インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法 3
2.7.1.1.2.1 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法によるヒト血漿中グアンファシン濃度測定法 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

健康成人対象の薬物動態試験 (A3112) 及び成人注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 患者を対象として有効性及び安全性を評価した第 3 相臨床試験 (A3132 及び A3133) では，3 mg 錠 (申請製剤) 並びに 2 mg 錠及び 4 mg 錠を使用した．

3 mg 錠と 4 mg 錠は，全ての成分の組成比が同一である含量違いの製剤である．また，小児期における ADHD を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請時に，日本人健康成人における薬物動態試験 (A3111) において，1 mg 錠，2 mg 錠，3 mg 錠及び 4 mg 錠を反復経口投与したときのグアンファシンの薬物動態が線形であることを確認している [1.13.1-2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.3.3.2 項参照].

2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法

2.7.1.1.2.1 高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法によるヒト血漿中グアンファシン濃度測定法

本法では，ヒト血漿試料を液-液抽出により前処理し，LC/MS/MS 法でグアンファシンの定量を行った．LC/MS/MS 測定用の内標準物質として，安定同位体標識化合物を使用した．欧米人の血漿を用いたバリデーション試験におけるグアンファシン濃度測定法の分析単位内・分析単位間の精度及び真度の結果を表 2.7.1.1-1，日本人の血漿を用いたバリデーション試験におけるグアンファシン濃度測定法の分析単位内の精度及び真度の結果を表 2.7.1.1-2 に示した．日本人血漿については，欧米人血漿と同じ分析法を使用していることから，分析単位内でのみ評価した．

欧米人血漿を用いた血漿中グアンファシン濃度測定法の分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，定量下限濃度でそれぞれ 20%以下及び 100 ± 20%以内，その他の濃度でそれぞれ 15%以下及び 100 ± 15%以内であることを確認した (表 2.7.1.1-1)．日本人血漿を用いた血漿中グアンファシン濃度測定法の分析単位内の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び 100 ± 15%以内であることを確認した (表 2.7.1.1-2).

表 2.7.1.1-1　LC/MS/MS 法による欧米人血漿中グアンファシン濃度測定法の評価結果

添加濃度 (ng/mL)	精度 (%)		真度 (%)	
	実験内 [a]	実験間 [b]	実験内 [a]	実験間 [b]
0.05	3.3 to 8.4	6.7	105.2 to 115.2	111.2
0.15	1.9 to 3.2	2.8	97.3 to 99.3	98.0
7.5	1.5 to 2.3	1.7	102.0 to 102.1	102.0
20	1.3 to 1.5	1.5	101.5 to 99.5	101.0
25	1.3 to 1.7	1.4	102.0	102.0
200 [c]	2.0	---	107.0	---

[a]　添加濃度 0.05, 0.15, 7.5, 20, 25 ng/mL について 1 濃度レベルにつき n = 6, 測定バッチ 3 回
添加濃度 200 ng/mL について n = 6, 測定バッチ 1 回
[b]　添加濃度 0.05, 0.15, 7.5, 20, 25 ng/mL について 1 濃度レベルにつき n = 18
添加濃度 200 ng/mL について n = 6
[c]　サンプルを 10 倍希釈して測定

[出典：1.13.1-添付資料 5.3.1.4-03，Table 5]

表 2.7.1.1-2　LC/MS/MS 法による日本人血漿中グアンファシン濃度測定法の評価結果

添加濃度 (ng/mL)	実験内精度 [a] (%)	実験内真度 [a] (%)
0.15	2.4	100.0
7.5	0.9	100.5
20	1.3	97.5

[a]　1 濃度レベルにつき n = 6, 測定バッチ 1 回

[出典：1.13.1-添付資料 5.3.1.4-04，Table 5]

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 臨床薬理試験 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験 4
2.7.2.2.1.1 日本人健康成人を対象とした S-877503 の第 1 相反復投与試験 (A3112) 4
2.7.2.2.2 患者集団における薬物動態 7
2.7.2.2.3 特殊集団における薬物動態 7
2.7.2.2.4 薬物相互作用試験 7
2.7.2.2.5 薬力学を検討した試験 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.2.3.1 健康成人における血漿中薬物動態 8
2.7.2.3.2 薬物相互作用 10
2.7.2.3.2.1 グアンファシンが他剤の薬物動態に及ぼす影響 10
2.7.2.4 特別な試験 10
2.7.2.5 付録 11

表

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧 4
表 2.7.2.2-1 反復投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータ 6
表 2.7.2.2-2 グアンファシンの薬物動態パラメータの用量比例性 (パワーモデル) 6
表 2.7.2.2-3 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量依存性 (ANOVA) 7
表 2.7.2.3-1 反復投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータ 8
表 2.7.2.3-2 グアンファシンの薬物動態パラメータの用量比例性 (パワーモデル) 9
表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 11

図

図 2.7.2.2-1 試験期間を通じての平均血漿中グアンファシン濃度推移 5
図 2.7.2.2-2 反復投与後 (5 日間) の平均血漿中グアンファシン濃度推移 5
図 2.7.2.3-1 健康成人の反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係 9

略号及び用語定義一覧表

略号/用語	英語	日本語
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ (24 hours)	投与時から投与間隔時間 τ (24 時間) までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CL/F/kg	apparent total clearance per kilogram of body weight	体重補正したみかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
MATE	multidrug and toxin extrusion	
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PK	pharmacokinetic (s)	薬物動態
S-877503	S-877503	グアンファシン塩酸塩徐放性製剤の治験薬コード
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 臨床薬理試験

資料概要に記載した国内実施の臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す.

日本人健康成人を対象とした薬物動態試験 (A3112) (2～8 mg を 1 日 1 回 5 日間ずつ漸増投与) において, 健康成人でのグアンファシン塩酸塩徐放錠 (以下, 本剤) 投与後のグアンファシンの薬物動態を検討した.

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧

検討内容	添付資料番号 (試験番号)	試験名	投与量 (mg) [使用製剤]	投与方法	対象被験者	資料分類
健康成人における薬物動態	5.3.3.1-01 (A3112)	日本人健康成人を対象とした S-877503 の第 1 相反復投与試験	プラセボ, 2, 4, 6, 7, 8 mg/日 [2 mg: 2 mg 錠, 4 mg: 4 mg 錠, 6 mg: 2 mg 錠及び 4 mg 錠, 7 mg: 3 mg 錠及び 4 mg 錠, 8 mg: 4 mg 錠 2 錠]	反復 (25 日間,各用量 5 日間漸増)	日本人健康成人	評価

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験

2.7.2.2.1.1 日本人健康成人を対象とした S-877503 の第 1 相反復投与試験 (A3112)

[添付資料 5.3.3.1-01]

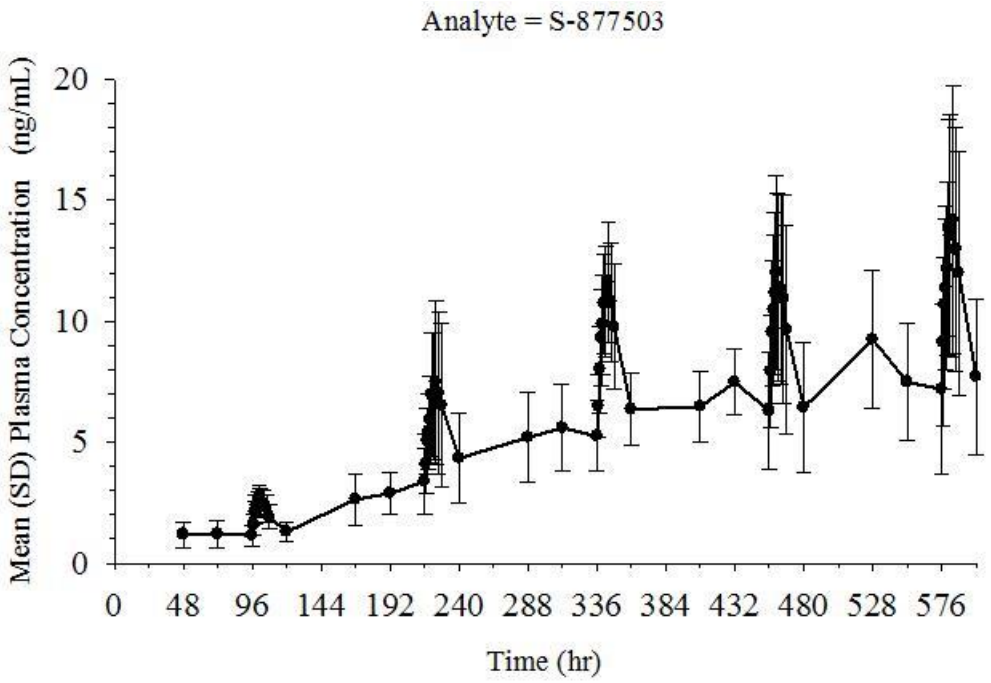
健康成人男性 12 例 (本剤 9 例, プラセボ 3 例) を対象に, 本剤反復投与での安全性, 忍容性及び薬物動態について検討した.

本剤 2, 4, 6, 7 及び 8 mg/日を空腹時に各 5 日間漸増反復投与し, 各用量の投与開始 3 及び 4 日目の投与前の血漿中グアンファシン濃度及び各用量の最終日 (Day 5, Day 10, Day 15, Day 20 及び Day 25) のグアンファシンの薬物動態を評価した. その後, 漸減期に移行し, 3 日ごとに 7, 6, 4 及び 2 mg/日に減量し, 投与開始 37 日目 (Day 37) に 2 mg で投与を終了した. 11 例が漸減期を経て治験を完了し, 1 例 (実薬群) は投与期 (Day 5 投与前の採血後) に治験を中止した.

本剤 2, 4, 6, 7, 8 mg を各 5 日間反復投与した時の平均血漿中グアンファシン濃度推移を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に, モデルに依存しない方法により算出したグアンファシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す. グアンファシンの最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) の中央値は 5～8 時間であり, 用量と T_{max} との間に明らかな相関は認められなかった. 血漿中グアンファシン濃度のトラフ値の推移から, 反復投与開始後 5 日以内に定常状態に達すると考えられた. 平均血漿中グアンファシン濃度は, 2～8 mg の範囲で用量の増加に伴い増大した. 個々の被験者では, 4～8 mg で用量に依存した血漿中グアンファシン濃度の増大がみられない被験者も存在した. これは, グアンファシンの薬物動態のバラツキ [4～8 mg 投与時の最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) の変動係数は 20.9%～42.8%, 投与時から投与間隔時間 τ (24 時間) までの血漿中

濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) の変動係数は 21.5%～41.7% に対し，各用量間の用量比が低かったため (1.14～2.0 倍) と考えられる．

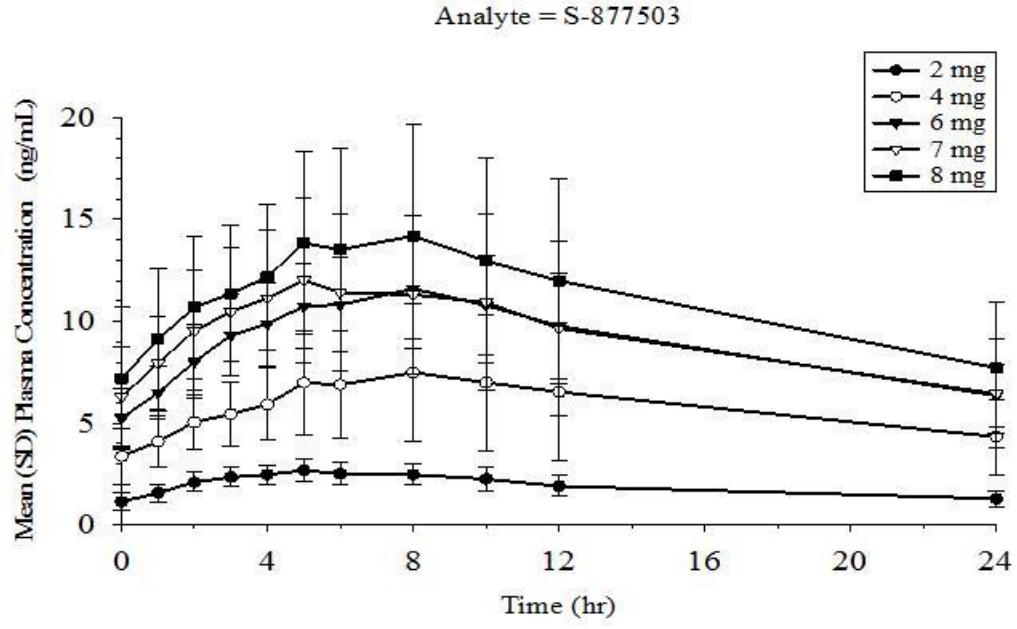
図 2.7.2.2-1　試験期間を通じての平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値 (標準偏差)．N=8.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　16.1.9.3 Study Report (PK), Figure 6]

図 2.7.2.2-2　反復投与後 (5 日間) の平均血漿中グアンファシン濃度推移



算術平均値 (標準偏差)．N=8.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　Figure 11.4-1]

表 2.7.2.2-1 反復投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	2	4	6	7	8
N	8	8	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	2.70 (0.552) [1.67, 3.35]	7.71 (3.30) [3.32, 11.9]	11.7 (2.44) [6.12, 14.0]	12.2 (4.13) [7.23, 19.7]	14.6 (5.25) [6.46, 22.0]
T_{max} (hr)	5.00 (5.00, 8.00)	6.50 (5.00, 12.00)	8.00 (5.00, 8.00)	5.00 (5.00, 8.00)	6.50 (5.00, 8.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	46.08 (10.47) [30.78, 58.15]	139.4 (58.16) [59.59, 213.2]	213.0 (45.79) [116.9, 265.3]	220.6 (83.44) [125.9, 366.0]	263.4 (98.31) [114.5, 402.5]
CL/F (L/hr)	45.6 (11.4) [34.4, 65.0]	34.3 (16.5) [18.8, 67.1]	29.8 (9.15) [22.6, 51.3]	35.6 (12.1) [19.1, 55.6]	35.4 (16.5) [19.9, 69.9]
CL/F/kg (L/hr/kg)	0.763 (0.177) [0.590, 1.04]	0.571 (0.261) [0.315, 1.07]	0.498 (0.140) [0.388, 0.821]	0.595 (0.200) [0.329, 0.933]	0.591 (0.272) [0.342, 1.17]

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差) [最小値，最大値]．T_{max} は中央値 (最小値，最大値).
CL/F：みかけの全身クリアランス.
CL/F/kg：体重補正したみかけの全身クリアランス.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01，16.1.9.3 Study Report (PK), Table 2]

C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性について，パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果を表 2.7.2.2-2 に示す. 2～8 mg の用量範囲での C_{max} の傾きの推定値 (95%信頼区間) は 1.18 (1.02，1.35) であり，$AUC_{0-\tau}$ については 1.22 (1.05，1.40) であった．これらの傾きは 1 に近いものの 1 より大きく，95%信頼区間の下限がそれぞれ 1 を超えたことから，グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，2～8 mg の用量範囲で用量比よりもやや増大することが示唆された.

分散分析 (ANOVA) による用量間での C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を比較した結果を表 2.7.2.2-3 に示す. 各用量間の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，4～8 mg の用量範囲では用量比を含んだが，2 mg とその他の用量間では用量比を含まなかったことから，グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，4～8 mg の用量範囲では用量に比例して増大するが，2 mg とその他の用量間では，統計的には用量比以上に増大する傾向が示唆された.

以上のことから，2 mg とその他 (4～8 mg) の用量間でグアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ が統計的には用量比以上に増大する傾向が示唆されたものの，2～8 mg の用量範囲での回帰分析における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の傾きの推定値は 1 に近い値であり，グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 2～8 mg の範囲で用量にほぼ比例して増大すると考えられる.

表 2.7.2.2-2 グアンファシンの薬物動態パラメータの用量比例性 (パワーモデル)

用量	パラメータ	切片	傾き	傾きの 95%信頼区間	
				下限	上限
2～8 mg	C_{max} (ng/mL)	0.214	1.18	1.02	1.35
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3.03	1.22	1.05	1.40

N=8.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 11.4-2]

表 2.7.2.2-3 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量依存性 (ANOVA)

(a) C_{max} (ng/mL)

用量 (mg) (A)	用量 (mg) (B)	用量比 (B/A)	パラメータの幾何平均の比 (B/A)	比の 90%信頼区間 下限	比の 90%信頼区間 上限
2	4	2	2.6694	2.1624	3.2953
2	6	3	4.3146	3.4951	5.3262
2	7	3.5	4.3871	3.5539	5.4158
2	8	4	5.1547	4.1757	6.3633
4	6	1.5	1.6163	1.3093	1.9953
4	7	1.75	1.6435	1.3313	2.0288
4	8	2	1.9310	1.5643	2.3838
6	7	1.17	1.0168	0.8237	1.2552
6	8	1.33	1.1947	0.9678	1.4748
7	8	1.14	1.1750	0.9518	1.4504

N=8.

(b) $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)

用量 (mg) (A)	用量 (mg) (B)	用量比 (B/A)	パラメータの幾何平均の比 (B/A)	比の 90%信頼区間 下限	比の 90%信頼区間 上限
2	4	2	2.8464	2.2719	3.5664
2	6	3	4.6175	3.6854	5.7853
2	7	3.5	4.6225	3.6894	5.7916
2	8	4	5.4557	4.3544	6.8355
4	6	1.5	1.6222	1.2947	2.0325
4	7	1.75	1.6240	1.2961	2.0347
4	8	2	1.9167	1.5298	2.4014
6	7	1.17	1.0011	0.7990	1.2543
6	8	1.33	1.1815	0.9430	1.4804
7	8	1.14	1.1802	0.9420	1.4788

N=8.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 11.4-3]

2.7.2.2.2 患者集団における薬物動態

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.7.2.2.3 項参照].

2.7.2.2.3 特殊集団における薬物動態

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.7.2.2.4 項参照].

2.7.2.2.4 薬物相互作用試験

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.7.2.2.5 項参照].

2.7.2.2.5 薬力学を検討した試験

本項に関して追加で実施した試験はない [1.13.1-2.7.2.2.6 項参照].

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 健康成人における血漿中薬物動態

健康成人男性に，本剤 1～4 mg/日 (A3111*) あるいは 2～8 mg/日 (A3112) (2.7.2.2.1.1 項参照) を各 5 日間漸増反復投与 (空腹時) した時のモデルに依存しない方法により算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す．本剤 1～8 mg 反復投与時，血漿中グアンファシン濃度は，反復投与開始後 5 日以内に定常状態に達し，T_{max} の中央値は 5～8 時間であった．

* 当該試験については小児期における注意欠陥／多動性障害 (ADHD) を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載した [1.13.1-2.7.2.2.2.1 項参照].

表 2.7.2.3-1 反復投与時のグアンファシンの薬物動態パラメータ

試験番号	投与量 (mg)	被験者数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)
A3111	1	11	1.66 (0.355)	5.00 (4.00, 10.00)	27.61 (5.802)	38.1 (10.1)
	2	11	3.05 (0.948)	5.00 (4.00, 8.00)	52.11 (18.25)	42.8 (14.7)
	3	11	5.60 (2.13)	5.00 (4.00, 10.00)	94.24 (36.61)	38.0 (18.3)
	4	11	7.06 (2.98)	5.00 (3.00, 8.00)	114.7 (50.45)	41.1 (17.2)
A3112	2	8	2.70 (0.552)	5.00 (5.00, 8.00)	46.08 (10.47)	45.6 (11.4)
	4	8	7.71 (3.30)	6.50 (5.00, 12.00)	139.4 (58.16)	34.3 (16.5)
	6	8	11.7 (2.44)	8.00 (5.00, 8.00)	213.0 (45.79)	29.8 (9.15)
	7	8	12.2 (4.13)	5.00 (5.00, 8.00)	220.6 (83.44)	35.6 (12.1)
	8	8	14.6 (5.25)	6.50 (5.00, 8.00)	263.4 (98.31)	35.4 (16.5)

T_{max} 以外は算術平均値 (標準偏差)．T_{max} は中央値 (最小値, 最大値).

[出典：1.13.1-2.7.2.2.2.1 項 表 2.7.2.2-3，添付資料 5.3.3.1-01 16.1.9.3 Study Report (PK) Table 2]

本剤を健康成人男性に反復投与した時のグアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性について，A3111 試験及び A3112 試験結果を併合して検討した．パワーファンクションを用いた回帰分析により検討した結果を表 2.7.2.3-2 に，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量との関係を図 2.7.2.3-1 に示す. 1～8 mg の用量範囲での C_{max} の傾きの推定値 (95%信頼区間) は 1.09 (0.987, 1.19) であり，$AUC_{0-\tau}$ については 1.10 (0.998, 1.20) であった．傾きの 95%信頼区間が 1 を含んだことから，グアンファシンの C_{max} 及び AUC は 1～8 mg の範囲において用量に比例して増大することが示された.

表 2.7.2.3-2 グアンファシンの薬物動態パラメータの用量比例性 (パワーモデル)

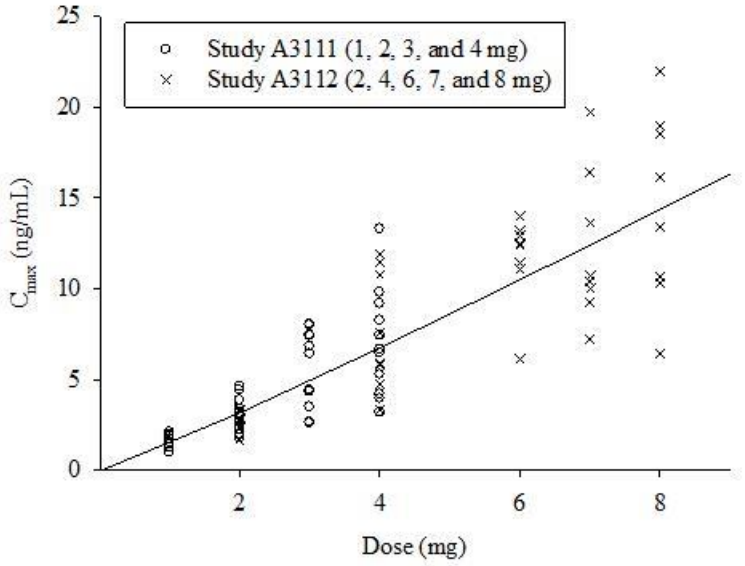
用量	パラメータ	切片	傾き	傾きの 95%信頼区間	
				下限	上限
1 - 8 mg	C_{max} (ng/mL)	0.398	1.09	0.987	1.19
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3.22	1.10	0.998	1.20

StudyA3111 (1, 2, 3, and 4 mg) : N = 11.
StudyA3112 (2, 4, 6, 7, and 8 mg) : N = 8.

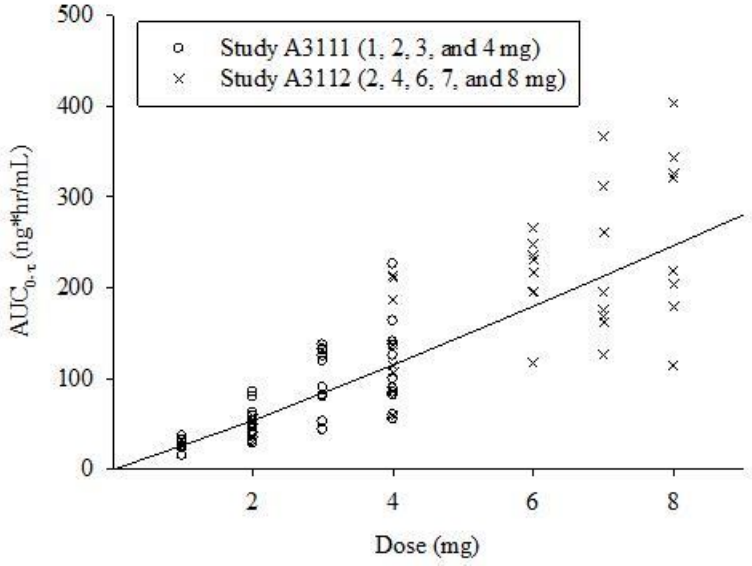
[出典：1.13.1-5.3.3.1-01_Study Report (PK), 添付資料 5.3.3.1-01_Study Report (PK)]

図 2.7.2.3-1 健康成人の反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係

(a) C_{max} (ng/mL)



(b) $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)



[出典：1.13.1-5.3.3.1-01_Study Report (PK), 添付資料 5.3.3.1-01_Study Report (PK)]

2.7.2.3.2 薬物相互作用

2.7.2.3.2.1 グアンファシンが他剤の薬物動態に及ぼす影響

「小児期における ADHD」を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請時に，代謝酵素及びトランスポーターの阻害及び誘導評価結果から，小児の曝露量に基づく薬物相互作用の可能性を考察した [1.13.1-2.6.4.9 項参照]．今回，成人適応の取得を目的とした本申請にあたり，成人の曝露量に基づく薬物相互作用の可能性を考察した．

In vitro 試験において，グアンファシンは，臨床治療域の血漿中濃度 [成人における臨床最大投与量 (6 mg/日) でのC_{max}の最大値: 14.0 ng/mL (0.0569 µmol/L) [2.7.2.2.1.1 項参照]] において，主要なヒトチトクローム P450 酵素に対する阻害作用及び誘導作用を示さなかった．また，グアンファシン及びその代謝物である 3-ヒドロキシグアンファシンは，*in vitro* 試験で主要なウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素に対する阻害作用を示さなかった．したがって，成人の臨床使用において，本剤がこれらの代謝酵素の基質となる併用薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．また，グアンファシンは，P-糖タンパク質，breast cancer resistance protein，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，有機アニオントランスポーター (OAT) 1，OAT3，有機カチオントランスポーター (OCT) 1，OCT2，multidrug and toxin extrusion (MATE) 2-K，bile salt export pump 及び multidrug resistance-associated protein 2 の阻害剤とはならず，成人の臨床使用において，本剤が各種トランスポーターの基質となる併用薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられる．一方，グアンファシンは MATE 1 の阻害剤となる可能性が示唆された [2.6.4.9 項参照]．

2.7.2.4 特別な試験

実施していない．

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約

試験/実施計画書番号 (国)	製品 ID/ロット番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与量 (mg)	グアンファシンの薬物動態パラメータ 算術平均値 (標準偏差) [a]				試験報告書添付場所
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	
A3112 (日本)	2 mg 錠 [redacted] 3 mg 錠 [redacted] 4 mg 錠 [redacted]	安全性，忍容性，薬物動態	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，反復投与試験	12 (12/0) /8	日本人健康成人 (28.4 歳，24-33 歳)	2	2.70 (0.552)	5.00 (5.00, 8.00)	46.08 (10.47)	45.6 (11.4)	5.3.3.1-01
						4	7.71 (3.30)	6.50 (5.00, 12.00)	139.4 (58.16)	34.3 (16.5)	
						6	11.7 (2.44)	8.00 (5.00, 8.00)	213.0 (45.79)	29.8 (9.15)	
						7	12.2 (4.13)	5.00 (5.00, 8.00)	220.6 (83.44)	35.6 (12.1)	
						8	14.6 (5.25)	6.50 (5.00, 8.00)	263.4 (98.31)	35.4 (16.5)	

[a] T_{max} は中央値 (最小値，最大値).

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 7
2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 8
2.7.3.1.2 試験デザイン 8
2.7.3.1.2.1 プラセボ対照試験 (A3132) 8
2.7.3.1.2.2 継続長期試験 (A3133) 9
2.7.3.1.3 対象集団 10
2.7.3.1.3.1 選択基準 10
2.7.3.1.3.2 除外基準 10
2.7.3.1.4 評価項目 11
2.7.3.1.5 統計手法 11
2.7.3.1.5.1 解析対象集団 11
2.7.3.1.5.2 統計解析手法 11
2.7.3.1.5.3 検定の有意水準 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 プラセボ対照試験 (A3132) 13
2.7.3.2.2 継続長期試験 (A3133) 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1 試験対象集団 14
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 14
2.7.3.3.1.2 有効性評価対象集団 16
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性 16
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 20
2.7.3.3.2.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア 20
2.7.3.3.2.1.1 プラセボ対照試験 (A3132) 20
2.7.3.3.2.1.2 継続長期試験 (A3133) 23
2.7.3.3.2.2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア 25
2.7.3.3.2.2.1 プラセボ対照試験 (A3132) 25
2.7.3.3.2.2.2 継続長期試験 (A3133) 26
2.7.3.3.2.3 CAARS 日本語版サブスケールスコア 27
2.7.3.3.2.3.1 プラセボ対照試験 (A3132) 27
2.7.3.3.2.3.2 継続長期試験 (A3133) 28
2.7.3.3.2.4 CGI-I 改善率 32
2.7.3.3.2.4.1 プラセボ対照試験 (A3132) 32
2.7.3.3.2.4.2 継続長期試験 (A3133) 33

2.7.3.3.2.5 CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 34
2.7.3.3.2.5.1 プラセボ対照試験 (A3132) 34
2.7.3.3.2.5.2 継続長期試験 (A3133) 36
2.7.3.3.2.6 PGI-I 改善率 38
2.7.3.3.2.6.1 プラセボ対照試験 (A3132) 38
2.7.3.3.2.6.2 継続長期試験 (A3133) 39
2.7.3.3.2.7 AAQoL 40
2.7.3.3.2.7.1 プラセボ対照試験 (A3132) 40
2.7.3.3.2.7.2 継続長期試験 (A3133) 41
2.7.3.3.2.8 EQ-5D-5L 44
2.7.3.3.2.8.1 プラセボ対照試験 (A3132) 44
2.7.3.3.2.8.2 継続長期試験 (A3133) 45
2.7.3.3.2.9 WPAI:GH 46
2.7.3.3.2.9.1 プラセボ対照試験 (A3132) 46
2.7.3.3.2.9.2 継続長期試験 (A3133) 49
2.7.3.3.2.10 BRIEF-A 53
2.7.3.3.2.10.1 プラセボ対照試験 (A3132) 53
2.7.3.3.2.10.2 継続長期試験 (A3133) 55
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 72
2.7.3.3.3.1 性別 72
2.7.3.3.3.2 服薬時間帯 (午前/午後) 別 74
2.7.3.3.3.3 ADHD サブタイプ別 74
2.7.3.3.3.4 前治療の有無別 75
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 76
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 77
2.7.3.6 付録 79
2.7.3.6.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 [プラセボ対照試験] 79
2.7.3.6.2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量 [継続長期試験] 80
2.7.3.6.3 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 不注意サブスケールスコアの推移及びベースラインからの変化量 [継続長期試験] 82
2.7.3.6.4 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 多動性-衝動性サブスケールスコアの推移及びベースラインからの変化量 [継続長期試験] 84
2.7.3.6.5 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 [プラセボ対照試験，継続長期試験] 86

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.3.3-1 治験完了例・中止例の内訳 (全割付け被験者) [プラセボ対照試験] 15
表 2.7.3.3-2 治験完了例・中止例の内訳 (全登録被験者) [継続長期試験] 15
表 2.7.3.3-3 有効性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳 (全割付け被験者) [プラセボ対照試験] 16
表 2.7.3.3-4 有効性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳 (全登録被験者) [継続長期試験] 16
表 2.7.3.3-5 被験者の背景因子 (FAS) [プラセボ対照試験] 17
表 2.7.3.3-6 被験者の背景因子 (FAS) [継続長期試験] 19
表 2.7.3.3-7 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量及び効果サイズ (MMRM) (FAS) [プラセボ対照試験] 20
表 2.7.3.3-8 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの改善例数及び改善率 (FAS) [プラセボ対照試験] 22
表 2.7.3.3-9 体重換算用量区分別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS のうち用量固定期に移行した被験者集団) [プラセボ対照試験] 23
表 2.7.3.3-10 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 23
表 2.7.3.3-11 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版不注意及び多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 26
表 2.7.3.3-12 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版不注意及び多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 27
表 2.7.3.3-13 CAARS 日本語版サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 28
表 2.7.3.3-14 CAARS 日本語版サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 29
表 2.7.3.3-15 CGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) [プラセボ対照試験] 33
表 2.7.3.3-16 CGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) [継続長期試験] 33
表 2.7.3.3-17 CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 (FAS) [プラセボ対照試験] 35
表 2.7.3.3-18 CGI-S のベースライン，最終評価時 (Week 10) 及び最終観測時点でのカテゴリー別要約統計量 (FAS) [プラセボ対照試験] 35
表 2.7.3.3-19 CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 (FAS)

[継続長期試験] 36
表 2.7.3.3-20 CGI-S のベースラインと最終観測時点のシフト表 (FAS) [継続長期試験] 37
表 2.7.3.3-21 PGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) [プラセボ対照試験] 38
表 2.7.3.3-22 PGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) [継続長期試験] 39
表 2.7.3.3-23 AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 40
表 2.7.3.3-24 AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 41
表 2.7.3.3-25 EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 44
表 2.7.3.3-26 EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 45
表 2.7.3.3-27 WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 47
表 2.7.3.3-28 Worker 移行率及び non-worker 移行率 (FAS) [プラセボ対照試験] 47
表 2.7.3.3-29 WPAI:GH スコアの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS) 48
表 2.7.3.3-30 WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 49
表 2.7.3.3-31 BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 53
表 2.7.3.3-32 BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 54
表 2.7.3.3-33 BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 56
表 2.7.3.3-34 BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 64
表 2.7.3.3-35 性別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 73
表 2.7.3.3-36 性別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点のベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 73
表 2.7.3.3-37 服薬時間帯 (午前，午後) 別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 74
表 2.7.3.3-38 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 75
表 2.7.3.3-39 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験] 75
表 2.7.3.3-40 前治療の有無別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験] 76
表 2.7.3.3-41 前治療の有無別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終

評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験 新規患者]..... 76
表 2.7.3.6-1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) [プラセボ対照試験]..... 79
表 2.7.3.6-2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]..... 80
表 2.7.3.6-3 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]..... 82
表 2.7.3.6-4 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 多動性-衝動性サブスケールスコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]..... 84
表 2.7.3.6-5 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験，継続長期試験]..... 86

図

図 2.7.3.1-1 試験デザインの概略 (プラセボ対照試験)..... 9
図 2.7.3.1-2 試験デザインの概略 (継続長期試験)..... 9
図 2.7.3.3-1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (MMRM) (FAS) [プラセボ対照試験]..... 21
図 2.7.3.3-2 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (FAS) [継続長期試験]..... 25
図 2.7.3.5-1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (±標準偏差) の推移 (FAS) [プラセボ対照試験と継続長期試験とを連続して図示]..... 78

略号及び用語定義一覧表

略号/用語	英語	日本語
AAQoL	adult ADHD quality of life questionnaire™	成人期 ADHD における生活の質の評価指標
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
ADHD-RS	attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale	注意欠陥／多動性障害評価尺度
BRIEF-A	behavior rating inventory of executive function-adult version ™	実行機能行動評価尺度－成人版
CAADID	Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV™	コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害診断面接
CAARS	Conners' Adult ADHD Rating Scale	(ADHD 症状の評価指標)
CGI-I	clinical global impression of improvement	臨床全般改善度
CGI-S	clinical global impression of severity	臨床全般重症度
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
DSM-IV	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension-5 Level	(疾患非特異的な生活の質の指標)
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GEC	global executive composite	(BRIEF-A の全サブスケールスコアの合計)
HAM-A	Hamilton anxiety rating scale	ハミルトン不安評価尺度
HAM-D	Hamilton depression rating scale	ハミルトンうつ病評価尺度
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測補完
MMRM	mixed-effects model repeated measures	反復測定値に対する混合効果モデル
PGI-I	patient global impression of improvement	患者による改善に関する包括印象度
QTcF	QT corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔
VAS	visual analog scale	視覚的アナログスケール
WPAI:GH	work productivity and activity impairment questionnaire: general health	(健康上の問題が仕事及び日常の諸活動に及ぼす影響についての指標)

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

成人の注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 患者に対する本剤の有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す.

日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験 (以降，プラセボ対照試験) (A3132) 及び日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験 (以降，継続長期試験) (A3133) を有効性の評価資料とし，日本人成人 ADHD 患者における本剤の有効性を評価した.

