4.9	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.21 ± 0.58	4.21 ± 0.58	-
		中央値	4.00	4.00	-
		最小値 ～ 最大値	3.6 ～ 5.2	3.6 ～ 5.2	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.31 ± 0.32	4.31 ± 0.32	-
		中央値	4.30	4.30	-
		最小値 ～ 最大値	3.8 ～ 4.8	3.8 ～ 4.8	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.13 ± 0.23	4.13 ± 0.23	-
		中央値	4.10	4.10	-
		最小値 ～ 最大値	3.8 ～ 4.5	3.8 ～ 4.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 158）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.20 ± 0.47	4.20 ± 0.47	-
		中央値	4.10	4.10	-
		最小値 ～ 最大値	3.7 ～ 5.0	3.7 ～ 5.0	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.24 ± 0.30	4.24 ± 0.30	-
		中央値	4.20	4.20	-
		最小値 ～ 最大値	3.8 ～ 4.6	3.8 ～ 4.6	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 159）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
K (mEq/L)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.01 ± 0.41	0.12 ± 0.33	-0.43 ± 0.51
		中央値	0.05	0.10	-0.30
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.8	-0.4 ～ 0.8	-1.0 ～ 0.0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.10 ± 0.54	0.21 ± 0.47	-0.37 ± 0.67
		中央値	0.10	0.10	-0.20
		最小値 ～ 最大値	-1.1 ～ 1.0	-0.8 ～ 1.0	-1.1 ～ 0.2
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.05 ± 0.38	0.17 ± 0.30	-0.40 ± 0.36
		中央値	0.00	0.10	-0.30
		最小値 ～ 最大値	-0.8 ～ 0.6	-0.4 ～ 0.6	-0.8 ～ -0.1
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-0.01 ± 0.63	0.04 ± 0.68	-0.25 ± 0.21
		中央値	0.10	0.20	-0.25
		最小値 ～ 最大値	-1.1 ～ 1.1	-1.1 ～ 1.1	-0.4 ～ -0.1
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.16 ± 0.25	0.17 ± 0.27	0.10 ± -
		中央値	0.10	0.10	0.10
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.7	-0.2 ～ 0.7	0.1 ～ 0.1
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.48 ± 0.43	0.48 ± 0.43	-
		中央値	0.40	0.40	-
		最小値 ～ 最大値	0.1 ～ 1.3	0.1 ～ 1.3	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 160）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.35 ± 0.41	0.35 ± 0.41	-
		中央値	0.25	0.25	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.3	0.0 ～ 1.3	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.11 ± 0.26	0.11 ± 0.26	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.4	-0.3 ～ 0.4	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.19 ± 0.17	0.19 ± 0.17	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.4	-0.1 ～ 0.4	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.23 ± 0.19	0.23 ± 0.19	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.4	-0.1 ～ 0.4	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.11 ± 0.23	0.11 ± 0.23	-
		中央値	0.10	0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.6	-0.1 ～ 0.6	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.28	0.21 ± 0.28	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.5	-0.2 ～ 0.5	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.03 ± 0.25	0.03 ± 0.25	-
		中央値	0.10	0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.4 ～ 0.3	-0.4 ～ 0.3	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 161）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.10 ± 0.21	0.10 ± 0.21	-
		中央値	0.10	0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.4	-0.1 ～ 0.4	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 0.34	0.14 ± 0.34	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.6	-0.5 ～ 0.6	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 162）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Cl (mEq/L)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	102.8 ± 4.0	102.6 ± 4.4	103.3 ± 2.1
		中央値	104.0	104.0	104.0
		最小値 ~ 最大値	91 ~ 108	91 ~ 108	101 ~ 105
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	102.8 ± 3.2	102.3 ± 3.3	105.0 ± 1.0
		中央値	104.0	103.0	105.0
		最小値 ~ 最大値	97 ~ 108	97 ~ 108	104 ~ 106
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	102.6 ± 2.7	102.4 ± 2.9	103.3 ± 2.1
		中央値	102.5	102.0	104.0
		最小値 ~ 最大値	98 ~ 108	98 ~ 108	101 ~ 105
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	103.4 ± 2.8	103.0 ± 2.7	104.7 ± 3.1
		中央値	103.5	103.0	104.0
		最小値 ~ 最大値	98 ~ 108	98 ~ 108	102 ~ 108
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	101.8 ± 3.2	101.5 ± 3.4	103.5 ± 0.7
		中央値	102.5	101.5	103.5
		最小値 ~ 最大値	94 ~ 106	94 ~ 106	103 ~ 104
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	102.0 ± 3.8	102.1 ± 4.0	101.0 ± -
		中央値	103.0	103.0	101.0
		最小値 ~ 最大値	96 ~ 107	96 ~ 107	101 ~ 101
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	101.7 ± 3.8	101.7 ± 3.8	-
		中央値	100.0	100.0	-
		最小値 ~ 最大値	95 ~ 107	95 ~ 107	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 163）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	101.9 ± 2.9	101.9 ± 2.9	-
		中央値	101.0	101.0	-
		最小値 ～ 最大値	98 ～ 107	98 ～ 107	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	103.3 ± 4.4	103.3 ± 4.4	-
		中央値	103.0	103.0	-
		最小値 ～ 最大値	98 ～ 111	98 ～ 111	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	101.4 ± 3.9	101.4 ± 3.9	-
		中央値	101.0	101.0	-
		最小値 ～ 最大値	98 ～ 109	98 ～ 109	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	101.9 ± 4.3	101.9 ± 4.3	-
		中央値	101.0	101.0	-
		最小値 ～ 最大値	97 ～ 109	97 ～ 109	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	102.4 ± 3.8	102.4 ± 3.8	-
		中央値	103.0	103.0	-
		最小値 ～ 最大値	98 ～ 109	98 ～ 109	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	101.3 ± 4.8	101.3 ± 4.8	-
		中央値	100.0	100.0	-
		最小値 ～ 最大値	96 ～ 110	96 ～ 110	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	101.3 ± 3.4	101.3 ± 3.4	-
		中央値	101.0	101.0	-
		最小値 ～ 最大値	97 ～ 107	97 ～ 107	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 164）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	102.3 ± 3.9	102.3 ± 3.9	-
		中央値	102.0	102.0	-
		最小値 ～ 最大値	95 ～ 108	95 ～ 108	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	102.1 ± 2.7	102.1 ± 2.7	-
		中央値	102.0	102.0	-
		最小値 ～ 最大値	98 ～ 107	98 ～ 107	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 165）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Cl (mEq/L)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 2.8	-0.3 ± 3.0	1.7 ± 1.2
		中央値	0.0	-1.0	1.0
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 8	-4 ～ 8	1 ～ 3
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.2 ± 2.9	-0.2 ± 3.0	0.0 ± 3.0
		中央値	0.0	0.0	0.0
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 7	-6 ～ 7	-3 ～ 3
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.4 ± 3.0	0.1 ± 2.6	1.3 ± 4.9
		中央値	-0.5	0.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-3 ～ 7	-3 ～ 7	-2 ～ 7
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-1.4 ± 1.9	-1.5 ± 2.1	-1.0 ± 0.0
		中央値	-1.0	-1.5	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 3	-4 ～ 3	-1 ～ -1
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-1.1 ± 2.7	-0.9 ± 2.7	-3.0 ± -
		中央値	-2.0	-1.5	-3.0
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 5	-5 ～ 5	-3 ～ -3
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.1 ± 2.7	-1.1 ± 2.7	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 4	-5 ～ 4	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 166）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.8 ± 3.7	-0.8 ± 3.7	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 7	-5 ～ 7	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.0 ± 2.6	-1.0 ± 2.6	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 3	-5 ～ 3	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-2.9 ± 3.1	-2.9 ± 3.1	-
		中央値	-3.0	-3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 1	-9 ～ 1	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-2.4 ± 3.8	-2.4 ± 3.8	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-10 ～ 1	-10 ～ 1	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.9 ± 3.0	-1.9 ± 3.0	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-8 ～ 1	-8 ～ 1	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-3.0 ± 3.4	-3.0 ± 3.4	-
		中央値	-3.0	-3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-7 ～ 2	-7 ～ 2	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-3.0 ± 2.9	-3.0 ± 2.9	-
		中央値	-3.0	-3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-7 ～ 1	-7 ～ 1	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 167）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-2.0 ± 3.1	-2.0 ± 3.1	-
		中央値	-2.0	-2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 3	-6 ～ 3	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-2.1 ± 3.2	-2.1 ± 3.2	-
		中央値	-2.0	-2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-7 ～ 2	-7 ～ 2	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 168）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Ca (mg/dL)					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	8.73 ± 0.63	8.80 ± 0.69	8.43 ± 0.15
		中央値	8.70	8.90	8.40
		最小値 ～ 最大値	7.2 ～ 10.3	7.2 ～ 10.3	8.3 ～ 8.6
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	8.83 ± 0.63	8.92 ± 0.66	8.43 ± 0.15
		中央値	8.55	8.60	8.40
		最小値 ～ 最大値	8.3 ～ 10.6	8.4 ～ 10.6	8.3 ～ 8.6
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	9.05 ± 0.61	9.09 ± 0.66	8.87 ± 0.40
		中央値	9.05	9.00	9.10
		最小値 ～ 最大値	8.1 ～ 10.4	8.1 ～ 10.4	8.4 ～ 9.1
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	8.81 ± 0.45	8.87 ± 0.47	8.57 ± 0.31
		中央値	8.60	8.70	8.50
		最小値 ～ 最大値	8.3 ～ 9.7	8.3 ～ 9.7	8.3 ～ 8.9
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	8.82 ± 0.50	8.88 ± 0.52	8.50 ± 0.28
		中央値	8.75	8.85	8.50
		最小値 ～ 最大値	8.2 ～ 9.9	8.2 ～ 9.9	8.3 ～ 8.7
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	8.88 ± 0.57	8.87 ± 0.60	9.00 ± -
		中央値	8.80	8.80	9.00
		最小値 ～ 最大値	8.1 ～ 10.3	8.1 ～ 10.3	9.0 ～ 9.0
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	9.18 ± 0.60	9.18 ± 0.60	-
		中央値	9.00	9.00	-
		最小値 ～ 最大値	8.4 ～ 10.3	8.4 ～ 10.3	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 169）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	9.11 ± 0.51	9.11 ± 0.51	-
		中央値	8.90	8.90	-
		最小値 ～ 最大値	8.7 ～ 10.1	8.7 ～ 10.1	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	9.13 ± 0.49	9.13 ± 0.49	-
		中央値	9.00	9.00	-
		最小値 ～ 最大値	8.5 ～ 9.9	8.5 ～ 9.9	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	9.24 ± 0.74	9.24 ± 0.74	-
		中央値	8.90	8.90	-
		最小値 ～ 最大値	8.6 ～ 10.8	8.6 ～ 10.8	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	9.23 ± 0.63	9.23 ± 0.63	-
		中央値	9.00	9.00	-
		最小値 ～ 最大値	8.5 ～ 10.2	8.5 ～ 10.2	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	8.94 ± 0.44	8.94 ± 0.44	-
		中央値	8.70	8.70	-
		最小値 ～ 最大値	8.5 ～ 9.5	8.5 ～ 9.5	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	9.21 ± 0.67	9.21 ± 0.67	-
		中央値	8.90	8.90	-
		最小値 ～ 最大値	8.6 ～ 10.4	8.6 ～ 10.4	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	9.17 ± 0.53	9.17 ± 0.53	-
		中央値	8.90	8.90	-
		最小値 ～ 最大値	8.7 ～ 10.2	8.7 ～ 10.2	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 170）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	8.96 ± 0.54	8.96 ± 0.54	-
		中央値	8.90	8.90	-
		最小値 ～ 最大値	8.5 ～ 10.1	8.5 ～ 10.1	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	9.06 ± 0.36	9.06 ± 0.36	-
		中央値	8.90	8.90	-
		最小値 ～ 最大値	8.6 ～ 9.6	8.6 ～ 9.6	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 171）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Ca (mg/dL)					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.09 ± 0.44	0.12 ± 0.48	0.00 ± 0.26
		中央値	0.05	0.10	-0.10
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.3	-0.5 ～ 1.3	-0.2 ～ 0.3
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.32 ± 0.64	0.29 ± 0.69	0.43 ± 0.40
		中央値	0.30	0.30	0.50
		最小値 ～ 最大値	-0.8 ～ 1.4	-0.8 ～ 1.4	0.0 ～ 0.8
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 0.40	0.14 ± 0.44	0.13 ± 0.21
		中央値	0.10	0.10	0.20
		最小値 ～ 最大値	-0.6 ～ 1.1	-0.6 ～ 1.1	-0.1 ～ 0.3
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 0.59	0.17 ± 0.65	0.00 ± 0.14
		中央値	0.00	0.00	0.00
		最小値 ～ 最大値	-0.6 ～ 1.6	-0.6 ～ 1.6	-0.1 ～ 0.1
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.18 ± 0.54	0.16 ± 0.56	0.40 ± -
		中央値	0.20	0.10	0.40
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.6	-0.5 ～ 1.6	0.4 ～ 0.4
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	0.43 ± 0.44	0.43 ± 0.44	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 1.2	0.0 ～ 1.2	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 172）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	0.38 ± 0.54	0.38 ± 0.54	-
		中央値	0.35	0.35	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 1.5	-0.2 ～ 1.5	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.17 ± 0.37	0.17 ± 0.37	-
		中央値	0.40	0.40	-
		最小値 ～ 最大値	-0.4 ～ 0.5	-0.4 ～ 0.5	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.29 ± 0.20	0.29 ± 0.20	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 0.5	0.0 ～ 0.5	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.27 ± 0.36	0.27 ± 0.36	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.9	-0.1 ～ 0.9	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.01 ± 0.43	-0.01 ± 0.43	-
		中央値	0.10	0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.8 ～ 0.5	-0.8 ～ 0.5	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.26 ± 0.55	0.26 ± 0.55	-
		中央値	0.10	0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.4 ～ 1.3	-0.4 ～ 1.3	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.22	0.21 ± 0.22	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.5	-0.1 ～ 0.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 173）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.13	0.00 ± 0.13	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 0.2	-0.2 ～ 0.2	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.10 ± 0.52	0.10 ± 0.52	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-0.7 ～ 0.6	-0.7 ～ 0.6	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 174）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
eGFR（mL/min） 実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	78.599 ± 40.163	77.870 ± 41.608	81.760 ± 41.135
		中央値	75.550	74.840	87.290
		最小値 ～ 最大値	30.43 ～ 184.82	30.43 ～ 184.82	38.14 ～ 119.85
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	83.819 ± 41.630	84.194 ± 44.030	82.197 ± 36.893
		中央値	76.470	72.680	80.260
		最小値 ～ 最大値	29.79 ～ 164.90	29.79 ～ 164.90	46.31 ～ 120.02
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	83.496 ± 44.795	83.550 ± 47.118	83.260 ± 41.577
		中央値	77.235	76.340	82.130
		最小値 ～ 最大値	34.97 ～ 208.29	34.97 ～ 208.29	42.26 ～ 125.39
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	84.331 ± 38.087	84.193 ± 39.036	84.837 ± 42.537
		中央値	79.435	80.380	78.490
		最小値 ～ 最大値	38.35 ～ 174.99	38.35 ～ 174.99	45.83 ～ 130.19
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	89.709 ± 32.893	87.261 ± 34.776	101.950 ± 25.640
		中央値	93.650	87.925	101.950
		最小値 ～ 最大値	39.84 ～ 154.51	39.84 ～ 154.51	83.82 ～ 120.08
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	83.515 ± 35.109	80.145 ± 35.083	117.210 ± -
		中央値	70.250	70.165	117.210
		最小値 ～ 最大値	36.48 ～ 158.20	36.48 ～ 158.20	117.21 ～ 117.21
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	82.690 ± 33.795	82.690 ± 33.795	-
		中央値	73.830	73.830	-
		最小値 ～ 最大値	34.67 ～ 147.62	34.67 ～ 147.62	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 175）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	85.046 ± 37.361	85.046 ± 37.361	-
		中央値	74.570	74.570	-
		最小値 ～ 最大値	36.93 ～ 154.51	36.93 ～ 154.51	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	91.447 ± 42.759	91.447 ± 42.759	-
		中央値	75.830	75.830	-
		最小値 ～ 最大値	37.41 ～ 166.17	37.41 ～ 166.17	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	80.629 ± 31.303	80.629 ± 31.303	-
		中央値	73.490	73.490	-
		最小値 ～ 最大値	35.68 ～ 120.82	35.68 ～ 120.82	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	83.997 ± 38.657	83.997 ± 38.657	-
		中央値	72.020	72.020	-
		最小値 ～ 最大値	35.29 ～ 154.51	35.29 ～ 154.51	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	91.817 ± 44.097	91.817 ± 44.097	-
		中央値	80.100	80.100	-
		最小値 ～ 最大値	38.80 ～ 174.99	38.80 ～ 174.99	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	81.499 ± 29.737	81.499 ± 29.737	-
		中央値	78.170	78.170	-
		最小値 ～ 最大値	43.11 ～ 132.85	43.11 ～ 132.85	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	87.394 ± 34.422	87.394 ± 34.422	-
		中央値	83.190	83.190	-
		最小値 ～ 最大値	41.10 ～ 144.40	41.10 ～ 144.40	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 176）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	98.751 ± 48.048	98.751 ± 48.048	-
		中央値	85.470	85.470	-
		最小値 ~ 最大値	40.26 ~ 170.46	40.26 ~ 170.46	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	95.853 ± 45.578	95.853 ± 45.578	-
		中央値	81.600	81.600	-
		最小値 ~ 最大値	37.14 ~ 166.17	37.14 ~ 166.17	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 177）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
eGFR（mL/min） 変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	5.220 ± 28.322	6.324 ± 31.401	0.437 ± 7.604
		中央値	-0.400	-0.640	0.170
		最小値 ～ 最大値	-22.74 ～ 103.89	-22.74 ～ 103.89	-7.03 ～ 8.17
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.896 ± 21.465	5.680 ± 23.807	1.500 ± 5.811
		中央値	3.705	3.290	4.120
		最小値 ～ 最大値	-34.60 ～ 70.26	-34.60 ～ 70.26	-5.16 ～ 5.54
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	4.601 ± 12.294	5.016 ± 13.194	3.077 ± 10.370
		中央値	2.675	1.880	7.690
		最小値 ～ 最大値	-9.83 ～ 42.50	-9.83 ～ 42.50	-8.80 ～ 10.34
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	3.216 ± 18.555	4.183 ± 20.342	-1.620 ± 2.616
		中央値	0.695	2.265	-1.620
		最小値 ～ 最大値	-30.31 ～ 46.75	-30.31 ～ 46.75	-3.47 ～ 0.23
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-2.906 ± 9.856	-2.933 ± 10.389	-2.640 ± -
		中央値	-2.640	-2.290	-2.640
		最小値 ～ 最大値	-26.62 ～ 10.05	-26.62 ～ 10.05	-2.64 ～ -2.64
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	-4.976 ± 24.378	-4.976 ± 24.378	-
		中央値	-6.200	-6.200	-
		最小値 ～ 最大値	-37.20 ～ 50.30	-37.20 ～ 50.30	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 178）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-3.194 ± 26.196	-3.194 ± 26.196	-
		中央値	-10.285	-10.285	-
		最小値 ～ 最大値	-30.31 ～ 58.10	-30.31 ～ 58.10	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.683 ± 11.844	-0.683 ± 11.844	-
		中央値	-0.430	-0.430	-
		最小値 ～ 最大値	-18.65 ～ 19.44	-18.65 ～ 19.44	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-11.501 ± 24.168	-11.501 ± 24.168	-
		中央値	-1.350	-1.350	-
		最小値 ～ 最大値	-64.00 ～ 8.63	-64.00 ～ 8.63	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-8.133 ± 13.252	-8.133 ± 13.252	-
		中央値	-4.410	-4.410	-
		最小値 ～ 最大値	-30.31 ～ 11.38	-30.31 ～ 11.38	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.313 ± 7.062	-0.313 ± 7.062	-
		中央値	2.330	2.330	-
		最小値 ～ 最大値	-9.83 ～ 8.55	-9.83 ～ 8.55	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-10.631 ± 22.631	-10.631 ± 22.631	-
		中央値	-4.760	-4.760	-
		最小値 ～ 最大値	-51.97 ～ 12.06	-51.97 ～ 12.06	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-4.736 ± 18.662	-4.736 ± 18.662	-
		中央値	-2.850	-2.850	-
		最小値 ～ 最大値	-40.42 ～ 17.38	-40.42 ～ 17.38	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 179）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.621 ± 20.270	6.621 ± 20.270	-
		中央値	3.790	3.790	-
		最小値 ～ 最大値	-14.36 ～ 47.91	-14.36 ～ 47.91	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	3.723 ± 16.929	3.723 ± 16.929	-
		中央値	0.670	0.670	-
		最小値 ～ 最大値	-18.65 ～ 33.99	-18.65 ～ 33.99	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 180）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
pH					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	6.13 ± 0.72	6.12 ± 0.79	6.17 ± 0.29
		中央値	6.00	6.00	6.00
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 7.5	5.0 ～ 7.5	6.0 ～ 6.5
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	6.25 ± 0.80	6.46 ± 0.72	5.33 ± 0.29
		中央値	6.25	6.50	5.50
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 8.0	5.5 ～ 8.0	5.0 ～ 5.5
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	6.25 ± 0.75	6.31 ± 0.72	6.00 ± 1.00
		中央値	6.50	6.50	6.00
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 7.0	5.0 ～ 7.0	5.0 ～ 7.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	6.25 ± 0.78	6.41 ± 0.74	5.67 ± 0.76
		中央値	6.25	6.50	5.50
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 7.5	5.5 ～ 7.5	5.0 ～ 6.5
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	6.04 ± 0.66	6.05 ± 0.72	6.00 ± 0.00
		中央値	6.00	6.00	6.00
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 7.5	5.0 ～ 7.5	6.0 ～ 6.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	6.00 ± 0.74	5.95 ± 0.76	6.50 ± -
		中央値	6.50	6.25	6.50
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 7.0	5.0 ～ 7.0	6.5 ～ 6.5
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	5.94 ± 0.81	5.94 ± 0.81	-
		中央値	6.00	6.00	-
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 7.5	5.0 ～ 7.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 181）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	5.81 ± 0.84	5.81 ± 0.84	-
		中央値	5.50	5.50	-
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 7.5	5.0 ～ 7.5	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.93 ± 0.67	5.93 ± 0.67	-
		中央値	6.00	6.00	-
		最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 7.0	5.0 ～ 7.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.00 ± 0.41	6.00 ± 0.41	-
		中央値	6.00	6.00	-
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 6.5	5.5 ～ 6.5	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.43 ± 0.73	6.43 ± 0.73	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 7.5	5.5 ～ 7.5	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.36 ± 0.69	6.36 ± 0.69	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 7.0	5.5 ～ 7.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.50 ± 0.71	6.50 ± 0.71	-
		中央値	7.00	7.00	-
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 7.0	5.5 ～ 7.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.29 ± 0.64	6.29 ± 0.64	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 7.0	5.5 ～ 7.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 182）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.71 ± 0.81	6.71 ± 0.81	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 7.5	5.5 ～ 7.5	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.50 ± 0.71	6.50 ± 0.71	-
		中央値	6.50	6.50	-
		最小値 ～ 最大値	5.5 ～ 7.5	5.5 ～ 7.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 183）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
pH					
変化量					
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.13 ± 0.97	0.35 ± 0.94	-0.83 ± 0.29
		中央値	0.00	0.50	-1.00
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 2.0	-1.0 ～ 2.0	-1.0 ～ -0.5
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.13 ± 1.01	0.19 ± 1.03	-0.17 ± 1.04
		中央値	0.00	0.00	-0.50
		最小値 ～ 最大値	-1.5 ～ 2.0	-1.5 ～ 2.0	-1.0 ～ 1.0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.25 ± 0.55	0.45 ± 0.35	-0.50 ± 0.50
		中央値	0.50	0.50	-0.50
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	0.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 0.0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.88	0.05 ± 0.96	-0.25 ± 0.35
		中央値	0.00	0.00	-0.25
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 2.5	-1.0 ～ 2.5	-0.5 ～ 0.0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.00 ± 0.71	-0.05 ± 0.72	0.50 ± -
		中央値	0.00	0.00	0.50
		最小値 ～ 最大値	-1.5 ～ 1.0	-1.5 ～ 1.0	0.5 ～ 0.5
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.11 ± 0.86	-0.11 ± 0.86	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.5 ～ 1.0	-1.5 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 184）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.19 ± 0.53	-0.19 ± 0.53	-
		中央値	-0.25	-0.25	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.5	-1.0 ～ 0.5	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.21 ± 0.27	-0.21 ± 0.27	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.0	-0.5 ～ 0.0	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.14 ± 0.69	-0.14 ± 0.69	-
		中央値	-0.50	-0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 1.0	-1.0 ～ 1.0	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.29 ± 0.64	0.29 ± 0.64	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.21 ± 0.49	0.21 ± 0.49	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.36 ± 1.03	0.36 ± 1.03	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 2.0	-1.0 ～ 2.0	-
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.14 ± 0.56	0.14 ± 0.56	-
		中央値	0.00	0.00	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.0	-0.5 ～ 1.0	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約（定量値）（ONO-5371-02 試験）（続き 185）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.57 ± 0.79	0.57 ± 0.79	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.5	-0.5 ～ 1.5	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.36 ± 0.75	0.36 ± 0.75	-
		中央値	0.50	0.50	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 1.5	-0.5 ～ 1.5	-