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 [添付資料番号] 試験の略称	開発相	試験デザイン	治験薬，用量	被験者数	対象年齢(歳)	投与期間
A3132 [5.3.5.1-01] 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	本剤 2, 3, 4, 5, 6 mg/日 (維持用量：4, 5, 6 mg/日) プラセボ	本剤：101 例 プラセボ：100 例	≥18	12 週
A3133 [5.3.5.2-01, 5.3.5.2-02] 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験	3	非盲検 用量調節	本剤 2, 3, 4, 5, 6 mg/日 (維持用量：4, 5, 6 mg/日)	191 例	≥18	52 週

いずれも評価資料.

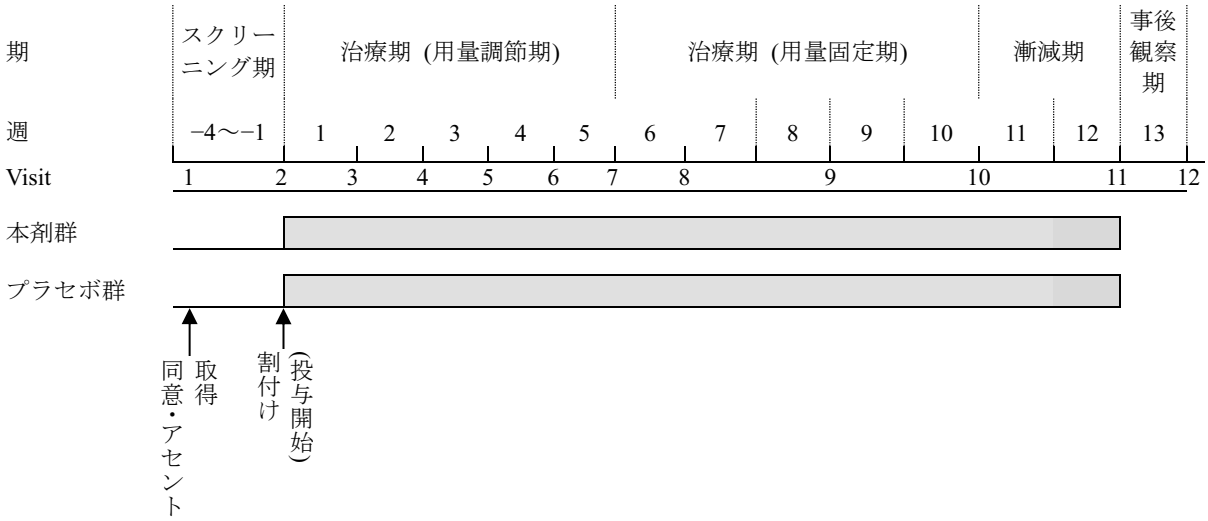
2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 プラセボ対照試験 (A3132)

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示す．本治験は多施設共同のプラセボ対照無作為化二重盲検試験であり，1～4 週間のスクリーニング期，10 週間の治療期 (うち用量調節期 5 週間，用量固定期 5 週間)，2 週間の漸減期，及び 1 週間の事後観察期で構成した．対象は，18 歳以上の日本人 ADHD 患者とした.

スクリーニング期終了後，適格性が確認された被験者を，ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上) 及び ADHD の病型 (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在) を因子とする最小化法を用いて，本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率で割付けた．割付け後，二重盲検下で本剤 2～6 mg (用量調節期：開始用量 2 mg，1 週間ごとに 1 mg ずつ 4 mg まで強制増量した後，被験者ごとに用量調節．用量固定期：維持用量 4～6 mg，用量変更不可) 又はプラセボを 1 日 1 回 10 週間経口投与した (治療期)．治療期終了後又は中止後の漸減期には，本剤の用量を 2 週間かけて 2 mg まで漸減し，投与を終了した (プラセボ群は 2 週間プラセボを投与).

図 2.7.3.1-1 試験デザインの概略 (プラセボ対照試験)



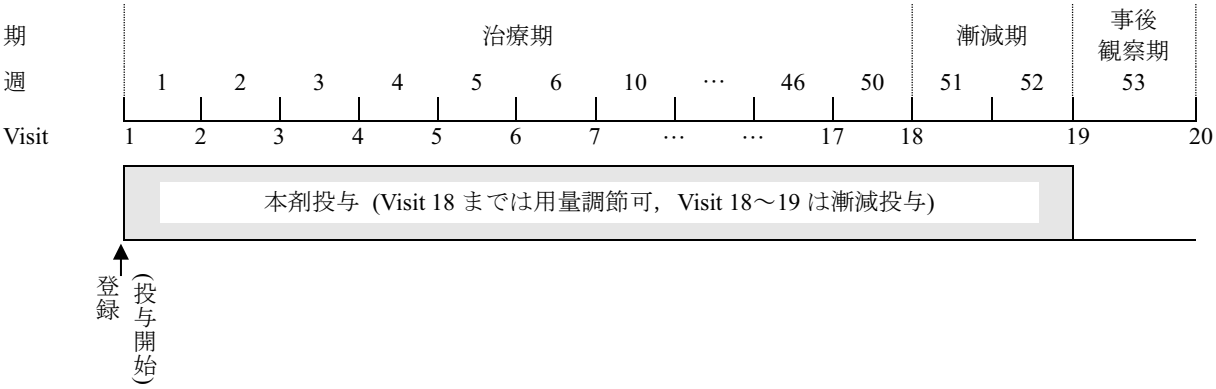
2.7.3.1.2.2 継続長期試験 (A3133)

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示す．本治験は多施設共同の非対照非盲検試験であり，1〜4 週間のスクリーニング期*，50 週間の治療期，2 週間の漸減期，及び 1 週間の事後観察期で構成した．対象は，プラセボ対照試験からの継続患者，及び本治験に新規登録された 18 歳以上の ADHD 患者である新規患者とした．

* スクリーニング期は新規患者のみで実施

継続患者については先行試験の漸減期終了後，新規患者についてはスクリーニング期終了後，本剤 2〜6 mg (開始用量 2 mg，1 週間ごとに 1 mg ずつ 4 mg まで強制増量した後，維持用量 4〜6 mg で用量調節しながら投与) を 1 日 1 回 50 週間経口投与した (治療期)．治療期終了後又は中止後の漸減期には，本剤の用量を 2 週間かけて 2 mg まで漸減し，投与を終了した．

図 2.7.3.1-2 試験デザインの概略 (継続長期試験)



2.7.3.1.3 対象集団

2.7.3.1.3.1 選択基準

プラセボ対照試験及び継続長期試験の新規患者の主な選択基準は以下の通りであった.

- Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV™ (CAADID) 日本語版を用いた面接で，現在及び小児期の両方で精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) による主診断が ADHD である患者.
- ベースラインの ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版による評価で，不注意症状サブスケール又は多動性-衝動性症状サブスケールのうち，5 項目以上のスコアが 2 以上であり，かつ合計スコアが 24 以上である患者.
- ベースラインの CGI-S スコアが 4 点 (中等度の疾患) 以上である患者.

継続長期試験の継続患者の主な選択基準は，プラセボ対照試験で 12 週間の治験薬投与を完了し，本剤の投与を希望している患者とした.

2.7.3.1.3.2 除外基準

プラセボ対照試験及び継続長期試験の新規患者の主な除外基準は以下の通りであった.

- 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害の精神疾患を有する患者.
- パーソナリティ障害，知的能力障害がある患者.
- その他，中等度以上 [薬剤や療法 (カウンセリングを除く) による治療的介入を要する等] の DSM-5 で規定された精神疾患がある患者.
- ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A) の総スコアが 17 点以上の患者.
- ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の総スコアが 12 点以上の患者.
- 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重度なチック障害 (トゥレット障害を含む) の合併又は既往がある患者，あるいはトゥレット障害の家族歴がある患者.
- Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔 (QTcF) が 450 msec 超の患者.
- 起立性低血圧の患者.
- 持続性徐脈の患者.
- 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中，あるいは治験参加後に服用が必要となる患者.

プラセボ対照試験，並びに継続長期試験の新規患者及び継続患者に共通の主な除外基準は以下の通りであった.

- 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者.
  - 自殺企図の既往がある.
  - 自殺念慮がある，又はその既往がある.
  - コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5，もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する．ただし，自殺行動に関する質問のうち自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者

は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る．

2.7.3.1.4 評価項目

プラセボ対照試験の有効性の主要評価項目は，ADHD 症状の評価指標である ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版とした. 副次評価項目は, ADHD 症状の評価指標である Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) 日本語版，臨床全般改善度 (CGI-I)，臨床全般重症度 (CGI-S)，患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I)，成人期 ADHD における生活の質の評価指標 (AAQoL), 疾患非特異的な生活の質の評価指標である EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L), 健康上の問題が仕事及び日常の諸活動に及ぼす影響についての評価指標である Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH), 及び実行機能行動評価尺度－成人版 (BRIEF-A) とした.

継続長期試験の有効性評価項目は，プラセボ対照試験の有効性主要評価項目及び副次評価項目と同様であった.

2.7.3.1.5 統計手法

2.7.3.1.5.1 解析対象集団

プラセボ対照試験及び継続長期試験ともに，有効性の主要な解析対象集団を，最大の解析対象集団 (FAS) とした．FAS の定義は,「本治験に登録され，かつ GCP を遵守して実施された被験者 (登録例) のうち, 治験薬を少なくとも 1 回投与され, ベースラインと治験薬の投与開始後の少なくとも 1 時点で ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版が評価された全ての被験者からなる集団」とした.

2.7.3.1.5.2 統計解析手法

プラセボ対照試験では，主要評価項目の主要解析として，反復測定値に対する混合効果モデル (MMRM) の下で，最終評価時 (Week 10) の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量を本剤群とプラセボ群との間で比較した. MMRM では, Week 1～10 に得られた利用可能なデータを全て用い，ベースラインからの変化量を応答変数とし，投与群，評価時点，投与群 × 評価時点交互作用を固定効果，ベースラインの ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，及び ADHD サブタイプ (混合して存在, 不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在) を共変量とした．誤差分散に特定の共分散構造を仮定しないこととした. また, MMRM による部分集団解析 (性別, 服薬時間帯別) 等を行った.

プラセボ対照試験では，副次評価項目について主に以下の解析を行った.

- ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の各サブスケールスコア (不注意，多動性-衝動性) の各評価時点におけるベースラインからの変化量について，主要評価項目の主要解析に準じた MMRM モデルを用いて，本剤群とプラセボ群とを比較した.
- CAARS 日本語版の各サブスケールスコア [不注意/記憶の問題, 多動性/落ち着きのなさ, 衝動性/情緒不安定, 自己概念の問題, 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV) 不注意型症状, DSM-IV 多動性-衝動性型症状, DSM-IV 総合 ADHD 症状, ADHD 指標] の

Week 10 [欠測の場合，最終観測値による欠測補完 (LOCF) を行った] におけるベースラインからの変化量について，共分散分析を用いて，本剤群とプラセボ群とを比較した．

- CGI-I 及び PGI-I について，各評価時点の判定結果を投与群別に集計し，改善例数 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の数) と改善率を投与群ごとに算出した．また，各評価時点の改善率について，Fisher の直接確率検定を用いて，本剤群とプラセボ群とを比較した．
- CGI-S について，各評価時点の判定結果を投与群別に集計し，「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の数とその割合を投与群ごとに算出した．また，各評価時点の「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合について，Fisher の直接確率検定を用いて，本剤群とプラセボ群とを比較した．
- AAQoL 合計スコア及び各サブスケールスコア (生活上の生産性，心の健康，生活面の見通し，対人関係) の各評価時点におけるベースラインからの変化量について，主要評価項目の主要解析に準じた MMRM モデルを用いて，本剤群とプラセボ群とを比較した．
- EQ-5D-5L 効用値及び EQ 視覚的アナログスケール (VAS) スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量について，主要評価項目の主要解析に準じた MMRM モデルを用いて，本剤群とプラセボ群とを比較した．
- WPAI:GH の worker における各指標 (work time missed due to health, impairment while working due to health, overall work impairment due to health, activity impairment due to health) 及び non-worker における指標 (activity impairment due to health) の各評価時点におけるベースラインからの変化量について，主要評価項目の主要解析に準じた MMRM モデルを用いて，本剤群とプラセボ群とを比較した．
- BRIEF-A の各サブスケールスコア (inhibit, shift, emotional control, self-monitor, behavioral regulation index, initiate, working memory, plan/organize, task monitor, organization of materials, metacognition index) 及び合計スコアである global executive composite (GEC) index の Raw スコア及び T スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量について，主要評価項目の主要解析に準じた MMRM モデルを用いて, 本剤群とプラセボ群とを比較した．

継続長期試験では，各評価項目について主に以下の解析を行った．

- ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の合計スコア及び各サブスケールスコア (不注意，多動性-衝動性) の各評価時点における観測値及びベースラインからの変化量について，要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出するとともに，ベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を用いて P 値を算出した．
- CAARS 日本語版の各サブスケールスコア (不注意/記憶の問題，多動性/落ち着きのなさ，衝動性/情緒不安定，自己概念の問題，DSM-IV 不注意型症状，DSM-IV 多動性-衝動性型症状，DSM-IV 総合 ADHD 症状，ADHD 指標) の各評価時点における観測値及びベースラインからの変化量について，要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出するとともに，ベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を用いて P 値を算出した．
- CGI-I 及び PGI-I について，各評価時点の判定結果を集計し，改善例数 (「著明改善」又

は「中等度改善」と判定された被験者の数)，改善率，及び改善率の 95%信頼区間を算出した.

- CGI-S について，各評価時点の判定結果を集計し，「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の数とその割合，及び割合の 95%信頼区間を算出した．また，ベースラインと最終評価時のシフトテーブルを作成した.
- AAQoL 合計スコア及び各サブスケールスコア (生活上の生産性，心の健康，生活面の見通し，対人関係) の各評価時点における観測値及びベースラインからの変化量について，要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出するとともに，ベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を用いて P 値を算出した.
- EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアの各評価時点における観測値及びベースラインからの変化量について，要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出するとともに，ベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を用いて P 値を算出した.
- WPAI:GH の各指標 (work time missed due to health, impairment while working due to health, overall work impairment due to health, activity impairment due to health) の各評価時点における観測値及びベースラインからの変化量について，要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出するとともに，ベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を用いて P 値を算出した.
- BRIEF-A の各サブスケールスコア (inhibit, shift, emotional control, self-monitor, behavioral regulation index, initiate, working memory, plan/organize, task monitor, organization of materials, metacognition index) 及び合計スコアである GEC index の Raw スコア及び T スコアの各評価時点における観測値及びベースラインからの変化量について，要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出するとともに，ベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を用いて P 値を算出した.

2.7.3.1.5.3 検定の有意水準

特にことわらない限り，統計学的検定での有意水準は両側 0.05 とした.

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 プラセボ対照試験 (A3132)

18 歳以上の ADHD 患者を対象に, 本剤を 4～6 mg の維持用量で投与した時の有効性を検討した.

主要評価指標である，最終評価時 (Week 10) における ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，本剤群で−11.55 (1.10) であり，プラセボ群の−7.27 (1.07) と比較して有意な改善が認められた (P=0.0005). なお，Week 10 でのプラセボに対する効果サイズは 0.52 であった.

副次評価項目 (ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア，CAARS 日本語版サブスケールスコア，CGI-I，CGI-S，PGI-I，AAQoL，EQ-5D-5L，WPAI:GH，BRIEF-A) のうち多数の項目で，本剤群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (ADHD-RS IV

with adult prompts 日本語版の各サブスケールスコア：P≦0.0116，CAARS 日本語版サブスケールスコアの一部：P≦0.0184，CGI-I 改善率：P≦0.0103，PGI-I：P≦0.0411，AAQoL の一部：P≦0.0485，BRIEF-A の一部：P≦0.0497).

2.7.3.2.2 継続長期試験 (A3133)

18 歳以上の ADHD 患者を対象に, 本剤を 4～6 mg の維持用量で長期投与した時の有効性を検討した.

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアは，全ての評価時点 (Week 1～Week 50) 及び最終観測時点で，ベースラインと比較して有意に改善した (全て P<0.0001). ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の各サブスケールスコア及び CAARS 日本語版の各サブスケールスコアも，全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した (全て P<0.0001). CGI-I，CGI-S 及び PGI-I は，徐々に改善する傾向がみられた．また，AAQoL は，合計スコア及び一部のサブスケールスコアが全ての評価時点でベースラインと比較して有意に改善した (それぞれ P≦0.0025 及び P≦0.0053). さらに，BRIEF-A では全てのサブスケール及び合計スコアが全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した (P≦0.0042). これらのことから，本剤の長期投与により有効性が持続したと考えられた.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

治療期以降の未完了 (中止) 例の理由別集計を，プラセボ対照試験については表 2.7.3.3-1 に. 継続長期試験については表 2.7.3.3-2 に示す.

プラセボ対照試験では，治療期登録例 201 例 (本剤群 101 例，プラセボ群 100 例) のうち 29 例 (本剤群 22 例，プラセボ群 7 例) が治療期に治験を中止した．本剤群の中止理由のほとんど (22 例中 20 例) が有害事象発現であった．172 例 (本剤群 79 例，プラセボ群 93 例) が治療期を完了した．治療期を完了又は中止して漸減期に移行した症例は 182 例 (本剤群 88 例，プラセボ群 94 例) であり，そのうち漸減期を完了したのは 180 例 (本剤群 86 例，プラセボ群 94 例)，漸減期中に中止したのは 2 例 (本剤群 2 例) であった．漸減期中止の理由は，被験者の申し出及び有害事象発現であった.

継続長期試験では，治療期登録例 191 例のうち 67 例が治療期に治験を中止した．中止理由の内訳は，有害事象発現が 38 例，効果不十分が 15 例，被験者の申し出が 10 例，その他が 4 例であった．治療期を完了又は中止して漸減期に移行した症例は 167 例であり，全例が漸減期を完了した．なお，継続患者の先行試験での投与群の内訳は，本剤群が 62 例，プラセボ群が 88 例であった.

表 2.7.3.3-1 治験完了例・中止例の内訳 (全割付け被験者) [プラセボ対照試験]

			プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
治療期	完了例		93 (93.0)	79 (78.2)
	中止例		7 (7.0)	22 (21.8)
	中止理由	追跡不能	0	0
		被験者の申し出	1 (1.0)	2 (2.0)
		有害事象発現	3 (3.0)	20 (19.8)
		効果不十分	3 (3.0)	0
		治験実施計画書違反	0	0
		その他	0	0
漸減期移行例			94 (94.0)	88 (87.1)
漸減期	完了例		94 (100.0)	86 (97.7)
	中止例		0	2 (2.3)
	中止理由	追跡不能	0	0
		被験者の申し出	0	1 (1.1)
		有害事象発現	0	1 (1.1)
		効果不十分	0	0
		治験実施計画書違反	0	0
		その他	0	0
継続長期試験移行例 [a]			88 (88.0)	62 (61.4)

[a] 本治験に続いて継続長期試験 (A3133) に組み入れられた被験者
治療期の各症例及び漸減期移行例の割合は，N を分母として算出した.
漸減期の各症例の割合は，漸減期移行例数を分母として算出した.
継続長期試験移行例の割合は，N を分母として算出した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 10.1-1]

表 2.7.3.3-2 治験完了例・中止例の内訳 (全登録被験者) [継続長期試験]

			継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
治療期	完了例		95 (63.3)	29 (70.7)	124 (64.9)
	中止例		55 (36.7)	12 (29.3)	67 (35.1)
	中止理由	追跡不能	0	0	0
		被験者の申し出	9 (6.0)	1 (2.4)	10 (5.2)
		有害事象発現	28 (18.7)	10 (24.4)	38 (19.9)
		効果不十分	14 (9.3)	1 (2.4)	15 (7.9)
		治験実施計画書違反	0	0	0
		その他	4 (2.7)	0	4 (2.1)
漸減期移行例			132 (88.0)	35 (85.4)	167 (87.4)
漸減期	完了例		132 (100.0)	35 (100.0)	167 (100.0)
	中止例		0	0	0
	中止理由	追跡不能	0	0	0
		被験者の申し出	0	0	0
		有害事象発現	0	0	0
		効果不十分	0	0	0
		治験実施計画書違反	0	0	0
		その他	0	0	0

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
治療期の各症例及び漸減期移行例の割合は，N を分母として算出した.

漸減期の各症例の割合は，漸減期移行例数を分母として算出した．

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 10.1-1]

2.7.3.3.1.2 有効性評価対象集団

有効性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳を，プラセボ対照試験については表 2.7.3.3-3 に，継続長期試験については表 2.7.3.3-4 に示す．

プラセボ対照試験では，治療期に登録された 201 例のうち，未観測例 1 例を除いた 200 例 (本剤群 100 例，プラセボ群 100 例) を，最大の解析対象集団 (FAS) とした．FAS の採用率に，投与群間で有意差は認められなかった (有意水準：両側 0.15)．

継続長期試験では，治療期に登録された全 191 例 (継続患者 150 例，新規患者 41 例) であり，FAS から除外された症例はなかった．

表 2.7.3.3-3 有効性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳 (全割付け被験者) [プラセボ対照試験]

		プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)	P 値 [a]
FAS 対象症例		100 (100.0)	100 (99.0)	1.0000
FAS 除外症例		0	1 (1.0)	
除外理由	GCP 不遵守例	0	0	
	未観測例	0	1 (1.0)	
	未投与例	0	0	

[a] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.1-1]

表 2.7.3.3-4 有効性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳 (全登録被験者) [継続長期試験]

		継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
FAS対象症例		150 (100.0)	41 (100.0)	191 (100.0)
FAS除外症例		0	0	0
除外理由	GCP不遵守例	0	0	0
	未観測例	0	0	0
	未投与例	0	0	0

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.1-1]

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性

主要解析対象集団である FAS の被験者背景因子を，プラセボ対照試験については表 2.7.3.3-5 に，継続長期試験については表 2.7.3.3-6 に示す．

プラセボ対照試験では，年齢及び前治療法の有無に関して，投与群間で分布に偏りが認められた (有意水準 0.15)．年齢の平均値 (標準偏差) は，本剤群で 31.1 歳 (8.1)，プラセボ群で 33.8 歳 (10.2) であり，投与群間に大きな差はみられなかったが，プラセボ群と比較して本剤群では

30 歳未満の被験者の割合が高く (本剤群：47.0%，プラセボ群：39.0%)，40 歳以上の被験者の割合が低かった (本剤群：17.0%，プラセボ群：27.0%)．前治療法については，本剤群では 5.0% (5/100 例) の被験者が前治療法「有り」であったのに対し，プラセボ群では前治療法「有り」の被験者はいなかった．

年齢が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考え，年齢を共変量とした調整は行わなかった．前治療法の有無について，本治験で実施された前治療法の内容 (本剤群の 5 例に実施．カウンセリング 3 例，デイケア 1 例，Group therapy 1 例)[添付資料 5.3.5.1-01 Listing 16.2.4.4 参照] は，いずれも当該治験で併用制限療法 (スクリーニング来院時の 30 日前以降に継続して実施されている場合は治験期間中も実施可能) として定めた「ADHD 治療を目的とした行動療法，精神療法」に該当するものであり，有効性評価に影響を及ぼす可能性が低いと考えられるため実施可能と規定したものであることから，前治療法の有無を共変量とした調整は行わなかった．

表 2.7.3.3-5　被験者の背景因子 (FAS) [プラセボ対照試験]

		プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=100 n (%)	P 値 [a]
性別	男	63 (63.0)	66 (66.0)	Pe=0.7677
	女	37 (37.0)	34 (34.0)	---
年齢 (歳)	>=18 to <30	39 (39.0)	47 (47.0)	---
	>=30 to <40	34 (34.0)	36 (36.0)	---
	>=40	27 (27.0)	17 (17.0)	---
	例数	100	100	Pw=0.0371
	平均値	33.8	31.1	---
	標準偏差	10.2	8.1	---
	最小値	18	18	---
	中央値	32.0	30.0	---
	最大値	69	49	---
身長 (cm)	例数	100	100	Pw=0.3565
	平均値	167.8	166.6	---
	標準偏差	9.0	8.9	---
	最小値	145	148	---
	中央値	168.8	168.3	---
	最大値	188	186	---
体重 (kg)	<50	12 (12.0)	9 (9.0)	---
	>=50 to <63	36 (36.0)	41 (41.0)	---
	>=63 to <75	29 (29.0)	29 (29.0)	---
	>=75	23 (23.0)	21 (21.0)	---
	例数	100	100	Pw=0.7234
	平均値	66.1	65.3	---
	標準偏差	15.1	13.2	---
	最小値	42	43	---
	中央値	64.4	63.2	---
	最大値	117	105	---

		プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=100 n (%)	P 値 [a]
人種	American Indian or Alaska Native	0	0	---
	Asian	100 (100.0)	100 (100.0)	---
	Black or African American	0	0	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	---
	White	0	0	---
	その他	0	0	---
民族	Hispanic or Latino	0	0	---
	Not Hispanic or Latino	100 (100.0)	100 (100.0)	---
	Not reported	0	0	---
	不明	0	0	---
病歴	有	50 (50.0)	45 (45.0)	Pe=0.5712
	無	50 (50.0)	55 (55.0)	---
合併症	有	80 (80.0)	74 (74.0)	Pe=0.4010
	無	20 (20.0)	26 (26.0)	---
前治療薬	有	47 (47.0)	43 (43.0)	Pe=0.6699
	無	53 (53.0)	57 (57.0)	---
前治療法	有	0	5 (5.0)	Pe=0.0594
	無	100 (100.0)	95 (95.0)	---
ADHD サブタイプ	混合して存在	49 (49.0)	51 (51.0)	Pe=0.9570
	不注意優勢に存在	49 (49.0)	47 (47.0)	---
	多動性-衝動性優勢に存在	2 (2.0)	2 (2.0)	---
ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコア	<30	48 (48.0)	49 (49.0)	---
	>=30	52 (52.0)	51 (51.0)	---
	例数	100	100	Pw=0.7823
	平均値	31.7	31.5	---
	標準偏差	6.8	5.9	---
	最小値	24	24	---
	中央値	30.0	30.5	---
	最大値	52	46	---

[a] Pw, Welch's t-test; Pe, Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.2-1]

継続長期試験では，全体の年齢の平均値 (範囲) は 33.1 歳 (18～69 歳) であり，継続患者の年齢の平均値 (範囲) [32.7 歳 (18～69 歳)] と新規患者の年齢の平均値 (範囲) [34.3 歳 (19～53 歳)] との間に大きな差はなかった．全体の体重の平均値 (範囲) は 66.84 kg (42.1～117.0 kg) であり，継続患者の体重の平均値 (範囲) [66.41 kg (42.1～117.0 kg)] と新規患者の体重の平均値 (範囲) [68.40 kg (42.5～94.4 kg)] との間に大きな差はなかったが，新規患者と比較して継続患者では 50 kg 以上 63 kg 未満の被験者の割合が高く (継続患者：38.7%，新規患者：17.1%)，50 kg 未満及び 75 kg 以上の被験者の割合が低かった (50 kg 未満：継続患者で 8.0%, 新規患者で 17.1%, 75 kg 以上：継続患者で 22.0%，新規患者で 34.1%).

表 2.7.3.3-6 被験者の背景因子 (FAS) [継続長期試験]

		継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
性別	男	103 (68.7)	27 (65.9)	130 (68.1)
	女	47 (31.3)	14 (34.1)	61 (31.9)
年齢 (歳)	>=18 to <30	64 (42.7)	15 (36.6)	79 (41.4)
	>=30 to <40	49 (32.7)	13 (31.7)	62 (32.5)
	>=40	37 (24.7)	13 (31.7)	50 (26.2)
	例数	150	41	191
	平均値	32.7	34.3	33.1
	標準偏差	9.5	9.2	9.4
	最小値	18	19	18
	中央値	31.0	34.0	31.0
	最大値	69	53	69
身長 (cm)	例数	150	41	191
	平均値	167.52	167.29	167.47
	標準偏差	8.67	8.26	8.57
	最小値	145.0	150.4	145.0
	中央値	168.35	169.20	168.70
	最大値	187.2	182.2	187.2
体重 (kg)	<50	12 (8.0)	7 (17.1)	19 (9.9)
	>=50 to <63	58 (38.7)	7 (17.1)	65 (34.0)
	>=63 to <75	47 (31.3)	13 (31.7)	60 (31.4)
	>=75	33 (22.0)	14 (34.1)	47 (24.6)
	例数	150	41	191
	平均値	66.41	68.40	66.84
	標準偏差	13.97	15.15	14.22
	最小値	42.1	42.5	42.1
	中央値	64.45	70.00	65.00
	最大値	117.0	94.4	117.0
人種	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	150 (100.0)	41 (100.0)	191 (100.0)
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	その他	0	0	0
民族	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	150 (100.0)	41 (100.0)	191 (100.0)
	Not reported	0	0	0
	不明	0	0	0
病歴	有	75 (50.0)	16 (39.0)	91 (47.6)
	無	75 (50.0)	25 (61.0)	100 (52.4)
合併症*	有	114 (76.0)	33 (80.5)	147 (77.0)
	無	36 (24.0)	8 (19.5)	44 (23.0)
前治療薬	有	72 (48.0)	19 (46.3)	91 (47.6)
	無	78 (52.0)	22 (53.7)	100 (52.4)
前治療法	有	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
	無	145 (96.7)	40 (97.6)	185 (96.9)
ADHDサブタイプ	混合して存在	77 (51.3)	20 (48.8)	97 (50.8)
	不注意優勢に存在	69 (46.0)	21 (51.2)	90 (47.1)
	多動性-衝動性優勢に存在	4 (2.7)	0	4 (2.1)

		継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
ベースラインADHD-RS IV with adult prompts合計スコア	<30	71 (47.3)	12 (29.3)	83 (43.5)
	>=30	79 (52.7)	29 (70.7)	108 (56.5)
	例数	150	41	191
	平均値	31.9	32.8	32.1
	標準偏差	6.6	5.9	6.5
	最小値	24	25	24
	中央値	30.0	32.0	31.0
	最大値	52	46	52

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
注：「*」のついた背景因子は継続長期試験のデータであり，その他の背景因子は，継続患者についてはプラセボ対照試験のデータ，新規患者については継続長期試験のデータである．

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.2-1]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア

2.7.3.3.2.1.1 プラセボ対照試験 (A3132)

(1) ベースラインからの変化量及び効果サイズ

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量及び効果サイズについて，主要評価指標である，最終評価時 (Week 10) の結果を表 2.7.3.3-7 に，全評価時点の結果を表 2.7.3.6-1 に示す．また，変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) を図 2.7.3.3-1 に示す．

最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，本剤群で−11.55 (1.10) であり，プラセボ群の−7.27 (1.07) と比較して有意な改善が認められた (P=0.0005)．また，MMRM のもとで，Week 10 でのプラセボに対する効果サイズは 0.52 であった．

Week 1～Week 10 の全ての評価時点で，プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し，Week 4～Week 10 の全ての評価時点で，投与群間に有意差が認められた (P≤0.0048)．

表 2.7.3.3-7 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量及び効果サイズ (MMRM) (FAS) [プラセボ対照試験]

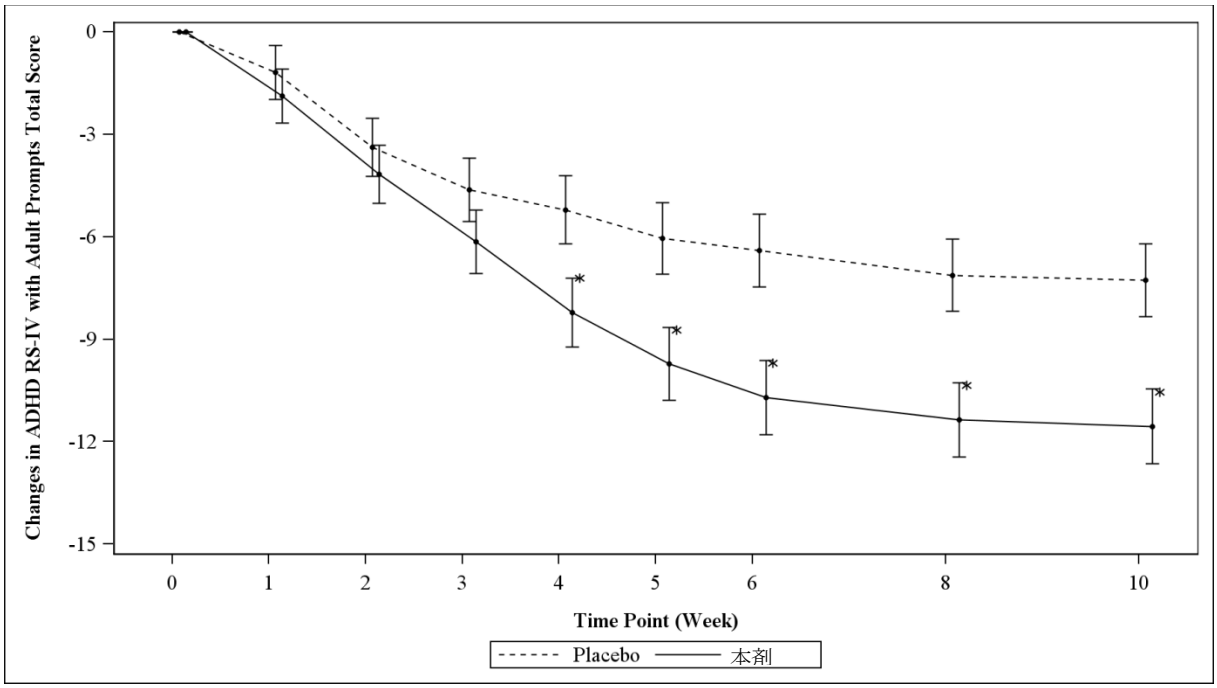
投与群	ベースライン		Week 10		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	−7.27 (1.07)	---	---
本剤	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	−11.55 (1.10)	−4.28 [−6.67, −1.88]	0.0005

	プラセボに対する効果サイズ	MMRM による Week 10 での標準偏差
本剤	0.52	8.26

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-1]

図 2.7.3.3-1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (MMRM) (FAS) [プラセボ対照試験]



MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造
* 投与群間に有意差あり

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Figure 11.4-1]

(2) 改善率

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアがベースライン時と比較して 25%以上改善した被験者の解析対象集団に占める割合を「改善率」と定義した．ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの改善例数及び改善率を表 2.7.3.3-8 に示す.

Week 4～Week 10 及び最終観測時点で, 本剤群の改善率はプラセボ群と比較して有意に高かった (Week 10 での改善率：本剤群 69.6%，プラセボ群 48.4%．P=0.0055).

表 2.7.3.3-8　ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの改善例数及び改善率 (FAS) [プラセボ対照試験]

評価時点 (週)	投与群	観測値		プラセボとの比較	
		例数	改善例数及び改善率 (%)	改善率の差 [95%信頼区間] [a]	P 値 [b]
1	プラセボ	100	9 (9.0)	---	---
	本剤	100	8 (8.0)	−1.00 [−15.25, 13.28]	1.0000
2	プラセボ	99	27 (27.3)	---	---
	本剤	97	28 (28.9)	1.59 [−12.44, 15.46]	0.8741
3	プラセボ	98	33 (33.7)	---	---
	本剤	91	38 (41.8)	8.08 [−6.27, 22.23]	0.2935
4	プラセボ	98	37 (37.8)	---	---
	本剤	87	50 (57.5)	19.72 [5.26, 33.55]	0.0082
5	プラセボ	95	39 (41.1)	---	---
	本剤	84	50 (59.5)	18.47 [3.76, 32.59]	0.0167
6	プラセボ	93	41 (44.1)	---	---
	本剤	83	55 (66.3)	22.18 [7.42, 36.20]	0.0040
8	プラセボ	93	44 (47.3)	---	---
	本剤	79	54 (68.4)	21.04 [6.12, 35.28]	0.0084
10	プラセボ	93	45 (48.4)	---	---
	本剤	79	55 (69.6)	21.23 [6.31, 35.45]	0.0055
最終観測時点	プラセボ	100	47 (47.0)	---	---
	本剤	100	64 (64.0)	17.00 [2.68, 30.81]	0.0226

改善例数：ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアがベースライン時と比較して 25%以上低下した被験者数
改善率：各評価時点における，改善例数の解析対象集団に占める割合
[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-2]

(3)　体重換算用量区分別のベースラインからの変化量

FAS のうち用量固定期に移行した被験者集団を対象とした，体重換算用量区分別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの，最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-9 に示す.

用量固定期の体重換算用量区分が「0.04 mg/kg 以下」又は「0.12 mg/kg 超」の被験者はいなかった.「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」の集団では，プラセボ群と比較して有意な改善が認められた (P=0.0019).「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団では，改善する傾向はみられたものの，プラセボ群との間に有意差は認められなかった.

「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」の集団及び「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団の Week 10 における ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアには大きな差がなかった (前者：19.64，後者：19.38) のに対し，ベースライン値は「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」の集団の方が「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団よりも高かった (前者：32.64, 後者：30.70).「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団でプラセボ群との間に有意差が認められなかった要因として，上記のようにベースライン値が「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団で比較的低かったこと，また，「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」の集団の症例数が少なかった (「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」50 例に対し「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」33 例) ことが考えられる．Week 10 では両集団ともに同程度のスコア (「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」19.64，「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg

以下」19.38) にまで改善していることから，体重換算用量に関わらず本剤の投与により ADHD 症状が同程度にまで改善したと考えられる．

表 2.7.3.3-9 体重換算用量区分別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS のうち用量固定期に移行した被験者集団) [プラセボ対照試験]

投与群 体重換算用量区分 [a]	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	Week 10 例数	Week 10 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 P 値
プラセボ	95	31.91 (6.93)	93	23.55 (10.29)	−7.53 (1.03)	---	---
本剤							
0.00 超 0.04 以下	0	---	0	---	---	---	---
0.04 超 0.08 以下	50	32.64 (5.82)	47	19.64 (9.63)	−12.08 (1.33)	−4.56 [−7.41, −1.71]	0.0019
0.08 超 0.12 以下	33	30.70 (6.32)	32	19.38 (9.33)	−10.40 (1.53)	−2.87 [−6.17, 0.42]	0.0869
0.12 超	0	---	0	---	---	---	---

MMRM 解析
固定効果：体重換算用量区分，評価時点，体重換算用量区分×評価時点の交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造
[a] 体重換算用量区分 (mg/kg) は，用量固定期に服薬した用量 (mg) をベースライン時の体重 (kg) で除することにより算出した．

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-01]

2.7.3.3.2.1.2 継続長期試験 (A3133)

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量を主な評価時点について表 2.7.3.3-10 に示す．全評価時点については表 2.7.3.6-2 に示す．また，変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) を図 2.7.3.3-1 に示す．

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアは，全ての評価時点 (Week 1～Week 50) 及び最終観測時点で，ベースラインと比較して有意に改善した (全て $P < 0.0001$)．Week 50 での ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は−11.28 (9.41)，最終観測時点では−8.84 (9.00) であった．

表 2.7.3.3-10 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

評価時点 (週)		観測値 継続患者 [a] N=150	観測値 新規患者 [b] N=41	観測値 全体 N=191	ベースラインからの変化量 継続患者 [a] N=150	ベースラインからの変化量 新規患者 [b] N=41	ベースラインからの変化量 全体 N=191
ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
	平均値±標準偏差	23.75±10.54	32.80±5.94	25.69±10.42	---	---	---
	95%信頼区間 [c]	(22.05, 25.45)	(30.93, 34.68)	(24.20, 27.18)	---	---	---
1	例数	150	41	191	150	41	191

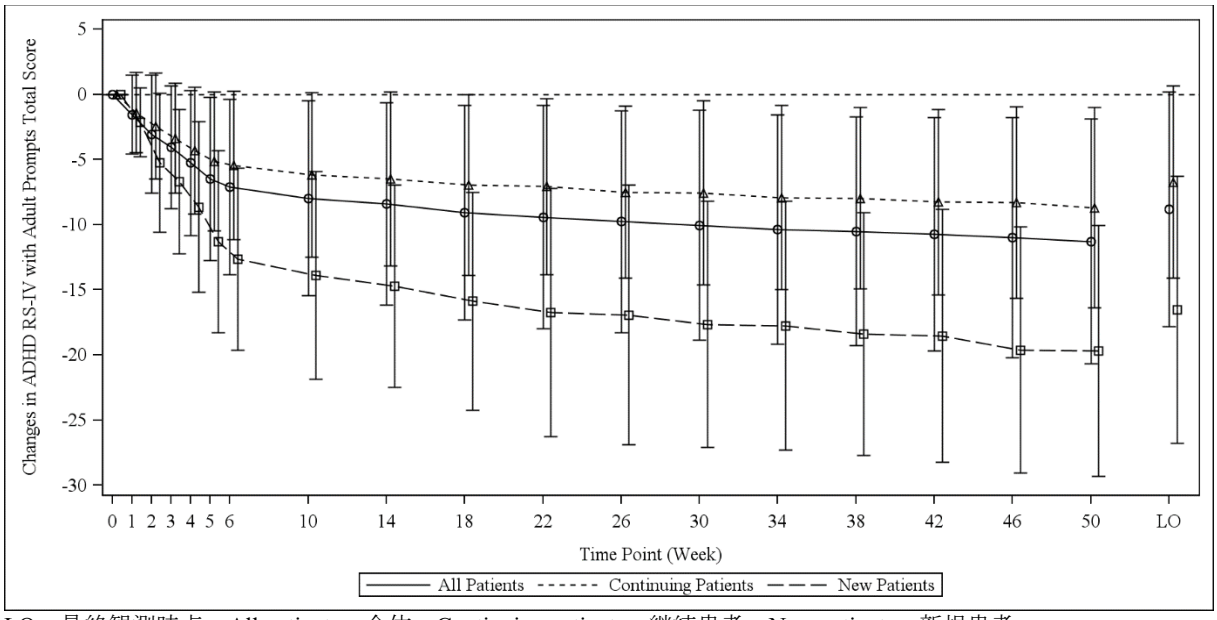
評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	平均値±標準偏差	22.35±10.09	30.66±6.25	24.14±9.99	−1.39±3.10	−2.15±2.66	−1.55±3.02
	95%信頼区間 [c]	(20.73, 23.98)	(28.69, 32.63)	(22.71, 25.56)	(−1.89, −0.89)	(−2.99, −1.31)	(−1.99, −1.12)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
2	例数	144	41	185	144	41	185
	平均値±標準偏差	21.19±10.03	27.56±7.62	22.60±9.89	−2.44±4.08	−5.24±5.34	−3.06±4.53
	95%信頼区間 [c]	(19.54, 22.84)	(25.16, 29.97)	(21.17, 24.03)	(−3.11, −1.77)	(−6.93, −3.56)	(−3.72, −2.40)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
3	例数	141	38	179	141	38	179
	平均値±標準偏差	20.16±10.59	26.39±7.35	21.48±10.30	−3.36±4.21	−6.71±5.54	−4.07±4.71
	95%信頼区間 [c]	(18.39, 21.92)	(23.98, 28.81)	(19.96, 23.00)	(−4.06, −2.66)	(−8.53, −4.89)	(−4.77, −3.38)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
4	例数	131	37	168	131	37	168
	平均値±標準偏差	19.36±10.60	24.46±7.58	20.48±10.22	−4.30±4.87	−8.65±6.55	−5.26±5.56
	95%信頼区間 [c]	(17.53, 21.19)	(21.93, 26.99)	(18.93, 22.04)	(−5.14, −3.46)	(−10.83, −6.46)	(−6.10, −4.41)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
5	例数	130	37	167	130	37	167
	平均値±標準偏差	18.11±10.26	21.81±7.78	18.93±9.86	−5.13±5.33	−11.30±6.98	−6.50±6.26
	95%信頼区間 [c]	(16.33, 19.89)	(19.22, 24.41)	(17.42, 20.44)	(−6.06, −4.21)	(−13.62, −8.97)	(−7.45, −5.54)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
6	例数	123	37	160	123	37	160
	平均値±標準偏差	17.44±10.19	20.68±6.94	18.19±9.62	−5.46±5.70	−12.65±6.99	−7.13±6.72
	95%信頼区間 [c]	(15.62, 19.26)	(18.36, 22.99)	(16.69, 19.69)	(−6.48, −4.45)	(−14.98, −10.32)	(−8.17, −6.08)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
10	例数	118	36	154	118	36	154
	平均値±標準偏差	16.70±10.21	19.22±6.91	17.29±9.58	−6.18±6.33	−13.89±7.97	−7.98±7.48
	95%信頼区間 [c]	(14.84, 18.57)	(16.88, 21.56)	(15.77, 18.82)	(−7.33, −5.02)	(−16.59, −11.19)	(−9.17, −6.79)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
22	例数	103	33	136	103	33	136
	平均値±標準偏差	15.80±10.09	16.70±8.33	16.01±9.67	−7.08±6.77	−16.73±9.52	−9.42±8.57
	95%信頼区間 [c]	(13.82, 17.77)	(13.74, 19.65)	(14.37, 17.65)	(−8.40, −5.75)	(−20.10, −13.35)	(−10.87, −7.97)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
34	例数	97	32	129	97	32	129
	平均値±標準偏差	14.63±10.44	15.72±8.43	14.90±9.95	−7.92±7.05	−17.75±9.53	−10.36±8.80
	95%信頼区間 [c]	(12.53, 16.73)	(12.68, 18.76)	(13.17, 16.63)	(−9.34, −6.50)	(−21.19, −14.31)	(−11.89, −8.82)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
50	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値±標準偏差	13.89±10.03	13.93±8.42	13.90±9.64	−8.69±7.70	−19.69±9.63	−11.28±9.41
	95%信頼区間 [c]	(11.84, 15.95)	(10.73, 17.13)	(12.18, 15.62)	(−10.27, −7.11)	(−23.35, −16.03)	(−12.96, −9.61)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値±標準偏差	17.01±10.55	16.27±9.68	16.85±10.35	−6.74±7.38	−16.54±10.23	−8.84±9.00
	95%信頼区間 [c]	(15.30, 18.71)	(13.21, 19.32)	(15.37, 18.33)	(−7.93, −5.55)	(−19.77, −13.31)	(−10.13, −7.56)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-1]

図 2.7.3.3-2 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (FAS) [継続長期試験]



LO：最終観測時点，All patients：全体，Continuing patients：継続患者，New patients：新規患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Figure 11.4-2]

2.7.3.3.2.2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア

2.7.3.3.2.2.1 プラセボ対照試験 (A3132)

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の各サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) について，最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-11 に示す.

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は, 本剤群で−7.39 (0.79) であり，

プラセボ群の−4.89 (0.76) と比較して有意な改善が認められた (P=0.0032). また, Week 1～Week 10 の全ての評価時点で, プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し, Week 4～Week 10 の全ての評価時点で, 投与群間に有意差が認められた (P≤0.0047) [2.7.6.2.2.4.2 (1) 項参照].

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は, 本剤群で−3.84 (0.54) であり, プラセボ群の−2.10 (0.52) と比較して有意な改善が認められた (P=0.0021). また, Week 1～Week 10 の全ての評価時点で, プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し, Week 5～Week 10 の全ての評価時点で, 投与群間に有意差が認められた (P≤0.0116) [2.7.6.2.2.4.2 (2) 項参照].

表 2.7.3.3-11 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版不注意及び多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

サブスケール	投与群	ベースライン		Week 10		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
不注意	プラセボ	100	21.88 (3.53)	93	16.62 (6.46)	−4.89 (0.76)	---	---
	本剤	100	21.24 (3.42)	79	13.82 (6.39)	−7.39 (0.79)	−2.51 [−4.16, −0.85]	0.0032
多動性-衝動性	プラセボ	100	9.82 (5.84)	93	6.92 (5.84)	−2.10 (0.52)	---	---
	本剤	100	10.21 (5.60)	79	5.71 (5.03)	−3.84 (0.54)	−1.74 [−2.84, −0.64]	0.0021

MMRM 解析
固定効果：投与群, 評価時点, 投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースラインの各 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア, ADHD サブタイプ (混合して存在, 不注意優勢に存在, 多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-3, Table 11.4-4]

2.7.3.3.2.2.2 継続長期試験 (A3133)

ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の各サブスケールスコア (不注意, 多動性-衝動性) について, 最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-12 に示す. 全評価時点については表 2.7.3.6-3 (不注意) 及び表 2.7.3.6-4 (多動性-衝動性) に示す.

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版の不注意サブスケールスコアは, 全ての評価時点 (Week 1～Week 50) 及び最終観測時点で, ベースラインと比較して有意に改善した (全て P<0.0001). Week 50 での ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は−7.18 (6.23), 最終観測時点では−5.53 (6.04) であった.

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版の多動性-衝動性サブスケールスコアは, 全ての評価時点 (Week 1～Week 50) 及び最終観測時点で, ベースラインと比較して有意に改善した (全て P<0.0001). Week 50 での ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は−4.11 (4.85), 最終観測時点では−3.31

(4.39) であった.

表 2.7.3.3-12 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版不注意及び多動性-衝動性サブスケールスコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
不注意							
ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
	平均値±標準偏差	16.54±6.67	21.68±4.94	17.64±6.67	---	---	---
	95%信頼区間 [c]	(15.46, 17.62)	(20.12, 23.24)	(16.69, 18.60)	---	---	---
50	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値±標準偏差	10.00±6.64	9.76±5.17	9.94±6.31	−5.66±5.20	−12.10±6.83	−7.18±6.23
	95%信頼区間 [c]	(8.64, 11.36)	(7.79, 11.73)	(8.82, 11.07)	(−6.73, −4.59)	(−14.70, −9.51)	(−8.29, −6.07)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値±標準偏差	12.24±6.95	11.66±6.35	12.12±6.82	−4.30±5.07	−10.02±7.16	−5.53±6.04
	95%信頼区間 [c]	(11.12, 13.36)	(9.65, 13.66)	(11.14, 13.09)	(−5.12, −3.48)	(−12.28, −7.76)	(−6.39, −4.67)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
多動性-衝動性							
ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
	平均値±標準偏差	7.21±5.71	11.12±5.12	8.05±5.80	---	---	---
	95%信頼区間 [c]	(6.29, 8.13)	(9.50, 12.74)	(7.22, 8.88)	---	---	---
50	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値±標準偏差	3.89±4.55	4.17±3.78	3.96±4.37	−3.03±3.95	−7.59±5.84	−4.11±4.85
	95%信頼区間 [c]	(2.96, 4.82)	(2.73, 5.61)	(3.18, 4.74)	(−3.84, −2.22)	(−9.81, −5.36)	(−4.97, −3.24)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値±標準偏差	4.77±4.77	4.61±4.17	4.73±4.64	−2.44±3.59	−6.51±5.50	−3.31±4.39
	95%信頼区間 [c]	(4.00, 5.54)	(3.29, 5.93)	(4.07, 5.40)	(−3.02, −1.86)	(−8.25, −4.78)	(−3.94, −2.69)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2, Table 14.2.1.3.1, Table 14.2.1.3.2]

2.7.3.3.2.3 CAARS 日本語版サブスケールスコア

2.7.3.3.2.3.1 プラセボ対照試験 (A3132)

CAARS 日本語版サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-13 に示す.

全てのサブスケールスコアについて，プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し，そのうち多動性/落ち着きのなさ (Score B)，DSM-IV 不注意型症状 (Score E)，DSM-IV 多動性-衝動性型症状 (Score F), DSM-IV 総合 ADHD 症状 (Score G), ADHD 指標 (Score H) の各サブスケールスコアでは，投与群間に有意差が認められた (多動性/落ち着きのなさ：P=0.0184，DSM-IV 不注意型症状：P=0.0092，DSM-IV 多動性-衝動性型症状：P=0.0118，DSM-IV 総合 ADHD 症状：

P=0.0029, ADHD 指標 : P=0.0008). 不注意/記憶の問題 (Score A), 衝動性/情緒不安定 (Score C), 自己概念の問題 (Score D) の各サブスケールスコアでは，投与群間に有意差は認められなかった.

表 2.7.3.3-13 CAARS 日本語版サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

サブスケール	投与群	ベースライン		Week 10 (LOCF)		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
Score A	プラセボ	100	26.78 (5.32)	98	23.35 (7.66)	−2.87 (1.19)	---	---
	本剤	100	25.18 (5.26)	96	20.25 (7.52)	−4.52 (1.21)	−1.65 [−3.48, 0.18]	0.0772
Score B	プラセボ	100	16.05 (7.96)	98	12.79 (7.83)	−0.68 (0.95)	---	---
	本剤	100	16.68 (7.49)	96	11.64 (7.01)	−2.37 (0.96)	−1.69 [−3.09, −0.29]	0.0184
Score C	プラセボ	100	15.76 (7.36)	98	13.48 (7.90)	−0.01 (0.96)	---	---
	本剤	100	15.91 (7.35)	96	12.71 (7.57)	−0.97 (0.96)	−0.96 [−2.40, 0.48]	0.1918
Score D	プラセボ	100	11.88 (4.15)	98	10.94 (4.00)	−0.20 (0.59)	---	---
	本剤	100	10.72 (4.68)	96	9.77 (4.73)	−0.60 (0.59)	−0.40 [−1.30, 0.49]	0.3765
Score E	プラセボ	100	20.75 (4.23)	98	17.42 (5.76)	−2.96 (0.94)	---	---
	本剤	100	19.98 (3.83)	96	14.84 (5.82)	−4.85 (0.96)	−1.89 [−3.31, −0.47]	0.0092
Score F	プラセボ	100	9.44 (6.00)	98	7.23 (5.71)	−1.04 (0.62)	---	---
	本剤	100	9.84 (5.17)	96	6.38 (4.48)	−2.21 (0.63)	−1.18 [−2.09, −0.26]	0.0118
Score G	プラセボ	100	30.19 (8.19)	98	24.65 (9.59)	−4.24 (1.35)	---	---
	本剤	100	29.82 (6.41)	96	21.22 (8.46)	−7.35 (1.35)	−3.11 [−5.15, −1.08]	0.0029
Score H	プラセボ	100	20.72 (5.01)	98	18.60 (6.03)	−0.62 (0.90)	---	---
	本剤	100	20.25 (4.87)	96	15.95 (5.79)	−2.93 (0.89)	−2.31 [−3.65, −0.97]	0.0008

共分散分析
固定効果：投与群
共変量：ベースラインの各 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版サブスケールスコア，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
Score A：不注意/記憶の問題，Score B：多動性/落ち着きのなさ，Score C：衝動性/情緒不安定，
Score D：自己概念の問題，Score E：DSM-IV 不注意型症状，Score F：DSM-IV 多動性-衝動性型症状，
Score G：DSM-IV 総合 ADHD 症状，Score H：ADHD 指標

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-5]

2.7.3.3.2.3.2 継続長期試験 (A3133)

CAARS 日本語版サブスケールスコアの全評価時点 (Week 22，Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-14 に示す.

CAARS 日本語版の各サブスケールスコア (不注意/記憶の問題，多動性/落ち着きのなさ，衝動性/情緒不安定，自己概念の問題，DSM-IV 不注意型症状，DSM-IV 多動性-衝動性型症状，DSM-IV 総合 ADHD 症状，ADHD 指標) は，全ての評価時点及び最終観測時点で，ベースラインと比較して有意に改善した (全て P<0.0001).

表 2.7.3.3-14 CAARS 日本語版サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

サブスケール	評価時点(週)		観測値 継続患者 [a] N=150	観測値 新規患者 [b] N=41	観測値 全体 N=191	ベースラインからの変化量 継続患者 [a] N=150	ベースラインからの変化量 新規患者 [b] N=41	ベースラインからの変化量 全体 N=191
Score A	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	22.47	26.27	23.29	---	---	---
		標準偏差	7.86	7.59	7.94	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(21.20, 23.74)	(23.87, 28.66)	(22.15, 24.42)	---	---	---
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	18.30	17.27	18.05	−3.27	−8.94	−4.65
		標準偏差	8.05	6.17	7.62	5.43	6.58	6.20
		95%信頼区間 [c]	(16.73, 19.87)	(15.08, 19.46)	(16.76, 19.34)	(−4.33, −2.21)	(−11.27, −6.61)	(−5.70, −3.60)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	16.67	15.34	16.36	−5.19	−10.86	−6.53
		標準偏差	8.30	6.68	7.94	7.01	7.93	7.60
		95%信頼区間 [c]	(14.97, 18.37)	(12.80, 17.88)	(14.94, 17.78)	(−6.63, −3.76)	(−13.88, −7.85)	(−7.89, −5.17)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	145	40	185	145	40	185
		平均値	18.83	17.13	18.46	−3.66	−9.23	−4.86
		標準偏差	8.40	7.89	8.31	6.29	8.37	7.15
		95%信頼区間 [c]	(17.45, 20.21)	(14.60, 19.65)	(17.26, 19.67)	(−4.69, −2.62)	(−11.90, −6.55)	(−5.90, −3.82)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score B	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	13.56	18.68	14.66	---	---	---
		標準偏差	7.88	6.66	7.91	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(12.29, 14.83)	(16.58, 20.79)	(13.53, 15.79)	---	---	---
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	11.25	12.03	11.44	−2.52	−6.36	−3.46
		標準偏差	7.21	5.39	6.80	4.72	7.17	5.63
		95%信頼区間 [c]	(9.84, 12.66)	(10.12, 13.94)	(10.29, 12.59)	(−3.45, −1.60)	(−8.91, −3.82)	(−4.41, −2.50)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	9.96	10.38	10.06	−3.83	−7.79	−4.76
		標準偏差	6.64	3.79	6.08	5.85	6.42	6.20
		95%信頼区間 [c]	(8.60, 11.32)	(8.94, 11.82)	(8.97, 11.14)	(−5.03, −2.63)	(−10.24, −5.35)	(−5.87, −3.66)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	145	40	185	145	40	185
		平均値	10.70	11.05	10.77	−3.08	−7.90	−4.12
		標準偏差	6.94	5.27	6.60	5.36	7.35	6.16
		95%信頼区間 [c]	(9.56, 11.84)	(9.36, 12.74)	(9.82, 11.73)	(−3.96, −2.20)	(−10.25, −5.55)	(−5.01, −3.23)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score C	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	13.38	16.17	13.98	---	---	---
		標準偏差	8.20	5.31	7.74	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(12.06, 14.70)	(14.50, 17.85)	(12.87, 15.08)	---	---	---

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	10.58	11.55	10.82	−2.33	−4.15	−2.77
		標準偏差	7.87	6.27	7.51	5.70	5.35	5.65
		95%信頼区間 [c]	(9.04, 12.12)	(9.32, 13.77)	(9.54, 12.09)	(−3.44, −1.22)	(−6.05, −2.25)	(−3.73, −1.81)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	9.52	10.17	9.67	−3.46	−5.52	−3.94
		標準偏差	7.14	5.54	6.78	6.10	4.66	5.85
		95%信頼区間 [c]	(8.06, 10.98)	(8.07, 12.28)	(8.46, 10.89)	(−4.71, −2.21)	(−7.29, −3.74)	(−4.99, −2.90)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	145	40	185	145	40	185
		平均値	10.80	11.78	11.01	−2.62	−4.55	−3.04
		標準偏差	7.77	7.18	7.64	5.40	6.26	5.64
		95%信頼区間 [c]	(9.52, 12.08)	(9.48, 14.07)	(9.90, 12.12)	(−3.51, −1.73)	(−6.55, −2.55)	(−3.86, −2.22)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score D	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	9.96	10.83	10.15	---	---	---
		標準偏差	4.96	4.75	4.91	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(9.16, 10.76)	(9.33, 12.33)	(9.45, 10.85)	---	---	---
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	8.61	9.18	8.75	−0.96	−1.85	−1.18
		標準偏差	4.55	4.65	4.56	3.17	2.94	3.12
		95%信頼区間 [c]	(7.72, 9.50)	(7.53, 10.83)	(7.98, 9.52)	(−1.58, −0.34)	(−2.89, −0.81)	(−1.71, −0.65)
		P値 [d]	---	---	---	0.0026	0.0010	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	8.23	7.93	8.16	−1.53	−2.79	−1.83
		標準偏差	4.83	4.13	4.66	4.24	3.04	4.01
		95%信頼区間 [c]	(7.24, 9.22)	(6.36, 9.50)	(7.33, 8.99)	(−2.40, −0.66)	(−3.95, −1.64)	(−2.55, −1.11)
		P値 [d]	---	---	---	0.0007	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	145	40	185	145	40	185
		平均値	8.83	8.70	8.81	−1.21	−1.95	−1.37
		標準偏差	4.82	4.74	4.79	3.80	3.96	3.83
		95%信頼区間 [c]	(8.04, 9.63)	(7.18, 10.22)	(8.11, 9.50)	(−1.84, −0.59)	(−3.22, −0.68)	(−1.93, −0.82)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	0.0035	<.0001
Score E	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	16.63	20.39	17.44	---	---	---
		標準偏差	6.21	6.07	6.35	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(15.63, 17.63)	(18.48, 22.30)	(16.53, 18.35)	---	---	---
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	12.49	12.21	12.42	−3.61	−8.45	−4.79
		標準偏差	6.17	4.63	5.82	4.54	6.63	5.51
		95%信頼区間 [c]	(11.28, 13.69)	(10.57, 13.85)	(11.43, 13.41)	(−4.50, −2.72)	(−10.81, −6.10)	(−5.72, −3.85)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	11.48	10.00	11.13	−4.65	−11.00	−6.15
		標準偏差	6.69	4.45	6.25	5.55	6.67	6.41
		95%信頼区間 [c]	(10.11, 12.85)	(8.31, 11.69)	(10.01, 12.25)	(−5.79, −3.51)	(−13.54, −8.46)	(−7.29, −5.00)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	145	40	185	145	40	185
		平均値	13.12	11.45	12.76	−3.58	−9.15	−4.78
		標準偏差	6.86	5.81	6.67	5.28	7.25	6.19
		95%信頼区間 [c]	(12.00, 14.25)	(9.59, 13.31)	(11.79, 13.73)	(−4.45, −2.71)	(−11.47, −6.83)	(−5.68, −3.89)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score F	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	7.48	10.93	8.22	---	---	---
		標準偏差	5.89	4.95	5.86	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(6.53, 8.43)	(9.36, 12.49)	(7.38, 9.06)	---	---	---
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	5.54	5.15	5.45	−2.04	−5.79	−2.95
		標準偏差	5.14	3.64	4.81	3.74	4.31	4.19
		95%信頼区間 [c]	(4.54, 6.55)	(3.86, 6.44)	(4.63, 6.26)	(−2.77, −1.31)	(−7.32, −4.26)	(−3.66, −2.24)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	4.65	4.52	4.62	−2.63	−6.31	−3.50
		標準偏差	4.46	2.97	4.14	4.36	4.89	4.74
		95%信頼区間 [c]	(3.74, 5.56)	(3.39, 5.65)	(3.88, 5.36)	(−3.52, −1.74)	(−8.17, −4.45)	(−4.34, −2.65)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	145	40	185	145	40	185
		平均値	5.40	5.23	5.36	−2.15	−5.93	−2.97
		標準偏差	4.85	3.93	4.65	3.97	5.10	4.50
		95%信頼区間 [c]	(4.60, 6.20)	(3.97, 6.48)	(4.69, 6.04)	(−2.80, −1.50)	(−7.56, −4.29)	(−3.62, −2.31)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score G	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	24.11	31.32	25.66	---	---	---
		標準偏差	10.35	8.47	10.38	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(22.44, 25.78)	(28.64, 33.99)	(24.18, 27.14)	---	---	---
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	18.03	17.36	17.87	−5.65	−14.24	−7.74
		標準偏差	10.00	6.90	9.32	6.73	8.87	8.16
		95%信頼区間 [c]	(16.08, 19.98)	(14.92, 19.81)	(16.29, 19.45)	(−6.97, −4.33)	(−17.39, −11.10)	(−9.12, −6.35)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	16.13	14.52	15.75	−7.28	−17.31	−9.64
		標準偏差	10.05	6.65	9.36	8.36	9.40	9.58
		95%信頼区間 [c]	(14.07, 18.19)	(11.99, 17.05)	(14.08, 17.42)	(−8.99, −5.56)	(−20.89, −13.73)	(−11.35, −7.93)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	最終観測時点	例数	145	40	185	145	40	185
		平均値	18.52	16.68	18.12	−5.73	−15.08	−7.75
		標準偏差	10.55	8.86	10.22	7.92	10.69	9.39
		95%信頼区間 [c]	(16.79, 20.26)	(13.84, 19.51)	(16.64, 19.61)	(−7.03, −4.43)	(−18.49, −11.66)	(−9.11, −6.39)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score H	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	17.87	20.54	18.45	---	---	---
		標準偏差	7.05	4.38	6.65	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(16.74, 19.01)	(19.15, 21.92)	(17.50, 19.39)	---	---	---
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	14.23	14.55	14.31	−2.96	−5.85	−3.66
		標準偏差	6.93	5.37	6.57	5.01	5.31	5.21
		95%信頼区間 [c]	(12.88, 15.59)	(12.64, 16.45)	(13.20, 15.42)	(−3.94, −1.98)	(−7.73, −3.97)	(−4.55, −2.78)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	12.85	12.97	12.88	-4.53	-7.28	-5.18
		標準偏差	6.85	4.80	6.41	6.19	4.88	6.01
		95%信頼区間 [c]	(11.45, 14.25)	(11.14, 14.79)	(11.73, 14.02)	(-5.80, -3.26)	(-9.13, -5.42)	(-6.25, -4.11)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	145	40	185	145	40	185
		平均値	14.68	14.28	14.59	-3.30	-6.25	-3.94
		標準偏差	7.16	6.29	6.97	5.71	5.92	5.87
		95%信頼区間 [c]	(13.50, 15.85)	(12.26, 16.29)	(13.58, 15.60)	(-4.24, -2.37)	(-8.14, -4.36)	(-4.79, -3.09)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値
Score A：不注意/記憶の問題，Score B：多動性/落ち着きのなさ，Score C：衝動性/情緒不安定，
Score D：自己概念の問題，Score E：DSM-IV 不注意型症状，Score F：DSM-IV 多動性-衝動性型症状，
Score G：DSM-IV 総合 ADHD 症状，Score H：ADHD 指標
[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.2]

2.7.3.3.2.4 CGI-I 改善率

2.7.3.3.2.4.1 プラセボ対照試験 (A3132)

CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」に判定されることを「改善」と定義した．CGI-I の改善例数及び改善率 (改善例の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.3.3-15 に示す．

最終評価時 (Week 10) の CGI-I 改善率は，本剤群で 48.1%であり，プラセボ群 (22.6%) と比較して有意に高かった (P=0.0007)．また，Week 2～Week 10 の全ての評価時点で，改善率はプラセボ群と比較して本剤群で高く，Week 4～Week 10 の全ての評価時点及び最終観測時点で，投与群間に有意差が認められた (P≤0.0103)．

表 2.7.3.3-15 CGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) [プラセボ対照試験]

評価時点 (週)	投与群	観測値		プラセボとの比較	
		例数	改善例数及び改善率 (%)	改善率の差 [95%信頼区間] [a]	P 値 [b]
1	プラセボ	100	4 (4.0)	---	---
	本剤	100	2 (2.0)	−2.00 [−16.24, 12.30]	0.6827
2	プラセボ	99	6 (6.1)	---	---
	本剤	97	9 (9.3)	3.22 [−10.69, 17.41]	0.4327
3	プラセボ	98	7 (7.1)	---	---
	本剤	91	15 (16.5)	9.34 [−4.96, 23.44]	0.0677
4	プラセボ	98	9 (9.2)	---	---
	本剤	87	25 (28.7)	19.55 [5.13, 33.30]	0.0010
5	プラセボ	95	17 (17.9)	---	---
	本剤	84	30 (35.7)	17.82 [3.15, 31.89]	0.0103
6	プラセボ	93	18 (19.4)	---	---
	本剤	83	35 (42.2)	22.81 [8.09, 36.79]	0.0016
8	プラセボ	93	24 (25.8)	---	---
	本剤	79	36 (45.6)	19.76 [4.83, 34.07]	0.0099
10	プラセボ	93	21 (22.6)	---	---
	本剤	79	38 (48.1)	25.52 [10.69, 39.53]	0.0007
最終観測時点	プラセボ	100	21 (21.0)	---	---
	本剤	100	45 (45.0)	24.00 [9.77, 37.51]	0.0005

改善とは，スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) であることと定義した.
[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-6]

2.7.3.3.2.4.2 継続長期試験 (A3133)

CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」に判定されることを「改善」と定義した．CGI-I の改善例数及び改善率 (改善例の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.3.3-16 に示す.

CGI-I 改善率は，Week 1 (3.1%) から Week 50 (62.6%) まで増加する傾向がみられた．最終観測時点での CGI-I 改善率は 47.6%であった.

表 2.7.3.3-16 CGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) [継続長期試験]

評価時点 (週)	継続患者 [a] N=150 n (%)		新規患者 [b] N=41 n (%)		全体 N=191 n (%)	
	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]
1	150	6 (4.0) (1.5, 8.5)	41	0 (0.0) (0.0, 8.6)	191	6 (3.1) (1.2, 6.7)
2	144	10 (6.9) (3.4, 12.4)	41	4 (9.8) (2.7, 23.1)	185	14 (7.6) (4.2, 12.4)
3	141	18 (12.8) (7.7, 19.4)	38	5 (13.2) (4.4, 28.1)	179	23 (12.8) (8.3, 18.7)
4	131	24 (18.3) (12.1, 26.0)	37	9 (24.3) (11.8, 41.2)	168	33 (19.6) (13.9, 26.5)
5	130	35 (26.9) (19.5, 35.4)	37	13 (35.1) (20.2, 52.5)	167	48 (28.7) (22.0, 36.2)
6	123	40 (32.5) (24.4, 41.6)	37	16 (43.2) (27.1, 60.5)	160	56 (35.0) (27.6, 42.9)

評価時点 (週)	継続患者 [a] N=150 n (%)		新規患者 [b] N=41 n (%)		全体 N=191 n (%)	
	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]
10	118	46 (39.0) (30.1, 48.4)	36	19 (52.8) (35.5, 69.6)	154	65 (42.2) (34.3, 50.4)
14	112	51 (45.5) (36.1, 55.2)	34	20 (58.8) (40.7, 75.4)	146	71 (48.6) (40.3, 57.0)
18	108	55 (50.9) (41.1, 60.7)	34	21 (61.8) (43.6, 77.8)	142	76 (53.5) (45.0, 61.9)
22	103	52 (50.5) (40.5, 60.5)	33	23 (69.7) (51.3, 84.4)	136	75 (55.1) (46.4, 63.7)
26	101	53 (52.5) (42.3, 62.5)	32	21 (65.6) (46.8, 81.4)	133	74 (55.6) (46.8, 64.2)
30	98	48 (49.0) (38.7, 59.3)	32	21 (65.6) (46.8, 81.4)	130	69 (53.1) (44.1, 61.9)
34	97	55 (56.7) (46.3, 66.7)	32	23 (71.9) (53.3, 86.3)	129	78 (60.5) (51.5, 69.0)
38	96	56 (58.3) (47.8, 68.3)	31	23 (74.2) (55.4, 88.1)	127	79 (62.2) (53.2, 70.7)
42	94	54 (57.4) (46.8, 67.6)	30	24 (80.0) (61.4, 92.3)	124	78 (62.9) (53.8, 71.4)
46	94	52 (55.3) (44.7, 65.6)	29	23 (79.3) (60.3, 92.0)	124	78 (62.9) (51.8, 69.6)
50	94	54 (57.4) (46.8, 67.6)	29	23 (79.3) (60.3, 92.0)	123	77 (62.6) (53.4, 71.2)
最終観測時点	150	64 (42.7) (34.6, 51.0)	41	27 (65.9) (49.4, 79.9)	191	91 (47.6) (40.4, 55.0)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
注：改善率は，各評価時点の例数を分母として算出した．

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.3.1.1]

2.7.3.3.2.5 CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合

2.7.3.3.2.5.1 プラセボ対照試験 (A3132)

CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合を表 2.7.3.3-17 に，ベースライン，最終評価時 (Week 10) 及び最終観測時点でのカテゴリー別要約統計量を表 2.7.3.3-18 に示す．

ベースライン及び Week 1 では，CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者は両投与群ともに 0 例であった．Week 2～Week 10 の全ての評価時点で，CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者及びその割合は，投与群間で同程度であり，特定の傾向はみられなかった．しかしながら，「軽度の疾患」と判定された被験者数 (割合) は，ベースラインでは両投与群ともに 0 例であったのに対し，最終観測時点では本剤群が 34 例 (34.0%)，プラセボ群が 17 例 (17.0%) であり，本剤群の方がプラセボ群と比較して改善傾向にあったと考えられる．

表 2.7.3.3-17 CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 (FAS) [プラセボ対照試験]

評価時点 (週)	投与群	観測値 例数	観測値 「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数及びその割合 (%)	プラセボとの比較 「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合の差 [95%信頼区間] [a]	プラセボとの比較 P 値 [b]
ベースライン	プラセボ	100	0	---	---
	本剤	100	0	---	---
1	プラセボ	100	0	---	---
	本剤	100	0	---	---
2	プラセボ	99	1 (1.0)	---	---
	本剤	97	0	−1.01 [−15.16, 13.20]	1.0000
3	プラセボ	98	2 (2.0)	---	---
	本剤	91	2 (2.2)	0.16 [−14.15, 14.38]	1.0000
4	プラセボ	98	1 (1.0)	---	---
	本剤	87	2 (2.3)	1.28 [−13.11, 15.60]	0.6017
5	プラセボ	95	2 (2.1)	---	---
	本剤	84	4 (4.8)	2.66 [−11.96, 17.24]	0.4214
6	プラセボ	93	2 (2.2)	---	---
	本剤	83	3 (3.6)	1.46 [−13.26, 16.18]	0.6677
8	プラセボ	93	4 (4.3)	---	---
	本剤	79	3 (3.8)	−0.50 [−15.43, 14.37]	1.0000
10	プラセボ	93	4 (4.3)	---	---
	本剤	79	3 (3.8)	−0.50 [−15.43, 14.37]	1.0000
最終観測時点	プラセボ	100	4 (4.0)	---	---
	本剤	100	4 (4.0)	0.00 [−14.27, 14.27]	1.0000

[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-7]

表 2.7.3.3-18 CGI-S のベースライン, 最終評価時 (Week 10) 及び最終観測時点でのカテゴリー別要約統計量 (FAS) [プラセボ対照試験]

評価時点 (週)	カテゴリー	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=100 n (%)
ベースライン	正常	0	0
	ほとんど異常なし	0	0
	軽度の疾患	0	0
	中等度の疾患	48 (48.0)	41 (41.0)
	やや重度の疾患	35 (35.0)	43 (43.0)
	重度の疾患	17 (17.0)	15 (15.0)
	最も重度な疾患	0	1 (1.0)
	計	100 (100.0)	100 (100.0)
10	正常	1 (1.1)	0
	ほとんど異常なし	3 (3.2)	3 (3.8)
	軽度の疾患	17 (18.3)	30 (38.0)
	中等度の疾患	49 (52.7)	32 (40.5)
	やや重度の疾患	14 (15.1)	13 (16.5)
	重度の疾患	9 (9.7)	1 (1.3)
	最も重度な疾患	0	0
	計	93 (100.0)	79 (100.0)
最終観測時点	正常	1 (1.0)	0

評価時点 (週)	カテゴリー	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=100 n (%)
	ほとんど異常なし	3 (3.0)	4 (4.0)
	軽度の疾患	17 (17.0)	34 (34.0)
	中等度の疾患	53 (53.0)	44 (44.0)
	やや重度の疾患	16 (16.0)	17 (17.0)
	重度の疾患	10 (10.0)	1 (1.0)
	最も重度な疾患	0	0
	計	100 (100.0)	100 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.5.1.2]

2.7.3.3.2.5.2 継続長期試験 (A3133)

CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合を表 2.7.3.3-19 に，ベースラインと最終観測時点のシフト表を表 2.7.3.3-20 に示す.

CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合は，Week 2 (1.6%) から Week 50 (20.3%) にかけて，多少増減しながら徐々に高くなる傾向がみられた．最終観測時点での割合は 14.7%であった.

ベースラインと最終観測時点での CGI-S を比較した結果，改善がみられたのは 109 例，変化がなかったのが 81 例，悪化したのが 1 例であった.

表 2.7.3.3-19 CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 (FAS) [継続長期試験]

評価時点 (週)	継続患者 [a] N=150 n (%)		新規患者 [b] N=41 n (%)		全体 N=191 n (%)	
	例数	「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数及びその割合 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数及びその割合 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数及びその割合 (%) (95%信頼区間) [c]
ベースライン	150	0 (0.0%) (0.0, 2.4)	41	0 (0.0) (0.0, 8.6)	191	0 (0.0) (0.0, 1.9)
1	150	0 (0.0) (0.0, 2.4)	41	0 (0.0) (0.0, 8.6)	191	0 (0.0) (0.0, 1.9)
2	144	3 (2.1) (0.4, 6.0)	41	0 (0.0) (0.0, 8.6)	185	3 (1.6) (0.3, 4.7)
3	141	3 (2.1) (0.4, 6.1)	38	1 (2.6) (0.1, 13.8)	179	4 (2.2) (0.6, 5.6)
4	131	2 (1.5) (0.2, 5.4)	37	1 (2.7) (0.1, 14.2)	168	3 (1.8) (0.4, 5.1)
5	130	7 (5.4) (2.2, 10.8)	37	3 (8.1) (1.7, 21.9)	167	10 (6.0) (2.9, 10.7)
6	123	7 (5.7) (2.3, 11.4)	37	3 (8.1) (1.7, 21.9)	160	10 (6.3) (3.0, 11.2)
10	118	10 (8.5) (4.1, 15.0)	36	3 (8.3) (1.8, 22.5)	154	13 (8.4) (4.6, 14.0)
14	112	9 (8.0) (3.7, 14.7)	34	3 (8.8) (1.9, 23.7)	146	12 (8.2) (4.3, 13.9)
18	108	10 (9.3) (4.5, 16.4)	34	3 (8.8) (1.9, 23.7)	142	13 (9.2) (5.0, 15.1)

評価時点(週)	継続患者 [a] N=150 n (%)		新規患者 [b] N=41 n (%)		全体 N=191 n (%)	
	例数	「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数及びその割合 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数及びその割合 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数及びその割合 (%) (95%信頼区間) [c]
22	103	11 (10.7) (5.5, 18.3)	33	4 (12.1) (3.4, 28.2)	136	15 (11.0) (6.3, 17.5)
26	101	14 (13.9) (7.8, 22.2)	32	4 (12.5) (3.5, 29.0)	133	18 (13.5) (8.2, 20.5)
30	98	16 (16.3) (9.6, 25.2)	32	4 (12.5) (3.5, 29.0)	130	20 (15.4) (9.7, 22.8)
34	97	18 (18.6) (11.4, 27.7)	32	4 (12.5) (3.5, 29.0)	129	22 (17.1) (11.0, 24.7)
38	96	20 (20.8) (13.2, 30.3)	31	4 (12.9) (3.6, 29.8)	127	24 (18.9) (12.5, 26.8)
42	94	18 (19.1) (11.8, 28.6)	30	5 (16.7) (5.6, 34.7)	124	23 (18.5) (12.1, 26.5)
46	94	16 (17.0) (10.1, 26.2)	29	5 (17.2) (5.8, 35.8)	123	21 (17.1) (10.9, 24.9)
50	94	19 (20.2) (12.6, 29.8)	29	6 (20.7) (8.0, 39.7)	123	25 (20.3) (13.6, 28.5)
最終観測時点	150	21(14.0) (8.9, 20.6)	41	7 (17.1) (7.2, 32.1)	191	28 (14.7) (10.0, 20.5)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
注：「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合は，各評価時点の例数を分母として算出した．
[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.4.1.1]

表 2.7.3.3-20 CGI-S のベースラインと最終観測時点のシフト表 (FAS) [継続長期試験]

評価時点(週)			ベースライン 正常	ほとんど異常なし	軽度の疾患	中等度の疾患	やや重度の疾患	重度の疾患	最も重度な疾患
最終観測時点	継続患者 [a] N=150	正常	0	0	4 (10.8)	1 (1.5)	1 (3.0)	0	0
		ほとんど異常なし	0	0	7 (18.9)	4 (5.9)	4 (12.1)	0	0
		軽度の疾患	0	0	26 (70.3)	27 (39.7)	10 (30.3)	3 (25.0)	0
		中等度の疾患	0	0	0	36 (52.9)	9 (27.3)	4 (33.3)	0
		やや重度の疾患	0	0	0	0	8 (24.2)	2 (16.7)	0
		重度の疾患	0	0	0	0	1 (3.0)	3 (25.0)	0
		最も重度な疾患	0	0	0	0	0	0	0
		計	0	0	37 (100.0)	68 (100.0)	33 (100.0)	12 (100.0)	0
	新規患者 [b] N=41	正常	0	0	0	0	0	0	0
		ほとんど異常なし	0	0	0	2 (11.1)	3 (17.6)	2 (33.3)	0
		軽度の疾患	0	0	0	12 (66.7)	6 (35.3)	3 (50.0)	0
		中等度の疾患	0	0	0	4 (22.2)	4 (23.5)	0	0
		やや重度の疾患	0	0	0	0	4 (23.5)	1 (16.7)	0
		重度の疾患	0	0	0	0	0	0	0
		最も重度な疾患	0	0	0	0	0	0	0
		計	0	0	0	18 (100.0)	17 (100.0)	6 (100.0)	0
	全体 N=191	正常	0	0	4 (10.8)	1 (1.2)	1 (2.0)	0	0
		ほとんど異常なし	0	0	7 (18.9)	6 (7.0)	7 (14.0)	2 (11.1)	0
		軽度の疾患	0	0	26 (70.3)	39 (45.3)	16 (32.0)	6 (33.3)	0

評価時点 (週)		ベースライン 正常	ほとんど異常なし	軽度の疾患	中等度の疾患	やや重度の疾患	重度の疾患	最も重度な疾患
	中等度の疾患	0	0	0	40 (46.5)	13 (26.0)	4 (22.2)	0
	やや重度の疾患	0	0	0	0	12 (24.0)	3 (16.7)	0
	重度の疾患	0	0	0	0	1 (2.0)	3 (16.7)	0
	最も重度な疾患	0	0	0	0	0	0	0
	計	0	0	37 (100.0)	86 (100.0)	50 (100.0)	18 (100.0)	0

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
注：ベースラインと最終観測時点の両方で CGI-S が評価された例数を「N」として表示した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.4.1.2]

2.7.3.3.2.6 PGI-I 改善率

2.7.3.3.2.6.1 プラセボ対照試験 (A3132)

PGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」に判定されることを「改善」と定義した．PGI-I の改善例数及び改善率 (改善例の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.3.3-21 に示す.

最終評価時 (Week 10) の PGI-I 改善率は，本剤群で 25.3%であり，プラセボ群 (11.8%) と比較して有意に高かった (P=0.0283)．また，Week 4～Week 10 の全ての評価時点で，改善率はプラセボ群と比較して本剤群で高く，Week 6, Week 10 及び最終観測時点で，投与群間に有意差が認められた (P≤0.0411).

表 2.7.3.3-21 PGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) [プラセボ対照試験]

評価時点 (週)	投与群	観測値 例数	観測値 改善例数及び改善率 (%)	プラセボとの比較 改善率の差 [95%信頼区間] [a]	プラセボとの比較 P 値 [b]
1	プラセボ	100	6 (6.0)	---	---
	本剤	100	5 (5.0)	−1.00 [−15.25, 13.28]	1.0000
2	プラセボ	99	9 (9.1)	---	---
	本剤	97	9 (9.3)	0.19 [−13.60, 14.43]	1.0000
3	プラセボ	98	11 (11.2)	---	---
	本剤	91	10 (11.0)	−0.24 [−14.46, 14.08]	1.0000
4	プラセボ	98	12 (12.2)	---	---
	本剤	87	14 (16.1)	3.85 [−10.58, 18.12]	0.5272
5	プラセボ	95	16 (16.8)	---	---
	本剤	84	17 (20.2)	3.40 [−11.28, 17.90]	0.5691
6	プラセボ	93	10 (10.8)	---	---
	本剤	83	19 (22.9)	12.14 [−2.72, 26.53]	0.0411
8	プラセボ	93	11 (11.8)	---	---
	本剤	79	18 (22.8)	10.96 [−4.02, 25.61]	0.0670
10	プラセボ	93	11 (11.8)	---	---
	本剤	79	20 (25.3)	13.49 [−1.50, 28.04]	0.0283
最終観測時点	プラセボ	100	11 (11.0)	---	---
	本剤	100	24 (24.0)	13.00 [−1.35, 26.96]	0.0246

改善とは，スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) であることと定義した.
[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-9]

2.7.3.3.2.6.2 継続長期試験 (A3133)

PGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」に判定されることを「改善」と定義した．PGI-I の改善例数及び改善率 (改善例の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.3.3-22 に示す.

PGI-I 改善率は，Week 1 (8.9%) から Week 14 (30.1%) にかけて徐々に高くなり，それ以降は改善が維持される傾向がみられた. Week 50 での PGI-I 改善率は 35.8%, 最終観測時点では 26.7%であった.

表 2.7.3.3-22 PGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) [継続長期試験]

評価時点 (週)	継続患者 [a] N=150 n (%)		新規患者 [b] N=41 n (%)		全体 N=191 n (%)	
	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]	例数	改善例数及び改善率 (%) (95%信頼区間) [c]
1	150	13 (8.7) (4.7, 14.4)	41	4 (9.8) (2.7, 23.1)	191	17 (8.9) (5.3, 13.9)
2	144	16 (11.1) (6.5, 17.4)	41	7 (17.1) (7.2, 32.1)	185	23 (12.4) (8.0, 18.1)
3	141	22 (15.6) (10.0, 22.7)	38	3 (7.9) (1.7, 21.4)	179	25 (14.0) (9.2, 19.9)
4	131	27 (20.6) (14.0, 28.6)	37	4 (10.8) (3.0, 25.4)	168	31 (18.5) (12.9, 25.2)
5	130	29 (22.3) (15.5, 30.4)	37	4 (10.8) (3.0, 25.4)	167	33 (19.8) (14.0, 26.6)
6	123	27 (22.0) (15.0, 30.3)	37	6 (16.2) (6.2, 32.0)	160	33 (20.6) (14.6, 27.7)
10	118	35 (29.7) (21.6, 38.8)	36	7 (19.4) (8.2, 36.0)	154	42 (27.3) (20.4, 35.0)
14	112	36 (32.1) (23.6, 41.6)	34	8 (23.5) (10.7, 41.2)	146	44 (30.1) (22.8, 38.3)
18	108	30 (27.8) (19.6, 37.2)	34	7 (20.6) (8.7, 37.9)	142	37 (26.1) (19.1, 34.1)
22	103	29 (28.2) (19.7, 37.9)	33	10 (30.3) (15.6, 48.7)	136	39 (28.7) (21.3, 37.1)
26	101	33 (32.7) (23.7, 42.7)	32	14 (43.8) (26.4, 62.3)	133	47 (35.3) (27.3, 44.1)
30	98	32 (32.7) (23.5, 42.9)	32	10 (31.3) (16.1, 50.0)	130	42 (32.3) (24.4, 41.1)
34	97	32 (33.0) (23.8, 43.3)	32	11 (34.4) (18.6, 53.2)	129	43 (33.3) (25.3, 42.2)
38	96	30 (31.3) (22.2, 41.5)	31	10 (32.3) (16.7, 51.4)	127	40 (31.5) (23.5, 40.3)
42	94	33 (35.1) (25.5, 45.6)	30	10 (33.3) (17.3, 52.8)	124	43 (34.7) (26.4, 43.7)
46	94	32 (34.0) (24.6, 44.5)	29	9 (31.0) (15.3, 50.8)	123	41 (33.3) (25.1, 42.4)
50	94	33 (35.1) (25.5, 45.6)	29	11 (37.9) (20.7, 57.7)	123	44 (35.8) (27.3, 44.9)
最終観測時点	150	38 (25.3) (18.6, 33.1)	41	13 (31.7) (18.1, 48.1)	191	51 (26.7) (20.6, 33.6)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

注：改善率は，各評価時点の例数を分母として算出した．

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.5.1.1]

2.7.3.3.2.7 AAQoL

2.7.3.3.2.7.1 プラセボ対照試験 (A3132)

AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-23 に示す．

AAQoL の評価を行った Week 5 及び Week 10 で，AAQoL 合計スコア及び全てのサブスケールスコアについて，ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して本剤群で高く，そのうち生活上の生産性サブスケールは Week 5 及び Week 10 で，対人関係サブスケールは Week 5 で，投与群間に有意差が認められた (生活上の生産性 : P≤0.0485，対人関係 : P=0.0154)．合計スコア (Week 5 及び Week 10)，心の健康サブスケール (Week 5 及び Week 10)，生活面の見通しサブスケール (Week 5 及び Week 10) 及び対人関係サブスケール (Week 10) については，投与群間に有意差は認められなかった．

表 2.7.3.3-23 AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

サブスケール	評価時点 (週)	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	観測値 例数	観測値 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
合計	5	プラセボ	---	---	95	46.66 (16.15)	2.25 (2.41)	---	---
		本剤	---	---	84	53.41 (16.79)	6.05 (2.42)	3.80 [−0.22, 7.82]	0.0638
	10	プラセボ	100	42.14 (12.66)	92	46.51 (15.29)	2.35 (2.41)	---	---
		本剤	100	46.09 (16.44)	79	53.40 (18.64)	6.09 (2.43)	3.74 [−0.30, 7.77]	0.0691
生活上の生産性	5	プラセボ	---	---	95	47.58 (20.24)	2.94 (2.93)	---	---
		本剤	---	---	84	56.85 (19.21)	7.99 (2.96)	5.05 [0.03, 10.06]	0.0485
	10	プラセボ	100	41.93 (16.91)	92	47.53 (19.51)	3.07 (2.90)	---	---
		本剤	100	47.50 (18.61)	79	58.34 (19.44)	9.85 (2.94)	6.78 [1.86, 11.71]	0.0072
心の健康	5	プラセボ	---	---	95	48.77 (21.59)	0.44 (3.36)	---	---
		本剤	---	---	84	51.88 (23.42)	1.37 (3.38)	0.94 [−4.68, 6.55]	0.7424
	10	プラセボ	100	43.29 (19.94)	92	47.06 (21.48)	−0.99 (3.37)	---	---
		本剤	100	46.38 (24.17)	79	52.32 (25.41)	1.43 (3.41)	2.42 [−3.31, 8.15]	0.4056
生活面の見通し	5	プラセボ	---	---	95	43.23 (18.29)	2.18 (2.35)	---	---
		本剤	---	---	84	48.82 (17.37)	5.19 (2.40)	3.01 [−1.25, 7.27]	0.1647
	10	プラセボ	100	40.20 (15.21)	92	42.71 (16.02)	1.97 (2.27)	---	---
		本剤	100	44.03 (16.94)	79	46.10 (18.85)	2.29 (2.31)	0.32 [−3.57, 4.22]	0.8696
対人関係	5	プラセボ	---	---	95	46.89 (21.44)	1.10 (3.15)	---	---
		本剤	---	---	84	54.11 (22.00)	7.59 (3.19)	6.49 [1.25, 11.73]	0.0154
	10	プラセボ	100	43.95 (18.79)	92	48.91 (19.72)	3.20 (3.15)	---	---
		本剤	100	45.55 (23.49)	79	54.05 (23.83)	7.68 (3.20)	4.48 [−0.79, 9.76]	0.0954

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースラインの各サブスケールスコア，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-10]

2.7.3.3.2.7.2 継続長期試験 (A3133)

AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-24 に示す.

AAQoL 合計スコアは，全ての評価時点及び最終観測時点で，ベースラインと比較して有意に改善した (P≤0.0025). サブスケールのうち，生活上の生産性及び対人関係は，全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した (生活上の生産性 : P≤0.0023，対人関係 : P≤0.0053). 心の健康サブスケールスコアは Week 22，Week 50 及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した (P≤0.0260). 生活面の見通しサブスケールスコアは，有意な改善は認められなかったが，やや改善傾向がみられた.

表 2.7.3.3-24 AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

サブスケール	評価時点 (週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
合計	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	49.67	43.28	48.30	---	---	---
		標準偏差	16.66	15.49	16.59	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(46.98, 52.36)	(38.38, 48.17)	(45.93, 50.66)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	54.67	52.26	54.11	2.56	8.41	3.93
		標準偏差	16.82	15.15	16.43	11.17	13.40	11.94
		95%信頼区間 [c]	(51.61, 57.74)	(47.13, 57.39)	(51.49, 56.72)	(0.52, 4.59)	(3.87, 12.94)	(2.02, 5.83)
		P値 [d]	---	---	---	0.0143	0.0006	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	55.07	52.52	54.45	2.29	9.83	4.12
		標準偏差	16.19	14.91	15.87	11.53	15.03	12.82
		95%信頼区間 [c]	(51.90, 58.23)	(47.23, 57.80)	(51.76, 57.14)	(0.04, 4.55)	(4.50, 15.15)	(1.95, 6.30)
		P値 [d]	---	---	---	0.0461	0.0007	0.0003
	34	例数	97	31	128	97	31	128
		平均値	54.69	50.70	53.72	2.14	8.28	3.63
		標準偏差	17.21	14.41	16.61	12.79	13.95	13.29
		95%信頼区間 [c]	(51.22, 58.16)	(45.41, 55.98)	(50.82, 56.63)	(−0.44, 4.72)	(3.17, 13.40)	(1.30, 5.95)
		P値 [d]	---	---	---	0.1023	0.0025	0.0025
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	56.67	55.35	56.36	4.20	12.75	6.22
		標準偏差	18.15	14.45	17.30	12.79	15.95	14.01
		95%信頼区間 [c]	(52.95, 60.39)	(49.85, 60.85)	(53.27, 59.45)	(1.59, 6.82)	(6.68, 18.81)	(3.72, 8.72)
		P値 [d]	---	---	---	0.0019	0.0002	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	52.94	52.39	52.82	3.32	9.22	4.59
		標準偏差	18.59	17.45	18.30	11.88	15.99	13.06
		95%信頼区間 [c]	(49.90, 55.98)	(46.81, 57.97)	(50.17, 55.47)	(1.38, 5.27)	(4.11, 14.34)	(2.70, 6.48)
		P値 [d]	---	---	---	0.0009	0.0008	<.0001
生活上の生産性	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	52.11	44.29	50.43	---	---	---
		標準偏差	20.84	20.81	21.02	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(48.74, 55.47)	(37.72, 50.86)	(47.43, 53.43)	---	---	---

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	59.21	57.39	58.78	3.54	12.56	5.65
		標準偏差	20.81	18.85	20.33	15.52	21.00	17.31
		95%信頼区間 [c]	(55.41, 63.00)	(51.01, 63.76)	(55.55, 62.02)	(0.72, 6.37)	(5.46, 19.67)	(2.90, 8.41)
		P値 [d]	---	---	---	0.0145	0.0010	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	59.22	54.61	58.10	2.56	11.23	4.66
		標準偏差	19.63	17.64	19.20	15.82	20.81	17.48
		95%信頼区間 [c]	(55.39, 63.06)	(48.36, 60.87)	(54.85, 61.36)	(−0.53, 5.65)	(3.85, 18.61)	(1.70, 7.63)
		P値 [d]	---	---	---	0.1036	0.0040	0.0023
	34	例数	97	31	128	97	31	128
		平均値	59.14	54.84	58.10	2.74	11.80	4.94
		標準偏差	21.26	16.08	20.15	16.45	19.28	17.54
		95%信頼区間 [c]	(54.85, 63.42)	(48.94, 60.74)	(54.57, 61.62)	(−0.57, 6.06)	(4.73, 18.88)	(1.87, 8.00)
		P値 [d]	---	---	---	0.1041	0.0019	0.0018
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	61.87	61.44	61.77	5.56	17.08	8.28
		標準偏差	23.02	17.63	21.80	17.84	20.97	19.17
		95%信頼区間 [c]	(57.16, 66.59)	(54.74, 68.15)	(57.88, 65.66)	(1.91, 9.21)	(9.11, 25.06)	(4.86, 11.70)
		P値 [d]	---	---	---	0.0032	0.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	57.39	58.41	57.61	5.06	14.38	7.06
		標準偏差	22.72	19.27	21.98	16.10	20.72	17.56
		95%信頼区間 [c]	(53.68, 61.11)	(52.25, 64.57)	(54.43, 60.79)	(2.43, 7.69)	(7.75, 21.00)	(4.52, 9.60)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001
心の健康	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	50.28	43.39	48.80	---	---	---
		標準偏差	23.39	20.50	22.92	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(46.50, 54.05)	(36.92, 49.86)	(45.53, 52.07)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	53.95	50.69	53.19	1.38	7.18	2.73
		標準偏差	21.93	21.42	21.79	18.70	16.29	18.28
		95%信頼区間 [c]	(49.96, 57.95)	(43.45, 57.94)	(49.72, 56.66)	(−2.03, 4.79)	(1.66, 12.69)	(−0.18, 5.64)
		P値 [d]	---	---	---	0.4253	0.0122	0.0655
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	55.83	51.64	54.81	2.18	10.10	4.11
		標準偏差	22.59	21.27	22.27	16.22	19.77	17.41
		95%信頼区間 [c]	(51.41, 60.24)	(44.10, 59.18)	(51.03, 58.59)	(−0.99, 5.35)	(3.09, 17.11)	(1.15, 7.06)
		P値 [d]	---	---	---	0.1747	0.0061	0.0068
	34	例数	97	31	128	97	31	128
		平均値	55.54	45.97	53.22	2.23	4.44	2.77
		標準偏差	23.02	18.59	22.34	16.85	15.06	16.40
		95%信頼区間 [c]	(50.90, 60.18)	(39.15, 52.79)	(49.31, 57.13)	(−1.16, 5.63)	(−1.09, 9.96)	(−0.10, 5.64)
		P値 [d]	---	---	---	0.1948	0.1115	0.0586
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	57.40	51.72	56.06	4.08	11.35	5.79
		標準偏差	23.80	20.73	23.16	17.22	18.56	17.74
		95%信頼区間 [c]	(52.53, 62.28)	(43.84, 59.61)	(51.93, 60.20)	(0.55, 7.60)	(4.29, 18.41)	(2.63, 8.96)
		P値 [d]	---	---	---	0.0239	0.0027	0.0004
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	52.25	48.65	51.48	2.17	5.62	2.91
		標準偏差	24.10	24.12	24.08	17.21	19.37	17.70

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		95%信頼区間 [c]	(48.31, 56.20)	(40.93, 56.36)	(47.99, 54.96)	(−0.65, 4.98)	(−0.57, 11.82)	(0.35, 5.47)
		P値 [d]	---	---	---	0.1300	0.0739	0.0260
生活面の見通し	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	43.65	40.17	42.91	---	---	---
		標準偏差	17.64	16.06	17.33	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(40.81, 46.50)	(35.10, 45.24)	(40.43, 45.38)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	46.09	44.87	45.80	1.15	4.28	1.88
		標準偏差	19.02	14.99	18.12	14.72	11.33	14.03
		95%信頼区間 [c]	(42.62, 49.55)	(39.80, 49.95)	(42.92, 48.69)	(−1.53, 3.83)	(0.45, 8.12)	(−0.35, 4.12)
		P値 [d]	---	---	---	0.3978	0.0296	0.0980
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	44.75	47.55	45.43	0.14	7.38	1.90
		標準偏差	18.44	17.75	18.25	13.84	16.45	14.78
		95%信頼区間 [c]	(41.15, 48.36)	(41.25, 53.84)	(42.34, 48.53)	(−2.57, 2.84)	(1.54, 13.21)	(−0.61, 4.40)
		P値 [d]	---	---	---	0.9192	0.0148	0.1372
	34	例数	97	31	128	97	31	128
		平均値	44.17	47.24	44.91	−0.29	7.35	1.56
		標準偏差	19.78	17.42	19.21	19.48	17.73	19.28
		95%信頼区間 [c]	(40.18, 48.16)	(40.85, 53.62)	(41.55, 48.27)	(−4.22, 3.63)	(0.85, 13.86)	(−1.82, 4.93)
		P値 [d]	---	---	---	0.8819	0.0280	0.3625
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	44.76	48.65	45.68	0.44	8.23	2.27
		標準偏差	18.23	17.53	18.07	15.59	18.36	16.54
		95%信頼区間 [c]	(41.03, 48.50)	(41.98, 55.31)	(42.45, 48.90)	(−2.76, 3.63)	(1.25, 15.21)	(−0.68, 5.23)
		P値 [d]	---	---	---	0.7864	0.0225	0.1298
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	44.16	46.16	44.59	0.65	6.06	1.81
		標準偏差	19.19	18.87	19.09	14.52	16.73	15.14
		95%信頼区間 [c]	(41.02, 47.30)	(40.13, 52.20)	(41.83, 47.35)	(−1.72, 3.03)	(0.71, 11.41)	(−0.38, 4.00)
		P値 [d]	---	---	---	0.5881	0.0275	0.1038
対人関係	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	52.00	45.24	50.55	---	---	---
		標準偏差	22.53	20.67	22.26	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(48.37, 55.63)	(38.72, 51.77)	(47.37, 53.73)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	57.58	53.19	56.56	3.77	6.53	4.42
		標準偏差	21.64	20.46	21.39	15.76	17.48	16.16
		95%信頼区間 [c]	(53.64, 61.53)	(46.27, 60.12)	(53.15, 59.96)	(0.90, 6.64)	(0.61, 12.44)	(1.84, 6.99)
		P値 [d]	---	---	---	0.0105	0.0315	0.0009
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	59.47	55.91	58.60	4.85	9.85	6.07
		標準偏差	20.76	20.21	20.61	18.74	17.52	18.51
		95%信頼区間 [c]	(55.41, 63.52)	(48.74, 63.08)	(55.11, 62.10)	(1.19, 8.52)	(3.64, 16.06)	(2.93, 9.21)
		P値 [d]	---	---	---	0.0099	0.0029	0.0002
	34	例数	97	31	128	97	31	128
		平均値	58.61	52.10	57.03	4.12	6.45	4.69
		標準偏差	21.54	19.61	21.20	19.22	17.18	18.71
		95%信頼区間 [c]	(54.27, 62.95)	(44.90, 59.29)	(53.32, 60.74)	(0.25, 8.00)	(0.15, 12.76)	(1.42, 7.96)
		P値 [d]	---	---	---	0.0372	0.0452	0.0053
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	61.01	55.69	59.76	6.65	11.21	7.72

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		標準偏差	22.77	19.67	22.12	19.61	20.90	19.93
		95%信頼区間 [c]	(56.35, 65.67)	(48.21, 63.17)	(55.81, 63.70)	(2.63, 10.67)	(3.26, 19.16)	(4.17, 11.28)
		P値 [d]	---	---	---	0.0014	0.0074	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	56.23	52.38	55.40	4.62	6.63	5.05
		標準偏差	23.27	22.59	23.12	18.33	21.10	18.92
		95%信頼区間 [c]	(52.43, 60.04)	(45.15, 59.60)	(52.06, 58.75)	(1.63, 7.62)	(−0.12, 13.37)	(2.32, 7.79)
		P値 [d]	---	---	---	0.0027	0.0542	0.0003

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.6.1.1, Table 14.2.6.1.2]

2.7.3.3.2.8 EQ-5D-5L

2.7.3.3.2.8.1 プラセボ対照試験 (A3132)

EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-25 に示す.

EQ-5D-5L の評価を行った Week 5 及び Week 10 における EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は，両投与群ともに，いずれも負の値又は 0.00 であり，改善は認められなかった.

表 2.7.3.3-25　EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

Index	評価時点(週)	投与群	ベースライン		観測値		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
			例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
QOL 効用値	5	プラセボ	---	---	95	0.84 (0.14)	0.00 (0.02)	---	---
		本剤	---	---	84	0.80 (0.15)	−0.05 (0.02)	−0.05 [−0.08, −0.02]	0.0029
	10	プラセボ	100	0.83 (0.14)	93	0.84 (0.12)	0.00 (0.02)	---	---
		本剤	100	0.84 (0.12)	79	0.83 (0.14)	−0.03 (0.02)	−0.03 [−0.06, 0.01]	0.1444
EQ VAS スコア	5	プラセボ	---	---	95	71.01 (17.79)	−1.07 (2.73)	---	---
		本剤	---	---	84	68.87 (18.03)	−2.34 (2.79)	−1.28 [−6.05, 3.49]	0.5972
	10	プラセボ	100	71.50 (16.25)	93	70.42 (18.28)	−1.52 (2.72)	---	---
		本剤	100	69.65 (15.64)	79	70.53 (17.69)	−0.55 (2.79)	0.97 [−3.81, 5.75]	0.6894

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースラインの各 Index スコア，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-11]

2.7.3.3.2.8.2 継続長期試験 (A3133)

EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-26 に示す.

EQ-5D-5L の効用値は，全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと同程度であり，有意な改善は認められなかった．EQ VAS スコアも，全ての評価時点及び最終観測時点で有意な改善は認められなかった.

表 2.7.3.3-26 EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

Index	評価時点 (週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
QOL 効用値	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	0.85	0.84	0.85	---	---	---
		標準偏差	0.13	0.14	0.13	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(0.83, 0.87)	(0.80, 0.89)	(0.83, 0.87)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	0.83	0.82	0.83	−0.02	−0.03	−0.02
		標準偏差	0.15	0.14	0.14	0.12	0.10	0.11
		95%信頼区間 [c]	(0.81, 0.86)	(0.77, 0.86)	(0.81, 0.85)	(−0.04, 0.00)	(−0.06, 0.00)	(−0.04, 0.00)
		P値 [d]	---	---	---	0.0748	0.0888	0.0184
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	0.85	0.86	0.85	−0.01	0.02	0.00
		標準偏差	0.13	0.12	0.13	0.12	0.12	0.12
		95%信頼区間 [c]	(0.82, 0.87)	(0.82, 0.90)	(0.83, 0.87)	(−0.03, 0.02)	(−0.03, 0.06)	(−0.02, 0.02)
		P値 [d]	---	---	---	0.4888	0.4320	0.8238
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	0.86	0.84	0.85	0.00	0.01	0.00
		標準偏差	0.15	0.14	0.14	0.13	0.15	0.13
		95%信頼区間 [c]	(0.83, 0.89)	(0.79, 0.89)	(0.83, 0.88)	(−0.03, 0.03)	(−0.05, 0.06)	(−0.02, 0.03)
		P値 [d]	---	---	---	0.9491	0.8034	0.8483
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	0.87	0.87	0.87	0.01	0.03	0.02
		標準偏差	0.13	0.11	0.12	0.13	0.11	0.12
		95%信頼区間 [c]	(0.84, 0.89)	(0.83, 0.91)	(0.85, 0.89)	(−0.01, 0.04)	(−0.01, 0.07)	(−0.01, 0.04)
		P値 [d]	---	---	---	0.3293	0.1688	0.1381
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	0.83	0.83	0.83	−0.01	−0.01	−0.01
		標準偏差	0.15	0.14	0.15	0.15	0.14	0.15
		95%信頼区間 [c]	(0.81, 0.86)	(0.79, 0.88)	(0.81, 0.86)	(−0.04, 0.01)	(−0.05, 0.04)	(−0.03, 0.01)
		P値 [d]	---	---	---	0.2471	0.7969	0.2473
EQ VAS スコア	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	71.16	72.37	71.42	---	---	---
		標準偏差	18.16	17.47	17.98	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(68.23, 74.09)	(66.85, 77.88)	(68.85, 73.98)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	68.67	67.50	68.40	−3.14	−6.50	−3.93
		標準偏差	18.09	15.39	17.46	15.47	15.80	15.56
		95%信頼区間 [c]	(65.37, 71.97)	(62.29, 72.71)	(65.62, 71.18)	(−5.96, −0.32)	(−11.85, −1.15)	(−6.41, −1.45)
		P値 [d]	---	---	---	0.0292	0.0186	0.0021
	22	例数	103	33	136	103	33	136

Index	評価時点(週)		観測値 継続患者 [a] N=150	観測値 新規患者 [b] N=41	観測値 全体 N=191	ベースラインからの変化量 継続患者 [a] N=150	ベースラインからの変化量 新規患者 [b] N=41	ベースラインからの変化量 全体 N=191
		平均値	69.49	70.55	69.74	−2.37	−2.61	−2.43
		標準偏差	18.92	16.23	18.25	18.03	17.19	17.77
		95%信頼区間 [c]	(65.79, 73.18)	(64.79, 76.30)	(66.65, 72.84)	(−5.89, 1.16)	(−8.70, 3.49)	(−5.44, 0.59)
		P値 [d]	---	---	---	0.1854	0.3904	0.1136
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	72.21	68.69	71.33	0.08	−3.94	−0.91
		標準偏差	14.86	15.01	14.92	17.58	11.81	16.39
		95%信頼区間 [c]	(69.21, 75.20)	(63.28, 74.10)	(68.73, 73.93)	(−3.46, 3.63)	(−8.20, 0.32)	(−3.77, 1.94)
		P値 [d]	---	---	---	0.9632	0.0688	0.5273
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	70.52	72.24	70.93	−2.15	−0.14	−1.67
		標準偏差	16.28	19.19	16.94	15.84	16.58	15.97
		95%信頼区間 [c]	(67.19, 73.86)	(64.94, 79.54)	(67.90, 73.95)	(−5.39, 1.10)	(−6.45, 6.17)	(−4.53, 1.18)
		P値 [d]	---	---	---	0.1916	0.9646	0.2471
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	66.86	70.00	67.53	−4.25	−1.93	−3.75
		標準偏差	18.47	19.34	18.66	18.25	16.86	17.94
		95%信頼区間 [c]	(63.83, 69.88)	(63.81, 76.19)	(64.83, 70.23)	(−7.23, −1.26)	(−7.32, 3.47)	(−6.34, −1.15)
		P値 [d]	---	---	---	0.0056	0.4746	0.0049

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.7.1.1, Table 14.2.7.1.2]

2.7.3.3.2.9 WPAI:GH

2.7.3.3.2.9.1 プラセボ対照試験 (A3132)

WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量を，worker，non-worker (ベースライン時) 別に表 2.7.3.3-27 に，worker 移行率 (ベースライン時に non-worker であった被験者のうち治験薬服用後に一度でも worker になった被験者の割合) 及び non-worker 移行率 (ベースライン時に worker であった被験者のうち治験薬服用後に一度でも non-worker になった被験者の割合) を表 2.7.3.3-28 に示す.