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.4-1]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
蛋白			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
(-)	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
(+/-)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
(-)	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
(+/-)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(3+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
(-)	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
(+/-)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
(-)	11 (78.6)	8 (72.7)	3 (100.0)
(+/-)	3 (21.4)	3 (27.3)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
(-)	7 (58.3)	5 (50.0)	2 (100.0)
(+/-)	3 (25.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
(1+)	2 (16.7)	2 (20.0)	0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.3.4-2]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
(-)	9 (81.8)	8 (80.0)	1 (100.0)
(+/-)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
(1+)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
(-)	7 (77.8)	7 (77.8)	0 (0.0)
(+/-)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
(3+)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
(-)	6 (75.0)	6 (75.0)	0 (0.0)
(+/-)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
(-)	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
(-)	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
(+/-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
(1+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+/-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
(-)	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
糖			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
(-)	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
(1+)	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
(-)	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
(1+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(2+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
(-)	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
(1+)	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
(-)	11 (78.6)	8 (72.7)	3 (100.0)
(1+)	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
(2+)	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
(3+)	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
(-)	10 (83.3)	8 (80.0)	2 (100.0)
(1+)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)
(5+)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13	3
Day 84				
	対象者数	11	10	1
	(-)	10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
	(1+)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112				
	対象者数	9	9	0
	(-)	7 (77.8)	7 (77.8)	0 (0.0)
	(1+)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
	(2+)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Day 140				
	対象者数	8	8	0
	(-)	7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
	(2+)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168				
	対象者数	7	7	0
	(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
	(4+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 196				
	対象者数	7	7	0
	(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
	(4+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224				
	対象者数	7	7	0
	(-)	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	(1+)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(4+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
(-)	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
(1+)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(3+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(5+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(4+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
潜血			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
(-)	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
(+/-)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(2+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
(-)	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
(+/-)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(2+)	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
(-)	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
(+/-)	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
(1+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
(-)	13 (92.9)	10 (90.9)	3 (100.0)
(1+)	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
(-)	11 (91.7)	9 (90.0)	2 (100.0)
(1+)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
(-)	10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
(1+)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
(-)	8 (88.9)	8 (88.9)	0 (0.0)
(2+)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
(-)	7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
(+-)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(2+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(2+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(2+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+/-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
(-)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(1+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（白血球）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
5-9/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
10-19/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
30-49/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
5-9/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
50-99/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
1-4/HPF	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
< 1/HPF	12 (85.7)	9 (81.8)	3 (100.0)
1-4/HPF	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
< 1/HPF	11 (91.7)	9 (90.0)	2 (100.0)
20-29/HPF	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
< 1/HPF	10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
1-4/HPF	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
< 1/HPF	8 (88.9)	8 (88.9)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
< 1/HPF	7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 11）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 12）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（赤血球）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
1-4/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
10-19/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
1-4/HPF	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
1-4/HPF	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
< 1/HPF	13 (92.9)	10 (90.9)	3 (100.0)
1-4/HPF	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
< 1/HPF	11 (91.7)	9 (90.0)	2 (100.0)
1-4/HPF	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 13）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		3	
Day 84			
対象者数	11	10	1
< 1/HPF	10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
1-4/HPF	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
< 1/HPF	8 (88.9)	8 (88.9)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
< 1/HPF	7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
10-19/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
10-19/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 14）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		3	
Day 252			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
10-19/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 15）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（へん平上皮）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
1-4/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
20-29/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	12 (75.0)	9 (69.2)	3 (100.0)
1-4/HPF	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
< 1/HPF	11 (68.8)	9 (69.2)	2 (66.7)
1-4/HPF	4 (25.0)	3 (23.1)	1 (33.3)
10-19/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
< 1/HPF	10 (71.4)	8 (72.7)	2 (66.7)
1-4/HPF	2 (14.3)	1 (9.1)	1 (33.3)
5-9/HPF	2 (14.3)	2 (18.2)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
< 1/HPF	10 (83.3)	9 (90.0)	1 (50.0)
1-4/HPF	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (50.0)
5-9/HPF	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 16）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
< 1/HPF	9 (81.8)	8 (80.0)	1 (100.0)
1-4/HPF	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
10-19/HPF	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
< 1/HPF	7 (77.8)	7 (77.8)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
< 1/HPF	7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 17）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		3	
Day 252			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
1-4/HPF	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
< 1/HPF	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
1-4/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 18）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（細菌）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
ミトメズ	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
(+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
ミトメズ	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
(+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
ミトメズ	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
ミトメズ	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
ミトメズ	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 19）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
ミトメズ	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
ミトメズ	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
ミトメズ	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 20）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 21）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（酵母）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
ミトメズ	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
ミトメズ	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
ミトメズ	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
ミトメズ	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
ミトメズ	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 22）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		3	
Day 84			
対象者数	11	10	1
ミトメズ	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
ミトメズ	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
ミトメズ	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 23）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
ミトメズ	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 24）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（粘液）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
(+)	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
(2+)	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
(3+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
ミトメズ	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(+)	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
(2+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
(+)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
(+)	15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)
Day 28			
対象者数	14	11	3
(+)	3 (21.4)	3 (27.3)	0 (0.0)
(+)	9 (64.3)	6 (54.5)	3 (100.0)
(2+)	2 (14.3)	2 (18.2)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
(+)	2 (16.7)	2 (20.0)	0 (0.0)
(+)	10 (83.3)	8 (80.0)	2 (100.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 25）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13	3
Day 84				
	対象者数	11	10	1
	(+/-)	2 (18.2)	2 (20.0)	0 (0.0)
	(+)	8 (72.7)	7 (70.0)	1 (100.0)
	(2+)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112				
	対象者数	9	9	0
	(+/-)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
	(+)	8 (88.9)	8 (88.9)	0 (0.0)
Day 140				
	対象者数	8	8	0
	(+)	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168				
	対象者数	7	7	0
	(+/-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	(+)	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	(2+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 196				
	対象者数	7	7	0
	(+)	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224				
	対象者数	7	7	0
	(+/-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	(+)	4 (57.1)	4 (57.1)	0 (0.0)
	(2+)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 26）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
(+/-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
(+)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
(+)	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
(+)	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
(+/-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
(+)	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
(+/-)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
(+)	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
(2+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 27）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（卵円形脂肪体）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 28）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 29）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 30）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（血尿）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 31）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 32）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 33）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（尿酸結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
(+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	13 (81.3)	11 (84.6)	2 (66.7)
(+)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
(2+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
(3+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)
(+)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	13 (92.9)	11 (100.0)	2 (66.7)
(2+)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (33.3)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 34）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず ^a	10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
(+)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 35）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 36）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（シュウ酸Ca結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
(+)	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
(2+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	12 (75.0)	10 (76.9)	2 (66.7)
(+)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
(2+)	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
(2+)	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
(3+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	13 (92.9)	10 (90.9)	3 (100.0)
(+)	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	10 (83.3)	8 (80.0)	2 (100.0)
(+)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)
(2+)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 37）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	8 (72.7)	7 (70.0)	1 (100.0)
(+)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
(2+)	2 (18.2)	2 (20.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	8 (88.9)	8 (88.9)	0 (0.0)
(3+)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	5 (62.5)	5 (62.5)	0 (0.0)
(+)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
(2+)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	4 (57.1)	4 (57.1)	0 (0.0)
(+)	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
(2+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 38）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
(+)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 39）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（リン酸Ca結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 40）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 41）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 42）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（リン酸アンモニウムMg結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 43）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 44）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 45）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（膿尿）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 46）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 47）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 48）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（精子）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
(+)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	13 (92.9)	10 (90.9)	3 (100.0)
(+)	1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 49）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず ^a	10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
(+)	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず ^a	8 (88.9)	8 (88.9)	0 (0.0)
(+)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず ^a	7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
(+)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 50）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 51）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（上皮円柱）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 52）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		3	
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 53）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 54）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（硝子円柱）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	11 (68.8)	9 (69.2)	2 (66.7)
(+)	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	12 (75.0)	10 (76.9)	2 (66.7)
(+)	4 (25.0)	3 (23.1)	1 (33.3)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	11 (68.8)	9 (69.2)	2 (66.7)
(+)	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	11 (78.6)	9 (81.8)	2 (66.7)
(+)	3 (21.4)	2 (18.2)	1 (33.3)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	9 (75.0)	8 (80.0)	1 (50.0)
(+)	3 (25.0)	2 (20.0)	1 (50.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 55）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	8 (72.7)	7 (70.0)	1 (100.0)
(+)	3 (27.3)	3 (30.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	6 (66.7)	6 (66.7)	0 (0.0)
(+)	3 (33.3)	3 (33.3)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	6 (75.0)	6 (75.0)	0 (0.0)
(+)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 56）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(2+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
(+)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 57）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（ロウ様円柱）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 58）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 59）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 60）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（赤血球円柱）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 61）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 62）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 63）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（白血球円柱）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 64）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 65）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 66）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（脂肪円柱）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 67）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		3	
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 68）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 69）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（顆粒円柱）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 70）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 71）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 72）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（尿酸アンモニウム）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 73）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 74）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 75）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（炭酸Ca結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 76）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 77）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 78）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（針状結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 79）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
(+)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 80）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		3	
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
(+)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 81）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（尿酸ナトリウム）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 82）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		3	
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 83）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 84）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（不明結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 85）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
(+)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 86）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N	16	13
		13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 87）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（ビリルビン結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 88）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 89）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 90）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（コレステロール結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 91）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 92）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 93）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（シスチン結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 94）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 95）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 96）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（チロジン結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 97）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 98）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 99）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（ロイシン結晶）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 100）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 101）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 102）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（細胞黄染）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 103）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 104）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 105）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（尿細管上皮）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
1-4/HPF	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 106）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 107）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
5-9/HPF	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 108）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（移行上皮）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 109）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず ^a	10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
1-4/HPF	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 110）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 111）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（封入体細胞）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 112）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 113）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 114）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（大食細胞）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 115）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 116）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 117）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（トリコモナス）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 118）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 119）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 120）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（紡錘細胞）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 121）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 122）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 123）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（異型細胞）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 124）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 125）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 126）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（無晶性尿酸塩）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 127）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 128）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 129）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（無晶性リン酸塩）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 130）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 131）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず ^a	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 132）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
尿沈渣（円柱上皮細胞）			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
検出せず	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
検出せず	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
検出せず	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 133）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
	N 16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
検出せず	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
検出せず	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
検出せず	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約（定性値）（ONO-5371-02 試験）（続き 134）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
検出せず	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)

異常判定があがってこなかった項目は検出せずと出力した。

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.4-2]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
赤血球数				
ベースライン		9 / 16 (56.3)	8 / 13 (61.5)	1 / 3 (33.3)
Day 8		11 / 16 (68.8)	10 / 13 (76.9)	1 / 3 (33.3)
Day 14		11 / 16 (68.8)	10 / 13 (76.9)	1 / 3 (33.3)
Day 28		7 / 14 (50.0)	6 / 11 (54.5)	1 / 3 (33.3)
Day 56		6 / 12 (50.0)	6 / 10 (60.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		6 / 11 (54.5)	6 / 10 (60.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		4 / 9 (44.4)	4 / 9 (44.4)	0 / 0 (0.0)
Day 140		4 / 8 (50.0)	4 / 8 (50.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 196		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 224		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 252		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 280		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 308		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 336		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 364		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
ヘモグロビン				
ベースライン		10 / 16 (62.5)	9 / 13 (69.2)	1 / 3 (33.3)
Day 8		13 / 16 (81.3)	12 / 13 (92.3)	1 / 3 (33.3)
Day 14		12 / 16 (75.0)	11 / 13 (84.6)	1 / 3 (33.3)
Day 28		10 / 14 (71.4)	9 / 11 (81.8)	1 / 3 (33.3)
Day 56		6 / 12 (50.0)	6 / 10 (60.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		7 / 11 (63.6)	7 / 10 (70.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		4 / 9 (44.4)	4 / 9 (44.4)	0 / 0 (0.0)
Day 140		4 / 8 (50.0)	4 / 8 (50.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		5 / 7 (71.4)	5 / 7 (71.4)	0 / 0 (0.0)
Day 196		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 224		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 252		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 280		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 308		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 336		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 364		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.3.4-3]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
ヘマトクリット値				
ベースライン		8 / 16 (50.0)	7 / 13 (53.8)	1 / 3 (33.3)
Day 8		12 / 16 (75.0)	11 / 13 (84.6)	1 / 3 (33.3)
Day 14		10 / 16 (62.5)	9 / 13 (69.2)	1 / 3 (33.3)
Day 28		10 / 14 (71.4)	9 / 11 (81.8)	1 / 3 (33.3)
Day 56		7 / 12 (58.3)	7 / 10 (70.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		6 / 11 (54.5)	6 / 10 (60.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		4 / 9 (44.4)	4 / 9 (44.4)	0 / 0 (0.0)
Day 140		4 / 8 (50.0)	4 / 8 (50.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 196		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 224		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 252		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 280		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 308		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 336		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 364		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
白血球数				
ベースライン		3 / 16 (18.8)	2 / 13 (15.4)	1 / 3 (33.3)
Day 8		5 / 16 (31.3)	4 / 13 (30.8)	1 / 3 (33.3)
Day 14		4 / 16 (25.0)	3 / 13 (23.1)	1 / 3 (33.3)
Day 28		3 / 14 (21.4)	2 / 11 (18.2)	1 / 3 (33.3)
Day 56		2 / 12 (16.7)	1 / 10 (10.0)	1 / 2 (50.0)
Day 84		2 / 11 (18.2)	1 / 10 (10.0)	1 / 1 (100.0)
Day 112		1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
Day 140		2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 224		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 336		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 364		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
分葉核				
ベースライン		4 / 16 (25.0)	4 / 13 (30.8)	0 / 3 (0.0)
Day 8		5 / 16 (31.3)	4 / 13 (30.8)	1 / 3 (33.3)
Day 14		3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
Day 28		2 / 14 (14.3)	2 / 11 (18.2)	0 / 3 (0.0)
Day 56		2 / 12 (16.7)	2 / 10 (20.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		2 / 11 (18.2)	2 / 10 (20.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)
Day 140		2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 224		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 336		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 364		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
桿状核				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
リンパ球				
ベースライン		3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
Day 8		2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
Day 14		2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
Day 28		2 / 14 (14.3)	2 / 11 (18.2)	0 / 3 (0.0)
Day 56		2 / 12 (16.7)	2 / 10 (20.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		2 / 11 (18.2)	2 / 10 (20.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)
Day 140		3 / 8 (37.5)	3 / 8 (37.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 196		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 224		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 336		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 364		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
好酸球				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		1 / 12 (8.3)	0 / 10 (0.0)	1 / 2 (50.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
好塩基球				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
単球				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
血小板数				
ベースライン		4 / 16 (25.0)	4 / 13 (30.8)	0 / 3 (0.0)
Day 8		4 / 16 (25.0)	3 / 13 (23.1)	1 / 3 (33.3)
Day 14		3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
Day 28		4 / 14 (28.6)	3 / 11 (27.3)	1 / 3 (33.3)
Day 56		2 / 12 (16.7)	2 / 10 (20.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		2 / 11 (18.2)	2 / 10 (20.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		3 / 9 (33.3)	3 / 9 (33.3)	0 / 0 (0.0)
Day 140		2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 224		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 336		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 364		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
血糖				
ベースライン		10 / 16 (62.5)	9 / 13 (69.2)	1 / 3 (33.3)
Day 8		8 / 16 (50.0)	7 / 13 (53.8)	1 / 3 (33.3)
Day 14		9 / 16 (56.3)	8 / 13 (61.5)	1 / 3 (33.3)
Day 28		8 / 14 (57.1)	7 / 11 (63.6)	1 / 3 (33.3)
Day 56		4 / 12 (33.3)	4 / 10 (40.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		7 / 11 (63.6)	7 / 10 (70.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		4 / 9 (44.4)	4 / 9 (44.4)	0 / 0 (0.0)
Day 140		4 / 8 (50.0)	4 / 8 (50.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		5 / 7 (71.4)	5 / 7 (71.4)	0 / 0 (0.0)
Day 196		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 224		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 252		5 / 7 (71.4)	5 / 7 (71.4)	0 / 0 (0.0)
Day 280		5 / 7 (71.4)	5 / 7 (71.4)	0 / 0 (0.0)
Day 308		5 / 7 (71.4)	5 / 7 (71.4)	0 / 0 (0.0)
Day 336		5 / 7 (71.4)	5 / 7 (71.4)	0 / 0 (0.0)
Day 364		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
総コレステロール				
ベースライン		6 / 16 (37.5)	4 / 13 (30.8)	2 / 3 (66.7)
Day 8		3 / 16 (18.8)	2 / 13 (15.4)	1 / 3 (33.3)
Day 14		6 / 16 (37.5)	4 / 13 (30.8)	2 / 3 (66.7)
Day 28		5 / 14 (35.7)	3 / 11 (27.3)	2 / 3 (66.7)
Day 56		2 / 12 (16.7)	1 / 10 (10.0)	1 / 2 (50.0)
Day 84		2 / 11 (18.2)	2 / 10 (20.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)
Day 140		3 / 8 (37.5)	3 / 8 (37.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 336		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 364		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
中性脂肪				
ベースライン		4 / 16 (25.0)	2 / 13 (15.4)	2 / 3 (66.7)
Day 8		2 / 16 (12.5)	0 / 13 (0.0)	2 / 3 (66.7)
Day 14		3 / 16 (18.8)	2 / 13 (15.4)	1 / 3 (33.3)
Day 28		5 / 14 (35.7)	3 / 11 (27.3)	2 / 3 (66.7)
Day 56		3 / 12 (25.0)	2 / 10 (20.0)	1 / 2 (50.0)
Day 84		4 / 11 (36.4)	3 / 10 (30.0)	1 / 1 (100.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 224		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 364		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
総蛋白				
	ベースライン	7 / 16 (43.8)	5 / 13 (38.5)	2 / 3 (66.7)
	Day 8	9 / 16 (56.3)	7 / 13 (53.8)	2 / 3 (66.7)
	Day 14	4 / 16 (25.0)	4 / 13 (30.8)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	6 / 14 (42.9)	5 / 11 (45.5)	1 / 3 (33.3)
	Day 56	6 / 12 (50.0)	5 / 10 (50.0)	1 / 2 (50.0)
	Day 84	6 / 11 (54.5)	6 / 10 (60.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	4 / 9 (44.4)	4 / 9 (44.4)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	3 / 8 (37.5)	3 / 8 (37.5)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
アルブミン				
	ベースライン	2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 14	1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	2 / 14 (14.3)	2 / 11 (18.2)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	2 / 12 (16.7)	1 / 10 (10.0)	1 / 2 (50.0)
	Day 84	1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
BUN				
ベースライン		4 / 16 (25.0)	3 / 13 (23.1)	1 / 3 (33.3)
Day 8		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 14		3 / 16 (18.8)	2 / 13 (15.4)	1 / 3 (33.3)
Day 28		1 / 14 (7.1)	1 / 11 (9.1)	0 / 3 (0.0)
Day 56		2 / 12 (16.7)	2 / 10 (20.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		3 / 11 (27.3)	3 / 10 (30.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
Day 140		1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
クレアチニン				
ベースライン		7 / 16 (43.8)	6 / 13 (46.2)	1 / 3 (33.3)
Day 8		8 / 16 (50.0)	7 / 13 (53.8)	1 / 3 (33.3)
Day 14		6 / 16 (37.5)	5 / 13 (38.5)	1 / 3 (33.3)
Day 28		6 / 14 (42.9)	5 / 11 (45.5)	1 / 3 (33.3)
Day 56		4 / 12 (33.3)	4 / 10 (40.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		3 / 11 (27.3)	3 / 10 (30.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		4 / 9 (44.4)	4 / 9 (44.4)	0 / 0 (0.0)
Day 140		3 / 8 (37.5)	3 / 8 (37.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 196		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 224		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 252		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 336		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 364		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
総ビリルビン				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
AST (GOT)				
ベースライン		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 8		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		1 / 14 (7.1)	1 / 11 (9.1)	0 / 3 (0.0)
Day 56		1 / 12 (8.3)	1 / 10 (10.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
ALT (GPT)				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		1 / 14 (7.1)	1 / 11 (9.1)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
Day 140		1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 224		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
γ-GTP				
ベースライン		2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
Day 8		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 14		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 28		2 / 14 (14.3)	2 / 11 (18.2)	0 / 3 (0.0)
Day 56		2 / 12 (16.7)	2 / 10 (20.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		2 / 11 (18.2)	2 / 10 (20.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)
Day 140		1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 224		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 336		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 364		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 11）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
LDH				
ベースライン		5 / 16 (31.3)	5 / 13 (38.5)	0 / 3 (0.0)
Day 8		6 / 16 (37.5)	5 / 13 (38.5)	1 / 3 (33.3)
Day 14		5 / 16 (31.3)	4 / 13 (30.8)	1 / 3 (33.3)
Day 28		3 / 14 (21.4)	2 / 11 (18.2)	1 / 3 (33.3)
Day 56		4 / 12 (33.3)	4 / 10 (40.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		3 / 11 (27.3)	3 / 10 (30.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)
Day 140		2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 364		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
ALP				
ベースライン		4 / 16 (25.0)	4 / 13 (30.8)	0 / 3 (0.0)
Day 8		3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
Day 14		4 / 16 (25.0)	4 / 13 (30.8)	0 / 3 (0.0)
Day 28		3 / 14 (21.4)	3 / 11 (27.3)	0 / 3 (0.0)
Day 56		4 / 12 (33.3)	4 / 10 (40.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		3 / 11 (27.3)	3 / 10 (30.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		3 / 9 (33.3)	3 / 9 (33.3)	0 / 0 (0.0)
Day 140		3 / 8 (37.5)	3 / 8 (37.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 196		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 224		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 252		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 280		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 308		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 336		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Day 364		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 12）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
CK (CPK)				
ベースライン		5 / 16 (31.3)	4 / 13 (30.8)	1 / 3 (33.3)
Day 8		9 / 16 (56.3)	7 / 13 (53.8)	2 / 3 (66.7)
Day 14		4 / 16 (25.0)	3 / 13 (23.1)	1 / 3 (33.3)
Day 28		7 / 14 (50.0)	5 / 11 (45.5)	2 / 3 (66.7)
Day 56		6 / 12 (50.0)	5 / 10 (50.0)	1 / 2 (50.0)
Day 84		6 / 11 (54.5)	5 / 10 (50.0)	1 / 1 (100.0)
Day 112		3 / 9 (33.3)	3 / 9 (33.3)	0 / 0 (0.0)
Day 140		2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 196		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 224		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 252		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 336		4 / 7 (57.1)	4 / 7 (57.1)	0 / 0 (0.0)
Day 364		3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
Na				
ベースライン		3 / 16 (18.8)	2 / 13 (15.4)	1 / 3 (33.3)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		1 / 12 (8.3)	1 / 10 (10.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 224		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 13）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
K				
ベースライン		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 8		2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
Day 14		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 28		2 / 14 (14.3)	2 / 11 (18.2)	0 / 3 (0.0)
Day 56		2 / 12 (16.7)	2 / 10 (20.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)
Day 140		2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
CI				
ベースライン		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 8		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		1 / 12 (8.3)	1 / 10 (10.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 224		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 308		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 336		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 14）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
Ca				
ベースライン		2 / 16 (12.5)	1 / 13 (7.7)	1 / 3 (33.3)
Day 8		2 / 16 (12.5)	1 / 13 (7.7)	1 / 3 (33.3)
Day 14		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 28		2 / 14 (14.3)	1 / 11 (9.1)	1 / 3 (33.3)
Day 56		3 / 12 (25.0)	2 / 10 (20.0)	1 / 2 (50.0)
Day 84		1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
eGFR				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 15）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
pH				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
蛋白				
ベースライン		2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
Day 8		2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
Day 14		2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
Day 28		3 / 14 (21.4)	3 / 11 (27.3)	0 / 3 (0.0)
Day 56		5 / 12 (41.7)	5 / 10 (50.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		2 / 11 (18.2)	2 / 10 (20.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)
Day 140		2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 224		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 308		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 336		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 364		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 16）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
糖				
	ベースライン	2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
	Day 14	2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	3 / 14 (21.4)	3 / 11 (27.3)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	2 / 12 (16.7)	2 / 10 (20.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
潜血				
	ベースライン	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 14	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	1 / 14 (7.1)	1 / 11 (9.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	1 / 12 (8.3)	1 / 10 (10.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 17）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
尿沈渣（白血球）				
	ベースライン	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)
	Day 14	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	2 / 14 (14.3)	2 / 11 (18.2)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	1 / 12 (8.3)	1 / 10 (10.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（赤血球）				
	ベースライン	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 14	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	1 / 14 (7.1)	1 / 11 (9.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	1 / 12 (8.3)	1 / 10 (10.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 18）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
尿沈渣（へん平上皮）				
ベースライン	2 / 16 (12.5)	2 / 13 (15.4)	0 / 3 (0.0)	
Day 8	4 / 16 (25.0)	4 / 13 (30.8)	0 / 3 (0.0)	
Day 14	5 / 16 (31.3)	4 / 13 (30.8)	1 / 3 (33.3)	
Day 28	4 / 14 (28.6)	3 / 11 (27.3)	1 / 3 (33.3)	
Day 56	2 / 12 (16.7)	1 / 10 (10.0)	1 / 2 (50.0)	
Day 84	2 / 11 (18.2)	2 / 10 (20.0)	0 / 1 (0.0)	
Day 112	2 / 9 (22.2)	2 / 9 (22.2)	0 / 0 (0.0)	
Day 140	1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)	
Day 168	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 196	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 252	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 280	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)	
Day 308	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 336	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 364	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
尿沈渣（細菌）				
ベースライン	1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)	
Day 8	1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)	
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)	
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)	
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 19）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
尿沈渣（酵母）				
	ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（粘液）				
	ベースライン	16 / 16 (100.0)	13 / 13 (100.0)	3 / 3 (100.0)
	Day 8	15 / 16 (93.8)	12 / 13 (92.3)	3 / 3 (100.0)
	Day 14	16 / 16 (100.0)	13 / 13 (100.0)	3 / 3 (100.0)
	Day 28	14 / 14 (100.0)	11 / 11 (100.0)	3 / 3 (100.0)
	Day 56	12 / 12 (100.0)	10 / 10 (100.0)	2 / 2 (100.0)
	Day 84	11 / 11 (100.0)	10 / 10 (100.0)	1 / 1 (100.0)
	Day 112	9 / 9 (100.0)	9 / 9 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	8 / 8 (100.0)	8 / 8 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 20）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（卵円形脂肪体）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（血尿）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 21）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
尿沈渣（尿酸結晶）				
	ベースライン	1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	3 / 16 (18.8)	2 / 13 (15.4)	1 / 3 (33.3)
	Day 14	1 / 16 (6.3)	0 / 13 (0.0)	1 / 3 (33.3)
	Day 28	1 / 14 (7.1)	0 / 11 (0.0)	1 / 3 (33.3)
	Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（シュウ酸Ca結晶）				
	ベースライン	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	4 / 16 (25.0)	3 / 13 (23.1)	1 / 3 (33.3)
	Day 14	3 / 16 (18.8)	3 / 13 (23.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	1 / 14 (7.1)	1 / 11 (9.1)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	2 / 12 (16.7)	2 / 10 (20.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	3 / 11 (27.3)	3 / 10 (30.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	3 / 8 (37.5)	3 / 8 (37.5)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	3 / 7 (42.9)	3 / 7 (42.9)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 22）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
尿沈渣（リン酸Ca結晶）				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（リン酸アンモニウムMg結晶）				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 23）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
尿沈渣（膿尿）				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（精子）				
ベースライン		1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		1 / 14 (7.1)	1 / 11 (9.1)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		1 / 9 (11.1)	1 / 9 (11.1)	0 / 0 (0.0)
Day 140		1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 196		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 280		1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 24）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
尿沈渣（上皮円柱）				
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)	
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)	
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
尿沈渣（硝子円柱）				
ベースライン	5 / 16 (31.3)	4 / 13 (30.8)	1 / 3 (33.3)	
Day 8	4 / 16 (25.0)	3 / 13 (23.1)	1 / 3 (33.3)	
Day 14	5 / 16 (31.3)	4 / 13 (30.8)	1 / 3 (33.3)	
Day 28	3 / 14 (21.4)	2 / 11 (18.2)	1 / 3 (33.3)	
Day 56	3 / 12 (25.0)	2 / 10 (20.0)	1 / 2 (50.0)	
Day 84	3 / 11 (27.3)	3 / 10 (30.0)	0 / 1 (0.0)	
Day 112	3 / 9 (33.3)	3 / 9 (33.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 140	2 / 8 (25.0)	2 / 8 (25.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 168	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 224	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 252	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 280	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 336	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)	
Day 364	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)	

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 25）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（ロウ様円柱）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（赤血球円柱）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 26）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
項目		全体	慢性例	手術例
時点		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13	3
尿沈渣（白血球円柱）				
	ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（脂肪円柱）				
	ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
	Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
	Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
	Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
	Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 27）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
尿沈渣（顆粒円柱）				
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)	
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)	
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
尿沈渣（尿酸アンモニウム）				
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)	
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)	
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)	
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)	

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 28）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（炭酸Ca結晶）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（針状結晶）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	2 / 7 (28.6)	2 / 7 (28.6)	0 / 0 (0.0)
Day 224	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 308	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 29）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（尿酸ナトリウム）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（不明結晶）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	1 / 8 (12.5)	1 / 8 (12.5)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 30）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（ビリルビン結晶）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（コレステロール結晶）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 31）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（シスチン結晶）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（チロジン結晶）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 32）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（ロイシン結晶）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（細胞黄染）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 33）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（尿細管上皮）			
ベースライン	1 / 16 (6.3)	1 / 13 (7.7)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	1 / 7 (14.3)	1 / 7 (14.3)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（移行上皮）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	1 / 11 (9.1)	1 / 10 (10.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 34）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（封入体細胞）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（大食細胞）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 35）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（トリコモナス）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（紡錘細胞）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 36）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	N	16	13
尿沈渣（異型細胞）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（無晶性尿酸塩）			
ベースライン	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28	0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56	0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84	0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112	0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140	0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364	0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常値の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 37）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371			
	全体	慢性例	手術例	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N	16	13	3
尿沈渣（無晶性リン酸塩）				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
尿沈渣（円柱上皮細胞）				
ベースライン		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 8		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 14		0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 28		0 / 14 (0.0)	0 / 11 (0.0)	0 / 3 (0.0)
Day 56		0 / 12 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 2 (0.0)
Day 84		0 / 11 (0.0)	0 / 10 (0.0)	0 / 1 (0.0)
Day 112		0 / 9 (0.0)	0 / 9 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 140		0 / 8 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 168		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 196		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 224		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 252		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 280		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 308		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 336		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)
Day 364		0 / 7 (0.0)	0 / 7 (0.0)	0 / 0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.4-3]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
収縮期血圧（mmHg）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	126.4 ± 16.6	125.8 ± 16.7	128.7 ± 19.7
		中央値	125.0	128.0	121.0
		最小値 ～ 最大値	96 ～ 157	96 ～ 157	114 ～ 151
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	123.6 ± 21.2	123.8 ± 23.7	123.0 ± 1.7
		中央値	122.0	117.0	122.0
		最小値 ～ 最大値	97 ～ 176	97 ～ 176	122 ～ 125
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	121.9 ± 18.4	122.3 ± 20.3	120.3 ± 7.2
		中央値	124.5	127.0	124.0
		最小値 ～ 最大値	94 ～ 155	94 ～ 155	112 ～ 125
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	120.9 ± 21.4	123.5 ± 22.8	109.7 ± 8.5
		中央値	115.0	123.0	113.0
		最小値 ～ 最大値	81 ～ 177	81 ～ 177	100 ～ 116
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	124.8 ± 15.6	125.7 ± 13.7	121.3 ± 24.9
		中央値	124.5	123.0	131.0
		最小値 ～ 最大値	93 ～ 150	111 ～ 150	93 ～ 140
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	128.8 ± 24.2	128.2 ± 26.4	131.5 ± 12.0
		中央値	123.5	123.0	131.5
		最小値 ～ 最大値	89 ～ 162	89 ～ 162	123 ～ 140
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	117.8 ± 13.9	117.1 ± 14.4	125.0 ± -
		中央値	120.0	115.5	125.0
		最小値 ～ 最大値	101 ～ 143	101 ～ 143	125 ～ 125

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.5-1]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		123.2 ± 14.9	123.2 ± 14.9	-
	中央値		121.0	121.0	-
	最小値 ～ 最大値		104 ～ 158	104 ～ 158	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		126.3 ± 9.4	126.3 ± 9.4	-
	中央値		126.5	126.5	-
	最小値 ～ 最大値		112 ～ 140	112 ～ 140	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		116.9 ± 15.8	116.9 ± 15.8	-
	中央値		110.0	110.0	-
	最小値 ～ 最大値		104 ～ 143	104 ～ 143	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		123.6 ± 18.1	123.6 ± 18.1	-
	中央値		124.0	124.0	-
	最小値 ～ 最大値		103 ～ 148	103 ～ 148	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		121.1 ± 17.2	121.1 ± 17.2	-
	中央値		113.0	113.0	-
	最小値 ～ 最大値		103 ～ 148	103 ～ 148	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		116.1 ± 18.4	116.1 ± 18.4	-
	中央値		118.0	118.0	-
	最小値 ～ 最大値		96 ～ 149	96 ～ 149	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		119.4 ± 17.4	119.4 ± 17.4	-
	中央値		113.0	113.0	-
	最小値 ～ 最大値		101 ～ 147	101 ～ 147	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	125.1 ± 12.0	125.1 ± 12.0	-
		中央値	128.0	128.0	-
		最小値 ～ 最大値	106 ～ 140	106 ～ 140	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	127.3 ± 11.7	127.3 ± 11.7	-
		中央値	129.0	129.0	-
		最小値 ～ 最大値	105 ～ 140	105 ～ 140	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	121.9 ± 11.0	121.9 ± 11.0	-
		中央値	121.0	121.0	-
		最小値 ～ 最大値	112 ～ 144	112 ～ 144	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
収縮期血圧（mmHg）					
変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-2.8 ± 22.8	-2.1 ± 24.1	-5.7 ± 20.3
		中央値	2.5	1.0	4.0
		最小値 ～ 最大値	-40 ～ 44	-40 ～ 44	-29 ～ 8
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-4.4 ± 22.2	-3.5 ± 23.6	-8.3 ± 18.0
		中央値	-8.0	-7.0	-9.0
		最小値 ～ 最大値	-41 ～ 45	-41 ～ 45	-26 ～ 10
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-5.4 ± 31.7	-2.3 ± 34.0	-19.0 ± 17.1
		中央値	-9.5	0.0	-21.0
		最小値 ～ 最大値	-63 ～ 81	-63 ～ 81	-35 ～ -1
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.2 ± 19.6	1.7 ± 19.5	-7.3 ± 22.7
		中央値	2.0	3.0	-11.0
		最小値 ～ 最大値	-45 ～ 28	-45 ～ 28	-28 ～ 17
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	6.5 ± 28.2	5.0 ± 30.9	14.0 ± 7.1
		中央値	1.5	-7.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	-32 ～ 63	-32 ～ 63	9 ～ 19
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-4.5 ± 23.7	-6.1 ± 24.3	11.0 ± -
		中央値	2.0	0.0	11.0
		最小値 ～ 最大値	-56 ～ 16	-56 ～ 16	11 ～ 11

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		1.0 ± 24.0	1.0 ± 24.0	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-36 ～ 36	-36 ～ 36	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		4.0 ± 17.4	4.0 ± 17.4	-
	中央値		8.5	8.5	-
	最小値 ～ 最大値		-17 ～ 31	-17 ～ 31	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-9.1 ± 23.8	-9.1 ± 23.8	-
	中央値		-5.0	-5.0	-
	最小値 ～ 最大値		-53 ～ 15	-53 ～ 15	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-2.4 ± 22.8	-2.4 ± 22.8	-
	中央値		-6.0	-6.0	-
	最小値 ～ 最大値		-33 ～ 29	-33 ～ 29	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-4.9 ± 7.9	-4.9 ± 7.9	-
	中央値		-7.0	-7.0	-
	最小値 ～ 最大値		-15 ～ 9	-15 ～ 9	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-9.9 ± 31.3	-9.9 ± 31.3	-
	中央値		-10.0	-10.0	-
	最小値 ～ 最大値		-50 ～ 27	-50 ～ 27	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-6.6 ± 11.4	-6.6 ± 11.4	-
	中央値		-9.0	-9.0	-
	最小値 ～ 最大値		-18 ～ 14	-18 ～ 14	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 308	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-0.9 ± 27.3	-0.9 ± 27.3	-
	中央値		4.0	4.0	-
	最小値 ～ 最大値		-38 ～ 31	-38 ～ 31	-
Day 336	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1.3 ± 19.8	1.3 ± 19.8	-
	中央値		7.0	7.0	-
	最小値 ～ 最大値		-33 ～ 25	-33 ～ 25	-
Day 364	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-4.1 ± 18.2	-4.1 ± 18.2	-
	中央値		-5.0	-5.0	-
	最小値 ～ 最大値		-35 ～ 17	-35 ～ 17	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
拡張期血圧（mmHg）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	71.1 ± 16.1	69.8 ± 17.7	76.7 ± 2.5
		中央値	75.5	66.0	77.0
		最小値 ～ 最大値	39 ～ 96	39 ～ 96	74 ～ 79
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	65.2 ± 10.1	63.2 ± 10.1	74.0 ± 2.6
		中央値	66.5	64.0	73.0
		最小値 ～ 最大値	47 ～ 84	47 ～ 84	72 ～ 77
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	71.8 ± 19.2	72.1 ± 21.3	70.3 ± 5.1
		中央値	67.5	62.0	69.0
		最小値 ～ 最大値	43 ～ 105	43 ～ 105	66 ～ 76
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	66.8 ± 15.4	65.4 ± 16.8	73.0 ± 3.6
		中央値	64.5	60.0	72.0
		最小値 ～ 最大値	42 ～ 104	42 ～ 104	70 ～ 77
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	77.0 ± 11.3	77.4 ± 9.9	75.7 ± 18.3
		中央値	77.0	76.0	82.0
		最小値 ～ 最大値	55 ～ 101	63 ～ 101	55 ～ 90
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	73.9 ± 19.3	73.2 ± 21.2	77.5 ± 0.7
		中央値	77.0	72.5	77.5
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 105	49 ～ 105	77 ～ 78
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	68.3 ± 14.1	66.6 ± 13.7	85.0 ± -
		中央値	69.0	67.0	85.0
		最小値 ～ 最大値	45 ～ 85	45 ～ 84	85 ～ 85

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	71.1 ± 17.2	71.1 ± 17.2	-
		中央値	67.0	67.0	-
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 108	49 ～ 108	-
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	72.5 ± 10.7	72.5 ± 10.7	-
		中央値	73.5	73.5	-
		最小値 ～ 最大値	52 ～ 85	52 ～ 85	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	65.9 ± 9.4	65.9 ± 9.4	-
		中央値	62.0	62.0	-
		最小値 ～ 最大値	54 ～ 80	54 ～ 80	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	68.6 ± 13.9	68.6 ± 13.9	-
		中央値	67.0	67.0	-
		最小値 ～ 最大値	50 ～ 88	50 ～ 88	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	68.3 ± 14.7	68.3 ± 14.7	-
		中央値	70.0	70.0	-
		最小値 ～ 最大値	45 ～ 93	45 ～ 93	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	66.9 ± 12.5	66.9 ± 12.5	-
		中央値	74.0	74.0	-
		最小値 ～ 最大値	48 ～ 78	48 ～ 78	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	70.9 ± 12.0	70.9 ± 12.0	-
		中央値	66.0	66.0	-
		最小値 ～ 最大値	60 ～ 93	60 ～ 93	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	68.7 ± 10.5	68.7 ± 10.5	-
		中央値	69.0	69.0	-
		最小値 ～ 最大値	56 ～ 85	56 ～ 85	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	68.1 ± 8.4	68.1 ± 8.4	-
		中央値	68.0	68.0	-
		最小値 ～ 最大値	56 ～ 79	56 ～ 79	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	66.3 ± 9.5	66.3 ± 9.5	-
		中央値	66.0	66.0	-
		最小値 ～ 最大値	51 ～ 78	51 ～ 78	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
拡張期血圧（mmHg） 変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-5.9 ± 10.0	-6.6 ± 11.0	-2.7 ± 2.1
		中央値	-2.0	-2.0	-2.0
		最小値 ～ 最大値	-24 ～ 9	-24 ～ 9	-5 ～ -1
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.7 ± 18.6	2.3 ± 20.2	-6.3 ± 7.6
		中央値	-1.5	-1.0	-8.0
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 53	-25 ～ 53	-13 ～ 2
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-4.3 ± 21.1	-4.4 ± 23.5	-3.7 ± 4.7
		中央値	-2.5	-3.0	-2.0
		最小値 ～ 最大値	-34 ～ 57	-34 ～ 57	-9 ～ 0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	6.3 ± 19.0	8.3 ± 19.2	-1.0 ± 20.1
		中央値	9.0	10.0	8.0
		最小値 ～ 最大値	-24 ～ 35	-21 ～ 35	-24 ～ 13
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	5.0 ± 17.4	5.8 ± 19.1	1.0 ± 4.2
		中央値	-0.5	-0.5	1.0
		最小値 ～ 最大値	-14 ～ 51	-14 ～ 51	-2 ～ 4
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 14.8	-0.8 ± 15.1	11.0 ± -
		中央値	0.0	-0.5	11.0
		最小値 ～ 最大値	-31 ～ 30	-31 ～ 30	11 ～ 11