WPAI:GH の評価を行った Week 5 及び Week 10 での，worker における WPAI:GH スコア (低い値ほど症状が軽いことを示す) のベースラインからの変化量の調整平均値は全て正の値であり，改善は認められなかった．Non-worker の Activity impairment due to health については，Week 5 の本剤群のみ，ベースラインからの変化量の調整平均値が負の値 (−1.19) であったが，プラセボ群 (3.80) との間に有意差は認められなかった.

表 2.7.3.3-27　WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

スコア	評価時点 (週)	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	観測値 例数	観測値 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	プラセボとの比較 P 値
Worker									
Work time missed due to health	5	プラセボ	---	---	69	3.66 (12.90)	5.12 (2.84)	---	---
		本剤	---	---	63	5.30 (16.26)	7.97 (3.06)	2.85 [−2.01, 7.71]	0.2479
	10	プラセボ	76	5.06 (13.77)	63	0.91 (4.01)	2.79 (2.62)	---	---
		本剤	77	3.71 (14.57)	60	2.94 (14.01)	6.11 (2.84)	3.33 [−0.41, 7.06]	0.0806
Impairment while working due to health	5	プラセボ	---	---	69	38.41 (31.61)	2.82 (6.03)	---	---
		本剤	---	---	62	41.61 (30.74)	10.12 (6.49)	7.30 [−2.62, 17.22]	0.1477
	10	プラセボ	76	47.11 (32.24)	63	43.49 (29.63)	8.55 (5.92)	---	---
		本剤	76	41.58 (33.11)	59	35.93 (27.24)	3.19 (6.36)	−5.36 [−14.76, 4.04]	0.2609
Overall work impairment due to health	5	プラセボ	---	---	69	39.39 (31.10)	3.61 (6.08)	---	---
		本剤	---	---	62	42.83 (31.00)	11.11 (6.54)	7.50 [−2.45, 17.45]	0.1383
	10	プラセボ	76	48.30 (33.13)	63	43.74 (29.85)	8.63 (5.98)	---	---
		本剤	76	42.70 (33.20)	59	36.43 (27.56)	3.58 (6.42)	−5.05 [−14.53, 4.42]	0.2932
Activity impairment due to health	5	プラセボ	---	---	71	37.04 (29.34)	1.14 (5.62)	---	---
		本剤	---	---	64	41.25 (29.73)	9.15 (5.99)	8.00 [−1.28, 17.29]	0.0906
	10	プラセボ	76	47.63 (30.06)	69	41.74 (26.06)	6.00 (5.52)	---	---
		本剤	78	41.54 (30.07)	62	36.13 (27.72)	4.60 (5.89)	−1.40 [−10.27, 7.46]	0.7547
Non-worker									
Activity impairment due to health	5	プラセボ	---	---	23	46.52 (27.90)	3.80 (7.69)	---	---
		本剤	---	---	20	44.50 (23.73)	−1.19 (6.80)	−5.00 [−20.38, 10.38]	0.5149
	10	プラセボ	24	41.25 (28.94)	24	46.67 (30.02)	3.67 (8.37)	---	---
		本剤	22	43.64 (30.48)	17	51.18 (27.81)	8.28 (8.03)	4.61 [−14.38, 23.60]	0.6265

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースラインの各スコア，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-12]

Worker 移行率の投与群間差 (本剤群 − プラセボ群) は 0.76%，non-worker 移行率の投与群間差 (本剤群 − プラセボ群) は−1.42%であり，本剤群ではプラセボ群と比較して worker 移行率が高く，non-worker 移行率が低い傾向がみられたが，いずれも投与群間に有意差は認められなかった.

表 2.7.3.3-28　Worker 移行率及び non-worker 移行率 (FAS) [プラセボ対照試験]

カテゴリー	カテゴリーの変更	投与群	ベースライン時の例数	カテゴリーの変更があった被験者数及びその割合 (%)	プラセボとの比較 カテゴリー変更率 (%) の差 [95%信頼区間] [a]	P 値 [b]
Worker	to non-worker	プラセボ	76	4 (5.3)	---	---
		本剤	78	3 (3.8)	−1.42 [−17.48, 14.47]	0.7175
Non-worker	to worker	プラセボ	24	2 (8.3)	---	---
		本剤	22	2 (9.1)	0.76 [−27.88, 29.99]	1.0000

[a]　Exact unconditional confidence interval.
[b]　Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-13]

表 2.7.3.3-27 で示した MMRM による解析結果について，添付資料 5.3.5.1-01 の付録 (16.1.9) に補足説明を添付した．当該補足説明に記載した通り，WPAI:GH スコアについて，ベースラインと観測値の値から算出される変化量の標本平均値と変化量の調整平均値の値との間に乖離が生じたため，要約統計量によるベースラインからの変化量の結果を表 2.7.3.3-29 に提示する．

Worker の Impairment while working due to health スコアのベースラインからの変化量の平均値は，最終観測時点で本剤群 (−3.14) の方がプラセボ群 (−0.68) と比較して大きく，worker の Overall work impairment due to health スコアについても同様に本剤群の方がより改善した (最終観測時点での変化量の平均値：本剤群−3.36，プラセボ群−1.68)．

表 2.7.3.3-29 WPAI:GH スコアの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS)

スコア	評価時点 (週)		プラセボ N=100		本剤 N=100	
			測定値	変化量	測定値	変化量
Worker/ Work time missed due to health	ベースライン	例数	76	---	77	---
		平均値	5.06	---	3.71	---
		標準偏差	13.77	---	14.57	---
	5	例数	69	69	63	62
		平均値	3.66	−1.16	5.30	2.71
		標準偏差	12.90	12.63	16.26	17.76
	10	例数	63	63	60	59
		平均値	0.91	−3.11	2.94	2.02
		標準偏差	4.01	10.44	14.01	14.52
	最終評価時点	例数	73	73	72	71
		平均値	1.89	−3.37	4.78	2.23
		標準偏差	8.36	11.69	18.61	19.02
Worker/ Impairment while working due to health	ベースライン	例数	76	---	76	---
		平均値	47.11	---	41.58	---
		標準偏差	32.24	---	33.11	---
	5	例数	69	69	62	61
		平均値	38.41	−6.52	41.61	4.92
		標準偏差	31.61	31.24	30.74	37.31
	10	例数	63	63	59	58
		平均値	43.49	−1.59	35.93	−1.72
		標準偏差	29.63	31.58	27.24	34.80
	最終評価時点	例数	73	73	71	70
		平均値	45.89	−0.68	37.61	−3.14
		標準偏差	30.95	31.15	28.05	35.29
Worker/ Overall work impairment due to health	ベースライン	例数	76	---	76	---
		平均値	48.30	---	42.70	---
		標準偏差	33.13	---	33.20	---
	5	例数	69	69	62	61
		平均値	39.39	−6.78	42.83	4.82
		標準偏差	31.10	32.13	31.00	38.06
	10	例数	63	63	59	58
		平均値	43.74	−2.44	36.43	−1.90
		標準偏差	29.85	32.13	27.56	35.03
	最終評価時点	例数	73	73	71	70
		平均値	46.13	−1.68	38.59	−3.36
		標準偏差	31.15	31.54	29.24	36.41

スコア	評価時点 (週)		プラセボ N=100		本剤 N=100	
			測定値	変化量	測定値	変化量
Worker/ Activity impairment due to health	ベースライン	例数	76	---	78	---
		平均値	47.63	---	41.54	---
		標準偏差	30.06	---	30.07	---
	5	例数	71	71	64	64
		平均値	37.04	−9.44	41.25	3.59
		標準偏差	29.34	32.02	29.73	32.48
	10	例数	69	69	62	62
		平均値	41.74	−4.49	36.13	−0.16
		標準偏差	26.06	31.04	27.72	33.41
	最終評価時点	例数	75	75	75	75
		平均値	42.80	−4.93	40.13	−0.80
		標準偏差	27.14	30.37	28.07	32.04
Non-worker/ Activity impairment due to health	ベースライン	例数	24	---	22	---
		平均値	41.25	---	43.64	---
		標準偏差	28.94	---	30.48	---
	5	例数	23	23	20	20
		平均値	46.52	5.65	44.50	−2.50
		標準偏差	27.90	26.60	23.73	32.75
	10	例数	24	24	17	17
		平均値	46.67	5.42	51.18	5.29
		標準偏差	30.02	29.34	27.81	42.44
	最終評価時点	例数	24	24	22	22
		平均値	46.67	5.42	49.55	5.91
		標準偏差	30.02	29.34	29.52	45.32

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.9.1.3, Table 14.2.9.1.4]

2.7.3.3.2.9.2 継続長期試験 (A3133)

WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-30 に示す.

WPAI:GH スコアは，いずれのサブスケールスコアでも，全ての評価時点及び最終観測時点で有意な改善は認められなかった.

表 2.7.3.3-30 WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

Worker

サブスケール	評価時点 (週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
Work time missed due to health	ベースライン	例数	105	26	131	---	---	---
		平均値	2.49	2.76	2.54	---	---	---
		標準偏差	9.45	10.24	9.57	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(0.66, 4.32)	(−1.37, 6.90)	(0.89, 4.20)	---	---	---
	10	例数	76	21	97	75	21	96
		平均値	2.77	1.05	2.40	0.43	−2.38	−0.19
		標準偏差	13.37	4.36	12.01	16.17	12.46	15.42
		95%信頼区間 [c]	(−0.28, 5.83)	(−0.94, 3.03)	(−0.02, 4.82)	(−3.29, 4.15)	(−8.05, 3.30)	(−3.31, 2.94)
		P値 [d]	---	---	---	0.8197	0.3926	0.9061
	22	例数	63	20	83	62	20	82
		平均値	1.13	1.32	1.18	−1.25	−2.27	−1.50
		標準偏差	4.56	4.70	4.57	9.75	11.75	10.21
		95%信頼区間 [c]	(−0.02, 2.28)	(−0.88, 3.52)	(0.18, 2.17)	(−3.73, 1.22)	(−7.77, 3.22)	(−3.75, 0.74)

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		P値 [d]	---	---	---	0.3152	0.3975	0.1862
	34	例数	61	18	79	60	18	78
		平均値	1.68	0.91	1.50	−0.78	−0.48	−0.71
		標準偏差	5.81	3.84	5.41	8.30	7.22	8.02
		95%信頼区間 [c]	(0.19, 3.17)	(-1.01, 2.82)	(0.29, 2.72)	(−2.92, 1.37)	(−4.07, 3.11)	(−2.52, 1.10)
		P値 [d]	---	---	---	0.4719	0.7800	0.4378
	50	例数	61	18	79	60	18	78
		平均値	2.00	1.40	1.86	−0.12	−2.60	−0.69
		標準偏差	6.78	4.54	6.32	11.26	12.03	11.41
		95%信頼区間 [c]	(0.26, 3.74)	(-0.86, 3.65)	(0.45, 3.28)	(−3.03, 2.79)	(−8.58, 3.39)	(−3.26, 1.89)
		P値 [d]	---	---	---	0.9367	0.3726	0.5958
	最終観測時点	例数	101	25	126	100	25	125
		平均値	5.23	9.01	5.98	2.87	6.13	3.53
		標準偏差	17.05	27.66	19.54	19.62	30.03	21.99
		95%信頼区間 [c]	(1.87, 8.60)	(-2.41, 20.42)	(2.54, 9.43)	(−1.02, 6.77)	(−6.27, 18.53)	(−0.37, 7.42)
		P値 [d]	---	---	---	0.1461	0.3176	0.0755
Impair-ment while working due to health	ベースライン	例数	105	26	131	---	---	---
		平均値	37.14	30.77	35.88	---	---	---
		標準偏差	28.95	31.23	29.40	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(31.54, 42.74)	(18.15, 43.38)	(30.80, 40.96)	---	---	---
	10	例数	75	21	96	74	21	95
		平均値	38.00	37.14	37.81	1.35	4.29	2.00
		標準偏差	26.41	25.72	26.13	27.56	35.01	29.19
		95%信頼区間 [c]	(31.92, 44.08)	(25.44, 48.85)	(32.52, 43.11)	(−5.03, 7.74)	(−11.65, 20.22)	(−3.95, 7.95)
		P値 [d]	---	---	---	0.6745	0.5811	0.5060
	22	例数	63	20	83	62	20	82
		平均値	30.32	32.50	30.84	−4.84	1.00	−3.41
		標準偏差	26.64	24.68	26.05	23.10	26.14	23.84
		95%信頼区間 [c]	(23.61, 37.03)	(20.95, 44.05)	(25.16, 36.53)	(−10.70, 1.03)	(−11.23, 13.23)	(−8.65, 1.82)
		P値 [d]	---	---	---	0.1042	0.8660	0.1983
	34	例数	61	18	79	60	18	78
		平均値	34.92	30.56	33.92	1.50	4.44	2.18
		標準偏差	28.85	20.43	27.10	23.49	19.77	22.60
		95%信頼区間 [c]	(27.53, 42.31)	(20.40, 40.71)	(27.85, 39.99)	(−4.57, 7.57)	(−5.39, 14.28)	(−2.92, 7.28)
		P値 [d]	---	---	---	0.6227	0.3536	0.3970
	50	例数	61	18	79	60	18	78
		平均値	34.75	42.22	36.46	1.67	11.11	3.85
		標準偏差	27.96	27.34	27.83	26.75	24.94	26.49
		95%信頼区間 [c]	(27.59, 41.92)	(28.62, 55.82)	(30.22, 42.69)	(−5.24, 8.58)	(−1.29, 23.52)	(−2.13, 9.82)
		P値 [d]	---	---	---	0.6312	0.0760	0.2036
	最終観測時点	例数	99	24	123	98	24	122
		平均値	43.43	39.17	42.60	6.43	5.83	6.31
		標準偏差	31.11	26.53	30.21	29.96	29.33	29.71
		95%信頼区間 [c]	(37.23, 49.64)	(27.97, 50.37)	(37.21, 47.99)	(0.42, 12.43)	(−6.55, 18.22)	(0.99, 11.64)
		P値 [d]	---	---	---	0.0362	0.3400	0.0206
Overall work impair-ment due to health	ベースライン	例数	105	26	131	---	---	---
		平均値	38.44	31.24	37.01	---	---	---
		標準偏差	28.76	32.00	29.44	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(32.87, 44.00)	(18.31, 44.16)	(31.92, 42.10)	---	---	---
	10	例数	75	21	96	74	21	95
		平均値	38.47	37.35	38.23	0.27	3.91	1.08

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		標準偏差	26.86	26.10	26.56	28.52	35.77	30.10
		95%信頼区間 [c]	(32.29, 44.65)	(25.47, 49.23)	(32.85, 43.61)	(−6.34, 6.88)	(−12.37, 20.20)	(−5.06, 7.21)
		P値 [d]	---	---	---	0.9354	0.6215	0.7285
	22	例数	63	20	83	62	20	82
		平均値	30.81	32.79	31.29	−5.83	0.68	−4.24
		標準偏差	27.02	25.25	26.47	24.09	27.42	24.93
		95%信頼区間 [c]	(24.00, 37.61)	(20.98, 44.61)	(25.51, 37.07)	(−11.95, 0.28)	(−12.15, 13.52)	(−9.72, 1.23)
		P値 [d]	---	---	---	0.0613	0.9123	0.1270
	34	例数	61	18	79	60	18	78
		平均値	35.87	31.19	34.80	0.92	4.66	1.78
		標準偏差	28.81	20.59	27.10	23.82	20.98	23.12
		95%信頼区間 [c]	(28.49, 43.24)	(20.95, 41.43)	(28.73, 40.87)	(−5.24, 7.07)	(−5.77, 15.09)	(−3.43, 7.00)
		P値 [d]	---	---	---	0.7662	0.3589	0.4980
	50	例数	61	18	79	60	18	78
		平均値	35.42	42.60	37.06	1.03	10.82	3.29
		標準偏差	28.63	27.81	28.43	28.10	26.16	27.81
		95%信頼区間 [c]	(28.09, 42.75)	(28.77, 56.43)	(30.69, 43.43)	(−6.23, 8.29)	(−2.19, 23.83)	(−2.98, 9.56)
		P値 [d]	---	---	---	0.7768	0.0974	0.2992
	最終観測時点	例数	99	24	123	98	24	122
		平均値	44.21	39.45	43.28	5.97	5.61	5.90
		標準偏差	31.35	26.92	30.49	30.79	30.06	30.52
		95%信頼区間 [c]	(37.96, 50.46)	(28.09, 50.82)	(37.84, 48.73)	(−0.20, 12.14)	(−7.08, 18.31)	(0.43, 11.37)
		P値 [d]	---	---	---	0.0579	0.3699	0.0348
Activity impair-ment due to health	ベースライン	例数	108	26	134	---	---	---
		平均値	35.65	35.00	35.52	---	---	---
		標準偏差	27.15	31.14	27.84	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(30.47, 40.83)	(22.42, 47.58)	(30.76, 40.28)	---	---	---
	10	例数	84	23	107	84	23	107
		平均値	34.29	41.74	35.89	−0.12	7.39	1.50
		標準偏差	25.71	27.58	26.17	24.32	26.67	24.91
		95%信頼区間 [c]	(28.71, 39.86)	(29.81, 53.66)	(30.87, 40.90)	(−5.40, 5.16)	(−4.14, 18.92)	(−3.28, 6.27)
		P値 [d]	---	---	---	0.9643	0.1974	0.5359
	22	例数	74	20	94	74	20	94
		平均値	31.76	36.00	32.66	−1.76	4.00	−0.53
		標準偏差	26.03	22.80	25.32	26.86	33.47	28.30
		95%信頼区間 [c]	(25.73, 37.79)	(25.33, 46.67)	(27.47, 37.85)	(−7.98, 4.47)	(−11.66, 19.66)	(−6.33, 5.26)
		P値 [d]	---	---	---	0.5754	0.5992	0.8558
	34	例数	69	20	89	69	20	89
		平均値	33.04	29.50	32.25	0.00	−2.50	−0.56
		標準偏差	27.24	27.24	27.13	27.22	26.33	26.90
		95%信頼区間 [c]	(26.50, 39.59)	(16.75, 42.25)	(26.53, 37.96)	(−6.54, 6.54)	(−14.82, 9.82)	(−6.23, 5.10)
		P値 [d]	---	---	---	1.0000	0.6759	0.8443
	50	例数	66	19	85	66	19	85
		平均値	33.94	31.58	33.41	0.91	−2.11	0.24
		標準偏差	27.28	17.40	25.33	30.37	32.07	30.59
		95%信頼区間 [c]	(27.23, 40.65)	(23.19, 39.97)	(27.95, 38.88)	(−6.56, 8.37)	(−17.56, 13.35)	(−6.36, 6.83)
		P値 [d]	---	---	---	0.8086	0.7781	0.9436

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	最終観測時点	例数	107	25	132	107	25	132
		平均値	42.15	37.20	41.21	6.45	0.80	5.38
		標準偏差	29.81	22.46	28.55	30.72	29.43	30.45
		95%信頼区間 [c]	(36.44, 47.86)	(27.93, 46.47)	(36.30, 46.13)	(0.56, 12.34)	(−11.35, 12.95)	(0.14, 10.62)
		P値 [d]	---	---	---	0.0321	0.8930	0.0445

Non-worker

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
Activity impair-ment due to health	ベースライン	例数	42	15	57	---	---	---
		平均値	41.43	55.33	45.09	---	---	---
		標準偏差	27.01	31.82	28.73	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(33.01, 49.85)	(37.71, 72.95)	(37.46, 52.71)	---	---	---
	10	例数	34	13	47	34	13	47
		平均値	47.94	45.38	47.23	10.29	-6.15	5.74
		標準偏差	26.94	22.95	25.68	23.03	37.98	28.49
		95%信頼区間 [c]	(38.54, 57.34)	(31.51, 59.26)	(39.69, 54.77)	(2.26, 18.33)	(−29.10, 16.80)	(−2.62, 14.11)
		P値 [d]	---	---	---	0.0136	0.5699	0.1736
	22	例数	29	13	42	29	13	42
		平均値	41.38	42.31	41.67	5.17	−9.23	0.71
		標準偏差	24.89	27.74	25.46	24.73	28.13	26.36
		95%信頼区間 [c]	(31.91, 50.85)	(25.55, 59.07)	(33.73, 49.60)	(−4.23, 14.58)	(−26.23, 7.77)	(−7.50, 8.93)
		P値 [d]	---	---	---	0.2696	0.2596	0.8614
	34	例数	28	12	40	28	12	40
		平均値	42.86	45.83	43.75	6.43	−6.67	2.50
		標準偏差	30.29	31.75	30.36	30.82	38.69	33.42
		95%信頼区間 [c]	(31.11, 54.60)	(25.66, 66.01)	(34.04, 53.46)	(−5.52, 18.38)	(−31.25, 17.92)	(−8.19, 13.19)
		P値 [d]	---	---	---	0.2794	0.5627	0.6387
	50	例数	28	10	38	28	10	38
		平均値	35.36	29.00	33.68	−1.07	−18.00	−5.53
		標準偏差	29.75	28.07	29.08	20.97	30.48	24.57
		95%信頼区間 [c]	(23.82, 46.89)	(8.92, 49.08)	(24.13, 43.24)	(−9.20, 7.06)	(−39.80, 3.80)	(−13.60, 2.55)
		P値 [d]	---	---	---	0.7889	0.0947	0.1739
	最終観測時点	例数	39	15	54	39	15	54
		平均値	43.08	40.00	42.22	1.79	−15.33	−2.96
		標準偏差	31.72	32.73	31.72	22.93	31.82	26.54
		95%信頼区間 [c]	(32.79, 53.36)	(21.87, 58.13)	(33.56, 50.88)	(−5.64, 9.23)	(−32.95, 2.29)	(−10.21, 4.28)
		P値 [d]	---	---	---	0.6277	0.0831	0.4156

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.8.1.1, Table 14.2.8.1.2]

2.7.3.3.2.10 BRIEF-A

2.7.3.3.2.10.1 プラセボ対照試験 (A3132)

BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-31 に，T スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-32 に示す.

Raw スコアについては，BRIEF-A の評価を行った Week 5 及び Week 10 ともに全てのサブスケールについて，プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し，そのうち Week 5 の Plan/organize, Organization of materials 及び Metacognition index, 並びに Week 10 の Inhibit, Initiate 及び Plan/organize では，投与群間に有意差が認められた (P≤0.0496).

T スコアについては，全サブスケールの合計である GEC index で，Week 5，Week 10 ともに本剤群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (P≤0.0497). また，Week 5，Week 10 ともに全てのサブスケールについて，プラセボ群よりも本剤群の方でスコアが改善し，そのうち Week 5 の Inhibit, Plan/organize, Organization of materials 及び Metacognition index, 並びに Week 10 の Inhibit，Initiate 及び Plan/organize では，投与群間に有意差が認められた (P≤0.0470).

表 2.7.3.3-31 BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

サブスケール	評価時点 (週)	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	観測値 例数	観測値 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
Inhibit	5	プラセボ	---	---	95	13.82 (3.31)	−0.94 (0.41)	---	---
		本剤	---	---	84	12.57 (2.69)	−1.56 (0.40)	−0.62 [−1.28, 0.04]	0.0666
	10	プラセボ	100	14.77 (3.46)	93	13.63 (3.41)	−1.19 (0.41)	---	---
		本剤	100	13.89 (3.31)	79	12.24 (2.82)	−1.98 (0.41)	−0.80 [−1.49, −0.10]	0.0257
Shift	5	プラセボ	---	---	95	12.85 (2.77)	−0.67 (0.39)	---	---
		本剤	---	---	84	11.74 (2.79)	−0.96 (0.39)	−0.29 [−0.94, 0.37]	0.3911
	10	プラセボ	100	13.67 (2.61)	93	12.89 (2.97)	−0.66 (0.39)	---	---
		本剤	100	12.59 (2.85)	79	11.86 (2.96)	−0.93 (0.40)	−0.27 [−0.97, 0.43]	0.4453
Emotional control	5	プラセボ	---	---	95	18.02 (4.35)	0.04 (0.56)	---	---
		本剤	---	---	84	16.79 (4.31)	−0.46 (0.57)	−0.50 [−1.43, 0.42]	0.2858
	10	プラセボ	100	18.94 (4.32)	93	17.89 (4.59)	−0.20 (0.57)	---	---
		本剤	100	18.37 (4.51)	79	16.51 (4.48)	−0.79 (0.57)	−0.59 [−1.55, 0.37]	0.2244
Self-monitor	5	プラセボ	---	---	95	11.38 (3.19)	−0.75 (0.40)	---	---
		本剤	---	---	84	10.40 (2.98)	−1.24 (0.40)	−0.49 [−1.15, 0.17]	0.1458
	10	プラセボ	100	12.21 (2.94)	93	11.25 (3.21)	−0.94 (0.41)	---	---
		本剤	100	11.35 (3.47)	79	10.38 (3.05)	−1.34 (0.42)	−0.40 [−1.12, 0.31]	0.2699
Behavioral regulation index	5	プラセボ	---	---	95	56.07 (11.34)	−2.58 (1.45)	---	---
		本剤	---	---	84	51.50 (10.43)	−4.33 (1.44)	−1.75 [−4.11, 0.62]	0.1472
	10	プラセボ	100	59.59 (10.75)	93	55.67 (11.90)	−3.25 (1.47)	---	---
		本剤	100	56.20 (11.45)	79	50.99 (11.17)	−5.16 (1.47)	−1.91 [−4.40, 0.57]	0.1308
Initiate	5	プラセボ	---	---	95	17.45 (3.53)	−0.64 (0.49)	---	---
		本剤	---	---	84	15.50 (3.53)	−1.30 (0.49)	−0.66 [−1.48, 0.15]	0.1091
	10	プラセボ	100	18.53 (3.13)	93	17.00 (3.91)	−1.12 (0.51)	---	---
		本剤	100	16.86 (3.98)	79	14.90 (3.79)	−2.07 (0.52)	−0.95 [−1.89, 0.00]	0.0496
Working memory	5	プラセボ	---	---	95	17.87 (3.12)	−1.10 (0.47)	---	---
		本剤	---	---	84	16.33 (3.62)	−1.59 (0.47)	−0.48 [−1.24, 0.28]	0.2125
	10	プラセボ	100	19.34 (2.83)	93	17.72 (3.79)	−1.30 (0.51)	---	---
		本剤	100	18.04 (3.85)	79	15.91 (4.26)	−2.10 (0.52)	−0.80 [−1.75, 0.16]	0.1009

サブスケール	評価時点(週)	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値(標準偏差)	観測値 例数	観測値 平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値(標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差[95%信頼区間]	P 値
Plan/organize	5	プラセボ	---	---	95	21.76 (4.40)	−1.11 (0.60)	---	---
		本剤	---	---	84	19.11 (4.63)	−2.43 (0.59)	−1.33 [−2.29, −0.36]	0.0074
	10	プラセボ	100	23.06 (4.02)	93	21.38 (4.93)	−1.56 (0.63)	---	---
		本剤	100	21.41 (4.80)	79	18.62 (5.04)	−2.92 (0.63)	−1.36 [−2.49, −0.24]	0.0180
Task monitor	5	プラセボ	---	---	95	13.55 (2.73)	−0.78 (0.39)	---	---
		本剤	---	---	84	12.25 (2.95)	−1.39 (0.40)	−0.61 [−1.26, 0.04]	0.0667
	10	プラセボ	100	14.40 (2.59)	93	13.28 (3.16)	−1.07 (0.41)	---	---
		本剤	100	13.55 (2.74)	79	12.10 (3.04)	−1.61 (0.41)	−0.55 [−1.27, 0.18]	0.1369
Organization of materials	5	プラセボ	---	---	95	18.05 (2.94)	−1.42 (0.43)	---	---
		本剤	---	---	84	15.69 (3.87)	−2.21 (0.44)	−0.79 [−1.51, −0.07]	0.0320
	10	プラセボ	100	19.20 (2.95)	93	17.76 (3.33)	−1.71 (0.46)	---	---
		本剤	100	17.58 (3.42)	79	15.54 (3.78)	−2.44 (0.47)	−0.73 [−1.60, 0.14]	0.0993
Metacognition index	5	プラセボ	---	---	95	88.68 (14.92)	−5.51 (2.04)	---	---
		本剤	---	---	84	78.88 (16.50)	−8.86 (2.04)	−3.35 [−6.68, −0.02]	0.0483
	10	プラセボ	100	94.53 (13.33)	93	87.14 (17.30)	−7.22 (2.18)	---	---
		本剤	100	87.44 (16.47)	79	77.08 (18.03)	−11.13 (2.20)	−3.91 [−7.91, 0.09]	0.0554
GEC index	5	プラセボ	---	---	95	144.76 (24.13)	−8.30 (3.34)	---	---
		本剤	---	---	84	130.38 (25.64)	−13.53 (3.32)	−5.23 [−10.67, 0.21]	0.0594
	10	プラセボ	100	154.12 (21.88)	93	142.81 (26.95)	−10.68 (3.49)	---	---
		本剤	100	143.64 (26.34)	79	128.06 (27.66)	−16.62 (3.50)	−5.94 [−12.13, 0.24]	0.0595

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースラインの各 BRIEF-A Raw スコア，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造

GEC index：Behavioral regulation index, Metacognition index の合計
- Behavioral regulation index ：Inhibit, Shift, Emotional control, Self-monitor の合計
- Metacognition index : Initiate, Working memory, Plan/organize, Task monitor, Organization of materials の合計

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-15]

表 2.7.3.3-32 BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

サブスケール	評価時点(週)	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値(標準偏差)	観測値 例数	観測値 平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値(標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差[95%信頼区間]	P 値
Inhibit	5	プラセボ	---	---	95	57.14 (11.02)	−2.95 (1.38)	---	---
		本剤	---	---	84	52.57 (9.16)	−5.30 (1.37)	−2.35 [−4.61, −0.09]	0.0421
	10	プラセボ	100	60.30 (11.57)	93	56.52 (11.50)	−3.79 (1.41)	---	---
		本剤	100	57.02 (11.17)	79	51.46 (9.52)	−6.70 (1.40)	−2.91 [−5.30, −0.52]	0.0173
Shift	5	プラセボ	---	---	95	68.77 (11.92)	−2.88 (1.67)	---	---
		本剤	---	---	84	63.73 (12.07)	−4.22 (1.67)	−1.34 [−4.19, 1.50]	0.3527
	10	プラセボ	100	72.33 (11.31)	93	68.96 (12.77)	−2.84 (1.70)	---	---
		本剤	100	67.38 (12.29)	79	64.19 (12.88)	−4.17 (1.72)	−1.33 [−4.34, 1.68]	0.3850
Emotional control	5	プラセボ	---	---	95	57.17 (9.92)	0.05 (1.30)	---	---
		本剤	---	---	84	54.10 (9.97)	−1.18 (1.31)	−1.24 [−3.40, 0.93]	0.2607
	10	プラセボ	100	59.48 (10.12)	93	56.94 (10.58)	−0.43 (1.32)	---	---
		本剤	100	57.77 (10.48)	79	53.34 (10.25)	−2.00 (1.33)	−1.57 [−3.79, 0.66]	0.1667

サブスケール	評価時点(週)	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値(標準偏差)	観測値 例数	観測値 平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値(標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差[95%信頼区間]	P 値
Self-monitor	5	プラセボ	---	---	95	60.84 (13.88)	−3.29 (1.78)	---	---
		本剤	---	---	84	56.54 (13.17)	−5.38 (1.78)	−2.09 [−5.00, 0.82]	0.1586
	10	プラセボ	100	64.54 (12.82)	93	60.34 (14.01)	−4.02 (1.82)	---	---
		本剤	100	60.58 (15.22)	79	56.41 (13.41)	−5.82 (1.84)	−1.80 [−4.93, 1.33]	0.2584
Behavioral regulation index	5	プラセボ	---	---	95	62.34 (11.33)	−2.65 (1.48)	---	---
		本剤	---	---	84	57.39 (10.65)	−4.54 (1.47)	−1.90 [−4.31, 0.52]	0.1228
	10	プラセボ	100	66.03 (11.02)	93	62.00 (12.01)	−3.26 (1.50)	---	---
		本剤	100	62.14 (11.70)	79	56.80 (11.46)	−5.42 (1.50)	−2.17 [−4.72, 0.38]	0.0949
Initiate	5	プラセボ	---	---	95	69.08 (11.69)	−2.03 (1.62)	---	---
		本剤	---	---	84	62.12 (11.71)	−4.46 (1.63)	−2.42 [−5.16, 0.31]	0.0824
	10	プラセボ	100	72.68 (10.39)	93	67.56 (13.20)	−3.66 (1.71)	---	---
		本剤	100	66.62 (13.07)	79	60.11 (12.57)	−6.98 (1.74)	−3.32 [−6.49, −0.14]	0.0406
Working memory	5	プラセボ	---	---	95	73.59 (10.54)	−3.84 (1.59)	---	---
		本剤	---	---	84	67.98 (12.37)	−5.63 (1.62)	−1.79 [−4.39, 0.81]	0.1764
	10	プラセボ	100	78.74 (9.94)	93	73.12 (12.92)	−4.47 (1.73)	---	---
		本剤	100	73.79 (13.14)	79	66.51 (14.52)	−7.39 (1.78)	−2.92 [−6.19, 0.34]	0.0791
Plan/organize	5	プラセボ	---	---	95	71.07 (11.84)	−3.07 (1.64)	---	---
		本剤	---	---	84	63.51 (12.59)	−6.77 (1.63)	−3.70 [−6.35, −1.05]	0.0066
	10	プラセボ	100	74.81 (11.15)	93	70.03 (13.49)	−4.30 (1.72)	---	---
		本剤	100	69.76 (12.97)	79	62.19 (13.69)	−8.06 (1.74)	−3.76 [−6.85, −0.67]	0.0174
Task monitor	5	プラセボ	---	---	95	71.79 (12.65)	−3.64 (1.82)	---	---
		本剤	---	---	84	65.50 (13.59)	−6.48 (1.83)	−2.84 [−5.85, 0.17]	0.0647
	10	プラセボ	100	75.78 (12.01)	93	70.58 (14.67)	−4.95 (1.88)	---	---
		本剤	100	71.40 (12.42)	79	64.75 (13.85)	−7.55 (1.90)	−2.59 [−5.92, 0.74]	0.1259
Organization of materials	5	プラセボ	---	---	95	65.83 (8.25)	−4.02 (1.24)	---	---
		本剤	---	---	84	58.55 (11.12)	−6.54 (1.26)	−2.52 [−4.60, −0.44]	0.0179
	10	プラセボ	100	69.17 (8.67)	93	65.02 (9.58)	−4.86 (1.33)	---	---
		本剤	100	63.94 (9.70)	79	58.08 (10.68)	−7.23 (1.36)	−2.38 [−4.88, 0.13]	0.0632
Metacognition index	5	プラセボ	---	---	95	73.44 (11.30)	−4.24 (1.57)	---	---
		本剤	---	---	84	65.51 (12.65)	−6.86 (1.57)	−2.62 [−5.20, −0.03]	0.0470
	10	プラセボ	100	78.04 (10.28)	93	72.31 (13.28)	−5.51 (1.67)		
		本剤	100	71.96 (12.36)	79	64.13 (13.65)	−8.55 (1.69)	−3.04 [−6.11, 0.03]	0.0519
GEC index	5	プラセボ	---	---	95	70.17 (11.13)	−3.81 (1.59)	---	---
		本剤	---	---	84	63.01 (12.18)	−6.42 (1.58)	−2.61 [−5.22, 0.00]	0.0497
	10	プラセボ	100	74.66 (10.38)	93	69.31 (12.63)	−4.87 (1.65)	---	---
		本剤	100	69.16 (12.35)	79	61.82 (12.97)	−7.93 (1.66)	−3.06 [−5.99, −0.14]	0.0404

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースラインの各 BRIEF-A T-スコア，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造

GEC index：Behavioral regulation index, Metacognition index の合計
- Behavioral regulation index ：Inhibit, Shift, Emotional control, Self-monitor の合計
- Metacognition index : Initiate, Working memory, Plan/organize, Task monitor, Organization of materials の合計

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-16]

2.7.3.3.2.10.2 継続長期試験 (A3133)

BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-33 に，T スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-34 に示す.