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		0.6 ± 15.2	0.6 ± 15.2	-
	中央値		-3.0	-3.0	-
	最小値 ～ 最大値		-21 ～ 25	-21 ～ 25	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		3.5 ± 15.4	3.5 ± 15.4	-
	中央値		1.5	1.5	-
	最小値 ～ 最大値		-14 ～ 36	-14 ～ 36	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-6.3 ± 16.1	-6.3 ± 16.1	-
	中央値		-4.0	-4.0	-
	最小値 ～ 最大値		-34 ～ 14	-34 ～ 14	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-3.6 ± 9.7	-3.6 ± 9.7	-
	中央値		-3.0	-3.0	-
	最小値 ～ 最大値		-17 ～ 10	-17 ～ 10	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-3.9 ± 8.7	-3.9 ± 8.7	-
	中央値		-5.0	-5.0	-
	最小値 ～ 最大値		-14 ～ 8	-14 ～ 8	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-5.3 ± 9.9	-5.3 ± 9.9	-
	中央値		-4.0	-4.0	-
	最小値 ～ 最大値		-22 ～ 10	-22 ～ 10	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-1.3 ± 15.0	-1.3 ± 15.0	-
	中央値		-3.0	-3.0	-
	最小値 ～ 最大値		-20 ～ 20	-20 ～ 20	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 11）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 308	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-3.4 ± 13.2	-3.4 ± 13.2	-
	中央値		-5.0	-5.0	-
	最小値 ～ 最大値		-19 ～ 19	-19 ～ 19	-
Day 336	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-4.0 ± 12.6	-4.0 ± 12.6	-
	中央値		1.0	1.0	-
	最小値 ～ 最大値		-24 ～ 7	-24 ～ 7	-
Day 364	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-5.9 ± 14.2	-5.9 ± 14.2	-
	中央値		-3.0	-3.0	-
	最小値 ～ 最大値		-23 ～ 12	-23 ～ 12	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 12）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
脈拍数（回／分）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	70.3 ± 16.1	71.9 ± 17.3	63.3 ± 8.1
		中央値	68.0	69.0	67.0
		最小値 ～ 最大値	52 ～ 110	52 ～ 110	54 ～ 69
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	71.8 ± 15.7	71.2 ± 17.1	74.7 ± 9.3
		中央値	69.0	66.0	72.0
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 105	49 ～ 105	67 ～ 85
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	71.4 ± 18.8	72.8 ± 20.3	65.0 ± 9.5
		中央値	65.0	65.0	66.0
		最小値 ～ 最大値	45 ～ 123	45 ～ 123	55 ～ 74
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	75.1 ± 15.3	76.5 ± 16.8	69.3 ± 2.3
		中央値	74.0	80.0	68.0
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 103	49 ～ 103	68 ～ 72
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	72.5 ± 18.0	74.7 ± 18.7	64.3 ± 15.0
		中央値	71.0	75.0	65.0
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 120	51 ～ 120	49 ～ 79
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	72.8 ± 18.8	73.4 ± 20.2	69.5 ± 14.8
		中央値	67.0	67.0	69.5
		最小値 ～ 最大値	48 ～ 118	48 ～ 118	59 ～ 80
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	70.3 ± 22.6	69.1 ± 23.5	82.0 ± -
		中央値	63.0	61.5	82.0
		最小値 ～ 最大値	34 ～ 120	34 ～ 120	82 ～ 82

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 13）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		74.8 ± 18.1	74.8 ± 18.1	-
	中央値		70.0	70.0	-
	最小値 ～ 最大値		49 ～ 96	49 ～ 96	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		76.1 ± 19.7	76.1 ± 19.7	-
	中央値		71.5	71.5	-
	最小値 ～ 最大値		54 ～ 111	54 ～ 111	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		66.6 ± 13.2	66.6 ± 13.2	-
	中央値		62.0	62.0	-
	最小値 ～ 最大値		53 ～ 88	53 ～ 88	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		76.0 ± 21.3	76.0 ± 21.3	-
	中央値		69.0	69.0	-
	最小値 ～ 最大値		54 ～ 110	54 ～ 110	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		73.1 ± 23.3	73.1 ± 23.3	-
	中央値		70.0	70.0	-
	最小値 ～ 最大値		52 ～ 122	52 ～ 122	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		62.0 ± 13.9	62.0 ± 13.9	-
	中央値		58.0	58.0	-
	最小値 ～ 最大値		50 ～ 90	50 ～ 90	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		73.4 ± 23.8	73.4 ± 23.8	-
	中央値		61.0	61.0	-
	最小値 ～ 最大値		57 ～ 124	57 ～ 124	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 14）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	72.7 ± 12.2	72.7 ± 12.2	-
		中央値	69.0	69.0	-
		最小値 ～ 最大値	62 ～ 90	62 ～ 90	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	71.3 ± 20.3	71.3 ± 20.3	-
		中央値	65.0	65.0	-
		最小値 ～ 最大値	55 ～ 113	55 ～ 113	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	66.9 ± 13.4	66.9 ± 13.4	-
		中央値	62.0	62.0	-
		最小値 ～ 最大値	51 ～ 90	51 ～ 90	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 15）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
脈拍数（回／分）					
変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	1.5 ± 10.7	-0.8 ± 8.0	11.3 ± 17.4
		中央値	0.0	-2.0	5.0
		最小値 ～ 最大値	-14 ～ 31	-14 ～ 16	-2 ～ 31
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	1.1 ± 13.4	0.9 ± 15.0	1.7 ± 3.1
		中央値	0.5	0.0	1.0
		最小値 ～ 最大値	-16 ～ 41	-16 ～ 41	-1 ～ 5
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.8 ± 12.8	4.5 ± 13.9	6.0 ± 7.5
		中央値	3.5	2.0	5.0
		最小値 ～ 最大値	-19 ～ 24	-19 ～ 24	-1 ～ 14
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	4.9 ± 12.4	6.0 ± 13.5	1.0 ± 7.9
		中央値	3.0	5.0	-2.0
		最小値 ～ 最大値	-16 ～ 38	-16 ～ 38	-5 ～ 10
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	4.7 ± 14.9	5.3 ± 15.8	1.5 ± 13.4
		中央値	3.5	3.5	1.5
		最小値 ～ 最大値	-17 ～ 36	-17 ～ 36	-8 ～ 11
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	2.1 ± 17.0	1.0 ± 17.5	13.0 ± -
		中央値	-1.0	-1.5	13.0
		最小値 ～ 最大値	-25 ～ 38	-25 ～ 38	13 ～ 13

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 16）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		5.7 ± 10.0	5.7 ± 10.0	-
	中央値		2.0	2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-6 ～ 23	-6 ～ 23	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		8.4 ± 12.7	8.4 ± 12.7	-
	中央値		8.0	8.0	-
	最小値 ～ 最大値		-9 ～ 29	-9 ～ 29	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		0.9 ± 9.9	0.9 ± 9.9	-
	中央値		3.0	3.0	-
	最小値 ～ 最大値		-11 ～ 16	-11 ～ 16	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		10.3 ± 14.0	10.3 ± 14.0	-
	中央値		8.0	8.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 33	-4 ～ 33	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		7.4 ± 11.4	7.4 ± 11.4	-
	中央値		6.0	6.0	-
	最小値 ～ 最大値		-12 ～ 23	-12 ～ 23	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-3.7 ± 8.3	-3.7 ± 8.3	-
	中央値		-6.0	-6.0	-
	最小値 ～ 最大値		-13 ～ 13	-13 ～ 13	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		7.7 ± 10.5	7.7 ± 10.5	-
	中央値		6.0	6.0	-
	最小値 ～ 最大値		-9 ～ 25	-9 ～ 25	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 17）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	7.0 ± 13.0	7.0 ± 13.0	-
		中央値	9.0	9.0	-
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 25	-9 ～ 25	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.6 ± 7.3	5.6 ± 7.3	-
		中央値	4.0	4.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 15	-4 ～ 15	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.1 ± 8.9	1.1 ± 8.9	-
		中央値	4.0	4.0	-
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 14	-9 ～ 14	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 18）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
呼吸数（回／分）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	16.1 ± 2.5	15.8 ± 2.3	17.7 ± 3.2
		中央値	16.0	16.0	19.0
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 21	12 ～ 21	14 ～ 20
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	16.2 ± 3.1	16.0 ± 3.3	17.0 ± 2.6
		中央値	16.0	16.0	18.0
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 22	12 ～ 22	14 ～ 19
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	15.5 ± 2.0	15.4 ± 2.1	16.0 ± 2.0
		中央値	16.0	16.0	16.0
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 18	10 ～ 18	14 ～ 18
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	16.9 ± 2.6	16.8 ± 2.7	17.3 ± 2.3
		中央値	16.0	16.0	16.0
		最小値 ～ 最大値	13 ～ 24	13 ～ 24	16 ～ 20
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 2.9	15.2 ± 3.0	15.3 ± 3.1
		中央値	15.0	14.0	16.0
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 20	12 ～ 20	12 ～ 18
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	16.3 ± 3.3	17.1 ± 3.1	12.5 ± 0.7
		中央値	16.0	17.0	12.5
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 22	12 ～ 22	12 ～ 13
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	16.2 ± 2.0	16.3 ± 2.1	15.0 ± -
		中央値	16.0	16.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	13 ～ 21	13 ～ 21	15 ～ 15

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 19）

解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 112	対象者数	9	9	0
		平均値 ± 標準偏差	16.4 ± 2.2	16.4 ± 2.2	-
		中央値	16.0	16.0	-
		最小値 ～ 最大値	14 ～ 20	14 ～ 20	-
	Day 140	対象者数	8	8	0
		平均値 ± 標準偏差	14.9 ± 2.5	14.9 ± 2.5	-
		中央値	14.5	14.5	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 20	12 ～ 20	-
	Day 168	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	16.4 ± 3.4	16.4 ± 3.4	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 21	10 ～ 21	-
	Day 196	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	17.0 ± 3.6	17.0 ± 3.6	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	10 ～ 20	10 ～ 20	-
	Day 224	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	15.7 ± 2.6	15.7 ± 2.6	-
		中央値	14.0	14.0	-
		最小値 ～ 最大値	13 ～ 20	13 ～ 20	-
	Day 252	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	17.4 ± 4.6	17.4 ± 4.6	-
		中央値	16.0	16.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 26	12 ～ 26	-
	Day 280	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	16.6 ± 2.8	16.6 ± 2.8	-
		中央値	16.0	16.0	-
		最小値 ～ 最大値	13 ～ 20	13 ～ 20	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 20）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	17.0 ± 3.0	17.0 ± 3.0	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 22	12 ～ 22	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	15.6 ± 2.5	15.6 ± 2.5	-
		中央値	15.0	15.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 20	12 ～ 20	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	15.1 ± 2.8	15.1 ± 2.8	-
		中央値	16.0	16.0	-
		最小値 ～ 最大値	12 ～ 20	12 ～ 20	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 21）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
呼吸数（回／分）					
変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 3.1	0.2 ± 3.4	-0.7 ± 0.6
		中央値	0.0	0.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 7	-5 ～ 7	-1 ～ 0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.6 ± 2.5	-0.4 ± 2.6	-1.7 ± 2.1
		中央値	0.0	0.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 3	-6 ～ 3	-4 ～ 0
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.8 ± 2.3	1.1 ± 2.1	-0.3 ± 3.2
		中央値	1.0	1.0	1.0
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 5	-2 ～ 5	-4 ～ 2
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.9 ± 3.6	-0.5 ± 4.0	-2.3 ± 1.5
		中央値	-1.5	0.0	-2.0
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 5	-9 ～ 5	-4 ～ -1
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 4.5	1.3 ± 4.1	-4.5 ± 3.5
		中央値	0.5	1.5	-4.5
		最小値 ～ 最大値	-7 ～ 7	-5 ～ 7	-7 ～ -2
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.0 ± 3.5	0.5 ± 3.3	-5.0 ± -
		中央値	0.0	0.5	-5.0
		最小値 ～ 最大値	-5 ～ 6	-5 ～ 6	-5 ～ -5

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 22）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		0.9 ± 2.6	0.9 ± 2.6	-
	中央値		2.0	2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 4	-4 ～ 4	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		-0.8 ± 2.9	-0.8 ± 2.9	-
	中央値		-1.5	-1.5	-
	最小値 ～ 最大値		-5 ～ 4	-5 ～ 4	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		0.6 ± 3.7	0.6 ± 3.7	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 7	-4 ～ 7	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1.1 ± 3.5	1.1 ± 3.5	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 6	-4 ～ 6	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-0.1 ± 3.4	-0.1 ± 3.4	-
	中央値		-1.0	-1.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 5	-4 ～ 5	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1.6 ± 3.7	1.6 ± 3.7	-
	中央値		2.0	2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 6	-4 ～ 6	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		0.7 ± 4.2	0.7 ± 4.2	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-5 ～ 8	-5 ～ 8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 23）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.1 ± 3.4	1.1 ± 3.4	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 6	-4 ～ 6	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.3 ± 5.0	-0.3 ± 5.0	-
		中央値	1.0	1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 6	-9 ～ 6	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.7 ± 3.0	-0.7 ± 3.0	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 4	-4 ～ 4	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 24）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
体温（℃）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	36.29 ± 0.28	36.30 ± 0.27	36.23 ± 0.35
		中央値	36.30	36.30	36.20
		最小値 ～ 最大値	35.7 ～ 36.9	35.7 ～ 36.9	35.9 ～ 36.6
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	36.30 ± 0.25	36.32 ± 0.25	36.20 ± 0.26
		中央値	36.30	36.30	36.10
		最小値 ～ 最大値	36.0 ～ 36.8	36.0 ～ 36.8	36.0 ～ 36.5
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	36.36 ± 0.30	36.35 ± 0.33	36.37 ± 0.21
		中央値	36.30	36.30	36.30
		最小値 ～ 最大値	35.8 ～ 36.8	35.8 ～ 36.8	36.2 ～ 36.6
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	36.44 ± 0.29	36.48 ± 0.30	36.23 ± 0.06
		中央値	36.35	36.50	36.20
		最小値 ～ 最大値	36.0 ～ 36.9	36.0 ～ 36.9	36.2 ～ 36.3
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	36.46 ± 0.30	36.46 ± 0.33	36.43 ± 0.15
		中央値	36.40	36.40	36.40
		最小値 ～ 最大値	36.0 ～ 37.0	36.0 ～ 37.0	36.3 ～ 36.6
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	36.33 ± 0.25	36.34 ± 0.27	36.25 ± 0.07
		中央値	36.20	36.20	36.25
		最小値 ～ 最大値	36.1 ～ 36.9	36.1 ～ 36.9	36.2 ～ 36.3
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	36.37 ± 0.33	36.45 ± 0.22	35.60 ± -
		中央値	36.50	36.50	35.60
		最小値 ～ 最大値	35.6 ～ 36.7	36.1 ～ 36.7	35.6 ～ 35.6

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 25）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		36.54 ± 0.38	36.54 ± 0.38	-
	中央値		36.60	36.60	-
	最小値 ～ 最大値		36.0 ～ 37.3	36.0 ～ 37.3	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		36.34 ± 0.43	36.34 ± 0.43	-
	中央値		36.25	36.25	-
	最小値 ～ 最大値		35.9 ～ 37.2	35.9 ～ 37.2	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		36.49 ± 0.17	36.49 ± 0.17	-
	中央値		36.60	36.60	-
	最小値 ～ 最大値		36.2 ～ 36.6	36.2 ～ 36.6	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		36.43 ± 0.24	36.43 ± 0.24	-
	中央値		36.40	36.40	-
	最小値 ～ 最大値		36.0 ～ 36.7	36.0 ～ 36.7	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		36.47 ± 0.35	36.47 ± 0.35	-
	中央値		36.50	36.50	-
	最小値 ～ 最大値		36.0 ～ 36.9	36.0 ～ 36.9	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		36.51 ± 0.24	36.51 ± 0.24	-
	中央値		36.70	36.70	-
	最小値 ～ 最大値		36.2 ～ 36.7	36.2 ～ 36.7	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		36.27 ± 0.36	36.27 ± 0.36	-
	中央値		36.40	36.40	-
	最小値 ～ 最大値		35.6 ～ 36.7	35.6 ～ 36.7	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 26）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	36.66 ± 0.28	36.66 ± 0.28	-
		中央値	36.60	36.60	-
		最小値 ～ 最大値	36.4 ～ 37.1	36.4 ～ 37.1	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	36.56 ± 0.48	36.56 ± 0.48	-
		中央値	36.40	36.40	-
		最小値 ～ 最大値	36.1 ～ 37.6	36.1 ～ 37.6	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	36.30 ± 0.36	36.30 ± 0.36	-
		中央値	36.30	36.30	-
		最小値 ～ 最大値	35.7 ～ 36.7	35.7 ～ 36.7	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 27）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
体温（℃）					
変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.01 ± 0.32	0.02 ± 0.32	-0.03 ± 0.42
		中央値	0.00	0.00	0.10
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.6	-0.5 ～ 0.6	-0.5 ～ 0.3
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.07 ± 0.44	0.05 ± 0.49	0.13 ± 0.15
		中央値	0.10	0.10	0.10
		最小値 ～ 最大値	-1.0 ～ 0.7	-1.0 ～ 0.7	0.0 ～ 0.3
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	0.15 ± 0.46	0.18 ± 0.49	0.00 ± 0.30
		中央値	0.10	0.20	0.00
		最小値 ～ 最大値	-0.6 ～ 1.2	-0.6 ～ 1.2	-0.3 ～ 0.3
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.15 ± 0.33	0.14 ± 0.31	0.20 ± 0.50
		中央値	0.20	0.20	0.20
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.7	-0.3 ～ 0.6	-0.3 ～ 0.7
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	0.05 ± 0.29	0.02 ± 0.31	0.20 ± 0.14
		中央値	0.00	-0.05	0.20
		最小値 ～ 最大値	-0.3 ～ 0.6	-0.3 ～ 0.6	0.1 ～ 0.3
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	0.09 ± 0.34	0.13 ± 0.33	-0.30 ± -
		中央値	0.20	0.20	-0.30
		最小値 ～ 最大値	-0.4 ～ 0.5	-0.4 ～ 0.5	-0.3 ～ -0.3

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 28）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		0.29 ± 0.56	0.29 ± 0.56	-
	中央値		0.20	0.20	-
	最小値 ～ 最大値		-0.4 ～ 1.6	-0.4 ～ 1.6	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		0.01 ± 0.46	0.01 ± 0.46	-
	中央値		-0.05	-0.05	-
	最小値 ～ 最大値		-0.5 ～ 0.9	-0.5 ～ 0.9	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		0.17 ± 0.29	0.17 ± 0.29	-
	中央値		0.30	0.30	-
	最小値 ～ 最大値		-0.3 ～ 0.5	-0.3 ～ 0.5	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		0.11 ± 0.33	0.11 ± 0.33	-
	中央値		0.20	0.20	-
	最小値 ～ 最大値		-0.5 ～ 0.5	-0.5 ～ 0.5	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		0.16 ± 0.38	0.16 ± 0.38	-
	中央値		0.10	0.10	-
	最小値 ～ 最大値		-0.5 ～ 0.6	-0.5 ～ 0.6	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		0.20 ± 0.23	0.20 ± 0.23	-
	中央値		0.20	0.20	-
	最小値 ～ 最大値		-0.2 ～ 0.5	-0.2 ～ 0.5	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-0.04 ± 0.40	-0.04 ± 0.40	-
	中央値		0.00	0.00	-
	最小値 ～ 最大値		-0.8 ～ 0.5	-0.8 ～ 0.5	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-13 バイタルサインの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 29）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.34 ± 0.33	0.34 ± 0.33	-
		中央値	0.30	0.30	-
		最小値 ～ 最大値	-0.1 ～ 0.9	-0.1 ～ 0.9	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.24 ± 0.46	0.24 ± 0.46	-
		中央値	0.20	0.20	-
		最小値 ～ 最大値	-0.2 ～ 1.2	-0.2 ～ 1.2	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.01 ± 0.38	-0.01 ± 0.38	-
		中央値	-0.10	-0.10	-
		最小値 ～ 最大値	-0.5 ～ 0.5	-0.5 ～ 0.5	-

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.5-1]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-14 12 誘導心電図異常所見の発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
異常所見の有無			
ベースライン			
対象者数	16	13	3
無	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 1 投与後			
対象者数	16	13	3
無	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 8			
対象者数	16	13	3
無	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 14			
対象者数	16	13	3
無	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 28			
対象者数	14	11	3
無	14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 56			
対象者数	12	10	2
無	12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.6-1]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-14 12 誘導心電図異常所見の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 84			
対象者数	11	10	1
無	10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
有	1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112			
対象者数	9	9	0
無	9 (100.0)	9 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 140			
対象者数	8	8	0
無	8 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 168			
対象者数	7	7	0
無	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 196			
対象者数	7	7	0
無	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 224			
対象者数	7	7	0
無	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-14 12 誘導心電図異常所見の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目 時点	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)
N	16	13	3
Day 252			
対象者数	7	7	0
無	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 280			
対象者数	7	7	0
無	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
有	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308			
対象者数	7	7	0
無	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 336			
対象者数	7	7	0
無	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day 364			
対象者数	7	7	0
無	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.6-1]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
心拍数（bpm）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	69.5 ± 17.5	70.8 ± 19.2	63.7 ± 2.5
		中央値	64.5	65.0	64.0
		最小値 ～ 最大値	50 ～ 106	50 ～ 106	61 ～ 66
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	66.3 ± 12.6	67.2 ± 13.7	62.3 ± 7.0
		中央値	62.5	62.0	63.0
		最小値 ～ 最大値	53 ～ 89	53 ～ 89	55 ～ 69
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	67.1 ± 15.9	69.0 ± 17.2	59.0 ± 3.6
		中央値	62.0	62.0	58.0
		最小値 ～ 最大値	51 ～ 109	51 ～ 109	56 ～ 63
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	68.2 ± 15.6	70.8 ± 16.1	57.0 ± 5.6
		中央値	63.5	65.0	56.0
		最小値 ～ 最大値	52 ～ 103	52 ～ 103	52 ～ 63
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	66.2 ± 17.5	68.5 ± 19.0	58.0 ± 8.7
		中央値	60.0	57.0	63.0
		最小値 ～ 最大値	48 ～ 102	52 ～ 102	48 ～ 63
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	65.0 ± 17.2	65.0 ± 19.0	65.0 ± 1.4
		中央値	60.5	58.5	65.0
		最小値 ～ 最大値	48 ～ 111	48 ～ 111	64 ～ 66
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	63.9 ± 20.4	64.1 ± 21.5	62.0 ± -
		中央値	58.0	57.0	62.0
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 120	49 ～ 120	62 ～ 62

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.6-2]

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		65.6 ± 16.2	65.6 ± 16.2	-
	中央値		60.0	60.0	-
	最小値 ～ 最大値		45 ～ 96	45 ～ 96	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		66.1 ± 17.8	66.1 ± 17.8	-
	中央値		59.0	59.0	-
	最小値 ～ 最大値		45 ～ 101	45 ～ 101	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		60.0 ± 8.0	60.0 ± 8.0	-
	中央値		57.0	57.0	-
	最小値 ～ 最大値		51 ～ 74	51 ～ 74	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		62.4 ± 10.4	62.4 ± 10.4	-
	中央値		60.0	60.0	-
	最小値 ～ 最大値		49 ～ 80	49 ～ 80	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		61.1 ± 18.2	61.1 ± 18.2	-
	中央値		53.0	53.0	-
	最小値 ～ 最大値		51 ～ 101	51 ～ 101	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		57.0 ± 8.7	57.0 ± 8.7	-
	中央値		55.0	55.0	-
	最小値 ～ 最大値		47 ～ 72	47 ～ 72	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		60.0 ± 17.8	60.0 ± 17.8	-
	中央値		56.0	56.0	-
	最小値 ～ 最大値		49 ～ 99	49 ～ 99	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	62.3 ± 12.9	62.3 ± 12.9	-
		中央値	57.0	57.0	-
		最小値 ～ 最大値	53 ～ 89	53 ～ 89	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	63.3 ± 19.1	63.3 ± 19.1	-
		中央値	56.0	56.0	-
		最小値 ～ 最大値	49 ～ 105	49 ～ 105	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	59.7 ± 12.4	59.7 ± 12.4	-
		中央値	56.0	56.0	-
		最小値 ～ 最大値	45 ～ 82	45 ～ 82	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
心拍数（bpm）					
変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-3.2 ± 8.0	-3.6 ± 8.0	-1.3 ± 9.5
		中央値	-2.5	-3.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-23 ～ 11	-23 ～ 11	-11 ～ 8
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-2.4 ± 7.8	-1.8 ± 8.5	-4.7 ± 3.5
		中央値	-0.5	1.0	-5.0
		最小値 ～ 最大値	-18 ～ 10	-18 ～ 10	-8 ～ -1
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-1.3 ± 9.8	-0.1 ± 10.4	-6.7 ± 4.9
		中央値	-1.0	2.0	-9.0
		最小値 ～ 最大値	-17 ～ 17	-17 ～ 17	-10 ～ -1
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-1.2 ± 8.3	0.0 ± 8.6	-5.7 ± 6.4
		中央値	-1.0	3.0	-3.0
		最小値 ～ 最大値	-13 ～ 14	-12 ～ 14	-13 ～ -1
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-1.4 ± 8.6	-1.7 ± 9.5	0.0 ± 2.8
		中央値	-2.0	-2.5	0.0
		最小値 ～ 最大値	-15 ～ 12	-15 ～ 12	-2 ～ 2
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-2.7 ± 10.4	-2.6 ± 10.9	-4.0 ± -
		中央値	-3.0	-1.0	-4.0
		最小値 ～ 最大値	-18 ～ 14	-18 ～ 14	-4 ～ -4

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		-2.9 ± 9.1	-2.9 ± 9.1	-
	中央値		-5.0	-5.0	-
	最小値 ～ 最大値		-16 ～ 10	-16 ～ 10	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		1.3 ± 8.2	1.3 ± 8.2	-
	中央値		-1.5	-1.5	-
	最小値 ～ 最大値		-9 ～ 12	-9 ～ 12	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1.0 ± 7.1	1.0 ± 7.1	-
	中央値		2.0	2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-8 ～ 11	-8 ～ 11	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		3.4 ± 8.3	3.4 ± 8.3	-
	中央値		1.0	1.0	-
	最小値 ～ 最大値		-5 ～ 18	-5 ～ 18	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		2.1 ± 15.4	2.1 ± 15.4	-
	中央値		1.0	1.0	-
	最小値 ～ 最大値		-14 ～ 33	-14 ～ 33	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-2.0 ± 9.9	-2.0 ± 9.9	-
	中央値		-2.0	-2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-18 ～ 14	-18 ～ 14	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1.0 ± 15.3	1.0 ± 15.3	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-16 ～ 31	-16 ～ 31	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	3.3 ± 9.3	3.3 ± 9.3	-
		中央値	3.0	3.0	-
		最小値 ～ 最大値	-9 ～ 21	-9 ～ 21	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	4.3 ± 17.2	4.3 ± 17.2	-
		中央値	-1.0	-1.0	-
		最小値 ～ 最大値	-16 ～ 37	-16 ～ 37	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	0.7 ± 11.6	0.7 ± 11.6	-
		中央値	-2.0	-2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-16 ～ 17	-16 ～ 17	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
RR間隔（ms）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	904.1 ± 200.1	896.5 ± 222.3	937.0 ± 40.5
		中央値	930.5	923.0	938.0
		最小値 ～ 最大値	562 ～ 1182	562 ～ 1182	896 ～ 977
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	930.4 ± 161.1	922.6 ± 173.7	964.0 ± 107.5
		中央値	960.0	968.0	952.0
		最小値 ～ 最大値	670 ～ 1128	670 ～ 1128	863 ～ 1077
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	928.6 ± 173.8	908.9 ± 187.1	1013.7 ± 55.9
		中央値	964.0	960.0	1028.0
		最小値 ～ 最大値	550 ～ 1156	550 ～ 1156	952 ～ 1061
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	912.6 ± 177.1	880.1 ± 177.5	1053.3 ± 98.6
		中央値	937.5	904.0	1059.0
		最小値 ～ 最大値	583 ～ 1149	583 ～ 1132	952 ～ 1149
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	949.6 ± 203.9	925.1 ± 213.6	1039.7 ± 163.2
		中央値	999.0	1046.0	952.0
		最小値 ～ 最大値	586 ～ 1228	586 ～ 1132	939 ～ 1228
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	959.7 ± 191.5	967.9 ± 210.6	918.5 ± 13.4
		中央値	979.0	1018.0	918.5
		最小値 ～ 最大値	538 ～ 1228	538 ～ 1228	909 ～ 928
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	992.5 ± 209.0	995.9 ± 220.0	958.0 ± -
		中央値	1028.0	1049.5	958.0
		最小値 ～ 最大値	500 ～ 1207	500 ～ 1207	958 ～ 958

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		956.2 ± 217.6	956.2 ± 217.6	-
	中央値		1000.0	1000.0	-
	最小値 ～ 最大値		624 ～ 1320	624 ～ 1320	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		954.5 ± 222.5	954.5 ± 222.5	-
	中央値		1008.0	1008.0	-
	最小値 ～ 最大値		590 ～ 1306	590 ～ 1306	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1006.9 ± 125.7	1006.9 ± 125.7	-
	中央値		1037.0	1037.0	-
	最小値 ～ 最大値		804 ～ 1176	804 ～ 1176	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		982.9 ± 159.5	982.9 ± 159.5	-
	中央値		1000.0	1000.0	-
	最小値 ～ 最大値		744 ～ 1224	744 ～ 1224	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1031.0 ± 210.9	1031.0 ± 210.9	-
	中央値		1096.0	1096.0	-
	最小値 ～ 最大値		594 ～ 1196	594 ～ 1196	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1067.3 ± 153.0	1067.3 ± 153.0	-
	中央値		1092.0	1092.0	-
	最小値 ～ 最大値		824 ～ 1277	824 ～ 1277	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1044.4 ± 214.1	1044.4 ± 214.1	-
	中央値		1071.0	1071.0	-
	最小値 ～ 最大値		604 ～ 1224	604 ～ 1224	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 308	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		988.4 ± 166.2	988.4 ± 166.2	-
	中央値		1040.0	1040.0	-
	最小値 ～ 最大値		670 ～ 1137	670 ～ 1137	-
Day 336	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1000.4 ± 212.4	1000.4 ± 212.4	-
	中央値		1076.0	1076.0	-
	最小値 ～ 最大値		568 ～ 1224	568 ～ 1224	-
Day 364	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1037.6 ± 200.5	1037.6 ± 200.5	-
	中央値		1066.0	1066.0	-
	最小値 ～ 最大値		726 ～ 1316	726 ～ 1316	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
RR間隔（ms）					
変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	26.3 ± 99.2	26.1 ± 93.1	27.0 ± 147.9
		中央値	26.5	36.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	-208 ～ 181	-208 ～ 154	-114 ～ 181
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	24.4 ± 98.1	12.4 ± 103.0	76.7 ± 59.3
		中央値	11.0	6.0	84.0
		最小値 ～ 最大値	-192 ～ 159	-192 ～ 159	14 ～ 132
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	8.4 ± 124.8	-16.5 ± 120.8	116.3 ± 88.7
		中央値	14.0	-50.0	163.0
		最小値 ～ 最大値	-208 ～ 172	-208 ～ 160	14 ～ 172
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	18.4 ± 117.7	-4.5 ± 109.3	102.7 ± 129.3
		中央値	19.0	-54.0	43.0
		最小値 ～ 最大値	-121 ～ 251	-121 ～ 209	14 ～ 251
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	12.8 ± 127.8	15.1 ± 140.5	1.5 ± 43.1
		中央値	39.0	55.0	1.5
		最小値 ～ 最大値	-172 ～ 253	-172 ～ 253	-29 ～ 32
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	44.8 ± 143.0	43.1 ± 150.6	62.0 ± -
		中央値	52.0	21.0	62.0
		最小値 ～ 最大値	-163 ～ 277	-163 ～ 277	62 ～ 62

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		27.9 ± 122.6	27.9 ± 122.6	-
	中央値		62.0	62.0	-
	最小値 ～ 最大値		-176 ～ 195	-176 ～ 195	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		-12.5 ± 124.1	-12.5 ± 124.1	-
	中央値		11.0	11.0	-
	最小値 ～ 最大値		-176 ～ 148	-176 ～ 148	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-18.0 ± 126.0	-18.0 ± 126.0	-
	中央値		-27.0	-27.0	-
	最小値 ～ 最大値		-202 ～ 159	-202 ～ 159	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-42.0 ± 136.6	-42.0 ± 136.6	-
	中央値		-14.0	-14.0	-
	最小値 ～ 最大値		-306 ～ 94	-306 ～ 94	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		6.1 ± 178.7	6.1 ± 178.7	-
	中央値		14.0	14.0	-
	最小値 ～ 最大値		-284 ～ 253	-284 ～ 253	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		42.4 ± 184.6	42.4 ± 184.6	-
	中央値		36.0	36.0	-
	最小値 ～ 最大値		-253 ～ 354	-253 ～ 354	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		19.6 ± 191.2	19.6 ± 191.2	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-274 ～ 301	-274 ～ 301	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 11）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-36.4 ± 116.2	-36.4 ± 116.2	-
		中央値	-65.0	-65.0	-
		最小値 ～ 最大値	-208 ～ 161	-208 ～ 161	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-24.4 ± 213.5	-24.4 ± 213.5	-
		中央値	17.0	17.0	-
		最小値 ～ 最大値	-310 ～ 301	-310 ～ 301	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	12.7 ± 196.8	12.7 ± 196.8	-
		中央値	44.0	44.0	-
		最小値 ～ 最大値	-294 ～ 301	-294 ～ 301	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 12）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
PR間隔（ms）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	189.4 ± 75.5	183.7 ± 82.8	214.0 ± 23.1
		中央値	169.0	156.0	216.0
		最小値 ～ 最大値	116 ～ 440	116 ～ 440	190 ～ 236
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	178.1 ± 47.1	168.3 ± 46.5	220.7 ± 18.8
		中央値	157.5	150.0	230.0
		最小値 ～ 最大値	126 ～ 297	126 ～ 297	199 ～ 233
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	172.4 ± 35.5	160.3 ± 25.7	224.7 ± 20.5
		中央値	161.0	158.0	230.0
		最小値 ～ 最大値	120 ～ 242	120 ～ 208	202 ～ 242
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	175.3 ± 49.8	164.0 ± 47.2	224.3 ± 27.5
		中央値	166.0	158.0	226.0
		最小値 ～ 最大値	114 ～ 298	114 ～ 298	196 ～ 251
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	193.4 ± 69.8	187.7 ± 78.0	214.3 ± 19.5
		中央値	173.0	160.0	214.0
		最小値 ～ 最大値	128 ～ 411	128 ～ 411	195 ～ 234
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	186.4 ± 49.4	181.2 ± 52.6	212.5 ± 19.1
		中央値	173.0	161.0	212.5
		最小値 ～ 最大値	126 ～ 306	126 ～ 306	199 ～ 226
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	180.1 ± 34.9	178.0 ± 36.1	201.0 ± -
		中央値	176.0	172.0	201.0
		最小値 ～ 最大値	130 ～ 252	130 ～ 252	201 ～ 201

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 13）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		160.2 ± 24.3	160.2 ± 24.3	-
	中央値		152.0	152.0	-
	最小値 ～ 最大値		128 ～ 206	128 ～ 206	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		160.5 ± 29.7	160.5 ± 29.7	-
	中央値		152.0	152.0	-
	最小値 ～ 最大値		118 ～ 208	118 ～ 208	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		163.7 ± 29.2	163.7 ± 29.2	-
	中央値		160.0	160.0	-
	最小値 ～ 最大値		128 ～ 210	128 ～ 210	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		163.7 ± 26.5	163.7 ± 26.5	-
	中央値		154.0	154.0	-
	最小値 ～ 最大値		130 ～ 210	130 ～ 210	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		167.7 ± 31.4	167.7 ± 31.4	-
	中央値		172.0	172.0	-
	最小値 ～ 最大値		122 ～ 204	122 ～ 204	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		163.7 ± 31.8	163.7 ± 31.8	-
	中央値		160.0	160.0	-
	最小値 ～ 最大値		118 ～ 214	118 ～ 214	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		166.3 ± 31.7	166.3 ± 31.7	-
	中央値		180.0	180.0	-
	最小値 ～ 最大値		118 ～ 200	118 ～ 200	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 14）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	158.6 ± 26.9	158.6 ± 26.9	-
		中央値	166.0	166.0	-
		最小値 ～ 最大値	118 ～ 194	118 ～ 194	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	165.7 ± 29.5	165.7 ± 29.5	-
		中央値	164.0	164.0	-
		最小値 ～ 最大値	124 ～ 216	124 ～ 216	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	164.6 ± 23.3	164.6 ± 23.3	-
		中央値	170.0	170.0	-
		最小値 ～ 最大値	132 ～ 198	132 ～ 198	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 15）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
PR間隔（ms）					
変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-11.3 ± 39.4	-15.4 ± 42.6	6.7 ± 11.7
		中央値	-1.0	-2.0	9.0
		最小値 ～ 最大値	-143 ～ 17	-143 ～ 10	-6 ～ 17
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-17.0 ± 66.5	-23.4 ± 72.7	10.7 ± 4.2
		中央値	2.0	2.0	12.0
		最小値 ～ 最大値	-258 ～ 14	-258 ～ 6	6 ～ 14
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-14.1 ± 42.1	-19.7 ± 44.1	10.3 ± 22.8
		中央値	-2.0	-2.0	6.0
		最小値 ～ 最大値	-142 ～ 35	-142 ～ 8	-10 ～ 35
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	0.3 ± 25.3	0.3 ± 28.8	0.3 ± 4.0
		中央値	2.0	4.0	-2.0
		最小値 ～ 最大値	-62 ～ 56	-62 ～ 56	-2 ～ 5
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-8.3 ± 43.0	-9.8 ± 47.2	-0.5 ± 13.4
		中央値	6.0	6.0	-0.5
		最小値 ～ 最大値	-134 ～ 24	-134 ～ 24	-10 ～ 9
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-10.8 ± 66.9	-13.0 ± 70.1	11.0 ± -
		中央値	0.0	-1.0	11.0
		最小値 ～ 最大値	-188 ～ 84	-188 ～ 84	11 ～ 11

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 16）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		-3.1 ± 23.2	-3.1 ± 23.2	-
	中央値		6.0	6.0	-
	最小値 ～ 最大値		-62 ～ 12	-62 ～ 12	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		4.5 ± 8.5	4.5 ± 8.5	-
	中央値		4.0	4.0	-
	最小値 ～ 最大値		-12 ～ 16	-12 ～ 16	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		4.9 ± 8.0	4.9 ± 8.0	-
	中央値		6.0	6.0	-
	最小値 ～ 最大値		-6 ～ 14	-6 ～ 14	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		4.9 ± 6.4	4.9 ± 6.4	-
	中央値		4.0	4.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 14	-4 ～ 14	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		8.9 ± 16.7	8.9 ± 16.7	-
	中央値		6.0	6.0	-
	最小値 ～ 最大値		-6 ～ 44	-6 ～ 44	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		4.9 ± 6.6	4.9 ± 6.6	-
	中央値		4.0	4.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 12	-4 ～ 12	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		7.4 ± 18.1	7.4 ± 18.1	-
	中央値		2.0	2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-6 ～ 42	-6 ～ 42	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 17）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.3 ± 10.9	-0.3 ± 10.9	-
		中央値	-4.0	-4.0	-
		最小値 ～ 最大値	-10 ～ 18	-10 ～ 18	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	6.9 ± 4.3	6.9 ± 4.3	-
		中央値	8.0	8.0	-
		最小値 ～ 最大値	0 ～ 12	0 ～ 12	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	5.7 ± 10.8	5.7 ± 10.8	-
		中央値	2.0	2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 20	-6 ～ 20	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 18）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
QRS幅（ms）					
実測値					
	ベースライン	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	100.5 ± 17.3	101.1 ± 18.8	98.0 ± 10.5
		中央値	96.0	96.0	97.0
		最小値 ～ 最大値	80 ～ 154	80 ～ 154	88 ～ 109
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	101.6 ± 18.6	102.7 ± 20.2	97.0 ± 10.1
		中央値	98.0	100.0	95.0
		最小値 ～ 最大値	82 ～ 159	82 ～ 159	88 ～ 108
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	100.4 ± 17.2	101.5 ± 18.4	95.7 ± 12.0
		中央値	96.0	96.0	95.0
		最小値 ～ 最大値	82 ～ 150	82 ～ 150	84 ～ 108
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	99.5 ± 18.4	100.2 ± 20.1	96.3 ± 10.0
		中央値	95.0	94.0	97.0
		最小値 ～ 最大値	82 ～ 158	82 ～ 158	86 ～ 106
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	101.3 ± 18.6	102.6 ± 20.5	96.3 ± 10.0
		中央値	97.5	98.0	97.0
		最小値 ～ 最大値	80 ～ 155	80 ～ 155	86 ～ 106
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	101.2 ± 18.6	103.5 ± 19.3	89.5 ± 10.6
		中央値	96.5	97.0	89.5
		最小値 ～ 最大値	82 ～ 153	84 ～ 153	82 ～ 97
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	104.5 ± 18.8	105.0 ± 19.7	99.0 ± -
		中央値	99.0	100.0	99.0
		最小値 ～ 最大値	88 ～ 154	88 ～ 154	99 ～ 99

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 19）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		97.6 ± 8.9	97.6 ± 8.9	-
	中央値		98.0	98.0	-
	最小値 ～ 最大値		84 ～ 116	84 ～ 116	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		97.8 ± 11.2	97.8 ± 11.2	-
	中央値		96.0	96.0	-
	最小値 ～ 最大値		84 ～ 122	84 ～ 122	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		100.0 ± 10.1	100.0 ± 10.1	-
	中央値		100.0	100.0	-
	最小値 ～ 最大値		88 ～ 120	88 ～ 120	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		98.3 ± 11.0	98.3 ± 11.0	-
	中央値		96.0	96.0	-
	最小値 ～ 最大値		86 ～ 120	86 ～ 120	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		98.6 ± 9.6	98.6 ± 9.6	-
	中央値		96.0	96.0	-
	最小値 ～ 最大値		88 ～ 118	88 ～ 118	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		99.4 ± 10.4	99.4 ± 10.4	-
	中央値		100.0	100.0	-
	最小値 ～ 最大値		88 ～ 120	88 ～ 120	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		99.4 ± 12.0	99.4 ± 12.0	-
	中央値		98.0	98.0	-
	最小値 ～ 最大値		84 ～ 122	84 ～ 122	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 20）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	100.0 ± 13.0	100.0 ± 13.0	-
		中央値	100.0	100.0	-
		最小値 ～ 最大値	84 ～ 124	84 ～ 124	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	99.1 ± 12.6	99.1 ± 12.6	-
		中央値	98.0	98.0	-
		最小値 ～ 最大値	82 ～ 120	82 ～ 120	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	98.6 ± 12.4	98.6 ± 12.4	-
		中央値	96.0	96.0	-
		最小値 ～ 最大値	86 ～ 124	86 ～ 124	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 21）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
QRS幅（ms）					
変化量					
	Day 1 投与後	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	1.1 ± 4.8	1.6 ± 5.2	-1.0 ± 1.0
		中央値	0.0	0.0	-1.0
		最小値 ～ 最大値	-7 ～ 14	-7 ～ 14	-2 ～ 0
	Day 8	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.1 ± 3.4	0.4 ± 3.5	-2.3 ± 1.5
		中央値	0.0	1.0	-2.0
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 6	-6 ～ 6	-4 ～ -1
	Day 14	対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-1.0 ± 3.3	-0.8 ± 3.6	-1.7 ± 1.5
		中央値	0.0	0.0	-2.0
		最小値 ～ 最大値	-8 ～ 4	-8 ～ 4	-3 ～ 0
	Day 28	対象者数	14	11	3
		平均値 ± 標準偏差	-0.7 ± 2.6	-0.5 ± 2.9	-1.7 ± 1.5
		中央値	-1.0	0.0	-2.0
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 6	-4 ～ 6	-3 ～ 0
	Day 56	対象者数	12	10	2
		平均値 ± 標準偏差	-2.1 ± 2.5	-1.9 ± 2.3	-3.0 ± 4.2
		中央値	-2.0	-2.0	-3.0
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 2	-6 ～ 2	-6 ～ 0
	Day 84	対象者数	11	10	1
		平均値 ± 標準偏差	-0.2 ± 3.0	-0.4 ± 3.1	2.0 ± -
		中央値	0.0	-1.0	2.0
		最小値 ～ 最大値	-4 ～ 6	-4 ～ 6	2 ～ 2