Raw スコアは，全てのサブスケール及び合計スコア (Inhibit，Shift，Emotional control，

Self-monitor 及びこれらの合計である Behavioral regulation index, また, Initiate, Working memory, Plan/organize, Task monitor, Organization of materials 及びこれらの合計である Metacognition index, 並びに全サブスケールの合計である GEC index) が, 全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した (P≤0.0042).

T スコアも, 全てのサブスケール及び合計スコアが, 全ての評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に改善した (P≤0.0041).

表 2.7.3.3-33 BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
Inhibit	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	13.22	14.54	13.50	---	---	---
		標準偏差	3.27	3.01	3.25	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(12.69, 13.75)	(13.59, 15.49)	(13.04, 13.97)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	12.53	12.47	12.51	−0.39	−2.25	−0.82
		標準偏差	3.10	2.91	3.04	2.02	2.20	2.20
		95%信頼区間 [c]	(11.96, 13.09)	(11.49, 13.46)	(12.03, 13.00)	(−0.76, −0.02)	(−2.99, −1.51)	(−1.18, −0.47)
		P値 [d]	---	---	---	0.0383	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	11.96	12.79	12.16	−0.80	−1.91	−1.07
		標準偏差	3.09	2.80	3.04	2.12	2.39	2.23
		95%信頼区間 [c]	(11.36, 12.57)	(11.79, 13.78)	(11.65, 12.68)	(−1.21, −0.38)	(−2.76, −1.06)	(−1.44, −0.69)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	12.07	12.59	12.20	−0.69	−2.09	−1.04
		標準偏差	3.04	2.97	3.02	2.13	2.83	2.39
		95%信頼区間 [c]	(11.46, 12.69)	(11.52, 13.67)	(11.68, 12.73)	(−1.12, −0.26)	(−3.11, −1.07)	(−1.46, −0.62)
		P値 [d]	---	---	---	0.0019	0.0002	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	11.91	12.38	12.02	−0.83	−2.34	−1.19
		標準偏差	3.03	3.02	3.02	2.51	2.84	2.66
		95%信頼区間 [c]	(11.29, 12.54)	(11.23, 13.53)	(11.48, 12.56)	(−1.34, −0.32)	(−3.43, −1.26)	(−1.66, −0.71)
		P値 [d]	---	---	---	0.0018	0.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	12.52	12.28	12.47	−0.73	−2.40	−1.09
		標準偏差	3.27	3.08	3.22	2.35	2.77	2.54
		95%信頼区間 [c]	(11.99, 13.05)	(11.29, 13.26)	(12.00, 12.93)	(−1.11, −0.34)	(−3.29, −1.51)	(−1.45, −0.72)
		P値 [d]	---	---	---	0.0003	<.0001	<.0001
Shift	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	12.41	13.15	12.57	---	---	---
		標準偏差	3.21	2.73	3.12	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(11.89, 12.92)	(12.28, 14.01)	(12.12, 13.01)	---	---	---

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	11.87	12.03	11.91	−0.29	−1.19	−0.50
		標準偏差	3.01	3.03	3.01	2.19	1.82	2.14
		95%信頼区間 [c]	(11.32, 12.42)	(11.00, 13.05)	(11.43, 12.39)	(−0.69, 0.11)	(−1.81, −0.58)	(−0.84, −0.16)
		P値 [d]	---	---	---	0.1553	0.0004	0.0042
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	11.28	11.82	11.41	−0.80	−1.30	−0.92
		標準偏差	3.13	2.88	3.07	2.10	1.83	2.04
		95%信頼区間 [c]	(10.67, 11.89)	(10.80, 12.84)	(10.89, 11.93)	(−1.21, −0.39)	(−1.95, −0.65)	(−1.27, −0.57)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	0.0003	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	11.41	11.28	11.38	−0.71	−1.78	−0.98
		標準偏差	2.97	3.13	3.00	2.18	2.20	2.23
		95%信頼区間 [c]	(10.81, 12.01)	(10.15, 12.41)	(10.86, 11.90)	(−1.15, −0.27)	(−2.57, −0.99)	(−1.36, −0.59)
		P値 [d]	---	---	---	0.0018	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	10.99	11.00	10.99	−1.21	−2.00	−1.40
		標準偏差	3.18	2.98	3.12	2.66	1.77	2.50
		95%信頼区間 [c]	(10.34, 11.64)	(9.87, 12.13)	(10.43, 11.55)	(−1.76, −0.67)	(−2.67, −1.33)	(−1.84, −0.95)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	11.66	11.33	11.59	−0.81	−1.95	−1.05
		標準偏差	3.34	2.88	3.24	2.43	1.83	2.36
		95%信頼区間 [c]	(11.11, 12.20)	(10.40, 12.25)	(11.12, 12.06)	(−1.21, −0.41)	(−2.53, −1.37)	(−1.39, −0.71)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Emotional control	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	17.54	19.12	17.88	---	---	---
		標準偏差	4.65	4.18	4.59	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(16.79, 18.29)	(17.80, 20.44)	(17.23, 18.53)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	16.67	17.19	16.79	−0.58	−1.81	−0.87
		標準偏差	4.52	3.96	4.39	3.23	2.96	3.20
		95%信頼区間 [c]	(15.84, 17.49)	(15.85, 18.54)	(16.09, 17.49)	(−1.17, 0.00)	(−2.81, −0.81)	(−1.38, −0.36)
		P値 [d]	---	---	---	0.0516	0.0008	0.0009
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	15.53	16.88	15.86	−1.55	−2.00	−1.66
		標準偏差	4.28	4.51	4.36	3.16	3.13	3.15
		95%信頼区間 [c]	(14.70, 16.37)	(15.28, 18.48)	(15.12, 16.60)	(−2.17, −0.93)	(−3.11, −0.89)	(−2.20, −1.13)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0009	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	16.08	16.94	16.29	−0.94	−1.94	−1.19
		標準偏差	4.78	4.77	4.77	3.56	3.24	3.50
		95%信頼区間 [c]	(15.12, 17.04)	(15.22, 18.66)	(15.46, 17.13)	(−1.66, −0.22)	(−3.11, −0.77)	(−1.80, −0.58)
		P値 [d]	---	---	---	0.0109	0.0020	0.0002

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	15.64	16.59	15.86	−1.45	−2.34	−1.66
		標準偏差	4.79	4.85	4.80	4.35	2.45	3.99
		95%信頼区間 [c]	(14.66, 16.62)	(14.74, 18.43)	(15.01, 16.72)	(−2.34, −0.56)	(−3.28, −1.41)	(−2.37, −0.95)
		P値 [d]	---	---	---	0.0017	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	16.45	17.15	16.60	−1.10	−1.95	−1.28
		標準偏差	4.92	4.83	4.90	3.93	2.84	3.73
		95%信頼区間 [c]	(15.64, 17.25)	(15.60, 18.70)	(15.89, 17.31)	(−1.74, −0.45)	(−2.86, −1.04)	(−1.82, −0.74)
		P値 [d]	---	---	---	0.0010	<.0001	<.0001
Self-monitor	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	11.06	11.44	11.14	---	---	---
		標準偏差	3.28	3.26	3.27	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(10.53, 11.59)	(10.41, 12.47)	(10.67, 11.61)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	10.27	9.97	10.20	−0.70	−1.47	−0.88
		標準偏差	3.37	3.17	3.32	2.07	2.38	2.17
		95%信頼区間 [c]	(9.66, 10.89)	(8.90, 11.04)	(9.67, 10.73)	(−1.08, −0.33)	(−2.28, −0.67)	(−1.23, −0.54)
		P値 [d]	---	---	---	0.0003	0.0007	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	9.67	10.24	9.81	−1.18	−1.48	−1.26
		標準偏差	3.19	2.94	3.13	2.26	2.36	2.28
		95%信頼区間 [c]	(9.05, 10.29)	(9.20, 11.28)	(9.28, 10.34)	(−1.63, −0.74)	(−2.32, −0.65)	(−1.64, −0.87)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0010	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	9.93	10.28	10.02	−0.89	−1.56	−1.05
		標準偏差	3.16	3.35	3.20	2.25	2.49	2.32
		95%信頼区間 [c]	(9.29, 10.56)	(9.07, 11.49)	(9.46, 10.57)	(−1.34, −0.43)	(−2.46, −0.67)	(−1.46, −0.65)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	0.0012	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	9.54	10.07	9.67	−1.31	−1.79	−1.42
		標準偏差	3.06	3.21	3.09	2.23	2.35	2.26
		95%信頼区間 [c]	(8.92, 10.17)	(8.85, 11.29)	(9.12, 10.22)	(−1.77, −0.85)	(−2.69, −0.90)	(−1.83, −1.02)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0003	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	10.07	10.13	10.08	−1.01	−1.40	−1.09
		標準偏差	3.20	3.29	3.21	2.19	2.74	2.32
		95%信頼区間 [c]	(9.54, 10.59)	(9.07, 11.18)	(9.62, 10.55)	(−1.37, −0.65)	(−2.28, −0.52)	(−1.43, −0.76)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0025	<.0001
Behavioral regulation index	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	54.23	58.24	55.09	---	---	---
		標準偏差	12.29	10.59	12.03	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(52.24, 56.21)	(54.90, 61.59)	(53.37, 56.81)	---	---	---

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	51.34	51.67	51.42	−1.97	−6.72	−3.08
		標準偏差	12.10	11.51	11.93	7.67	6.88	7.74
		95%信頼区間 [c]	(49.13, 53.54)	(47.77, 55.56)	(49.52, 53.31)	(−3.36, −0.57)	(−9.05, −4.39)	(−4.31, −1.85)
		P値 [d]	---	---	---	0.0063	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	48.45	51.73	49.24	−4.33	−6.70	−4.90
		標準偏差	11.82	11.60	11.81	7.48	7.34	7.49
		95%信頼区間 [c]	(46.14, 50.76)	(47.62, 55.84)	(47.24, 51.25)	(−5.79, −2.87)	(−9.30, −4.10)	(−6.17, −3.63)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	49.49	51.09	49.89	−3.23	−7.38	−4.26
		標準偏差	12.11	12.73	12.24	7.94	8.48	8.24
		95%信頼区間 [c]	(47.05, 51.94)	(46.50, 55.68)	(47.76, 52.02)	(−4.83, −1.63)	(−10.43, −4.32)	(−5.69, −2.82)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	48.09	50.03	48.54	−4.80	−8.48	−5.67
		標準偏差	12.28	12.35	12.27	9.77	7.11	9.32
		95%信頼区間 [c]	(45.57, 50.60)	(45.34, 54.73)	(46.35, 50.73)	(−6.80, −2.80)	(−11.19, −5.78)	(−7.33, −4.00)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	50.69	50.88	50.73	−3.64	−7.70	−4.51
		標準偏差	12.78	12.40	12.66	8.79	8.24	8.81
		95%信頼区間 [c]	(48.60, 52.78)	(46.91, 54.84)	(48.90, 52.56)	(−5.07, −2.20)	(−10.34, −5.06)	(−5.79, −3.24)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Initiate	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	16.26	17.49	16.52	---	---	---
		標準偏差	4.10	4.01	4.10	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(15.60, 16.92)	(16.22, 18.75)	(15.94, 17.11)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	15.10	16.19	15.36	−0.68	−1.33	−0.83
		標準偏差	3.76	4.24	3.89	2.70	2.47	2.66
		95%信頼区間 [c]	(14.42, 15.79)	(14.76, 17.63)	(14.74, 15.98)	(−1.17, −0.19)	(−2.17, −0.50)	(−1.25, −0.41)
		P値 [d]	---	---	---	0.0074	0.0027	0.0002
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	14.69	15.27	14.83	−0.96	−2.61	−1.36
		標準偏差	3.98	3.59	3.89	2.44	2.86	2.64
		95%信頼区間 [c]	(13.91, 15.47)	(14.00, 16.55)	(14.17, 15.49)	(−1.44, −0.48)	(−3.62, −1.59)	(−1.81, −0.91)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	14.80	14.72	14.78	−0.92	−3.22	−1.49
		標準偏差	4.14	3.59	4.00	2.96	2.92	3.10
		95%信頼区間 [c]	(13.97, 15.64)	(13.42, 16.01)	(14.09, 15.48)	(−1.51, −0.32)	(−4.27, −2.17)	(−2.03, −0.95)
		P値 [d]	---	---	---	0.0029	<.0001	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	14.47	14.62	14.50	−1.38	−3.07	−1.78
		標準偏差	3.88	3.62	3.81	3.26	2.80	3.23
		95%信頼区間 [c]	(13.67, 15.26)	(13.24, 16.00)	(13.82, 15.18)	(−2.05, −0.72)	(−4.13, −2.00)	(−2.36, −1.20)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	15.34	15.00	15.26	−0.95	−2.65	−1.32
		標準偏差	4.20	4.03	4.16	3.09	2.93	3.12
		95%信頼区間 [c]	(14.65, 16.02)	(13.71, 16.29)	(14.66, 15.86)	(−1.46, −0.45)	(−3.59, −1.71)	(−1.77, −0.87)
		P値 [d]	---	---	---	0.0003	<.0001	<.0001
Working memory	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	17.07	18.02	17.27	---	---	---
		標準偏差	4.14	3.57	4.03	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(16.40, 17.73)	(16.90, 19.15)	(16.70, 17.85)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	15.79	16.14	15.87	−0.73	−1.97	−1.02
		標準偏差	3.85	3.83	3.83	2.84	2.31	2.77
		95%信頼区間 [c]	(15.09, 16.49)	(14.84, 17.43)	(15.26, 16.48)	(−1.25, −0.21)	(−2.75, −1.19)	(−1.46, −0.58)
		P値 [d]	---	---	---	0.0061	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	15.21	15.64	15.32	−1.05	−2.48	−1.40
		標準偏差	3.96	3.98	3.95	2.75	2.65	2.78
		95%信頼区間 [c]	(14.44, 15.99)	(14.23, 17.05)	(14.65, 15.99)	(−1.59, −0.51)	(−3.42, −1.55)	(−1.87, −0.92)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	15.34	15.94	15.49	−1.04	−2.16	−1.32
		標準偏差	4.07	3.89	4.02	3.13	2.53	3.02
		95%信頼区間 [c]	(14.52, 16.16)	(14.53, 17.34)	(14.79, 16.19)	(−1.67, −0.41)	(−3.07, −1.24)	(−1.84, −0.79)
		P値 [d]	---	---	---	0.0015	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	15.11	14.90	15.06	−1.40	−3.14	−1.81
		標準偏差	4.01	3.88	3.97	3.51	3.09	3.48
		95%信頼区間 [c]	(14.28, 15.93)	(13.42, 16.37)	(14.35, 15.76)	(−2.12, −0.69)	(−4.31, −1.96)	(−2.43, −1.19)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	16.04	15.13	15.84	−1.03	−2.90	−1.44
		標準偏差	4.27	3.76	4.17	3.17	3.21	3.26
		95%信頼区間 [c]	(15.34, 16.74)	(13.92, 16.33)	(15.24, 16.45)	(−1.55, −0.52)	(−3.93, −1.87)	(−1.91, −0.96)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
Plan/ organize	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	20.47	21.51	20.70	---	---	---
		標準偏差	5.06	4.55	4.96	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(19.66, 21.29)	(20.08, 22.95)	(19.99, 21.40)	---	---	---

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	19.18	19.22	19.19	−0.72	−2.22	−1.07
		標準偏差	4.89	5.05	4.91	3.20	3.72	3.38
		95%信頼区間 [c]	(18.29, 20.07)	(17.51, 20.93)	(18.41, 19.97)	(−1.30, −0.14)	(−3.48, −0.96)	(−1.61, −0.53)
		P値 [d]	---	---	---	0.0161	0.0010	0.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	18.84	19.39	18.98	−0.81	−2.18	−1.14
		標準偏差	5.04	4.94	5.00	3.40	3.46	3.45
		95%信頼区間 [c]	(17.86, 19.83)	(17.64, 21.15)	(18.13, 19.83)	(−1.47, −0.14)	(−3.41, −0.96)	(−1.72, −0.55)
		P値 [d]	---	---	---	0.0178	0.0010	0.0002
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	18.62	19.06	18.73	−1.14	−2.56	−1.50
		標準偏差	5.27	4.86	5.15	3.78	3.36	3.72
		95%信頼区間 [c]	(17.56, 19.68)	(17.31, 20.81)	(17.83, 19.63)	(−1.91, −0.38)	(−3.77, −1.35)	(−2.14, −0.85)
		P値 [d]	---	---	---	0.0036	0.0002	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	18.44	18.10	18.36	−1.39	−3.21	−1.82
		標準偏差	5.12	4.39	4.94	4.00	3.48	3.95
		95%信頼区間 [c]	(17.39, 19.49)	(16.44, 19.77)	(17.48, 19.24)	(−2.21, −0.57)	(−4.53, −1.88)	(−2.53, −1.12)
		P値 [d]	---	---	---	0.0011	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	19.54	18.48	19.31	−0.96	−3.15	−1.43
		標準偏差	5.33	4.95	5.26	3.75	3.53	3.80
		95%信頼区間 [c]	(18.67, 20.41)	(16.89, 20.06)	(18.55, 20.07)	(−1.57, −0.35)	(−4.28, −2.02)	(−1.98, −0.88)
		P値 [d]	---	---	---	0.0024	<.0001	<.0001
Task monitor	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	12.97	13.32	13.05	---	---	---
		標準偏差	3.23	3.23	3.22	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(12.45, 13.49)	(12.30, 14.34)	(12.59, 13.51)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	11.89	12.39	12.01	−0.75	−0.97	−0.80
		標準偏差	3.00	3.03	3.00	2.01	2.25	2.07
		95%信頼区間 [c]	(11.34, 12.44)	(11.36, 13.41)	(11.53, 12.48)	(−1.11, −0.38)	(−1.73, −0.21)	(−1.13, −0.47)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	0.0138	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	11.58	12.18	11.73	−0.94	−1.30	−1.03
		標準偏差	3.19	3.08	3.16	2.33	2.35	2.33
		95%信頼区間 [c]	(10.96, 12.21)	(11.09, 13.27)	(11.19, 12.26)	(−1.40, −0.49)	(−2.14, −0.47)	(−1.42, −0.63)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0032	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	11.46	11.56	11.49	−1.13	−2.00	−1.35
		標準偏差	3.22	2.61	3.07	2.52	2.66	2.57
		95%信頼区間 [c]	(10.81, 12.11)	(10.62, 12.51)	(10.95, 12.02)	(−1.64, −0.63)	(−2.96, −1.04)	(−1.80, −0.90)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0002	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	11.22	11.31	11.24	−1.48	−1.97	−1.59
		標準偏差	3.19	2.78	3.09	2.65	2.43	2.60
		95%信頼区間 [c]	(10.57, 11.88)	(10.25, 12.37)	(10.69, 11.79)	(−2.02, −0.93)	(−2.89, −1.04)	(−2.06, −1.13)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0002	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	12.03	11.55	11.93	−0.95	−1.83	−1.13
		標準偏差	3.36	2.71	3.23	2.57	2.57	2.59
		95%信頼区間 [c]	(11.49, 12.58)	(10.68, 12.42)	(11.46, 12.40)	(−1.37, −0.52)	(−2.65, −1.00)	(−1.51, −0.76)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Organization of materials	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	17.12	18.02	17.31	---	---	---
		標準偏差	3.75	3.70	3.75	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(16.51, 17.73)	(16.86, 19.19)	(16.78, 17.85)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	15.69	15.81	15.72	−0.88	−2.42	−1.24
		標準偏差	3.79	3.93	3.81	2.30	2.41	2.41
		95%信頼区間 [c]	(15.00, 16.39)	(14.48, 17.13)	(15.11, 16.33)	(−1.30, −0.46)	(−3.23, −1.60)	(−1.62, −0.86)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	15.39	16.48	15.65	−1.07	−1.85	−1.26
		標準偏差	4.03	3.58	3.94	2.49	2.86	2.60
		95%信頼区間 [c]	(14.60, 16.18)	(15.22, 17.75)	(14.99, 16.32)	(−1.55, −0.58)	(−2.86, −0.83)	(−1.70, −0.82)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0008	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	15.53	16.13	15.67	−0.94	−2.31	−1.28
		標準偏差	3.96	3.82	3.92	2.41	2.97	2.62
		95%信頼区間 [c]	(14.73, 16.32)	(14.75, 17.50)	(14.99, 16.36)	(−1.42, −0.45)	(−3.38, −1.24)	(−1.73, −0.82)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	0.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	15.06	15.24	15.11	−1.48	−2.90	−1.81
		標準偏差	3.84	3.87	3.83	3.06	3.11	3.12
		95%信頼区間 [c]	(14.28, 15.85)	(13.77, 16.71)	(14.42, 15.79)	(−2.10, −0.85)	(−4.08, −1.71)	(−2.37, −1.26)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	16.01	15.43	15.88	−1.08	−2.70	−1.43
		標準偏差	4.06	3.95	4.03	2.86	3.35	3.03
		95%信頼区間 [c]	(15.34, 16.67)	(14.16, 16.69)	(15.30, 16.47)	(−1.55, −0.61)	(−3.77, −1.63)	(−1.87, −0.99)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Meta-cognition index	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	83.89	88.37	84.85	---	---	---
		標準偏差	18.65	16.75	18.31	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(80.88, 86.90)	(83.08, 93.65)	(82.24, 87.47)	---	---	---

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	77.65	79.75	78.14	−3.75	−8.92	−4.96
		標準偏差	17.64	18.31	17.76	10.09	10.31	10.34
		95%信頼区間 [c]	(74.44, 80.87)	(73.55, 85.95)	(75.32, 80.97)	(−5.59, −1.91)	(−12.41, −5.43)	(−6.61, −3.31)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	75.72	78.97	76.51	−4.83	−10.42	−6.18
		標準偏差	18.42	17.10	18.10	10.80	11.26	11.13
		95%信頼区間 [c]	(72.12, 79.32)	(72.91, 85.03)	(73.44, 79.58)	(−6.94, −2.71)	(−14.42, −6.43)	(−8.07, −4.30)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	75.75	77.41	76.16	−5.18	−12.25	−6.93
		標準偏差	18.98	16.90	18.44	12.51	11.54	12.61
		95%信頼区間 [c]	(71.93, 79.58)	(71.31, 83.50)	(72.95, 79.37)	(−7.70, −2.65)	(−16.41, −8.09)	(−9.13, −4.73)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	74.30	74.17	74.27	−7.14	−14.28	−8.82
		標準偏差	18.61	16.10	17.99	14.21	12.97	14.20
		95%信頼区間 [c]	(70.49, 78.11)	(68.05, 80.30)	(71.06, 77.48)	(−10.05, −4.23)	(−19.21, −9.34)	(−11.36, −6.29)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	78.96	75.58	78.23	−4.97	−13.23	−6.75
		標準偏差	19.74	17.25	19.24	12.93	13.50	13.46
		95%信頼区間 [c]	(75.73, 82.19)	(70.06, 81.09)	(75.45, 81.01)	(−7.09, −2.86)	(−17.54, −8.91)	(−8.69, −4.80)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
GEC index	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	138.12	146.61	139.94	---	---	---
		標準偏差	29.33	25.64	28.73	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(133.39, 142.85)	(138.52, 154.70)	(135.84, 144.04)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	128.99	131.42	129.56	−5.72	−15.64	−8.04
		標準偏差	28.38	28.61	28.36	16.66	15.93	16.97
		95%信頼区間 [c]	(123.82, 134.17)	(121.74, 141.10)	(125.04, 134.07)	(−8.76, −2.68)	(−21.03, −10.25)	(−10.74, −5.34)
		P値 [d]	---	---	---	0.0003	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	124.17	130.70	125.75	−9.16	−17.12	−11.09
		標準偏差	28.83	27.44	28.54	17.39	17.25	17.63
		95%信頼区間 [c]	(118.53, 129.80)	(120.97, 140.43)	(120.91, 130.59)	(−12.55, −5.76)	(−23.24, −11.00)	(−14.08, −8.10)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	125.25	128.50	126.05	−8.40	−19.63	−11.19
		標準偏差	29.74	27.86	29.21	19.09	17.95	19.36
		95%信頼区間 [c]	(119.25, 131.24)	(118.46, 138.54)	(120.97, 131.14)	(−12.25, −4.56)	(−26.10, −13.15)	(−14.56, −7.81)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	122.38	124.21	122.81	−11.94	−22.76	−14.49
		標準偏差	29.71	26.92	28.98	22.70	18.83	22.26
		95%信頼区間 [c]	(116.30, 128.47)	(113.97, 134.45)	(117.64, 127.99)	(−16.59, −7.29)	(−29.92, −15.60)	(−18.46, −10.51)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	129.65	126.45	128.96	−8.61	−20.93	−11.26
		標準偏差	31.11	28.10	30.44	20.52	20.59	21.10
		95%信頼区間 [c]	(124.56, 134.74)	(117.46, 135.44)	(124.56, 133.37)	(−11.97, −5.25)	(−27.51, −14.34)	(−14.31, −8.21)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.9.1.1, Table 14.2.9.1.2]

表 2.7.3.3-34 BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
Inhibit	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	54.94	59.68	55.96	---	---	---
		標準偏差	11.09	10.10	11.04	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(53.15, 56.73)	(56.49, 62.87)	(54.38, 57.53)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	52.52	52.64	52.55	−1.35	−7.75	−2.84
		標準偏差	10.48	9.70	10.27	6.84	7.43	7.47
		95%信頼区間 [c]	(50.61, 54.43)	(49.36, 55.92)	(50.91, 54.18)	(−2.59, −0.10)	(−10.26, −5.24)	(−4.03, −1.66)
		P値 [d]	---	---	---	0.0344	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	50.60	53.67	51.35	−2.72	−6.58	−3.65
		標準偏差	10.35	9.46	10.19	7.17	8.18	7.58
		95%信頼区間 [c]	(48.58, 52.62)	(50.31, 57.02)	(49.62, 53.07)	(−4.12, −1.32)	(−9.48, −3.68)	(−4.94, −2.37)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	50.95	53.03	51.47	−2.35	−7.22	−3.56
		標準偏差	10.36	10.20	10.32	7.24	9.55	8.11
		95%信頼区間 [c]	(48.86, 53.04)	(49.35, 56.71)	(49.67, 53.26)	(−3.81, −0.89)	(−10.66, −3.77)	(−4.97, −2.14)
		P値 [d]	---	---	---	0.0019	0.0002	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	50.43	52.34	50.88	−2.81	−8.07	−4.05
		標準偏差	10.31	10.09	10.25	8.47	9.71	9.02
		95%信頼区間 [c]	(48.31, 52.54)	(48.51, 56.18)	(49.05, 52.71)	(−4.54, −1.07)	(−11.76, −4.38)	(−5.66, −2.44)
		P値 [d]	---	---	---	0.0018	0.0001	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値 継続患者 [a] N=150	観測値 新規患者 [b] N=41	観測値 全体 N=191	ベースラインからの変化量 継続患者 [a] N=150	ベースラインからの変化量 新規患者 [b] N=41	ベースラインからの変化量 全体 N=191
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	52.54	51.93	52.41	−2.50	−8.25	−3.74
		標準偏差	11.03	10.21	10.84	7.98	9.47	8.62
		95%信頼区間 [c]	(50.74, 54.35)	(48.66, 55.19)	(50.84, 53.98)	(−3.80, −1.20)	(−11.28, −5.22)	(−4.98, −2.49)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001
Shift	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	66.73	70.07	67.45	---	---	---
		標準偏差	13.92	11.85	13.54	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(64.48, 68.97)	(66.33, 73.81)	(65.51, 69.38)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	64.39	65.17	64.57	−1.25	−5.31	−2.20
		標準偏差	13.05	13.18	13.04	9.58	8.09	9.39
		95%信頼区間 [c]	(62.01, 66.77)	(60.71, 69.63)	(62.49, 66.65)	(−3.00, 0.49)	(−8.04, −2.57)	(−3.70, −0.71)
		P値 [d]	---	---	---	0.1576	0.0004	0.0041
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	61.86	64.21	62.43	−3.42	−5.76	−3.99
		標準偏差	13.51	12.49	13.26	9.12	8.05	8.90
		95%信頼区間 [c]	(59.22, 64.50)	(59.78, 68.64)	(60.19, 64.68)	(−5.20, −1.63)	(−8.61, −2.90)	(−5.49, −2.48)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	0.0003	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	62.38	62.00	62.29	−3.08	−7.75	−4.24
		標準偏差	12.94	13.80	13.10	9.47	9.53	9.66
		95%信頼区間 [c]	(59.77, 64.99)	(57.02, 66.98)	(60.00, 64.57)	(−4.99, −1.17)	(−11.19, −4.31)	(−5.92, −2.56)
		P値 [d]	---	---	---	0.0018	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	60.55	60.66	60.58	−5.24	−8.86	−6.10
		標準偏差	13.82	12.87	13.55	11.60	7.75	10.90
		95%信頼区間 [c]	(57.72, 63.38)	(55.76, 65.55)	(58.16, 63.00)	(−7.62, −2.87)	(−11.81, −5.91)	(−8.04, −4.15)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	63.53	62.03	63.20	−3.47	−8.63	−4.58
		標準偏差	14.55	12.34	14.09	10.62	8.00	10.31
		95%信頼区間 [c]	(61.15, 65.91)	(58.08, 65.97)	(61.17, 65.24)	(−5.20, −1.73)	(−11.18, −6.07)	(−6.07, −3.08)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
Emotional control	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	55.95	59.98	56.81	---	---	---
		標準偏差	10.71	10.27	10.72	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(54.22, 57.67)	(56.74, 63.22)	(55.28, 58.34)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	53.94	55.58	54.32	−1.31	−4.25	−2.00
		標準偏差	10.35	9.59	10.17	7.54	7.00	7.50
		95%信頼区間 [c]	(52.05, 55.83)	(52.34, 58.83)	(52.71, 55.94)	(−2.69, 0.06)	(−6.62, −1.88)	(−3.19, −0.81)
		P値 [d]	---	---	---	0.0610	0.0009	0.0012

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	51.26	54.73	52.10	−3.61	−4.76	−3.89
		標準偏差	9.87	10.69	10.14	7.50	7.40	7.46
		95%信頼区間 [c]	(49.33, 53.19)	(50.94, 58.52)	(50.38, 53.82)	(−5.08, −2.15)	(−7.38, −2.14)	(−5.15, −2.62)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0008	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	52.49	54.84	53.08	−2.20	−4.69	−2.81
		標準偏差	10.98	11.54	11.12	8.19	7.60	8.09
		95%信頼区間 [c]	(50.28, 54.71)	(50.68, 59.00)	(51.14, 55.01)	(−3.85, −0.55)	(−7.43, −1.95)	(−4.22, −1.40)
		P値 [d]	---	---	---	0.0096	0.0015	0.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	51.50	54.31	52.16	−3.35	−5.41	−3.84
		標準偏差	11.10	11.83	11.29	10.17	5.74	9.33
		95%信頼区間 [c]	(49.23, 53.77)	(49.81, 58.81)	(50.15, 54.18)	(−5.43, −1.27)	(−7.60, −3.23)	(−5.50, −2.17)
		P値 [d]	---	---	---	0.0019	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	53.42	55.45	53.86	−2.53	−4.53	−2.96
		標準偏差	11.42	11.54	11.45	9.22	6.73	8.77
		95%信頼区間 [c]	(51.56, 55.29)	(51.76, 59.14)	(52.20, 55.52)	(−4.04, −1.03)	(−6.68, −2.37)	(−4.23, −1.69)
		P値 [d]	---	---	---	0.0011	0.0001	<.0001
Self-monitor	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	59.43	61.24	59.82	---	---	---
		標準偏差	14.30	14.40	14.30	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(57.13, 61.74)	(56.70, 65.79)	(57.78, 61.86)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	55.95	54.75	55.67	−3.11	−6.56	−3.92
		標準偏差	14.67	13.99	14.48	8.99	10.61	9.47
		95%信頼区間 [c]	(53.27, 58.62)	(50.02, 59.48)	(53.36, 57.97)	(−4.75, −1.47)	(−10.14, −2.97)	(−5.42, −2.41)
		P値 [d]	---	---	---	0.0003	0.0007	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	53.25	55.85	53.88	−5.25	−6.70	−5.60
		標準偏差	13.90	13.07	13.70	9.83	10.35	9.94
		95%信頼区間 [c]	(50.54, 55.97)	(51.21, 60.48)	(51.56, 56.21)	(−7.17, −3.33)	(−10.37, −3.03)	(−7.29, −3.92)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0008	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	54.43	56.19	54.87	−3.87	−6.88	−4.61
		標準偏差	13.74	14.84	13.98	9.79	10.85	10.10
		95%信頼区間 [c]	(51.66, 57.20)	(50.84, 61.54)	(52.43, 57.30)	(−5.84, −1.89)	(−10.79, −2.96)	(−6.37, −2.85)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	0.0011	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	52.77	55.28	53.36	−5.69	−7.86	−6.20
		標準偏差	13.37	14.14	13.54	9.77	10.27	9.89
		95%信頼区間 [c]	(50.03, 55.50)	(49.90, 60.65)	(50.94, 55.77)	(−7.69, −3.69)	(−11.77, −3.96)	(−7.97, −4.44)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0003	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	55.12	55.40	55.18	−4.38	−6.23	−4.77
		標準偏差	14.07	14.42	14.10	9.60	11.96	10.15
		95%信頼区間 [c]	(52.82, 57.42)	(50.79, 60.01)	(53.14, 57.22)	(−5.95, −2.81)	(−10.05, −2.40)	(−6.24, −3.31)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0021	<.0001
Behavioral regulation index	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	60.32	64.73	61.27	---	---	---
		標準偏差	12.52	11.07	12.33	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(58.30, 62.34)	(61.24, 68.23)	(59.51, 63.03)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	57.32	58.03	57.49	−2.01	−6.97	−3.17
		標準偏差	12.37	11.86	12.22	7.93	7.29	8.04
		95%信頼区間 [c]	(55.07, 59.58)	(54.01, 62.04)	(55.54, 59.43)	(−3.45, −0.56)	(−9.44, −4.51)	(−4.45, −1.89)
		P値 [d]	---	---	---	0.0069	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	54.31	58.00	55.21	−4.49	−6.94	−5.08
		標準偏差	11.94	11.96	12.01	7.73	7.59	7.74
		95%信頼区間 [c]	(51.98, 56.65)	(53.76, 62.24)	(53.17, 57.24)	(−6.00, −2.97)	(−9.63, −4.25)	(−6.39, −3.77)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	55.42	57.47	55.93	−3.29	−7.56	−4.35
		標準偏差	12.36	13.38	12.60	8.18	8.74	8.49
		95%信頼区間 [c]	(52.93, 57.91)	(52.64, 62.29)	(53.74, 58.13)	(−4.94, −1.64)	(−10.71, −4.41)	(−5.83, −2.87)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	53.96	56.41	54.54	−4.91	−8.72	−5.81
		標準偏差	12.55	12.75	12.58	10.04	7.38	9.59
		95%信頼区間 [c]	(51.39, 56.53)	(51.57, 61.26)	(52.29, 56.78)	(−6.97, −2.86)	(−11.53, −5.92)	(−7.52, −4.10)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	56.71	57.13	56.80	−3.73	−7.98	−4.64
		標準偏差	13.09	12.57	12.95	9.02	8.57	9.08
		95%信頼区間 [c]	(54.56, 58.85)	(53.10, 61.15)	(54.92, 58.67)	(−5.20, −2.25)	(−10.72, −5.23)	(−5.95, −3.33)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Initiate	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	64.87	69.10	65.78	---	---	---
		標準偏差	13.71	13.07	13.65	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(62.66, 67.08)	(64.97, 73.22)	(63.83, 67.73)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	60.98	64.75	61.86	−2.19	−4.61	−2.76
		標準偏差	12.57	13.77	12.91	9.01	8.31	8.88
		95%信頼区間 [c]	(58.69, 63.27)	(60.09, 69.41)	(59.81, 63.92)	(−3.84, −0.55)	(−7.42, −1.80)	(−4.17, −1.35)
		P値 [d]	---	---	---	0.0093	0.0021	0.0002