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 22）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 112	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		-2.4 ± 3.4	-2.4 ± 3.4	-
	中央値		-4.0	-4.0	-
	最小値 ～ 最大値		-6 ～ 4	-6 ～ 4	-
Day 140	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		-2.8 ± 4.1	-2.8 ± 4.1	-
	中央値		-3.0	-3.0	-
	最小値 ～ 最大値		-10 ～ 2	-10 ～ 2	-
Day 168	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-0.3 ± 3.5	-0.3 ± 3.5	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-6 ～ 4	-6 ～ 4	-
Day 196	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-2.0 ± 3.1	-2.0 ± 3.1	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-8 ～ 0	-8 ～ 0	-
Day 224	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-1.7 ± 3.1	-1.7 ± 3.1	-
	中央値		-2.0	-2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-8 ～ 2	-8 ～ 2	-
Day 252	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-0.9 ± 2.5	-0.9 ± 2.5	-
	中央値		-2.0	-2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-4 ～ 4	-4 ～ 4	-
Day 280	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-0.9 ± 5.5	-0.9 ± 5.5	-
	中央値		-4.0	-4.0	-
	最小値 ～ 最大値		-6 ～ 8	-6 ～ 8	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 23）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 308	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-0.3 ± 4.5	-0.3 ± 4.5	-
		中央値	0.0	0.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 6	-6 ～ 6	-
	Day 336	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.1 ± 5.8	-1.1 ± 5.8	-
		中央値	-4.0	-4.0	-
		最小値 ～ 最大値	-6 ～ 10	-6 ～ 10	-
	Day 364	対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	-1.7 ± 4.2	-1.7 ± 4.2	-
		中央値	-2.0	-2.0	-
		最小値 ～ 最大値	-8 ～ 4	-8 ～ 4	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 24）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
QT間隔（ms）					
実測値					
	ベースライン	<=450	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
		>450 - 480	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		>480 - 500	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		>500	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	404.6 ± 48.0	407.7 ± 51.1	391.3 ± 36.0
		中央値	389.0	388.0	390.0
		最小値 ～ 最大値	356 ～ 526	364 ～ 526	356 ～ 428
	Day 1 投与後	<=450	11 (68.8)	8 (61.5)	3 (100.0)
		>450 - 480	4 (25.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	421.2 ± 48.9	424.2 ± 52.9	408.3 ± 29.5
		中央値	401.0	400.0	410.0
		最小値 ～ 最大値	366 ～ 550	366 ～ 550	378 ～ 437
	Day 8	<=450	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
		>450 - 480	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	401.6 ± 37.1	400.8 ± 40.9	404.7 ± 17.2
		中央値	399.5	399.0	402.0
		最小値 ～ 最大値	322 ～ 476	322 ～ 476	389 ～ 423
	Day 14	<=450	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
		>450 - 480	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	409.6 ± 46.3	409.2 ± 51.1	411.3 ± 19.4
		中央値	391.0	390.0	416.0
		最小値 ～ 最大値	360 ～ 540	360 ～ 540	390 ～ 428

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 25）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 28	<=450		12 (85.7)	9 (81.8)	3 (100.0)
	>450 - 480		1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
	>480 - 500		1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		14	11	3
	平均値 ± 標準偏差		411.5 ± 36.3	411.6 ± 38.2	411.0 ± 35.6
	中央値		406.0	404.0	408.0
	最小値 ～ 最大値		360 ～ 482	360 ～ 482	377 ～ 448
Day 56	<=450		10 (83.3)	8 (80.0)	2 (100.0)
	>450 - 480		2 (16.7)	2 (20.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		12	10	2
	平均値 ± 標準偏差		404.6 ± 39.5	412.4 ± 38.5	365.5 ± 10.6
	中央値		393.0	406.0	365.5
	最小値 ～ 最大値		358 ～ 478	370 ～ 478	358 ～ 373
Day 84	<=450		8 (72.7)	7 (70.0)	1 (100.0)
	>450 - 480		2 (18.2)	2 (20.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		11	10	1
	平均値 ± 標準偏差		414.1 ± 44.0	418.2 ± 44.1	373.0 ± -
	中央値		398.0	411.0	373.0
	最小値 ～ 最大値		352 ～ 490	352 ～ 490	373 ～ 373
Day 112	<=450		7 (77.8)	7 (77.8)	0 (0.0)
	>450 - 480		2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		416.9 ± 35.6	416.9 ± 35.6	-
	中央値		424.0	424.0	-
	最小値 ～ 最大値		368 ～ 460	368 ～ 460	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 26）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 140	<=450		5 (62.5)	5 (62.5)	0 (0.0)
	>450 - 480		2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		427.3 ± 65.7	427.3 ± 65.7	-
	中央値		415.0	415.0	-
	最小値 ～ 最大値		352 ～ 556	352 ～ 556	-
Day 168	<=450		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		425.4 ± 16.6	425.4 ± 16.6	-
	中央値		426.0	426.0	-
	最小値 ～ 最大値		398 ～ 446	398 ～ 446	-
Day 196	<=450		6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
	>450 - 480		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		403.4 ± 35.9	403.4 ± 35.9	-
	中央値		406.0	406.0	-
	最小値 ～ 最大値		360 ～ 458	360 ～ 458	-
Day 224	<=450		6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
	>450 - 480		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		417.4 ± 36.7	417.4 ± 36.7	-
	中央値		420.0	420.0	-
	最小値 ～ 最大値		358 ～ 470	358 ～ 470	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 27）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 252	<=450		5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	>450 - 480		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	>480 - 500		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		424.0 ± 36.5	424.0 ± 36.5	-
	中央値		418.0	418.0	-
	最小値 ～ 最大値		384 ～ 484	384 ～ 484	-
Day 280	<=450		5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	>450 - 480		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		425.4 ± 39.4	425.4 ± 39.4	-
	中央値		412.0	412.0	-
	最小値 ～ 最大値		366 ～ 476	366 ～ 476	-
Day 308	<=450		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		405.1 ± 25.6	405.1 ± 25.6	-
	中央値		406.0	406.0	-
	最小値 ～ 最大値		364 ～ 434	364 ～ 434	-
Day 336	<=450		5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	>450 - 480		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		415.1 ± 47.5	415.1 ± 47.5	-
	中央値		420.0	420.0	-
	最小値 ～ 最大値		346 ～ 472	346 ～ 472	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 28）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 364	<=450	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
		>450 - 480	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
		>480 - 500	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	424.3 ± 39.3	424.3 ± 39.3	-
		中央値	422.0	422.0	-
		最小値 ～ 最大値	380 ～ 486	380 ～ 486	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 29）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
QT間隔（ms）					
変化量					
Day 1 投与後		<=30	14 (87.5)	12 (92.3)	2 (66.7)
		>30 - 60	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
		>60	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	16.6 ± 29.6	16.5 ± 30.1	17.0 ± 33.7
		中央値	12.0	12.0	9.0
		最小値 ～ 最大値	-14 ～ 106	-14 ～ 106	-12 ～ 54
Day 8		<=30	14 (87.5)	12 (92.3)	2 (66.7)
		>30 - 60	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-3.1 ± 41.1	-6.8 ± 44.3	13.3 ± 19.0
		中央値	4.0	-2.0	12.0
		最小値 ～ 最大値	-134 ～ 50	-134 ～ 50	-5 ～ 33
Day 14		<=30	15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)
		>30 - 60	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.9 ± 20.8	1.5 ± 16.4	20.0 ± 34.6
		中央値	2.0	4.0	0.0
		最小値 ～ 最大値	-32 ～ 60	-32 ～ 24	0 ～ 60

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 30）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 28	<=30		14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		14	11	3
	平均値 ± 標準偏差		3.1 ± 37.4	-1.5 ± 41.4	19.7 ± 1.5
	中央値		18.0	6.0	20.0
	最小値 ~ 最大値		-122 ~ 24	-122 ~ 24	18 ~ 21
Day 56	<=30		11 (91.7)	9 (90.0)	2 (100.0)
	>30 - 60		1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		12	10	2
	平均値 ± 標準偏差		-5.8 ± 45.2	-5.4 ± 48.6	-7.5 ± 34.6
	中央値		4.0	4.0	-7.5
	最小値 ~ 最大値		-136 ~ 32	-136 ~ 32	-32 ~ 17
Day 84	<=30		8 (72.7)	7 (70.0)	1 (100.0)
	>30 - 60		3 (27.3)	3 (30.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		11	10	1
	平均値 ± 標準偏差		1.9 ± 49.6	0.4 ± 52.0	17.0 ± -
	中央値		10.0	8.0	17.0
	最小値 ~ 最大値		-138 ~ 42	-138 ~ 42	17 ~ 17
Day 112	<=30		6 (66.7)	6 (66.7)	0 (0.0)
	>30 - 60		2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)
	>60		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		6.4 ± 65.4	6.4 ± 65.4	-
	中央値		16.0	16.0	-
	最小値 ~ 最大値		-148 ~ 90	-148 ~ 90	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 31）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 140	<=30		7 (87.5)	7 (87.5)	0 (0.0)
	>30 - 60		1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		11.0 ± 22.7	11.0 ± 22.7	-
	中央値		15.0	15.0	-
	最小値 ～ 最大値		-26 ～ 34	-26 ～ 34	-
Day 168	<=30		5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	>30 - 60		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		2.6 ± 52.9	2.6 ± 52.9	-
	中央値		20.0	20.0	-
	最小値 ～ 最大値		-106 ～ 56	-106 ～ 56	-
Day 196	<=30		6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
	>30 - 60		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-19.4 ± 66.5	-19.4 ± 66.5	-
	中央値		0.0	0.0	-
	最小値 ～ 最大値		-166 ～ 34	-166 ～ 34	-
Day 224	<=30		5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	>30 - 60		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-5.4 ± 49.9	-5.4 ± 49.9	-
	中央値		2.0	2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-106 ～ 44	-106 ～ 44	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 32）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 252	<=30		5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	>30 - 60		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1.1 ± 65.9	1.1 ± 65.9	-
	中央値		16.0	16.0	-
	最小値 ~ 最大値		-142 ~ 58	-142 ~ 58	-
Day 280	<=30		5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	>30 - 60		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		2.6 ± 57.4	2.6 ± 57.4	-
	中央値		14.0	14.0	-
	最小値 ~ 最大値		-118 ~ 50	-118 ~ 50	-
Day 308	<=30		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-17.7 ± 53.7	-17.7 ± 53.7	-
	中央値		-2.0	-2.0	-
	最小値 ~ 最大値		-132 ~ 28	-132 ~ 28	-
Day 336	<=30		4 (57.1)	4 (57.1)	0 (0.0)
	>30 - 60		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-7.7 ± 71.0	-7.7 ± 71.0	-
	中央値		12.0	12.0	-
	最小値 ~ 最大値		-158 ~ 46	-158 ~ 46	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 33）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 364	<=30	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
		>30 - 60	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.4 ± 63.0	1.4 ± 63.0	-
		中央値	10.0	10.0	-
		最小値 ～ 最大値	-134 ～ 60	-134 ～ 60	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 34）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
QTcF (ms)					
実測値					
	ベースライン	<=450	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
		>450 - 480	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		>480 - 500	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	420.0 ± 32.5	424.8 ± 32.1	399.3 ± 31.0
		中央値	418.5	427.0	398.0
		最小値 ~ 最大値	369 ~ 498	386 ~ 498	369 ~ 431
	Day 1 投与後	<=450	12 (75.0)	10 (76.9)	2 (66.7)
		>450 - 480	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	433.7 ± 50.4	438.3 ± 52.9	413.7 ± 39.1
		中央値	431.5	438.0	399.0
		最小値 ~ 最大値	380 ~ 556	380 ~ 556	384 ~ 458
	Day 8	<=450	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
		>450 - 480	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	413.3 ± 25.0	415.7 ± 26.5	402.7 ± 15.5
		中央値	406.0	404.0	409.0
		最小値 ~ 最大値	378 ~ 454	378 ~ 454	385 ~ 414
	Day 14	<=450	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
		>450 - 480	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	424.1 ± 40.4	428.7 ± 43.7	404.0 ± 6.9
		中央値	408.5	416.0	408.0
		最小値 ~ 最大値	386 ~ 546	386 ~ 546	396 ~ 408

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 35）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 28	<=450		12 (85.7)	9 (81.8)	3 (100.0)
	>450 - 480		2 (14.3)	2 (18.2)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		14	11	3
	平均値 ± 標準偏差		421.1 ± 27.6	425.4 ± 28.8	405.7 ± 18.8
	中央値		416.5	427.0	415.0
	最小値 ～ 最大値		384 ～ 472	390 ～ 472	384 ～ 418
Day 56	<=450		10 (83.3)	8 (80.0)	2 (100.0)
	>450 - 480		2 (16.7)	2 (20.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		12	10	2
	平均値 ± 標準偏差		412.2 ± 34.0	419.4 ± 32.5	376.0 ± 8.5
	中央値		404.0	413.0	376.0
	最小値 ～ 最大値		370 ～ 477	376 ～ 477	370 ～ 382
Day 84	<=450		10 (90.9)	9 (90.0)	1 (100.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		11	10	1
	平均値 ± 標準偏差		417.8 ± 34.4	421.8 ± 33.5	378.0 ± -
	中央値		414.0	422.0	378.0
	最小値 ～ 最大値		377 ～ 488	377 ～ 488	378 ～ 378
Day 112	<=450		7 (77.8)	7 (77.8)	0 (0.0)
	>450 - 480		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		426.3 ± 36.7	426.3 ± 36.7	-
	中央値		421.0	421.0	-
	最小値 ～ 最大値		378 ～ 502	378 ～ 502	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 36）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 140	<=450		6 (75.0)	6 (75.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		436.6 ± 53.3	436.6 ± 53.3	-
	中央値		422.0	422.0	-
	最小値 ～ 最大値		388 ～ 556	388 ～ 556	-
Day 168	<=450		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		425.1 ± 15.3	425.1 ± 15.3	-
	中央値		421.0	421.0	-
	最小値 ～ 最大値		409 ～ 449	409 ～ 449	-
Day 196	<=450		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		406.9 ± 20.9	406.9 ± 20.9	-
	中央値		407.0	407.0	-
	最小値 ～ 最大値		377 ～ 438	377 ～ 438	-
Day 224	<=450		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		414.7 ± 17.4	414.7 ± 17.4	-
	中央値		410.0	410.0	-
	最小値 ～ 最大値		397 ～ 445	397 ～ 445	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 37）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 252	<=450		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		415.4 ± 18.7	415.4 ± 18.7	-
	中央値		414.0	414.0	-
	最小値 ～ 最大値		394 ～ 446	394 ～ 446	-
Day 280	<=450		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		421.0 ± 18.8	421.0 ± 18.8	-
	中央値		415.0	415.0	-
	最小値 ～ 最大値		399 ～ 445	399 ～ 445	-
Day 308	<=450		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>450 - 480		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		408.3 ± 19.5	408.3 ± 19.5	-
	中央値		405.0	405.0	-
	最小値 ～ 最大値		380 ～ 443	380 ～ 443	-
Day 336	<=450		6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
	>450 - 480		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	>480 - 500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		417.0 ± 25.0	417.0 ± 25.0	-
	中央値		415.0	415.0	-
	最小値 ～ 最大値		380 ～ 454	380 ～ 454	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 38）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 364	<=450	6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
		>450 - 480	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	420.6 ± 16.7	420.6 ± 16.7	-
		中央値	417.0	417.0	-
		最小値 ～ 最大値	402 ～ 454	402 ～ 454	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 39）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
QTcF (ms)					
変化量					
	Day 1 投与後	<=30	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
		>30 - 60	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		>60	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	13.7 ± 26.2	13.5 ± 27.5	14.3 ± 24.6
		中央値	7.5	6.0	27.0
		最小値 ~ 最大値	-15 ~ 84	-15 ~ 84	-14 ~ 30
	Day 8	<=30	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
		>30 - 60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	-6.8 ± 32.0	-9.1 ± 34.6	3.3 ± 17.8
		中央値	1.0	-1.0	11.0
		最小値 ~ 最大値	-104 ~ 27	-104 ~ 27	-17 ~ 16
	Day 14	<=30	14 (87.5)	12 (92.3)	2 (66.7)
		>30 - 60	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	16	13	3
		平均値 ± 標準偏差	4.1 ± 21.3	3.9 ± 20.0	4.7 ± 31.5
		中央値	2.5	5.0	-2.0
		最小値 ~ 最大値	-24 ~ 48	-24 ~ 48	-23 ~ 39

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 40）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 28	<=30		14 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		14	11	3
	平均値 ± 標準偏差		1.4 ± 33.2	0.1 ± 37.0	6.3 ± 16.8
	中央値		14.5	14.0	15.0
	最小値 ~ 最大値		-108 ~ 23	-108 ~ 23	-13 ~ 17
Day 56	<=30		12 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		12	10	2
	平均値 ± 標準偏差		-7.4 ± 36.4	-7.4 ± 39.1	-7.5 ± 29.0
	中央値		7.5	7.5	-7.5
	最小値 ~ 最大値		-112 ~ 19	-112 ~ 19	-28 ~ 13
Day 84	<=30		11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		11	10	1
	平均値 ± 標準偏差		-3.7 ± 40.7	-5.0 ± 42.6	9.0 ± -
	中央値		3.0	3.0	9.0
	最小値 ~ 最大値		-119 ~ 30	-119 ~ 30	9 ~ 9
Day 112	<=30		7 (77.8)	7 (77.8)	0 (0.0)
	>30 - 60		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
	>60		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
	対象者数		9	9	0
	平均値 ± 標準偏差		3.0 ± 52.7	3.0 ± 52.7	-
	中央値		8.0	8.0	-
	最小値 ~ 最大値		-120 ~ 75	-120 ~ 75	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 41）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 140	<=30		6 (75.0)	6 (75.0)	0 (0.0)
	>30 - 60		2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		8	8	0
	平均値 ± 標準偏差		13.8 ± 21.8	13.8 ± 21.8	-
	中央値		8.5	8.5	-
	最小値 ～ 最大値		-7 ～ 58	-7 ～ 58	-
Day 168	<=30		5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)
	>30 - 60		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		5.9 ± 41.7	5.9 ± 41.7	-
	中央値		16.0	16.0	-
	最小値 ～ 最大値		-85 ～ 35	-85 ～ 35	-
Day 196	<=30		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-12.4 ± 48.6	-12.4 ± 48.6	-
	中央値		2.0	2.0	-
	最小値 ～ 最大値		-121 ～ 22	-121 ～ 22	-
Day 224	<=30		6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
	>30 - 60		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-4.6 ± 39.2	-4.6 ± 39.2	-
	中央値		7.0	7.0	-
	最小値 ～ 最大値		-88 ～ 31	-88 ～ 31	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 42）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
Day 252	<=30		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-3.9 ± 45.0	-3.9 ± 45.0	-
	中央値		10.0	10.0	-
	最小値 ～ 最大値		-104 ～ 27	-104 ～ 27	-
Day 280	<=30		6 (85.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
	>30 - 60		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		1.7 ± 45.6	1.7 ± 45.6	-
	中央値		16.0	16.0	-
	最小値 ～ 最大値		-99 ～ 38	-99 ～ 38	-
Day 308	<=30		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-11.0 ± 48.7	-11.0 ± 48.7	-
	中央値		7.0	7.0	-
	最小値 ～ 最大値		-118 ～ 21	-118 ～ 21	-
Day 336	<=30		7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
	>30 - 60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>60		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	対象者数		7	7	0
	平均値 ± 標準偏差		-2.3 ± 52.4	-2.3 ± 52.4	-
	中央値		21.0	21.0	-
	最小値 ～ 最大値		-118 ～ 29	-118 ～ 29	-

2.7.4 臨床的安全性
メチロシン

表 2.7.4.7-15 12 誘導心電図パラメータの要約（ONO-5371-02 試験）（続き 43）
解析対象集団：SAF

項目	時点	要約統計量	ONO-5371		
			全体	慢性例	手術例
		N	16	13	3
	Day 364	<=30	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)
		>30 - 60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	7	7	0
		平均値 ± 標準偏差	1.3 ± 41.7	1.3 ± 41.7	-
		中央値	16.0	16.0	-
		最小値 ～ 最大値	-89 ～ 30	-89 ～ 30	-

ONO-5371 = メチロシン

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.6-2]

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満			65歳以上			
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
	N	9	8	1	7	5	2
全体		9 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害					1 (14.3)	1 (20.0)	
貧血					1 (14.3)	1 (20.0)	
心臓障害		2 (22.2)	2 (25.0)				
徐脈		1 (11.1)	1 (12.5)				
心不全		1 (11.1)	1 (12.5)				
胃腸障害		5 (55.6)	4 (50.0)	1 (100.0)	2 (28.6)	1 (20.0)	1 (50.0)
上腹部痛		1 (11.1)		1 (100.0)			
慢性胃炎		1 (11.1)	1 (12.5)				
齲歯		1 (11.1)	1 (12.5)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

出典〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-1〕

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満						65歳以上					
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	9		8		1		7		5		2
下痢		1 (11.1)				1 (100.0)		1 (14.3)		1 (20.0)		
悪心								1 (14.3)				1 (50.0)
肛門周囲痛		1 (11.1)		1 (12.5)								
嘔吐		2 (22.2)		2 (25.0)				1 (14.3)		1 (20.0)		
軟便		1 (11.1)		1 (12.5)								
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (11.1)		1 (12.5)				3 (42.9)		1 (20.0)		2 (100.0)
死亡								1 (14.3)		1 (20.0)		
末梢性浮腫		1 (11.1)		1 (12.5)								
疼痛								1 (14.3)				1 (50.0)
発熱								1 (14.3)				1 (50.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満			65歳以上			
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
	N	9	8	1	7	5	2
肝胆道系障害		1 (11.1)	1 (12.5)		2 (28.6)	1 (20.0)	1 (50.0)
肝機能異常					2 (28.6)	1 (20.0)	1 (50.0)
薬物性肝障害		1 (11.1)	1 (12.5)				
感染症および寄生虫症		3 (33.3)	3 (37.5)		2 (28.6)	2 (40.0)	
膀胱炎					1 (14.3)	1 (20.0)	
带状疱疹		1 (11.1)	1 (12.5)				
歯周炎					1 (14.3)	1 (20.0)	
ウイルス性上気道感染		2 (22.2)	2 (25.0)				
傷害、中毒および処置合併症		2 (22.2)	1 (12.5)	1 (100.0)	2 (28.6)	1 (20.0)	1 (50.0)
靱帯捻挫					1 (14.3)	1 (20.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満			65歳以上				
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	9	8	1	7	5	2	
創合併症		1 (11.1)		1 (100.0)	1 (14.3)		1 (50.0)	
処置後合併症					1 (14.3)		1 (50.0)	
処置後便秘		1 (11.1)		1 (100.0)				
処置による出血		1 (11.1)		1 (100.0)				
早期放射線障害		1 (11.1)	1 (12.5)					
臨床検査		5 (55.6)	4 (50.0)	1 (100.0)	3 (42.9)	2 (40.0)	1 (50.0)	
血中コレステロール増加					1 (14.3)	1 (20.0)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (11.1)	1 (12.5)					
血中ブドウ糖減少					1 (14.3)	1 (20.0)		
血圧低下		1 (11.1)	1 (12.5)		1 (14.3)		1 (50.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満						65歳以上					
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	9		8		1		7		5		2
血圧上昇								1 (14.3)				1 (50.0)
血中トリグリセリド増加								1 (14.3)	1 (20.0)			
尿中血陽性								1 (14.3)				1 (50.0)
血小板数減少		1 (11.1)		1 (12.5)								
体重増加		2 (22.2)		1 (12.5)	1 (100.0)							
白血球数減少		1 (11.1)		1 (12.5)								
尿中蛋白陽性		1 (11.1)		1 (12.5)				1 (14.3)	1 (20.0)			
代謝および栄養障害		4 (44.4)		4 (50.0)				4 (57.1)	2 (40.0)			2 (100.0)
アシドーシス								1 (14.3)				1 (50.0)
脱水								1 (14.3)	1 (20.0)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC PT		65歳未満			65歳以上						
		全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		N	9	8	1	7	5	2			
高血糖			1 (11.1)	1 (12.5)							
高尿酸血症			2 (22.2)	2 (25.0)							
低血糖						1 (14.3)			1 (50.0)		
低カリウム血症						1 (14.3)			1 (50.0)		
脂質異常症			1 (11.1)	1 (12.5)							
食欲減退						1 (14.3)	1 (20.0)				
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）			1 (11.1)	1 (12.5)							
脊椎転移			1 (11.1)	1 (12.5)							
神経系障害			9 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)			
運動緩慢						1 (14.3)	1 (20.0)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC PT		65歳未満			65歳以上						
		全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		N	9	8	1	7	5	2			
浮動性めまい			1 (11.1)	1 (12.5)		1 (14.3)	1 (20.0)				
体位性めまい						1 (14.3)			1 (50.0)		
鎮静						2 (28.6)	1 (20.0)			1 (50.0)	
傾眠			9 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)	4 (57.1)	4 (80.0)				
迷走神経障害						1 (14.3)			1 (50.0)		
動作時振戦						1 (14.3)	1 (20.0)				
表情減少						1 (14.3)	1 (20.0)				
精神障害			3 (33.3)	2 (25.0)	1 (100.0)	3 (42.9)	1 (20.0)			2 (100.0)	
不安			1 (11.1)		1 (100.0)						
譫妄						1 (14.3)				1 (50.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満			65歳以上				
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	9	8	1	7	5	2	
うつ病		1 (11.1)	1 (12.5)					
不眠症		2 (22.2)	1 (12.5)	1 (100.0)	2 (28.6)			2 (100.0)
落ち着きのなさ					1 (14.3)	1 (20.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (11.1)		1 (100.0)				
無気肺		1 (11.1)		1 (100.0)				
皮膚および皮下組織障害		2 (22.2)	1 (12.5)	1 (100.0)	1 (14.3)	1 (20.0)		
水疱		1 (11.1)		1 (100.0)				
接触皮膚炎		1 (11.1)		1 (100.0)				
皮膚乾燥		1 (11.1)	1 (12.5)					
皮膚剥脱					1 (14.3)	1 (20.0)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-16 年齢を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満			65歳以上				
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	9	8	1	7	5	2	
血管障害		1 (11.1)	1 (12.5)		3 (42.9)	1 (20.0)	2 (100.0)	
高血圧クリーゼ					2 (28.6)		2 (100.0)	
起立性低血圧		1 (11.1)	1 (12.5)		1 (14.3)	1 (20.0)		
出血					1 (14.3)		1 (50.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-1]

表 2.7.4.7-17 年齢を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満			65歳以上			
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
	N	9	8	1	7	5	2
全体		9 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害					1 (14.3)	1 (20.0)	
貧血					1 (14.3)	1 (20.0)	
心臓障害		1 (11.1)	1 (12.5)				
徐脈		1 (11.1)	1 (12.5)				
胃腸障害		3 (33.3)	2 (25.0)	1 (100.0)	1 (14.3)	1 (20.0)	
下痢		1 (11.1)		1 (100.0)			
嘔吐		1 (11.1)	1 (12.5)		1 (14.3)	1 (20.0)	
軟便		1 (11.1)	1 (12.5)				
一般・全身障害および投与部位の状態					2 (28.6)	1 (20.0)	1 (50.0)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-2]

表 2.7.4.7-17 年齢を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満			65歳以上						
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	9	8	1	7	5	2			
死亡					1 (14.3)	1 (20.0)				
発熱					1 (14.3)				1 (50.0)	
臨床検査		3 (33.3)	2 (25.0)	1 (100.0)	2 (28.6)	2 (40.0)				
血中コレステロール増加					1 (14.3)	1 (20.0)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (11.1)	1 (12.5)							
血圧低下		1 (11.1)	1 (12.5)							
血中トリグリセリド増加					1 (14.3)	1 (20.0)				
体重増加		2 (22.2)	1 (12.5)	1 (100.0)						
尿中蛋白陽性					1 (14.3)	1 (20.0)				
代謝および栄養障害					2 (28.6)	1 (20.0)			1 (50.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-17 年齢を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満						65歳以上					
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	9		8		1		7		5		2

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-17 年齢を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT	65歳未満						65歳以上					
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	9		8		1		7		5		2
表情減少								1 (14.3)		1 (20.0)		
精神障害		2 (22.2)		1 (12.5)		1 (100.0)						
不安		1 (11.1)				1 (100.0)						
うつ病		1 (11.1)		1 (12.5)								
不眠症		1 (11.1)				1 (100.0)						
血管障害		1 (11.1)		1 (12.5)				1 (14.3)				1 (50.0)
高血圧クリーゼ								1 (14.3)				1 (50.0)
起立性低血圧		1 (11.1)		1 (12.5)								

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-2]

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性			
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
	N	11	9	2	5	4	1
全体		11 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
血液およびリンパ系障害		1 (9.1)	1 (11.1)				
貧血		1 (9.1)	1 (11.1)				
心臓障害		2 (18.2)	2 (22.2)				
徐脈		1 (9.1)	1 (11.1)				
心不全		1 (9.1)	1 (11.1)				
胃腸障害		4 (36.4)	3 (33.3)	1 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	1 (100.0)
上腹部痛		1 (9.1)		1 (50.0)			
慢性胃炎					1 (20.0)	1 (25.0)	
齲歯		1 (9.1)	1 (11.1)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

出典〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-3〕

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性						
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11	9	2	5	4	1			
下痢		2 (18.2)	1 (11.1)	1 (50.0)						
悪心					1 (20.0)				1 (100.0)	
肛門周囲痛		1 (9.1)	1 (11.1)							
嘔吐		1 (9.1)	1 (11.1)		2 (40.0)	2 (50.0)				
軟便		1 (9.1)	1 (11.1)							
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (18.2)	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (40.0)	1 (25.0)			1 (100.0)	
死亡		1 (9.1)	1 (11.1)							
末梢性浮腫					1 (20.0)	1 (25.0)				
疼痛					1 (20.0)				1 (100.0)	
発熱		1 (9.1)		1 (50.0)						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性				
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11	9	2	5	4	1	
肝胆道系障害		2 (18.2)	2 (22.2)		1 (20.0)			1 (100.0)
肝機能異常		1 (9.1)	1 (11.1)		1 (20.0)			1 (100.0)
薬物性肝障害		1 (9.1)	1 (11.1)					
感染症および寄生虫症		3 (27.3)	3 (33.3)		2 (40.0)	2 (50.0)		
膀胱炎					1 (20.0)	1 (25.0)		
带状疱疹					1 (20.0)	1 (25.0)		
歯周炎		1 (9.1)	1 (11.1)					
ウイルス性上気道感染		2 (18.2)	2 (22.2)					
傷害、中毒および処置合併症		4 (36.4)	2 (22.2)	2 (100.0)				
靱帯捻挫		1 (9.1)	1 (11.1)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性				
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11	9	2	5	4	1	
創合併症		2 (18.2)		2 (100.0)				
処置後合併症		1 (9.1)		1 (50.0)				
処置後便秘		1 (9.1)		1 (50.0)				
処置による出血		1 (9.1)		1 (50.0)				
早期放射線障害		1 (9.1)	1 (11.1)					
臨床検査		6 (54.5)	4 (44.4)	2 (100.0)	2 (40.0)	2 (50.0)		
血中コレステロール増加		1 (9.1)	1 (11.1)					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加					1 (20.0)	1 (25.0)		
血中ブドウ糖減少		1 (9.1)	1 (11.1)					
血圧低下		2 (18.2)	1 (11.1)	1 (50.0)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性								
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)				
	N	11	9	2	5	4	1					
血圧上昇	1	(9.1)		1	(50.0)							
血中トリグリセリド増加	1	(9.1)	1	(11.1)								
尿中血陽性	1	(9.1)		1	(50.0)							
血小板数減少					1	(20.0)	1	(25.0)				
体重増加	2	(18.2)	1	(11.1)	1	(50.0)						
白血球数減少	1	(9.1)	1	(11.1)								
尿中蛋白陽性	1	(9.1)	1	(11.1)		1	(20.0)	1	(25.0)			
代謝および栄養障害	5	(45.5)	4	(44.4)	1	(50.0)	3	(60.0)	2	(50.0)	1	(100.0)
アシドーシス							1	(20.0)			1	(100.0)
脱水	1	(9.1)	1	(11.1)								

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性				
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11	9	2	5	4	1	
高血糖		1 (9.1)	1 (11.1)					
高尿酸血症		1 (9.1)	1 (11.1)		1 (20.0)	1 (25.0)		
低血糖		1 (9.1)		1 (50.0)				
低カリウム血症					1 (20.0)		1 (100.0)	
脂質異常症		1 (9.1)	1 (11.1)					
食欲減退					1 (20.0)	1 (25.0)		
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）					1 (20.0)	1 (25.0)		
脊椎転移					1 (20.0)	1 (25.0)		
神経系障害		11 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	
運動緩慢		1 (9.1)	1 (11.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性				
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11	9	2	5	4	1	
浮動性めまい		1 (9.1)	1 (11.1)		1 (20.0)	1 (25.0)		
体位性めまい					1 (20.0)		1 (100.0)	
鎮静		1 (9.1)		1 (50.0)	1 (20.0)	1 (25.0)		
傾眠		10 (90.9)	9 (100.0)	1 (50.0)	3 (60.0)	3 (75.0)		
迷走神経障害					1 (20.0)		1 (100.0)	
動作時振戦		1 (9.1)	1 (11.1)					
表情減少		1 (9.1)	1 (11.1)					
精神障害		4 (36.4)	2 (22.2)	2 (100.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	
不安		1 (9.1)		1 (50.0)				
譫妄		1 (9.1)		1 (50.0)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性				
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11	9	2	5	4	1	
うつ病					1 (20.0)	1 (25.0)		
不眠症	3 (27.3)		1 (11.1)	2 (100.0)	1 (20.0)			1 (100.0)
落ち着きのなさ	1 (9.1)		1 (11.1)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)			1 (50.0)				
無気肺	1 (9.1)			1 (50.0)				
皮膚および皮下組織障害	3 (27.3)		2 (22.2)	1 (50.0)				
水疱	1 (9.1)			1 (50.0)				
接触皮膚炎	1 (9.1)			1 (50.0)				
皮膚乾燥	1 (9.1)		1 (11.1)					
皮膚剥脱	1 (9.1)		1 (11.1)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-18 性別を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 11	9	2	5	4	1
血管障害	3 (27.3)	2 (22.2)	1 (50.0)	1 (20.0)		1 (100.0)
高血圧クリーゼ	1 (9.1)		1 (50.0)	1 (20.0)		1 (100.0)
起立性低血圧	2 (18.2)	2 (22.2)				
出血	1 (9.1)		1 (50.0)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-3]

表 2.7.4.7-19 性別を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性				
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11	9	2	5	4	1	
全体		11 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	
血液およびリンパ系障害		1 (9.1)	1 (11.1)					
貧血		1 (9.1)	1 (11.1)					
心臓障害		1 (9.1)	1 (11.1)					
徐脈		1 (9.1)	1 (11.1)					
胃腸障害		3 (27.3)	2 (22.2)	1 (50.0)	1 (20.0)	1 (25.0)		
下痢		1 (9.1)		1 (50.0)				
嘔吐		1 (9.1)	1 (11.1)		1 (20.0)	1 (25.0)		
軟便		1 (9.1)	1 (11.1)					
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (18.2)	1 (11.1)	1 (50.0)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-4]

表 2.7.4.7-19 性別を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性				
	全体		慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11	9	2	5	4	1	
死亡		1 (9.1)	1 (11.1)					
発熱		1 (9.1)		1 (50.0)				
臨床検査		4 (36.4)	3 (33.3)	1 (50.0)	1 (20.0)	1 (25.0)		
血中コレステロール増加		1 (9.1)	1 (11.1)					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加					1 (20.0)	1 (25.0)		
血圧低下		1 (9.1)	1 (11.1)					
血中トリグリセリド増加		1 (9.1)	1 (11.1)					
体重増加		2 (18.2)	1 (11.1)	1 (50.0)				
尿中蛋白陽性		1 (9.1)	1 (11.1)					
代謝および栄養障害					2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-19 性別を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性						女性					
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	11		9		2		5		4		1
						</						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-19 性別を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT	男性			女性		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N 11	9	2	5	4	1
表情減少	1 (9.1)	1 (11.1)				
精神障害	1 (9.1)		1 (50.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	
不安	1 (9.1)		1 (50.0)			
うつ病				1 (20.0)	1 (25.0)	
不眠症	1 (9.1)		1 (50.0)			
血管障害	2 (18.2)	1 (11.1)	1 (50.0)			
高血圧クリーゼ	1 (9.1)		1 (50.0)			
起立性低血圧	1 (9.1)	1 (11.1)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-4]

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常 eGFR (mL/min) ≥ 90			軽度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥ 60 , < 90			中等度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥ 30 , < 60		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	5	4	1	6	5	1	5	4	1
全体	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
血液およびリンパ系障害							1 (20.0)	1 (25.0)	
貧血							1 (20.0)	1 (25.0)	
心臓障害	1 (20.0)	1 (25.0)		1 (16.7)	1 (20.0)				
徐脈	1 (20.0)	1 (25.0)							
心不全				1 (16.7)	1 (20.0)				
胃腸障害	4 (80.0)	3 (75.0)	1 (100.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (100.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	
上腹部痛	1 (20.0)		1 (100.0)						
慢性胃炎				1 (16.7)	1 (20.0)				
齲歯	1 (20.0)	1 (25.0)							

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.3.7-5]

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常 eGFR (mL/min) ≥ 90			軽度腎機能障害 eGFR (mL/min) $\geq 60, < 90$			中等度腎機能障害 eGFR (mL/min) $\geq 30, < 60$		
	全体		慢性例	全体		慢性例	全体		慢性例
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
	N	5	4	1	6	5	1	5	4
下痢	1 (20.0)			1 (100.0)				1 (20.0)	1 (25.0)
悪心				1 (16.7)			1 (100.0)		
肛門周囲痛	1 (20.0)	1 (25.0)							
嘔吐	1 (20.0)	1 (25.0)		1 (16.7)	1 (20.0)		1 (20.0)	1 (25.0)	
軟便	1 (20.0)	1 (25.0)							
一般・全身障害および投与部位の状態				2 (33.3)	1 (20.0)	1 (100.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)
死亡							1 (20.0)	1 (25.0)	
末梢性浮腫				1 (16.7)	1 (20.0)				
疼痛				1 (16.7)		1 (100.0)			
発熱							1 (20.0)		1 (100.0)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常						軽度腎機能障害			中等度腎機能障害				
	eGFR (mL/min) ≥90			eGFR (mL/min) ≥60, <90			eGFR (mL/min) ≥30, < 60							
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	5	4		1		6	5	1		5	4	1	
肝胆道系障害		1 (20.0)	1 (25.0)				1 (16.7)		1 (100.0)		1 (20.0)	1 (25.0)		
肝機能異常							1 (16.7)		1 (100.0)		1 (20.0)	1 (25.0)		
薬物性肝障害		1 (20.0)	1 (25.0)											
感染症および寄生虫症		2 (40.0)	2 (50.0)				2 (33.3)	2 (40.0)			1 (20.0)	1 (25.0)		
膀胱炎											1 (20.0)	1 (25.0)		
带状疱疹							1 (16.7)	1 (20.0)						
歯周炎							1 (16.7)	1 (20.0)						
ウイルス性上気道感染		2 (40.0)	2 (50.0)											
傷害、中毒および処置合併症		2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)							2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	
靱帯捻挫											1 (20.0)	1 (25.0)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC	PT	腎機能正常			軽度腎機能障害			中等度腎機能障害								
		eGFR (mL/min) ≥90			eGFR (mL/min) ≥60, <90			eGFR (mL/min) ≥30, < 60								
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例						
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
		N	5	4		1		6	5		1		5	4		1
	創合併症		1 (20.0)			1 (100.0)							1 (20.0)			1 (100.0)
	処置後合併症												1 (20.0)			1 (100.0)
	処置後便秘		1 (20.0)			1 (100.0)										
	処置による出血		1 (20.0)			1 (100.0)										
	早期放射線障害		1 (20.0)	1 (25.0)												
	臨床検査		3 (60.0)	2 (50.0)	1 (100.0)		3 (50.0)	3 (60.0)				2 (40.0)	1 (25.0)		1 (100.0)	
	血中コレステロール増加						1 (16.7)	1 (20.0)								
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (20.0)	1 (25.0)												
	血中ブドウ糖減少						1 (16.7)	1 (20.0)								
	血圧低下		1 (20.0)	1 (25.0)								1 (20.0)			1 (100.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常 eGFR (mL/min) ≥90						軽度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥60, <90				中等度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥30, < 60								
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
	N	5		4		1		6		5		1		5		4		1	
血圧上昇														1 (20.0)				1 (100.0)	
血中トリグリセリド増加								1 (16.7)		1 (20.0)									
尿中血陽性														1 (20.0)				1 (100.0)	
血小板数減少								1 (16.7)		1 (20.0)									
体重増加		2 (40.0)		1 (25.0)		1 (100.0)													
白血球数減少								1 (16.7)		1 (20.0)									
尿中蛋白陽性								1 (16.7)		1 (20.0)				1 (20.0)		1 (25.0)			
代謝および栄養障害		2 (40.0)		2 (50.0)				3 (50.0)		2 (40.0)		1 (100.0)		3 (60.0)		2 (50.0)		1 (100.0)	
アシドーシス								1 (16.7)				1 (100.0)							
脱水														1 (20.0)		1 (25.0)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常 eGFR (mL/min) ≥ 90			軽度腎機能障害 eGFR (mL/min) $\geq 60, < 90$			中等度腎機能障害 eGFR (mL/min) $\geq 30, < 60$		
	全体		慢性例	全体		慢性例	全体		慢性例
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
	N	5	4	1	6	5	1	5	4
高血糖	1 (20.0)	1 (25.0)							
高尿酸血症				2 (33.3)	2 (40.0)				
低血糖							1 (20.0)		1 (100.0)
低カリウム血症				1 (16.7)		1 (100.0)			
脂質異常症	1 (20.0)	1 (25.0)							
食欲減退							1 (20.0)	1 (25.0)	
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）	1 (20.0)	1 (25.0)							
脊椎転移	1 (20.0)	1 (25.0)							
神経系障害	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)
運動緩慢				1 (16.7)	1 (20.0)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常						軽度腎機能障害			中等度腎機能障害				
	eGFR (mL/min) ≥90			eGFR (mL/min) ≥60, <90			eGFR (mL/min) ≥30, < 60							
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	5	4		1		6	5	1		5	4		1
浮動性めまい							1 (16.7)	1 (20.0)			1 (20.0)	1 (25.0)		
体位性めまい							1 (16.7)		1 (100.0)					
鎮静											2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	
傾眠		5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)			5 (83.3)	5 (100.0)			3 (60.0)	3 (75.0)		
迷走神経障害							1 (16.7)		1 (100.0)					
動作時振戦							1 (16.7)	1 (20.0)						
表情減少							1 (16.7)	1 (20.0)						
精神障害		2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)			2 (33.3)	1 (20.0)	1 (100.0)		2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	
不安		1 (20.0)			1 (100.0)									
譫妄											1 (20.0)			1 (100.0)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常 eGFR (mL/min) ≥90						軽度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥60, <90			中等度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥30, < 60			
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
	N	5	4		1		6	5	1		5	4	1
うつ病							1 (16.7)	1 (20.0)					
不眠症		2 (40.0)	1 (25.0)		1 (100.0)		1 (16.7)		1 (100.0)		1 (20.0)		1 (100.0)
落ち着きのなさ											1 (20.0)	1 (25.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (20.0)			1 (100.0)								
無気肺		1 (20.0)			1 (100.0)								
皮膚および皮下組織障害		2 (40.0)	1 (25.0)		1 (100.0)						1 (20.0)	1 (25.0)	
水疱		1 (20.0)			1 (100.0)								
接触皮膚炎		1 (20.0)			1 (100.0)								
皮膚乾燥		1 (20.0)	1 (25.0)										
皮膚剥脱											1 (20.0)	1 (25.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