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	59.56	61.67	60.07	−3.16	−8.82	−4.53
		標準偏差	13.21	11.91	12.90	8.17	9.53	8.82
		95%信頼区間 [c]	(56.98, 62.15)	(57.45, 65.89)	(57.89, 62.26)	(−4.75, −1.56)	(−12.20, −5.44)	(−6.03, −3.03)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	59.98	59.94	59.97	−2.95	−10.78	−4.89
		標準偏差	13.92	12.00	13.43	9.85	9.63	10.33
		95%信頼区間 [c]	(57.17, 62.79)	(55.61, 64.26)	(57.63, 62.31)	(−4.93, −0.96)	(−14.25, −7.31)	(−6.69, −3.09)
		P値 [d]	---	---	---	0.0040	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	58.91	59.59	59.07	−4.45	−10.38	−5.85
		標準偏差	13.07	11.86	12.75	10.80	9.46	10.76
		95%信頼区間 [c]	(56.24, 61.59)	(55.08, 64.10)	(56.80, 61.35)	(−6.66, −2.23)	(−13.98, −6.78)	(−7.77, −3.92)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	61.87	60.70	61.62	−3.10	−8.95	−4.36
		標準偏差	14.19	13.01	13.92	10.25	9.87	10.42
		95%信頼区間 [c]	(59.55, 64.19)	(56.54, 64.86)	(59.60, 63.63)	(−4.78, −1.43)	(−12.11, −5.79)	(−5.87, −2.85)
		P値 [d]	---	---	---	0.0004	<.0001	<.0001
Working memory	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	70.71	74.10	71.44	---	---	---
		標準偏差	14.20	12.07	13.82	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(68.42, 73.01)	(70.29, 77.91)	(69.47, 73.41)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	66.20	67.58	66.53	−2.57	−6.94	−3.59
		標準偏差	13.11	13.20	13.10	9.79	8.13	9.58
		95%信頼区間 [c]	(63.81, 68.59)	(63.12, 72.05)	(64.44, 68.61)	(−4.35, −0.78)	(−9.69, −4.19)	(−5.12, −2.07)
		P値 [d]	---	---	---	0.0052	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	64.19	65.85	64.60	−3.68	−8.64	−4.88
		標準偏差	13.46	13.70	13.49	9.42	9.07	9.55
		95%信頼区間 [c]	(61.56, 66.83)	(60.99, 70.71)	(62.31, 66.88)	(−5.52, −1.84)	(−11.85, −5.42)	(−6.50, −3.26)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	64.65	66.94	65.22	−3.62	−7.50	−4.58
		標準偏差	14.05	13.41	13.88	10.74	8.69	10.38
		95%信頼区間 [c]	(61.82, 67.48)	(62.10, 71.77)	(62.80, 67.64)	(−5.78, −1.45)	(−10.63, −4.37)	(−6.39, −2.77)
		P値 [d]	---	---	---	0.0013	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	63.94	63.34	63.80	−4.79	−10.93	−6.24
		標準偏差	13.87	13.23	13.67	12.08	10.65	12.01
		95%信頼区間 [c]	(61.09, 66.78)	(58.31, 68.38)	(61.36, 66.24)	(−7.26, −2.31)	(−14.98, −6.88)	(−8.38, −4.09)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値 継続患者 [a] N=150	観測値 新規患者 [b] N=41	観測値 全体 N=191	ベースラインからの変化量 継続患者 [a] N=150	ベースラインからの変化量 新規患者 [b] N=41	ベースラインからの変化量 全体 N=191
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	67.19	63.98	66.50	−3.56	−10.15	−4.98
		標準偏差	14.79	12.69	14.39	10.92	11.18	11.28
		95%信頼区間 [c]	(64.77, 69.61)	(59.92, 68.03)	(64.42, 68.58)	(−5.35, −1.78)	(−13.73, −6.57)	(−6.61, −3.35)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
Plan/ organize	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	67.41	70.51	68.08	---	---	---
		標準偏差	13.82	12.49	13.57	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(65.18, 69.64)	(66.57, 74.45)	(66.14, 70.02)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	63.81	64.25	63.91	−1.96	−6.22	−2.95
		標準偏差	13.42	13.89	13.49	8.82	10.26	9.32
		95%信頼区間 [c]	(61.36, 66.25)	(59.55, 68.95)	(61.76, 66.06)	(−3.57, −0.35)	(−9.69, −2.75)	(−4.44, −1.47)
		P値 [d]	---	---	---	0.0175	0.0009	0.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	62.87	64.64	63.30	−2.20	−6.15	−3.16
		標準偏差	13.59	13.73	13.59	9.33	9.53	9.50
		95%信頼区間 [c]	(60.22, 65.53)	(59.77, 69.51)	(61.00, 65.61)	(−4.03, −0.38)	(−9.53, −2.77)	(−4.77, −1.55)
		P値 [d]	---	---	---	0.0183	0.0008	0.0002
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	62.28	63.78	62.65	−3.09	−7.19	−4.11
		標準偏差	14.47	13.45	14.19	10.36	9.18	10.20
		95%信頼区間 [c]	(59.36, 65.20)	(58.93, 68.63)	(60.18, 65.12)	(−5.18, −1.00)	(−10.50, −3.88)	(−5.89, −2.33)
		P値 [d]	---	---	---	0.0041	0.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	61.78	61.28	61.66	−3.78	−8.90	−4.98
		標準偏差	14.03	12.30	13.59	10.95	9.81	10.87
		95%信頼区間 [c]	(58.90, 64.65)	(56.60, 65.95)	(59.23, 64.08)	(−6.02, −1.53)	(−12.63, −5.16)	(−6.92, −3.04)
		P値 [d]	---	---	---	0.0012	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	64.89	62.10	64.29	−2.60	−8.75	−3.92
		標準偏差	14.62	13.42	14.38	10.26	9.85	10.46
		95%信頼区間 [c]	(62.50, 67.28)	(57.81, 66.39)	(62.21, 66.37)	(−4.28, −0.92)	(−11.90, −5.60)	(−5.44, −2.41)
		P値 [d]	---	---	---	0.0026	<.0001	<.0001
Task monitor	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	69.00	70.71	69.37	---	---	---
		標準偏差	14.98	14.68	14.90	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(66.58, 71.42)	(66.07, 75.34)	(67.24, 71.49)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	63.92	66.53	64.53	−3.47	−4.47	−3.70
		標準偏差	13.84	13.68	13.80	9.31	10.57	9.60
		95%信頼区間 [c]	(61.40, 66.45)	(61.90, 71.16)	(62.34, 66.73)	(−5.16, −1.77)	(−8.05, −0.90)	(−5.23, −2.17)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0157	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	62.44	65.39	63.15	−4.43	−6.09	−4.83
		標準偏差	14.49	13.97	14.37	10.78	10.93	10.80
		95%信頼区間 [c]	(59.61, 65.27)	(60.44, 70.35)	(60.72, 65.59)	(−6.53, −2.32)	(−9.97, −2.21)	(−6.66, −3.00)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0031	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	61.91	62.63	62.09	−5.26	−9.25	−6.25
		標準偏差	14.82	11.93	14.12	11.59	12.30	11.85
		95%信頼区間 [c]	(58.92, 64.89)	(58.33, 66.92)	(59.63, 64.54)	(−7.59, −2.92)	(−13.68, −4.82)	(−8.31, −4.18)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0002	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	60.77	61.66	60.98	−6.88	−8.93	−7.37
		標準偏差	14.78	12.77	14.28	12.21	11.13	11.95
		95%信頼区間 [c]	(57.74, 63.79)	(56.80, 66.51)	(58.43, 63.52)	(−9.38, −4.38)	(−13.17, −4.70)	(−9.50, −5.23)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0002	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	64.62	62.65	64.20	−4.41	−8.35	−5.26
		標準偏差	15.59	12.24	14.92	11.84	11.80	11.91
		95%信頼区間 [c]	(62.07, 67.17)	(58.74, 66.56)	(62.04, 66.36)	(−6.35, −2.47)	(−12.12, −4.58)	(−6.98, −3.53)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Organization of materials	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	62.93	65.73	63.53	---	---	---
		標準偏差	10.82	10.46	10.78	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(61.18, 64.67)	(62.43, 69.03)	(61.99, 65.07)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	58.81	59.47	58.96	−2.51	−6.97	−3.55
		標準偏差	11.02	11.17	11.03	6.57	7.10	6.94
		95%信頼区間 [c]	(56.80, 60.81)	(55.69, 63.25)	(57.21, 60.72)	(−3.71, −1.31)	(−9.37, −4.57)	(−4.66, −2.45)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	57.86	61.30	58.70	−3.08	−5.39	−3.64
		標準偏差	11.54	10.05	11.26	7.10	8.30	7.44
		95%信頼区間 [c]	(55.61, 60.12)	(57.74, 64.86)	(56.79, 60.61)	(−4.46, −1.69)	(−8.34, −2.45)	(−4.90, −2.38)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0007	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	58.25	60.34	58.77	−2.66	−6.69	−3.66
		標準偏差	11.63	11.03	11.48	6.96	8.75	7.61
		95%信頼区間 [c]	(55.90, 60.59)	(56.37, 64.32)	(56.77, 60.77)	(−4.06, −1.26)	(−9.84, −3.53)	(−4.98, −2.33)
		P値 [d]	---	---	---	0.0003	0.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	56.94	57.86	57.15	−4.19	−8.41	−5.19
		標準偏差	11.23	11.05	11.15	8.75	9.16	8.99
		95%信頼区間 [c]	(54.64, 59.24)	(53.66, 62.06)	(55.16, 59.15)	(−5.98, −2.40)	(−11.90, −4.93)	(−6.79, −3.58)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値 継続患者 [a] N=150	観測値 新規患者 [b] N=41	観測値 全体 N=191	ベースラインからの変化量 継続患者 [a] N=150	ベースラインからの変化量 新規患者 [b] N=41	ベースラインからの変化量 全体 N=191
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	59.77	58.18	59.43	−3.08	−7.88	−4.11
		標準偏差	11.90	11.07	11.72	8.25	9.85	8.81
		95%信頼区間 [c]	(57.83, 61.72)	(54.63, 61.72)	(57.74, 61.13)	(−4.43, −1.73)	(−11.03, −4.72)	(−5.39, −2.84)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Meta-cognition index	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	69.56	73.24	70.35	---	---	---
		標準偏差	14.31	12.53	14.00	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(67.25, 71.87)	(69.29, 77.20)	(68.35, 72.35)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	64.72	66.64	65.17	−2.86	−6.97	−3.82
		標準偏差	13.54	13.85	13.59	7.71	7.93	7.93
		95%信頼区間 [c]	(62.25, 67.19)	(61.95, 71.32)	(63.01, 67.33)	(−4.27, −1.46)	(−9.66, −4.29)	(−5.09, −2.56)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	63.17	66.00	63.86	−3.72	−8.12	−4.79
		標準偏差	13.93	13.13	13.75	8.31	8.73	8.59
		95%信頼区間 [c]	(60.45, 65.90)	(61.34, 70.66)	(61.53, 66.19)	(−5.34, −2.10)	(−11.22, −5.03)	(−6.24, −3.33)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	63.23	64.81	63.62	−3.93	−9.56	−5.33
		標準偏差	14.68	13.01	14.26	9.58	8.81	9.68
		95%信頼区間 [c]	(60.27, 66.19)	(60.12, 69.50)	(61.14, 66.10)	(−5.86, −2.00)	(−12.74, −6.38)	(−7.01, −3.64)
		P値 [d]	---	---	---	0.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	62.13	62.38	62.19	−5.43	−11.14	−6.77
		標準偏差	14.40	12.30	13.89	10.93	10.02	10.96
		95%信頼区間 [c]	(59.18, 65.08)	(57.70, 67.06)	(59.71, 64.67)	(−7.66, −3.19)	(−14.95, −7.33)	(−8.73, −4.82)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	65.82	63.25	65.27	−3.78	−10.35	−5.19
		標準偏差	15.33	12.90	14.84	9.94	10.45	10.38
		95%信頼区間 [c]	(63.31, 68.33)	(59.13, 67.37)	(63.12, 67.42)	(−5.41, −2.16)	(−13.69, −7.01)	(−6.69, −3.69)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
GEC index	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	66.89	71.10	67.79	---	---	---
		標準偏差	13.86	12.14	13.59	---	---	---
		95%信頼区間 [c]	(64.65, 69.12)	(67.26, 74.93)	(65.85, 69.73)	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	62.44	63.89	62.78	−2.78	−7.56	−3.90
		標準偏差	13.43	13.53	13.43	7.94	7.67	8.11
		95%信頼区間 [c]	(59.99, 64.89)	(59.31, 68.47)	(60.64, 64.92)	(−4.23, −1.33)	(−10.15, −4.96)	(−5.19, −2.61)
		P値 [d]	---	---	---	0.0002	<.0001	<.0001

サブスケール	評価時点(週)		観測値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	60.14	63.61	60.98	−4.40	−8.12	−5.30
		標準偏差	13.48	13.06	13.42	8.29	8.19	8.39
		95%信頼区間 [c]	(57.50, 62.77)	(58.98, 68.24)	(58.70, 63.25)	(−6.02, −2.78)	(−11.03, −5.22)	(−6.72, −3.88)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	60.69	62.53	61.15	−3.97	−9.41	−5.32
		標準偏差	14.17	13.35	13.94	9.08	8.51	9.21
		95%信頼区間 [c]	(57.84, 63.55)	(57.72, 67.34)	(58.72, 63.58)	(−5.80, −2.14)	(−12.47, −6.34)	(−6.92, −3.71)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	59.32	60.55	59.61	−5.66	−10.86	−6.89
		標準偏差	14.11	12.82	13.78	10.72	9.02	10.55
		95%信頼区間 [c]	(56.43, 62.21)	(55.67, 65.43)	(57.15, 62.07)	(−7.86, −3.46)	(−14.29, −7.43)	(−8.77, −5.00)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	62.88	61.45	62.57	−4.09	−10.05	−5.37
		標準偏差	14.83	13.07	14.45	9.72	9.88	10.03
		95%信頼区間 [c]	(60.45, 65.30)	(57.27, 65.63)	(60.48, 64.66)	(−5.68, −2.50)	(−13.21, −6.89)	(−6.82, −3.92)
		P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.9.1.1, Table 14.2.9.1.2]

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 性別

プラセボ対照試験での ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) における男女別のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-35 に，継続長期試験での ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点における男女別のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-36 に示す.

プラセボ対照試験では，男性・女性ともに，本剤群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (男性：P=0.0070，女性：P=0.0280).

継続長期試験では，男性・女性ともに，最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点のいずれでも，ベースラインと比較して有意な改善が認められた (全て P<0.0001).

表 2.7.3.3-35　性別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

性別	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	Week 10 例数	Week 10 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
男	プラセボ	63	32.22 (7.37)	58	24.71 (10.26)	−6.88 (1.34)		
	本剤	66	31.74 (5.65)	56	20.52 (9.05)	−10.86 (1.31)	−3.98 [−6.86, −1.11]	0.0070
女	プラセボ	37	30.81 (5.78)	35	21.63 (10.19)	−8.10 (1.86)		
	本剤	34	30.88 (6.45)	23	17.13 (10.16)	−13.03 (2.09)	−4.92 [−9.30, −0.55]	0.0280

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造 (男)，無構造 (女)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-21]

表 2.7.3.3-36　性別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点のベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

評価時点 (週)		観測値 継続患者 [a] N=150	観測値 新規患者 [b] N=41	観測値 全体 N=191	ベースラインからの変化量 継続患者 [a] N=150	ベースラインからの変化量 新規患者 [b] N=41	ベースラインからの変化量 全体 N=191
男							
ベースライン	例数	103	27	130	---	---	---
	平均値±標準偏差	24.34±10.75	33.07±6.52	26.15±10.61	---	---	---
	95%信頼区間 [c]	(22.24, 26.44)	(30.50, 35.65)	(24.31, 28.00)	---	---	---
50	例数	69	19	88	69	19	88
	平均値±標準偏差	14.33±10.58	14.21±7.91	14.31±10.03	−8.65±7.68	−19.58±10.50	−11.01±9.45
	95%信頼区間 [c]	(11.79, 16.88)	(10.40, 18.02)	(12.18, 16.43)	(−10.50, −6.81)	(−24.64, −14.52)	(−13.01, −9.01)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	103	27	130	103	27	130
	平均値±標準偏差	17.05±10.70	15.85±9.52	16.80±10.44	−7.29±7.46	−17.22±10.27	−9.35±9.04
	95%信頼区間 [c]	(14.96, 19.14)	(12.09, 19.62)	(14.99, 18.61)	(−8.75, −5.83)	(−21.28, −13.16)	(−10.92, −7.79)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
女							
ベースライン	例数	47	14	61	---	---	---
	平均値±標準偏差	22.45±10.06	32.29±4.83	24.70±10.00	---	---	---
	95%信頼区間 [c]	(19.49, 25.40)	(29.50, 35.07)	(22.14, 27.27)	---	---	---
50	例数	25	10	35	25	10	35
	平均値±標準偏差	12.68±8.40	13.40±9.73	12.89±8.66	−8.80±7.92	−19.90±8.27	−11.97±9.39
	95%信頼区間 [c]	(9.21, 16.15)	(6.44, 20.36)	(9.91, 15.86)	(−12.07, −5.53)	(−25.81, −13.99)	(−15.20, −8.75)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	47	14	61	47	14	61
	平均値±標準偏差	16.91±10.32	17.07±10.30	16.95±10.23	−5.53±7.13	−15.21±10.42	−7.75±8.91
	95%信頼区間 [c]	(13.88, 19.95)	(11.12, 23.02)	(14.33, 19.57)	(−7.63, −3.44)	(−21.23, −9.20)	(−10.04, −5.47)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間

[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.1.1.4]

2.7.3.3.3.2 服薬時間帯 (午前/午後) 別

プラセボ対照試験において，ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を服薬時間帯 (午前/午後) 別に比較した結果を表 2.7.3.3-37 に示す.

午前投与・午後投与ともに，本剤群ではプラセボ群と比較して有意に改善した (午前投与：P=0.0094，午後投与：P=0.0330).

なお，継続長期試験では服薬時間データを取得していない.

表 2.7.3.3-37 服薬時間帯 (午前，午後) 別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

服薬時間帯	投与群	ベースライン		Week 10		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
午前	プラセボ	43	32.65 (7.61)	41	25.29 (10.34)	−6.43 (1.65)	---	---
	本剤	43	31.63 (5.99)	33	20.06 (9.25)	−11.68 (1.73)	−5.25 [−9.18, −1.32]	0.0094
午後	プラセボ	57	30.98 (6.15)	52	22.17 (10.13)	−7.17 (1.41)	---	---
	本剤	57	31.32 (5.91)	46	19.15 (9.67)	−10.51 (1.43)	−3.34 [−6.41, −0.27]	0.0330

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造 (午前)，無構造 (午後).

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-22]

2.7.3.3.3.3 ADHD サブタイプ別

プラセボ対照試験での ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) における ADHD サブタイプ別のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-38 に，継続長期試験での ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点における ADHD サブタイプ別のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-39 に示す.

プラセボ対照試験では，「混合して存在」と「不注意優勢に存在」の集団で，本剤群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (混合して存在：P=0.0139，不注意優勢に存在：P=0.0178).「多動・衝動優勢に存在」の集団は症例数が少なかったため (「混合して存在」及び「不注意優勢に存在」が両投与群ともに 36～51 例なのに対し「多動・衝動優勢に存在」は両投与群ともに 2 例のみ) 解釈に限界があるが，本剤群の方が改善する傾向にあった.

継続長期試験では，「混合して存在」と「不注意優勢に存在」の集団では，最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点のいずれでも，ベースラインと比較して有意な改善が認められた (いずれも P<0.0001).「多動・衝動優勢に存在」の集団は症例数が少なかったため (「混合して存在」が 97 例，「不注意優勢に存在」が 90 例なのに対し「多動・衝動優勢に存在」は 4 例のみ) 解釈

に限界があるが，ベースラインと比較して改善する傾向にあった.

表 2.7.3.3-38 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

ADHD サブタイプ	投与群	ベースライン 例数	ベースライン 平均値 (標準偏差)	Week 10 例数	Week 10 平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較 調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
混合	プラセボ	49	35.49 (7.41)	48	26.56 (11.49)	−8.56 (1.43)	---	---
	本剤	51	34.73 (5.72)	41	21.54 (9.46)	−13.56 (1.47)	−5.00 [−8.97, −1.04]	0.0139
不注意優勢	プラセボ	49	27.94 (3.34)	43	20.00 (7.74)	−7.85 (0.99)	---	---
	本剤	47	27.83 (3.59)	36	16.72 (8.47)	−11.28 (1.07)	−3.42 [−6.24, −0.61]	0.0178
多動・衝動優勢	プラセボ	2	31.00 (7.07)	2	27.50 (2.12)	−3.50 (3.45)	---	---
	本剤	2	33.00 (8.49)	2	29.00 (15.56)	−4.00 (3.45)	−0.50 [−15.58, 14.58]	0.9245

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)
共分散構造：無構造 (混合して存在)，無構造 (不注意優勢に存在)，不均質分散の 1 次自己回帰構造 (多動・衝動優勢に存在).

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-02]

表 2.7.3.3-39 ADHD サブタイプ別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

評価時点 (週)		観測値 混合して存在	観測値 不注意優勢に存在	観測値 多動・衝動優勢に存在	ベースラインからの変化量 混合して存在	ベースラインからの変化量 不注意優勢に存在	ベースラインからの変化量 多動・衝動優勢に存在
ベースライン	例数	97	90	4	---	---	---
	平均値±標準偏差	28.73±10.50	22.29±9.39	28.50±8.35	---	---	---
50	例数	---	---	---	60	60	3
	平均値±標準偏差	---	---	---	−12.78±10.32	−9.82±8.42	−10.67±5.51
	95%信頼区間 [a]	---	---	---	(−15.45, −10.12)	(−11.99, −7.64)	(−24.35, 3.01)
	P値 [a]	---	---	---	<.0001	<.0001	0.0785
最終観測時点	例数	---	---	---	97	90	4
	平均値±標準偏差	---	---	---	−9.60±9.98	−8.07±7.92	−8.00±6.98
	95%信頼区間 [a]	---	---	---	(−11.61, −7.59)	(−9.73, −6.41)	(−19.10, 3.10)
	P値 [a]	---	---	---	<.0001	<.0001	0.1056

[a] ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定に基づき，P 値及び 95%信頼区間を算出した

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-05]

2.7.3.3.3.4 前治療の有無別

プラセボ対照試験での ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) における前治療の有無別のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-40 に，継続長期試験の新規患者での ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点における前治療の有無別のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-41 に示す.

プラセボ対照試験では，前治療「有り」の集団，「無し」の集団ともに，本剤群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (前治療「有り」: P=0.0191，前治療「無し」: P=0.0115).

継続長期試験の新規患者では，前治療「有り」の集団，「無し」の集団ともに，最終観測時点でベースラインと比較して有意な改善が認められた (いずれも P<0.0001).

表 2.7.3.3-40 前治療の有無別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験]

前治療	投与群	ベースライン		Week 10		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
有	プラセボ	47	31.38 (6.93)	43	23.44 (9.06)	−6.86 (1.64)	---	---
	本剤	43	30.77 (5.76)	36	18.56 (9.67)	−11.08 (1.60)	−4.22 [−7.73, −0.71]	0.0191
無	プラセボ	53	31.98 (6.80)	50	23.64 (11.32)	−7.79 (1.49)	---	---
	本剤	57	31.96 (6.04)	43	20.35 (9.29)	−12.22 (1.58)	−4.44 [−7.85, −1.02]	0.0115

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造 (有)，無構造 (無)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-03]

表 2.7.3.3-41 前治療の有無別の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 50) 及び最終観測時点におけるベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験新規患者]

評価時点 (週)		観測値		ベースラインからの変化量	
		前治療 有	前治療 無	前治療 有	前治療 無
ベースライン	例数	19	22	---	---
	平均値±標準偏差	32.42±5.72	33.14±6.24	---	---
50	例数	---	---	12	17
	平均値±標準偏差	---	---	−23.67±8.13	−16.88±9.84
	95%信頼区間 [a]	---	---	(−28.83, −18.50)	(−21.94, −11.83)
	P値 [a]	---	---	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	---	---	19	22
	平均値±標準偏差	---	---	−19.32±9.84	−14.14±10.18
	95%信頼区間 [a]	---	---	(−24.06, −14.57)	(−18.65, −9.62)
	P値 [a]	---	---	<.0001	<.0001

[a] ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定に基づき，P 値及び 95%信頼区間を算出した

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-06]

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は，18 歳以上の患者については「通常，18 歳以上の患者には，グアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し, 1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ, 1 日 4〜6 mg

の維持用量まで増量する．なお，症状により適宜増減するが，1 日用量は 6 mg を超えないこととし，いずれも 1 日 1 回経口投与すること.」とした.

「小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)」を効能・効果とした本剤の開始用量は，体重 50 kg 未満の患者では 1 mg，体重 50 kg 以上の患者では 2 mg である．また，維持用量及び最高用量は，体重 50 kg 未満の患者では 1～3 mg 及び 5 mg，体重 50 kg 以上の患者では 4～6 mg 及び 6 mg である．増量幅は 1 mg であり，1 週間以上の間隔をあけることとされている.

ADHD は小児期から成人期にわたる連続的な疾患であり，成人期 ADHD の神経生物学的病態は小児期と同様であること，成人 ADHD 患者の薬物治療には小児 ADHD 患者と同一の治療薬が使用されており 18 歳以上の患者における用法及び用量は 18 歳未満の用法及び用量に準じたものであること等から，18 歳以上の成人では，50 kg 以上の小児に準じた用法・用量とすることが妥当と考えた.

プラセボ対照試験，継続長期試験ともに，本剤 2 mg を開始用量とし，1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ増量したが，安全性に特筆すべき問題は認められなかった [2.7.4.2.1.2 項参照] ことから，開始用量を 2 mg とし 1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ増量することの妥当性が示されたと考える．また，プラセボ対照試験では，有効性の主要評価項目において，本剤群 (維持用量 4～6 mg) ではプラセボ群と比較して有意な改善 (P=0.0005) が認められたこと，副次評価項目のうち ADHD 症状の評価指標である ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の各サブスケールスコア及び CAARS 日本語版サブスケールスコア，全般的な改善を評価する CGI-I，患者が全般的な改善を評価する PGI-I，実行機能行動の評価指標である BRIEF-A の GEC Index T スコア (全てのサブスケールの合計の T スコア) や一部のサブスケールで，本剤のプラセボに対する優越性が示され，成人期 ADHD における生活の質の評価指標である AAQoL では全体的に改善傾向がみられたことに加え一部のサブスケールでは本剤のプラセボに対する優越性が示されたことから，維持用量を 4～6 mg とすることの妥当性も示されたと考える.

なお，18 歳以上の成人 ADHD 患者において体重が安全性に明確な影響を及ぼすことは認められず，用法・用量自体を変更する必要はないものの，50 kg 未満の成人 ADHD 患者の安全性を考慮し，小児の体重別用量も考慮する旨を添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に追加した.

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

継続長期試験での ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアについて，継続患者はプラセボ対照試験から (Week 0 開始)，新規患者は継続長期試験開始時から (Week 12 開始) のベースラインからの変化量の平均値の推移を図 2.7.3.5-1 に，数値を表 2.7.3.6-5 に示す.

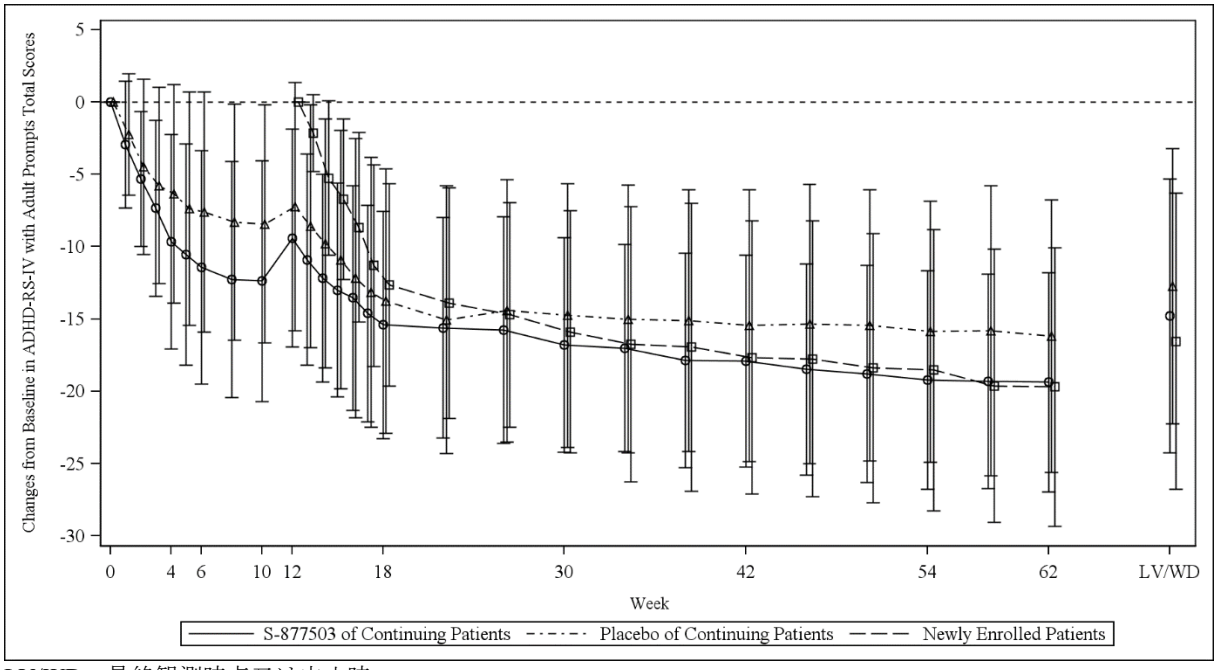
継続患者ではプラセボ対照試験での漸減期終了かつ継続長期試験の開始時である Week 12 に一旦スコアが上昇しているが，継続長期試験の投与開始後 Week 18 までスコアは再び大きく低下し，その後も徐々に低下し続けた．新規患者では，投与開始後の Week 13 から最終観測時点までスコアが低下し続けた.