表 2.7.4.7-20 eGFR を因子とした有害事象の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC PT		腎機能正常 eGFR (mL/min) ≥90						軽度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥60, <90			中等度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥30, < 60								
		全体		慢性例		手術例	全体		慢性例		手術例	全体		慢性例		手術例			
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
		N	5		4		1		6		5		1		5		4		1
血管障害			1 (20.0)		1 (25.0)				1 (16.7)				1 (100.0)		2 (40.0)		1 (25.0)		1 (100.0)
高血圧クリーゼ									1 (16.7)				1 (100.0)		1 (20.0)				1 (100.0)
起立性低血圧			1 (20.0)		1 (25.0)										1 (20.0)		1 (25.0)		
出血															1 (20.0)				1 (100.0)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-5]

表 2.7.4.7-21 eGFR を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析 (ONO-5371-02 試験)
解析対象集団 : SAF

SOC PT	腎機能正常			軽度腎機能障害			中等度腎機能障害					
	eGFR (mL/min) ≥90			eGFR (mL/min) ≥60, <90			eGFR (mL/min) ≥30, < 60					
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	5	4	1	6	5	1	5	4	1		
全体		5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)		
血液およびリンパ系障害								1 (20.0)	1 (25.0)			
貧血								1 (20.0)	1 (25.0)			
心臓障害		1 (20.0)	1 (25.0)									
徐脈		1 (20.0)	1 (25.0)									
胃腸障害		3 (60.0)	2 (50.0)	1 (100.0)				1 (20.0)	1 (25.0)			
下痢		1 (20.0)		1 (100.0)								
嘔吐		1 (20.0)	1 (25.0)					1 (20.0)	1 (25.0)			
軟便		1 (20.0)	1 (25.0)									

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5371-02 試験) 表 14.3.7-6]

表 2.7.4.7-21 eGFR を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析 (ONO-5371-02 試験) (続き 1)
解析対象集団: SAF

SOC PT	腎機能正常 eGFR (mL/min) ≥90						軽度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥60, <90				中等度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥30, < 60								
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
	N	5		4		1		6		5		1		5		4		1	
一般・全身障害および投与部位の状態																			
死亡														2 (40.0)		1 (25.0)		1 (100.0)	
発熱														1 (20.0)				1 (100.0)	
臨床検査																			
血中コレステロール増加		3 (60.0)		2 (50.0)		1 (100.0)		1 (16.7)		1 (20.0)				1 (20.0)		1 (25.0)			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (20.0)		1 (25.0)				1 (16.7)		1 (20.0)									
血圧低下		1 (20.0)		1 (25.0)															
血中トリグリセリド増加								1 (16.7)		1 (20.0)									
体重増加		2 (40.0)		1 (25.0)		1 (100.0)													

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期、継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-21 eGFR を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC	PT	腎機能正常						軽度腎機能障害			中等度腎機能障害								
		eGFR (mL/min) ≥90			eGFR (mL/min) ≥60, <90			eGFR (mL/min) ≥30, < 60											
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例									
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)				
		N	5		4		1		6		5		1		5		4		1
	尿中蛋白陽性														1 (20.0)		1 (25.0)		
	代謝および栄養障害								1 (16.7)		1 (100.0)		1 (20.0)		1 (25.0)				
	アシドーシス								1 (16.7)		1 (100.0)								
	低カリウム血症								1 (16.7)		1 (100.0)								
	食欲減退														1 (20.0)		1 (25.0)		
	神経系障害		5 (100.0)		4 (100.0)		1 (100.0)		6 (100.0)		5 (100.0)		1 (100.0)		5 (100.0)		4 (100.0)		1 (100.0)
	運動緩慢								1 (16.7)		1 (20.0)								
	浮動性めまい								1 (16.7)		1 (20.0)								
	体位性めまい								1 (16.7)				1 (100.0)						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-21 eGFR を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常						軽度腎機能障害			中等度腎機能障害				
	eGFR (mL/min) ≥90			eGFR (mL/min) ≥60, <90			eGFR (mL/min) ≥30, < 60							
	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例	全体		慢性例	手術例		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	5	4		1		6	5	1		5	4	1	
鎮静											2 (40.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	
傾眠		5 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)			5 (83.3)	5 (100.0)			3 (60.0)	3 (75.0)		
動作時振戦							1 (16.7)	1 (20.0)						
表情減少							1 (16.7)	1 (20.0)						
精神障害		1 (20.0)			1 (100.0)		1 (16.7)	1 (20.0)						
不安		1 (20.0)			1 (100.0)									
うつ病							1 (16.7)	1 (20.0)						
不眠症		1 (20.0)			1 (100.0)									
血管障害		1 (20.0)	1 (25.0)								1 (20.0)		1 (100.0)	

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。

副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。

表 2.7.4.7-21 eGFR を因子とした副作用の SOC・PT 別発現頻度に対するサブグループ解析（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC PT	腎機能正常 eGFR (mL/min) ≥90						軽度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥60, <90				中等度腎機能障害 eGFR (mL/min) ≥30, < 60							
	全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例		全体		慢性例		手術例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	N	5		4		1		6		5		1		5		4		1
高血圧クリーゼ														1 (20.0)				1 (100.0)
起立性低血圧		1 (20.0)		1 (25.0)														

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた。
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.7-6]

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

参考文献	添付資料 番号
1) Engelman K, Jéquier E, Udenfriend S, Sjoerdsma A. Metabolism of α -methyltyrosine in man: relationship to its potency as an inhibitor of catecholamine biosynthesis. J Clin Invest. 1968;47:568-76.	5.4-66
2) Schmidt D, Langen KJ, Herzog H, Wirths J, Holschbach M, Kiwit JCW, et al. Whole-body kinetics and dosimetry of L-3-[¹²³ I]iodo- α -methyltyrosine. European Journal of Nuclear medicine 1997;24:1162-6.	5.4-67

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

参考文献	添付資料 番号
1) 米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）	5.4-58
2) Engelman K, Horwitz D, Jéquier E, Sjoerdsma A. Biochemical and pharmacologic effects of α -methyltyrosine in man. J Clin Invest. 1968;47:577-94.	5.4-23
3) Amery A, Moerman EJ, Bossaert H, De Schaepdryver AF. α -methyl-p-tyrosine in malignant pheochromocytoma. Pharmacologia Clinica. 1969;1:174-6.	5.4-24
4) Serrano PA, Zajarias S, Torres ZM, Chaves Lara B. The excretion of adrenaline, noradrenaline and dopamine in cases of pheochromocytoma treated with alpha-methyl-para-tyrosine. Acta Endocrin Panam. 1971;2:159-70.	5.4-25
5) Jones NF, Walker G, Ruthven CR, Sandler M. α -methyl-p-tyrosine in the management of phaeochromocytoma. Lancet. 1968;23:1105-9.	5.4-26
6) Pyörälä K, Pitkänen E, Toivonen S. α -methyl-p-tyrosine in the symptomatic treatment of patients with malignant phaeochromocytoma. Ann Med Intern Fenn. 1968;57:65-73.	5.4-27
7) Robinson RG, DeQuattro V, Grushkin CM, Lieberman E. Childhood pheochromocytoma: treatment with alpha methyl tyrosine for resistant hypertension. J Pediatr. 1977;91:143-7.	5.4-28

2.7.5 参考文献

メチロシン

8) Bagnall WE, Salway JG, Jackson EW. Pheochromocytoma with myocarditis managed with α -methyl-p-tyrosine. Postgrad Med J. 1976;52:653-6.	5.4-29
9) Ishikawa Y, Shionoiri H, Yasuda G, Umemura S, Sasaki O, Kaneko Y. A case of malignant pheochromocytoma: a trial of blood pressure control with labetalol and alpha-methyl-tyrosine. Curr Ther Res. 1987;42:542-50.	5.4-35
10) 岡田 秀一, 石原 弘之, 荒井 泰道, 近藤 忠徳, 下村 洋之助, 小林 功, ほか. α -メチル-p-チロジンが著効を示した悪性褐色細胞腫の1例. ホルモンと臨床. 1988;36(Suppl):161-3.	5.4-36
11) 中神 百合子, 野村 馨, 三木 伸泰, 対馬 敏夫, 出村 博, 鎮目 和夫, ほか. 悪性褐色細胞腫に対する ^{131}I -MIBG と α -メチルチロシン併用療法. 代謝. 1989;26:81-6.	5.4-37
12) 岡田 秀一, 大島 喜八, 小内 亨, 馬原 充彦, 小林 節雄, 小林 功, ほか. α -メチル-P-チロジンおよび midaglizol (DG-5128) が奏効し長期生存を続ける悪性褐色細胞腫の1例. 日本癌治療学会誌. 1990;25:1221-5.	5.4-38
13) 須永 恭司, 谷口 智通, 林 佳代, 小糸 路子, 稲田 満夫, 小柳津 直樹, ほか. 副腎外悪性褐色細胞腫の1剖検例. 癌の臨床. 1990;36:2092-9.	5.4-39
14) Nakagami Y, Nomura K, Kusakabe K, Miko N, Tsushima T, Demura H. A case of malignant pheochromocytoma treated with ^{131}I -metaiodobenzylguanidine and alpha-methyl-p-tyrosine. Jpn J Med. 1990;29:329-33.	5.4-40
15) 山門 実, 石坂 信和, 清瀬 闊, 田中 茂. Cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine による化学療法と α -methyltyrosine の併用療法が著効を呈した悪性褐色細胞腫の1例. ホルモンと臨床. 1992;40(Suppl):164-7.	5.4-41
16) 成瀬 光栄, 成瀬 清子, 吉原 泉, 虎谷 正三, 田辺 晶代, 後藤 慎一, ほか. 化学療法と α -メチル-p-タイロシンが有効であった心外膜原発悪性褐色細胞腫の1例. ホルモンと臨床. 1993;41(Suppl):156-9.	5.4-42
17) Teno S, Tanabe A, Nomura K, Demura H. Acutely exacerbated hypertension and increased inflammatory signs due to radiation treatment for metastatic pheochromocytoma. Endocr J. 1996;43:511-6.	5.4-43
18) 森尾 比呂志, 寺野 隆. α メチルチロシン (メチロシン) 投与により, rhabdomyolysis をきたした悪性褐色細胞腫の1例. 診断と治療. 1996;84:318.	5.4-44

2.7.5 参考文献

メチロシン

19) Arai A, Naruse M, Naruse K, Tanabe A, Yoshimoto T, Iwama T, et al. Cardiac malignant pheochromocytoma with bone metastases. Intern Med. 1998;37:940-4.	5.4-45
20) Tada K, Okuda Y, Yamashita K. Three cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine combination chemotherapy and alpha-methyl-p-tyrosine to control hypercatecholaminemia. Horm Res. 1998;49:295-7.	5.4-46
21) 賀来 春紀, 津島 知靖, 横山 光彦, 赤木 隆文, 公文 裕巳, 大森 弘之. 化学療法が奏効した悪性褐色細胞腫の 1 例. 西日本泌尿器科. 1999;61:48-51.	5.4-47
22) 山門 実. α -methyl-para-tyrosine による悪性褐色細胞腫の治療. ホルモンと臨床. 2007;55:631-6.	5.4-48
23) Mori H, Nagata M, Nishijima N, Nagura K, Igarashi H, Hamazaki M, et al. Malignant pheochromocytoma in a young adult forming the structure simulating Homer Wright rosette: differentiation from neuroblastoma on repeating fluorescence in situ hybridization. Pathol Int. 2008;58:518-23.	5.4-49
24) 永田 仁夫, 高山 達也, 西島 誠聡, 麦谷 莊一, 牛山 知己, 大園 誠一郎. CVD (シクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン) 療法に α メチルチロシンを併用した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本泌尿器科学会雑誌. 2010;101:615-8.	5.4-50
25) 木村 しほり, 関 康史, 安藤 孝, 久保田 万葉, 高野 倫嘉, 渡辺 大輔, ほか. Metyrosine を麻痺性イレウス予防に使用した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2016;92(Suppl):48-50.	5.4-51
26) 山田 隆康, 堀 晶子, 丸山 太郎, 丸山 博, 片岡 邦三, 松木 駿, ほか. Catecholamine 合成阻害剤 α -Methyl-p-Tyrosine が著効した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本内分泌学会雑誌. 1982;58(Suppl):1242.	5.4-52
27) Ohshima K, Okada S, Onai T, Umahara M, Sato M. Midaglizol (DG-5128) Improves the Insulin Secretion in Pheochromocytoma. Diabetes. 1991;40:346A.	5.4-53
28) 小野沢 瑞樹, 荒木 彰弘, 山内 敦, 阿弥 良浩, 武島 仁, 赤座 英之, ほか. Demser,手術,全身化学療法により治療した悪性褐色細胞腫の 1 例. 茨城県臨床医学雑誌. 1995;31:147.	5.4-54

2.7.5 参考文献

メチロシン

29) 多田 薫子, 奥田 諭吉, 鶴島 陽子, 朝倉 由加利, 鈴木 誠司, 川上 康, ほか. 悪性褐色細胞腫に対する化学療法 (CVD 療法) および α -methyltyrosine の使用経験例. 日本内分泌学会雑誌. 1995;71:866.	5.4-55
30) 小林 千晶, 長沼 景子, 鈴木 亜希子, 浮須 潤子, 宗田 聡, 五十嵐 智雄, ほか. α -methyl-p-tyrosine (α -MPT) にて治療中の悪性褐色細胞腫の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2002;78:146.	5.4-56
31) 澁川 諭, 佐野 直樹, 村越 秀行, 川崎 剛, 松井 邦昭. 悪性褐色細胞腫における α -methyl-p-tyrosine の使用経験. 交通医学. 2005;59:52.	5.4-57
32) 余語 宏介, 飯野 和美, 山下 美保, 林 千雅, 沖 隆, 中村 浩淑. 重症腸管麻痺に Metyrosine が著効した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2007;83:759.	5.4-18
33) 成瀬 光栄, ほか. 褐色細胞腫診療指針 2012. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究班.2012.	5.4-72
34) DEMSER® Prescribing Information. issued December 2017. (DEMSER®添付文書, 2017 年 12 月発行)	5.4-22
35) 田辺 晶代, 成瀬 光栄, 立木 美香, 渡辺 大輔, 高木 佐知子, 高野 加寿恵. 褐色細胞腫における心血管系臓器障害: 61 例の解析. 日本内分泌学会雑誌. 2006;82(Suppl):53-6.	5.4-7
36) Engelman K, Sjoerdsma A. Inhibition of catecholamine biosynthesis in man. Circ Res. 1966;18 and 19 Suppl 1:104-9.	5.4-68
37) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med. 1988;109:267-73.	5.4-69
38) Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS Jr, et al. Iodine - 131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Surgery. 2003;134:956-62.	5.4-70
39) Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. Low-dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: single center experience. Am J Clin Oncol. 2010;33:79-82.	5.4-71

2.7.5 参考文献

メチロシン

40) Kuchel O, Buu NT, Edwards DJ. Alternative catecholamine pathways after tyrosine hydroxylase inhibition in malignant pheochromocytoma. J Lab Clin Med. 1990;115:449-53.	5.4-59

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

参考文献	添付資料 番号
1) 米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）	5.4-58
2) DEMSER® Prescribing Information. issued December 2017. (DEMSER®添付文書, 2017 年 12 月発行)	5.4-22
3) Engelman K, Horwitz D, Jéquier E, Sjoerdsma A. Biochemical and pharmacologic effects of α -methyltyrosine in man. J Clin Invest. 1968;47:577-94.	5.4-23
4) Pyörälä K, Pitkänen E, Toivonen S. α -methyl-p-tyrosine in the symptomatic treatment of patients with malignant phaeochromocytoma. Ann Med Intern Fenn. 1968;57:65-73.	5.4-27
5) Jones NF, Walker G, Ruthven CR, Sandler M. α -methyl-p-tyrosine in the management of phaeochromocytoma. Lancet. 1968;23:1105-9.	5.4-26
6) Bagnall WE, Salway JG, Jackson EW. Phaeochromocytoma with myocarditis managed with α -methyl-p-tyrosine. Postgrad Med J. 1976;52:653-6.	5.4-29
7) Gitlow SE, Pertsemlidis D, Bertani LM. Management of patients with pheochromocytoma. Am Heart J. 1971;82:557-67.	5.4-30
8) Amery A, Moerman EJ, Bossaert H, De Schaepdryver AF. α -methyl-p-tyrosine in malignant pheochromocytoma. Pharmacologia Clinica. 1969;1:174-6.	5.4-24
9) Serrano PA, Zajarias S, Torres ZM, Chaves Lara B. The excretion of adrenaline, noradrenaline and dopamine in cases of pheochromocytoma treated with alpha-methyl-para-tyrosine. Acta Endocrin Panam. 1971;2:159-70.	5.4-25
10) Robinson RG, DeQuattro V, Grushkin CM, Lieberman E. Childhood pheochromocytoma: treatment with alpha methyl tyrosine for resistant hypertension. J Pediatr. 1977;91:143-7.	5.4-28

2.7.5 参考文献

メチロシン

11) Charalampous KD, Brown S. A clinical trial of α -methyl-para-tyrosine in mentally ill patients. <i>Psychopharmacologia</i> . 1967;11:422-9.	5.4-31
12) Brodie HK, Murphy DL, Goodwin FK, Bunney WE Jr. Catecholamines and mania: the effect of α -methyl-para-tyrosine on manic behavior and catecholamine metabolism. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 1971;12:218-24.	5.4-32
13) Chase TN. Biochemical and pharmacologic studies of dystonia. <i>Neurology</i> . 1970;20:122-30.	5.4-33
14) Wålinder J, Carlsson A. Potentiation of neuroleptics by catecholamine inhibitors. <i>Br Med J</i> . 1973;1:551-2.	5.4-34
15) Ishikawa Y, Shionoiri H, Yasuda G, Umemura S, Sasaki O, Kaneko Y. A case of malignant pheochromocytoma: a trial of blood pressure control with labetalol and α -methyl-tyrosine. <i>Curr Ther Res</i> . 1987;42:542-50.	5.4-35
16) 岡田 秀一, 石原 弘之, 荒井 泰道, 近藤 忠徳, 下村 洋之助, 小林 功, ほか. α -メチル-p-チロジンが著効を示した悪性褐色細胞腫の 1 例. ホルモンと臨床. 1988;36(Suppl):161-3.	5.4-36
17) 中神 百合子, 野村 馨, 三木 伸泰, 対馬 敏夫, 出村 博, 鎮目 和夫, ほか. 悪性褐色細胞腫に対する ^{131}I -MIBG と α -メチルチロシン併用療法. 代謝. 1989;26:81-6.	5.4-37
18) 岡田 秀一, 大島 喜八, 小内 亨, 馬場 充彦, 小林 節雄, 小林 功, ほか. α -メチル-P-チロジンおよび midaglizol (DG-5128) が奏効し長期生存を続ける悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本癌治療学会誌. 1990;25:1221-5.	5.4-38
19) 須永 恭司, 谷口 智通, 林 佳代, 小糸 路子, 稲田 満夫, 小柳津 直樹, ほか. 副腎外悪性褐色細胞腫の 1 剖検例. 癌の臨床. 1990;36:2092-9.	5.4-39
20) Nakagami Y, Nomura K, Kusakabe K, Miko N, Tsushima T, Demura H. A case of malignant pheochromocytoma treated with ^{131}I -metaiodobenzylguanidine and α -methyl-p-tyrosine. <i>Jpn J Med</i> . 1990;29:329-33.	5.4-40
21) 成瀬 光栄, 成瀬 清子, 吉原 泉, 虎谷 正三, 田辺 晶代, 後藤 慎一, ほか. 化学療法と α -メチル-p-タイロシンが有効であった心外膜原発悪性褐色細胞腫の 1 例. ホルモンと臨床. 1993;41:156-9.	5.4-42
22) 森尾 比呂志, 寺野 隆. α メチルチロシン (メチロシン) 投与により, rhabdomyolysis をきたした悪性褐色細胞腫の 1 例. 診断と治療. 1996;84:318.	5.4-44

2.7.5 参考文献

メチロシン

23) Arai A, Naruse M, Naruse K, Tanabe A, Yoshimoto T, Iwama T, et al. Cardiac malignant pheochromocytoma with bone metastases. Intern Med. 1998;37:940-4.	5.4-45
24) 山門 実. α -methyl-para-tyrosine による悪性褐色細胞腫の治療. ホルモンと臨床. 2007;55:631-6.	5.4-48
25) 永田 仁夫, 高山 達也, 西島 誠聡, 麦谷 莊一, 牛山 知己, 大園 誠一郎. CVD (シクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン) 療法に α メチルチロシンを併用した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本泌尿器科学会雑誌. 2010;101:615-8.	5.4-50
26) 木村 しほり, 関 康史, 安藤 孝, 久保田 万葉, 高野 倫嘉, 渡辺 大輔, ほか. Metyrosine を麻痺性イレウス予防に使用した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2016;92(Suppl):48-50.	5.4-51
27) 澁川 諭, 佐野 直樹, 村越 秀行, 川崎 剛, 松井 邦昭. 悪性褐色細胞腫における α -methyl-p-tyrosine の使用経験. 交通医学. 2005;59:52.	5.4-57
28) 余語 宏介, 飯野 和美, 山下 美保, 林 千雅, 沖 隆, 中村 浩淑. 重症腸管麻痺に Metyrosine が著効した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2007;83:759.	5.4-18
29) Devoe LD, O'Dell BE, Castillo RA, Hadi HA, Searle N. Metastatic pheochromocytoma in pregnancy and fetal biophysical assessment after maternal administration of alpha-adrenergic, beta-adrenergic, and dopamine antagonists. Obstet Gynecol. 1986;68(3 Suppl):15S-18S.	5.4-60
30) Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006;35:1-20.	5.4-61
31) Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. Management of catecholamine-secreting tumors in pregnancy: a review. Endocr Pract. 2016;22:357-70.	5.4-62
32) 薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領について (厚生省薬務局麻薬課長, 審査課長通知 薬麻第 113 号, 昭和 50 年 3 月 14 日)	5.4-63
33) Isbell H, Chruściel TL. Dependence liability of "non-narcotic" drugs. Bull World Health Organ. 1970;43(Suppl):5-104.	5.4-64

2.7.5 参考文献
メチロシン

2.7.6 個々の試験のまとめの参考文献

参考文献	添付資料 番号
1) DEMSER® Prescribing Information. issued December 2017. (DEMSER®添付文書, 2017 年 12 月発行)	5.4-22