継続長期試験での ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 (標準偏差) は，最終評価時 (Week 50) では−11.28 (9.41)，最終観測時点では−8.84 (9.00

であった．最終観測時点には，本剤投与を中止した患者も含まれているが，中止例を含んだ場合も，完遂例のみの結果と同程度の改善がみられた．

以上のことから，本剤の長期投与による効果の減弱は認められず，耐薬性はないと考えられた．また，本剤の投与中止は有効性評価に影響をおよぼさなかった．

図 2.7.3.5-1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (±標準偏差) の推移 (FAS) [プラセボ対照試験と継続長期試験とを連続して図示]



LV/WD：最終観測時点又は中止時
S-877503 of continuing patients：プラセボ対照試験で本剤群であった継続患者
Placebo of continuing patients：プラセボ対照試験でプラセボ群であった継続患者
Newly enrolled patients：新規患者

[出典：CTD 用解析 Figure 2.7.3-01]

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 [プラセボ対照試験]

表 2.7.3.6-1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) [プラセボ対照試験]

評価時点	投与群	ベースライン		観測値		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較	
		例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	P 値
1	プラセボ	---	---	100	29.45 (7.75)	-1.18 (0.79)	---	---
	本剤	---	---	100	28.53 (6.63)	-1.87 (0.79)	-0.69 [-1.88, 0.51]	0.2578
2	プラセボ	---	---	99	27.30 (8.86)	-3.38 (0.86)	---	---
	本剤	---	---	97	26.23 (6.83)	-4.17 (0.86)	-0.79 [-2.29, 0.71]	0.2999
3	プラセボ	---	---	98	26.07 (9.29)	-4.62 (0.92)	---	---
	本剤	---	---	91	24.37 (7.41)	-6.14 (0.93)	-1.52 [-3.31, 0.27]	0.0957
4	プラセボ	---	---	98	25.48 (9.36)	-5.21 (0.99)	---	---
	本剤	---	---	87	22.14 (8.15)	-8.21 (1.01)	-3.00 [-5.08, -0.92]	0.0048
5	プラセボ	---	---	95	24.57 (9.97)	-6.05 (1.05)	---	---
	本剤	---	---	84	21.27 (8.92)	-9.73 (1.06)	-3.67 [-5.95, -1.40]	0.0017
6	プラセボ	---	---	93	24.38 (10.22)	-6.41 (1.07)	---	---
	本剤	---	---	83	20.46 (9.18)	-10.70 (1.09)	-4.29 [-6.65, -1.94]	0.0004
8	プラセボ	---	---	93	23.69 (9.96)	-7.12 (1.06)	---	---
	本剤	---	---	79	19.65 (9.18)	-11.36 (1.08)	-4.24 [-6.57, -1.91]	0.0004
10	プラセボ	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	-7.27 (1.07)	---	---
	本剤	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	-11.55 (1.10)	-4.28 [-6.67, -1.88]	0.0005

MMRM 解析
固定効果：投与群，評価時点，投与群×評価時点の交互作用
共変量：ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD サブタイプ (混合して存在，不注意優勢に存在，多動・衝動優勢に存在)
共分散構造：無構造

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.2.1.1.1]

2.7.3.6.2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量 [継続長期試験]

表 2.7.3.6-2 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

評価時点(週)		スコア			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
	平均値	23.75	32.80	25.69	---	---	---
	標準偏差	10.54	5.94	10.42	---	---	---
	95%信頼区間 [c]	(22.05, 25.45)	(30.93, 34.68)	(24.20, 27.18)	---	---	---
1	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値	22.35	30.66	24.14	-1.39	-2.15	-1.55
	標準偏差	10.09	6.25	9.99	3.10	2.66	3.02
	95%信頼区間 [c]	(20.73, 23.98)	(28.69, 32.63)	(22.71, 25.56)	(-1.89, -0.89)	(-2.99, -1.31)	(-1.99, -1.12)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
2	例数	144	41	185	144	41	185
	平均値	21.19	27.56	22.60	-2.44	-5.24	-3.06
	標準偏差	10.03	7.62	9.89	4.08	5.34	4.53
	95%信頼区間 [c]	(19.54, 22.84)	(25.16, 29.97)	(21.17, 24.03)	(-3.11, -1.77)	(-6.93, -3.56)	(-3.72, -2.40)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
3	例数	141	38	179	141	38	179
	平均値	20.16	26.39	21.48	-3.36	-6.71	-4.07
	標準偏差	10.59	7.35	10.30	4.21	5.54	4.71
	95%信頼区間 [c]	(18.39, 21.92)	(23.98, 28.81)	(19.96, 23.00)	(-4.06, -2.66)	(-8.53, -4.89)	(-4.77, -3.38)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
4	例数	131	37	168	131	37	168
	平均値	19.36	24.46	20.48	-4.30	-8.65	-5.26
	標準偏差	10.60	7.58	10.22	4.87	6.55	5.56
	95%信頼区間 [c]	(17.53, 21.19)	(21.93, 26.99)	(18.93, 22.04)	(-5.14, -3.46)	(-10.83, -6.46)	(-6.10, -4.41)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
5	例数	130	37	167	130	37	167
	平均値	18.11	21.81	18.93	-5.13	-11.30	-6.50
	標準偏差	10.26	7.78	9.86	5.33	6.98	6.26
	95%信頼区間 [c]	(16.33, 19.89)	(19.22, 24.41)	(17.42, 20.44)	(-6.06, -4.21)	(-13.62, -8.97)	(-7.45, -5.54)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
6	例数	123	37	160	123	37	160
	平均値	17.44	20.68	18.19	-5.46	-12.65	-7.13
	標準偏差	10.19	6.94	9.62	5.70	6.99	6.72
	95%信頼区間 [c]	(15.62, 19.26)	(18.36, 22.99)	(16.69, 19.69)	(-6.48, -4.45)	(-14.98, -10.32)	(-8.17, -6.08)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
10	例数	118	36	154	118	36	154
	平均値	16.70	19.22	17.29	-6.18	-13.89	-7.98
	標準偏差	10.21	6.91	9.58	6.33	7.97	7.48
	95%信頼区間 [c]	(14.84, 18.57)	(16.88, 21.56)	(15.77, 18.82)	(-7.33, -5.02)	(-16.59, -11.19)	(-9.17, -6.79)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
14	例数	112	34	146	112	34	146
	平均値	16.83	18.53	17.23	-6.49	-14.71	-8.40
	標準偏差	10.39	6.50	9.63	6.70	7.76	7.76
	95%信頼区間 [c]	(14.89, 18.78)	(16.26, 20.80)	(15.65, 18.80)	(-7.75, -5.24)	(-17.41, -12.00)	(-9.67, -7.13)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
18	例数	108	34	142	108	34	142
	平均値	16.14	17.35	16.43	-6.94	-15.88	-9.08

評価時点(週)		スコア			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	標準偏差	10.10	7.07	9.46	6.94	8.37	8.22
	95%信頼区間 [c]	(14.21, 18.07)	(14.89, 19.82)	(14.86, 18.00)	(-8.27, -5.62)	(-18.80, -12.96)	(-10.45, -7.72)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
22	例数	103	33	136	103	33	136
	平均値	15.80	16.70	16.01	-7.08	-16.73	-9.42
	標準偏差	10.09	8.33	9.67	6.77	9.52	8.57
	95%信頼区間 [c]	(13.82, 17.77)	(13.74, 19.65)	(14.37, 17.65)	(-8.40, -5.75)	(-20.10, -13.35)	(-10.87, -7.97)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
26	例数	101	32	133	101	32	133
	平均値	15.27	16.53	15.57	-7.50	-16.94	-9.77
	標準偏差	10.27	8.52	9.86	6.59	9.95	8.52
	95%信頼区間 [c]	(13.24, 17.29)	(13.46, 19.60)	(13.88, 17.26)	(-8.80, -6.19)	(-20.53, -13.35)	(-11.23, -8.31)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
30	例数	98	32	130	98	32	130
	平均値	15.07	15.81	15.25	-7.56	-17.66	-10.05
	標準偏差	10.36	7.60	9.73	7.07	9.45	8.84
	95%信頼区間 [c]	(12.99, 17.15)	(13.07, 18.55)	(13.57, 16.94)	(-8.98, -6.14)	(-21.07, -14.25)	(-11.58, -8.51)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
34	例数	97	32	129	97	32	129
	平均値	14.63	15.72	14.90	-7.92	-17.75	-10.36
	標準偏差	10.44	8.43	9.95	7.05	9.53	8.80
	95%信頼区間 [c]	(12.53, 16.73)	(12.68, 18.76)	(13.17, 16.63)	(-9.34, -6.50)	(-21.19, -14.31)	(-11.89, -8.82)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
38	例数	96	31	127	96	31	127
	平均値	14.39	14.97	14.53	-7.97	-18.39	-10.51
	標準偏差	10.30	8.06	9.77	6.95	9.32	8.79
	95%信頼区間 [c]	(12.30, 16.47)	(12.01, 17.93)	(12.81, 16.24)	(-9.38, -6.56)	(-21.80, -14.97)	(-12.06, -8.97)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
42	例数	94	30	124	94	30	124
	平均値	14.07	15.03	14.31	-8.28	-18.53	-10.76
	標準偏差	9.92	8.21	9.51	7.13	9.72	8.95
	95%信頼区間 [c]	(12.04, 16.11)	(11.97, 18.10)	(12.62, 16.00)	(-9.74, -6.82)	(-22.16, -14.91)	(-12.35, -9.17)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
46	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値	14.04	14.00	14.03	-8.31	-19.62	-10.98
	標準偏差	10.34	8.26	9.86	7.35	9.45	9.21
	95%信頼区間 [c]	(11.92, 16.16)	(10.86, 17.14)	(12.27, 15.79)	(-9.81, -6.80)	(-23.21, -16.03)	(-12.62, -9.33)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
50	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値	13.89	13.93	13.90	-8.69	-19.69	-11.28
	標準偏差	10.03	8.42	9.64	7.70	9.63	9.41
	95%信頼区間 [c]	(11.84, 15.95)	(10.73, 17.13)	(12.18, 15.62)	(-10.27, -7.11)	(-23.35, -16.03)	(-12.96, -9.61)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値	17.01	16.27	16.85	-6.74	-16.54	-8.84
	標準偏差	10.55	9.68	10.35	7.38	10.23	9.00
	95%信頼区間 [c]	(15.30, 18.71)	(13.21, 19.32)	(15.37, 18.33)	(-7.93, -5.55)	(-19.77, -13.31)	(-10.13, -7.56)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2]

2.7.3.6.3 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 不注意サブスケールスコアの推移及びベースラインからの変化量 [継続長期試験]

表 2.7.3.6-3 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

評価時点(週)		スコア			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
	平均値	16.54	21.68	17.64	---	---	---
	標準偏差	6.67	4.94	6.67	---	---	---
	95%信頼区間 [c]	(15.46, 17.62)	(20.12, 23.24)	(16.69, 18.60)	---	---	---
1	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値	15.63	20.15	16.60	-0.91	-1.54	-1.05
	標準偏差	6.48	5.49	6.54	2.52	2.32	2.49
	95%信頼区間 [c]	(14.58, 16.67)	(18.41, 21.88)	(15.66, 17.53)	(-1.32, -0.51)	(-2.27, -0.80)	(-1.40, -0.69)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0001	<.0001
2	例数	144	41	185	144	41	185
	平均値	14.93	18.41	15.70	-1.45	-3.27	-1.85
	標準偏差	6.32	5.88	6.38	3.01	3.32	3.17
	95%信頼区間 [c]	(13.89, 15.97)	(16.56, 20.27)	(14.78, 16.63)	(-1.95, -0.95)	(-4.32, -2.22)	(-2.31, -1.39)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
3	例数	141	38	179	141	38	179
	平均値	14.05	17.63	14.81	-2.26	-3.89	-2.61
	標準偏差	6.69	5.22	6.56	3.22	3.67	3.38
	95%信頼区間 [c]	(12.94, 15.16)	(15.92, 19.35)	(13.84, 15.78)	(-2.80, -1.73)	(-5.10, -2.69)	(-3.11, -2.11)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
4	例数	131	37	168	131	37	168
	平均値	13.43	16.14	14.02	-2.86	-5.24	-3.39
	標準偏差	6.76	5.16	6.52	3.79	4.25	4.01
	95%信頼区間 [c]	(12.26, 14.60)	(14.41, 17.86)	(13.03, 15.02)	(-3.52, -2.21)	(-6.66, -3.83)	(-4.00, -2.78)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
5	例数	130	37	167	130	37	167
	平均値	12.83	14.73	13.25	-3.26	-6.65	-4.01
	標準偏差	6.65	5.33	6.42	3.98	4.98	4.44
	95%信頼区間 [c]	(11.68, 13.99)	(12.95, 16.51)	(12.27, 14.23)	(-3.95, -2.57)	(-8.31, -4.99)	(-4.69, -3.33)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
6	例数	123	37	160	123	37	160
	平均値	12.25	14.22	12.71	-3.53	-7.59	-4.47
	標準偏差	6.54	4.96	6.25	4.24	5.07	4.75
	95%信頼区間 [c]	(11.09, 13.42)	(12.56, 15.87)	(11.73, 13.68)	(-4.29, -2.77)	(-9.28, -5.90)	(-5.21, -3.73)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
10	例数	118	36	154	118	36	154
	平均値	11.69	13.17	12.04	-4.03	-8.33	-5.04
	標準偏差	6.49	4.95	6.18	4.55	5.78	5.18
	95%信頼区間 [c]	(10.51, 12.88)	(11.49, 14.84)	(11.05, 13.02)	(-4.86, -3.20)	(-10.29, -6.38)	(-5.86, -4.21)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
14	例数	112	34	146	112	34	146
	平均値	11.76	12.74	11.99	-4.25	-8.82	-5.32
	標準偏差	6.56	4.45	6.14	4.67	5.76	5.29
	95%信頼区間 [c]	(10.53, 12.99)	(11.18, 14.29)	(10.98, 12.99)	(-5.12, -3.38)	(-10.83, -6.81)	(-6.18, -4.45)
	P値 [d]				<.0001	<.0001	<.0001
18	例数	108	34	142	108	34	142

評価時点(週)		スコア			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	平均値	11.35	11.94	11.49	-4.55	-9.62	-5.76
	標準偏差	6.38	4.55	5.99	4.85	6.04	5.58
	95%信頼区間 [c]	(10.13, 12.57)	(10.36, 13.53)	(10.50, 12.49)	(-5.47, -3.62)	(-11.73, -7.51)	(-6.69, -4.83)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
22	例数	103	33	136	103	33	136
	平均値	11.14	11.73	11.28	-4.57	-9.94	-5.88
	標準偏差	6.83	5.06	6.44	4.65	6.41	5.61
	95%信頼区間 [c]	(9.80, 12.47)	(9.93, 13.52)	(10.19, 12.37)	(-5.48, -3.66)	(-12.21, -7.67)	(-6.83, -4.92)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
26	例数	101	32	133	101	32	133
	平均値	10.82	11.53	10.99	-4.86	-10.31	-6.17
	標準偏差	6.63	5.26	6.32	4.58	6.67	5.64
	95%信頼区間 [c]	(9.51, 12.13)	(9.63, 13.43)	(9.91, 12.08)	(-5.77, -3.96)	(-12.72, -7.91)	(-7.14, -5.21)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
30	例数	98	32	130	98	32	130
	平均値	10.68	10.81	10.72	-4.90	-11.03	-6.41
	標準偏差	6.99	4.60	6.47	4.81	6.26	5.82
	95%信頼区間 [c]	(9.28, 12.09)	(9.15, 12.47)	(9.59, 11.84)	(-5.86, -3.93)	(-13.29, -8.77)	(-7.42, -5.40)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
34	例数	97	32	129	97	32	129
	平均値	10.43	10.97	10.57	-5.15	-10.88	-6.57
	標準偏差	6.81	4.96	6.39	4.55	6.58	5.67
	95%信頼区間 [c]	(9.06, 11.81)	(9.18, 12.76)	(9.45, 11.68)	(-6.07, -4.24)	(-13.25, -8.50)	(-7.56, -5.59)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
38	例数	96	31	127	96	31	127
	平均値	10.23	10.48	10.29	-5.28	-11.42	-6.78
	標準偏差	6.65	4.56	6.19	4.66	6.54	5.79
	95%信頼区間 [c]	(8.88, 11.58)	(8.81, 12.16)	(9.21, 11.38)	(-6.23, -4.34)	(-13.82, -9.02)	(-7.80, -5.76)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
42	例数	94	30	124	94	30	124
	平均値	10.07	10.40	10.15	-5.43	-11.47	-6.89
	標準偏差	6.38	4.64	5.99	4.83	6.58	5.88
	95%信頼区間 [c]	(8.77, 11.38)	(8.67, 12.13)	(9.09, 11.22)	(-6.42, -4.44)	(-13.92, -9.01)	(-7.93, -5.84)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
46	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値	9.96	9.55	9.86	-5.54	-12.31	-7.14
	標準偏差	6.75	4.84	6.34	4.75	6.55	5.95
	95%信頼区間 [c]	(8.57, 11.34)	(7.71, 11.39)	(8.73, 10.99)	(-6.52, -4.57)	(-14.80, -9.82)	(-8.20, -6.08)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
50	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値	10.00	9.76	9.94	-5.66	-12.10	-7.18
	標準偏差	6.64	5.17	6.31	5.20	6.83	6.23
	95%信頼区間 [c]	(8.64, 11.36)	(7.79, 11.73)	(8.82, 11.07)	(-6.73, -4.59)	(-14.70, -9.51)	(-8.29, -6.07)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値	12.24	11.66	12.12	-4.30	-10.02	-5.53
	標準偏差	6.95	6.35	6.82	5.07	7.16	6.04
	95%信頼区間 [c]	(11.12, 13.36)	(9.65, 13.66)	(11.14, 13.09)	(-5.12, -3.48)	(-12.28, -7.76)	(-6.39, -4.67)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間
[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2]

2.7.3.6.4 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 多動性-衝動性サブスケールスコアの推移及びベースラインからの変化量 [継続長期試験]

表 2.7.3.6-4 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 多動性-衝動性サブスケールスコアの推移及びベースラインからの変化量 (FAS) [継続長期試験]

評価時点(週)		スコア			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
	平均値	7.21	11.12	8.05	---	---	---
	標準偏差	5.71	5.12	5.80	---	---	---
	95%信頼区間 [c]	(6.29, 8.13)	(9.50, 12.74)	(7.22, 8.88)	---	---	---
1	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値	6.73	10.51	7.54	-0.48	-0.61	-0.51
	標準偏差	5.46	5.04	5.58	1.47	1.74	1.53
	95%信頼区間 [c]	(5.85, 7.61)	(8.92, 12.10)	(6.74, 8.34)	(-0.72, -0.24)	(-1.16, -0.06)	(-0.73, -0.29)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	0.0309	<.0001
2	例数	144	41	185	144	41	185
	平均値	6.26	9.15	6.90	-0.99	-1.98	-1.21
	標準偏差	5.47	4.75	5.44	1.85	2.61	2.07
	95%信頼区間 [c]	(5.36, 7.16)	(7.65, 10.64)	(6.11, 7.69)	(-1.29, -0.68)	(-2.80, -1.15)	(-1.51, -0.90)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
3	例数	141	38	179	141	38	179
	平均値	6.11	8.76	6.67	-1.10	-2.82	-1.46
	標準偏差	5.59	4.63	5.50	2.01	3.03	2.36
	95%信頼区間 [c]	(5.18, 7.04)	(7.24, 10.29)	(5.86, 7.48)	(-1.43, -0.76)	(-3.81, -1.82)	(-1.81, -1.12)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
4	例数	131	37	168	131	37	168
	平均値	5.93	8.32	6.46	-1.44	-3.41	-1.87
	標準偏差	5.48	4.60	5.38	2.26	3.70	2.76
	95%信頼区間 [c]	(4.98, 6.88)	(6.79, 9.86)	(5.64, 7.28)	(-1.83, -1.04)	(-4.64, -2.17)	(-2.29, -1.45)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
5	例数	130	37	167	130	37	167
	平均値	5.28	7.08	5.68	-1.87	-4.65	-2.49
	標準偏差	5.14	4.29	5.01	2.55	3.88	3.11
	95%信頼区間 [c]	(4.39, 6.17)	(5.65, 8.51)	(4.91, 6.44)	(-2.31, -1.43)	(-5.94, -3.35)	(-2.96, -2.01)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
6	例数	123	37	160	123	37	160
	平均値	5.19	6.46	5.48	-1.93	-5.05	-2.66
	標準偏差	5.13	4.24	4.96	2.71	4.01	3.32
	95%信頼区間 [c]	(4.27, 6.10)	(5.05, 7.87)	(4.71, 6.26)	(-2.42, -1.45)	(-6.39, -3.72)	(-3.17, -2.14)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
10	例数	118	36	154	118	36	154
	平均値	5.01	6.06	5.25	-2.14	-5.56	-2.94
	標準偏差	5.05	4.02	4.84	2.83	4.42	3.56
	95%信頼区間 [c]	(4.09, 5.93)	(4.70, 7.42)	(4.48, 6.02)	(-2.66, -1.63)	(-7.05, -4.06)	(-3.51, -2.37)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
14	例数	112	34	146	112	34	146
	平均値	5.07	5.79	5.24	-2.24	-5.88	-3.09
	標準偏差	5.15	3.94	4.89	3.31	4.49	3.92
	95%信頼区間 [c]	(4.11, 6.04)	(4.42, 7.17)	(4.44, 6.04)	(-2.86, -1.62)	(-7.45, -4.32)	(-3.73, -2.45)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

評価時点(週)		スコア			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
18	例数	108	34	142	108	34	142
	平均値	4.79	5.41	4.94	-2.40	-6.26	-3.32
	標準偏差	5.00	3.92	4.76	3.36	4.84	4.10
	95%信頼区間 [c]	(3.83, 5.74)	(4.04, 6.78)	(4.15, 5.73)	(-3.04, -1.76)	(-7.96, -4.57)	(-4.00, -2.64)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
22	例数	103	33	136	103	33	136
	平均値	4.66	4.97	4.74	-2.50	-6.79	-3.54
	標準偏差	4.65	4.15	4.52	3.52	5.82	4.56
	95%信頼区間 [c]	(3.75, 5.57)	(3.50, 6.44)	(3.97, 5.50)	(-3.19, -1.82)	(-8.85, -4.72)	(-4.32, -2.77)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
26	例数	101	32	133	101	32	133
	平均値	4.45	5.00	4.58	-2.63	-6.63	-3.59
	標準偏差	4.80	4.17	4.65	3.32	5.90	4.41
	95%信頼区間 [c]	(3.50, 5.39)	(3.50, 6.50)	(3.78, 5.38)	(-3.29, -1.98)	(-8.75, -4.50)	(-4.35, -2.84)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
30	例数	98	32	130	98	32	130
	平均値	4.39	5.00	4.54	-2.66	-6.63	-3.64
	標準偏差	4.68	4.09	4.54	3.50	5.75	4.48
	95%信頼区間 [c]	(3.45, 5.33)	(3.53, 6.47)	(3.75, 5.33)	(-3.36, -1.96)	(-8.70, -4.55)	(-4.42, -2.86)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
34	例数	97	32	129	97	32	129
	平均値	4.20	4.75	4.33	-2.76	-6.88	-3.78
	標準偏差	4.78	4.10	4.61	3.84	5.85	4.74
	95%信頼区間 [c]	(3.23, 5.16)	(3.27, 6.23)	(3.53, 5.14)	(-3.54, -1.99)	(-8.98, -4.77)	(-4.61, -2.96)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
38	例数	96	31	127	96	31	127
	平均値	4.16	4.48	4.24	-2.69	-6.97	-3.73
	標準偏差	4.79	4.13	4.62	3.71	5.74	4.65
	95%信頼区間 [c]	(3.19, 5.13)	(2.97, 6.00)	(3.42, 5.05)	(-3.44, -1.94)	(-9.07, -4.86)	(-4.55, -2.92)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
42	例数	94	30	124	94	30	124
	平均値	4.00	4.63	4.15	-2.85	-7.07	-3.87
	標準偏差	4.69	4.34	4.60	3.82	5.91	4.75
	95%信頼区間 [c]	(3.04, 4.96)	(3.01, 6.26)	(3.34, 4.97)	(-3.63, -2.07)	(-9.27, -4.86)	(-4.72, -3.03)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
46	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値	4.09	4.45	4.17	-2.77	-7.31	-3.84
	標準偏差	4.70	3.94	4.52	3.90	5.95	4.84
	95%信頼区間 [c]	(3.12, 5.05)	(2.95, 5.95)	(3.36, 4.98)	(-3.56, -1.97)	(-9.57, -5.05)	(-4.70, -2.97)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
50	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値	3.89	4.17	3.96	-3.03	-7.59	-4.11
	標準偏差	4.55	3.78	4.37	3.95	5.84	4.85
	95%信頼区間 [c]	(2.96, 4.82)	(2.73, 5.61)	(3.18, 4.74)	(-3.84, -2.22)	(-9.81, -5.36)	(-4.97, -3.24)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
	平均値	4.77	4.61	4.73	-2.44	-6.51	-3.31
	標準偏差	4.77	4.17	4.64	3.59	5.50	4.39
	95%信頼区間 [c]	(4.00, 5.54)	(3.29, 5.93)	(4.07, 5.40)	(-3.02, -1.86)	(-8.25, -4.78)	(-3.94, -2.69)
	P値 [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] t 分布に基づく 95%信頼区間

[d] ベースライン値に対する対応のある t 検定に基づく P 値

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.2.1.3.1, Table 14.2.1.3.2]

2.7.3.6.5 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 [プラセボ対照試験，継続長期試験]

表 2.7.3.6-5 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) [プラセボ対照試験，継続長期試験]

評価時点 (週) (プラセボ対照試験から通し)		継続患者 プラセボ対照試験での投与群 プラセボ N=88	継続患者 プラセボ対照試験での投与群 本剤 N=62	新規患者 本剤 N=41
ベースライン	例数	88	62	41
	平均値	32.00	31.71	32.80
	標準偏差	7.10	5.97	5.94
1	例数	88	62	---
	平均値	-2.34	-2.50	---
	標準偏差	4.03	3.43	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---
	95%信頼区間 [a]	(-3.19, -1.49)	(-3.37, -1.63)	---
2	例数	88	62	---
	平均値	-4.57	-5.11	---
	標準偏差	6.08	4.69	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---
	95%信頼区間 [a]	(-5.86, -3.28)	(-6.31, -3.92)	---
3	例数	88	62	---
	平均値	-5.72	-6.90	---
	標準偏差	6.71	5.47	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---
	95%信頼区間 [a]	(-7.14, -4.29)	(-8.29, -5.51)	---
4	例数	88	62	---
	平均値	-6.32	-8.66	---
	標準偏差	7.59	6.66	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---
	95%信頼区間 [a]	(-7.93, -4.71)	(-10.35, -6.97)	---
5	例数	88	62	---
	平均値	-7.05	-10.44	---
	標準偏差	8.17	7.29	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---
	95%信頼区間 [a]	(-8.78, -5.31)	(-12.29, -8.58)	---
6	例数	87	62	---
	平均値	-7.48	-11.16	---
	標準偏差	8.42	7.93	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---
	95%信頼区間 [a]	(-9.28, -5.69)	(-13.18, -9.15)	---
8	例数	88	62	---
	平均値	-8.03	-11.97	---
	標準偏差	8.20	7.69	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---
	95%信頼区間 [a]	(-9.77, -6.30)	(-13.92, -10.01)	---
10	例数	88	62	---
	平均値	-7.97	-12.16	---
	標準偏差	7.99	7.82	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---

評価時点 (週) (プラセボ対照試験から通し)		継続患者 プラセボ対照試験での投与群 プラセボ N=88	継続患者 プラセボ対照試験での投与群 本剤 N=62	新規患者 本剤 N=41
	95%信頼区間 [a]	(-9.66, -6.27)	(-14.15, -10.18)	---
12	例数	88	62	---
	平均値	-7.24	-9.40	---
	標準偏差	8.58	7.54	---
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	---
	95%信頼区間 [a]	(-9.06, -5.42)	(-11.32, -7.49)	---
13	例数	88	62	41
	平均値	-8.57	-10.89	-2.15
	標準偏差	8.40	7.29	2.66
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-10.35, -6.79)	(-12.74, -9.04)	(-2.99, -1.31)
14	例数	83	61	41
	平均値	-9.77	-12.18	-5.24
	標準偏差	8.61	7.19	5.34
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-11.65, -7.89)	(-14.02, -10.34)	(-6.93, -3.56)
15	例数	80	61	38
	平均値	-10.89	-13.00	-6.71
	標準偏差	8.94	7.39	5.54
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-12.88, -8.90)	(-14.89, -11.11)	(-8.53, -4.89)
16	例数	73	58	37
	平均値	-12.15	-13.53	-8.65
	標準偏差	9.66	7.77	6.55
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-14.40, -9.90)	(-15.58, -11.49)	(-10.83, -6.46)
17	例数	72	58	37
	平均値	-13.14	-14.60	-11.30
	標準偏差	9.33	7.49	6.98
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-15.33, -10.95)	(-16.57, -12.63)	(-13.62, -8.97)
18	例数	68	55	37
	平均値	-13.75	-15.40	-12.65
	標準偏差	9.15	7.87	6.99
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-15.96, -11.54)	(-17.53, -13.27)	(-14.98, -10.32)
22	例数	63	55	36
	平均値	-15.05	-15.60	-13.89
	標準偏差	9.26	7.63	7.97
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-17.38, -12.72)	(-17.66, -13.54)	(-16.59, -11.19)
26	例数	59	53	34
	平均値	-14.42	-15.75	-14.71
	標準偏差	9.09	7.83	7.76
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-16.79, -12.06)	(-17.91, -13.60)	(-17.41, -12.00)
30	例数	57	51	34
	平均値	-14.75	-16.78	-15.88
	標準偏差	9.12	7.43	8.37
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-17.17, -12.33)	(-18.87, -14.69)	(-18.80, -12.96)
34	例数	53	50	33

評価時点 (週) (プラセボ対照試験から通し)		継続患者 プラセボ対照試験での投与群 プラセボ N=88	 本剤 N=62	新規患者 本剤 N=41
	平均値	-15.00	-17.00	-16.73
	標準偏差	9.26	7.18	9.52
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-17.55, -12.45)	(-19.04, -14.96)	(-20.10, -13.35)
38	例数	53	48	32
	平均値	-15.09	-17.85	-16.94
	標準偏差	9.05	7.42	9.95
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-17.59, -12.60)	(-20.01, -15.70)	(-20.53, -13.35)
42	例数	50	48	32
	平均値	-15.44	-17.92	-17.66
	標準偏差	9.40	7.33	9.45
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-18.11, -12.77)	(-20.04, -15.79)	(-21.07, -14.25)
46	例数	49	48	32
	平均値	-15.33	-18.48	-17.75
	標準偏差	9.65	7.29	9.53
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-18.10, -12.55)	(-20.60, -16.36)	(-21.19, -14.31)
50	例数	49	47	31
	平均値	-15.45	-18.79	-18.39
	標準偏差	9.38	7.52	9.32
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-18.14, -12.75)	(-20.99, -16.58)	(-21.80, -14.97)
54	例数	49	45	30
	平均値	-15.86	-19.20	-18.53
	標準偏差	9.03	7.56	9.72
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-18.45, -13.26)	(-21.47, -16.93)	(-22.16, -14.91)
58	例数	49	45	29
	平均値	-15.82	-19.31	-19.62
	標準偏差	10.03	7.42	9.45
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-18.70, -12.94)	(-21.54, -17.08)	(-23.21, -16.03)
62	例数	49	45	29
	平均値	-16.18	-19.38	-19.69
	標準偏差	9.41	7.59	9.63
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-18.89, -13.48)	(-21.66, -17.10)	(-23.35, -16.03)
最終観測時点	例数	88	62	41
	平均値	-13.18	-17.27	-16.54
	標準偏差	9.48	8.23	10.23
	P 値 [a]	<.0001	<.0001	<.0001
	95%信頼区間 [a]	(-15.19, -11.17)	(-19.37, -15.18)	(-19.77, -13.31)

[a] ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定に基づき，P 値及び 95%信頼区間を算出した

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.3-04]

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 7
2.7.4 臨床的安全性 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
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 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 8
2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
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 10
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1 全般的な発現状況の要約 13
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 15
2.7.4.2.1.2.1 プラセボ対照試験 (A3132), 継続長期試験 (A3133) 併合 15
2.7.4.2.1.2.2 プラセボ対照試験 17
2.7.4.2.1.2.3 継続長期試験 18
2.7.4.2.1.2.4 服薬時間帯 (午前/午後) 別 20
2.7.4.2.1.2.5 発現時期別 21
2.7.4.2.1.2.6 体重換算用量区分別 33
2.7.4.2.1.2.7 実用量別 36
2.7.4.2.1.2.8 重症度別 37
2.7.4.2.1.2.9 転帰別 43
2.7.4.2.1.3 死亡 53
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 53
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 54
2.7.4.2.1.5.1 治験薬投与中止の原因となった有害事象 54
2.7.4.2.1.5.2 考慮すべき有害事象 62
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 69
2.7.4.3 臨床検査値の評価 69
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 69
2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数 69
2.7.4.4.2 体重 71
2.7.4.4.3 心電図 72
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 75
2.7.4.5.1 内因性要因 75
2.7.4.5.1.1 体重 75
2.7.4.5.1.2 肝機能障害患者, 腎機能障害患者 76

2.7.4.5.2 外因性要因 77
2.7.4.5.2.1 前治療薬の有無 77
2.7.4.5.3 薬物相互作用 77
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 77
2.7.4.5.5 過量投与 78
2.7.4.5.6 薬物依存及び薬物乱用 78
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 78
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 78
2.7.4.6 市販後データ 79
2.7.4.7 付録 80
2.7.4.7.1 全ての有害事象及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験，継続長期試験併合] 80
2.7.4.7.2 全ての有害事象及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験] 85
2.7.4.7.3 全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 88
2.7.4.7.4 全ての副作用の発現状況 [継続長期試験] 93
2.7.4.7.5 服薬時間帯 (午前/午後) 別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 95
2.7.4.7.6 発現時期別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 98
2.7.4.7.7 発現時期別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 114
2.7.4.7.8 体重換算用量区分別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 151
2.7.4.7.9 体重換算用量区分別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 155
2.7.4.7.10 実用量別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 159
2.7.4.7.11 重症度別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 161
2.7.4.7.12 重症度別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 171
2.7.4.7.13 転帰別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 188
2.7.4.7.14 転帰別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 208
2.7.4.7.15 考慮すべき有害事象の重症度別発現状況 [プラセボ対照試験] 240
2.7.4.7.16 考慮すべき有害事象の重症度別発現状況 [継続長期試験] 240
2.7.4.7.17 考慮すべき有害事象の転帰別発現状況 [プラセボ対照試験] 242
2.7.4.7.18 考慮すべき有害事象の転帰別発現状況 [継続長期試験] 242
2.7.4.7.19 血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験] 245
2.7.4.7.20 血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験] 250
2.7.4.7.21 体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験] 258
2.7.4.7.22 体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験] 259
2.7.4.7.23 心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量

[プラセボ対照試験] 261
2.7.4.7.24 心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験] 266
2.7.4.7.25 体重区分別の有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 273
2.7.4.7.26 体重区分別の有害事象の発現状況 [継続長期試験] 277
2.7.4.7.27 前治療薬の有無別の有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 281
2.7.4.7.28 前治療薬の有無別の有害事象の発現状況 [継続長期試験 (新規患者)] 284

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.4.1-2 安全性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳 (全割付け被験者) [プラセボ対照試験] 9
表 2.7.4.1-3 安全性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳 (全割付け被験者) [継続長期試験] 9
表 2.7.4.1-4 治験薬の投与期間 (安全性解析対象集団) [プラセボ対照試験] 9
表 2.7.4.1-5 治験薬の投与期間及び投与量 (安全性解析対象集団) [継続長期試験] 10
表 2.7.4.1-6 被験者の背景因子 (安全性解析対象集団) [プラセボ対照試験] 11
表 2.7.4.1-7 被験者の背景因子 (安全性解析対象集団) [継続長期試験] 12
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現状況の要約 [プラセボ対照試験] 14
表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の発現状況の要約 [継続長期試験] 15
表 2.7.4.2-3 有害事象 (発現頻度 2%以上) 及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験，継続長期試験併合] 16
表 2.7.4.2-4 有害事象 (発現頻度 2%以上) 及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験] 17
表 2.7.4.2-5 有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験] 18
表 2.7.4.2-6 副作用の発現状況 [継続長期試験] 19
表 2.7.4.2-7 服薬時間帯 (午前/午後) 別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験] 20
表 2.7.4.2-8 発現時期別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験] 22
表 2.7.4.2-9 発現時期別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験] 26
表 2.7.4.2-10 体重換算用量区分別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験] 34
表 2.7.4.2-11 体重換算用量区分別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験] 35
表 2.7.4.2-12 実用量別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験] 36
表 2.7.4.2-13 重症度別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験] 38
表 2.7.4.2-14 重症度別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験] 40
表 2.7.4.2-15 転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験] 43

表 2.7.4.2-16 転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験] 47
表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象の一覧 [プラセボ対照試験] 53
表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象の一覧 [継続長期試験] 54
表 2.7.4.2-19 治験薬投与中止の原因となった有害事象の一覧 [プラセボ対照試験] 55
表 2.7.4.2-20 治験薬投与中止の原因となった有害事象の一覧 [継続長期試験] 58
表 2.7.4.2-21 考慮すべき有害事象として集計した基本語の一覧 62
表 2.7.4.2-22 考慮すべき有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 63
表 2.7.4.2-23 考慮すべき有害事象の発現状況 [継続長期試験] 63
表 2.7.4.2-24 徐脈，起立性低血圧，血圧低下の治験薬の処置別発現状況 [プラセボ対照試験] 64
表 2.7.4.2-25 「低血圧及び徐脈」に該当する有害事象の治験薬の処置別発現状況 [継続長期試験] 65
表 2.7.4.2-26 傾眠の治験薬の処置別発現状況 [プラセボ対照試験] 67
表 2.7.4.2-27 傾眠の治験薬の処置別発現状況 [継続長期試験] 67
表 2.7.4.2-28 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 [プラセボ対照試験] 68
表 2.7.4.2-29 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 [継続長期試験] 68
表 2.7.4.4-1 血圧及び脈拍数の投与前後値及びその変化量 [プラセボ対照試験] 69
表 2.7.4.4-2 血圧及び脈拍数の投与前後値及びその変化量 [継続長期試験] 70
表 2.7.4.4-3 体重の投与前後値及びその変化量 [プラセボ対照試験] 71
表 2.7.4.4-4 体重の投与前後値及びその変化量 [継続長期試験] 72
表 2.7.4.4-5 心電図の各パラメータの投与前後値及びその変化量 [プラセボ対照試験] 73
表 2.7.4.4-6 心電図の各パラメータの投与前後値及びその変化量 [継続長期試験] 74
表 2.7.4.5-1 妊娠例の要約 [継続長期試験] 77
表 2.7.4.7-1 全ての有害事象及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験，継続長期試験併合] 80
表 2.7.4.7-2 全ての有害事象及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験] 85
表 2.7.4.7-3 全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 88
表 2.7.4.7-4 全ての副作用の発現状況 [継続長期試験] 93
表 2.7.4.7-5 服薬時間帯 (午前/午後) 別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 95
表 2.7.4.7-6 発現時期別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 98
表 2.7.4.7-7 発現時期別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 114
表 2.7.4.7-8 体重換算用量区分別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 151
表 2.7.4.7-9 体重換算用量区分別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 155
表 2.7.4.7-10 実用量別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 159
表 2.7.4.7-11 重症度別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 161
表 2.7.4.7-12 重症度別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 171
表 2.7.4.7-13 転帰別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 188
表 2.7.4.7-14 転帰別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験] 208

表 2.7.4.7-15 考慮すべき有害事象の重症度別発現状況 [プラセボ対照試験] 240
表 2.7.4.7-16 考慮すべき有害事象の重症度別発現状況 [継続長期試験] 240
表 2.7.4.7-17 考慮すべき有害事象の転帰別発現状況 [プラセボ対照試験] 242
表 2.7.4.7-18 考慮すべき有害事象の転帰別発現状況 [継続長期試験] 242
表 2.7.4.7-19 血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験] 245
表 2.7.4.7-20 血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験] 250
表 2.7.4.7-21 体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験] 258
表 2.7.4.7-22 体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験] 259
表 2.7.4.7-23 心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験] 261
表 2.7.4.7-24 心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験] 266
表 2.7.4.7-25 体重区分別の有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 273
表 2.7.4.7-26 体重区分別の有害事象の発現状況 [継続長期試験] 277
表 2.7.4.7-27 前治療薬の有無別の有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験] 281
表 2.7.4.7-28 前治療薬の有無別の有害事象の発現状況 [継続長期試験 (新規患者)] 284

略号及び用語定義一覧表

略号/用語	英語	日本語
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
D-2-A	dependency 2-A	(薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価)
D-2-B	dependency 2-B	(離脱症状評価)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告

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 安全性評価に用いた臨床試験

成人の注意欠陥／多動性障害 (ADHD) 患者に対する本剤の安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示す.

日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験 (以降，プラセボ対照試験) (A3132) 及び日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験 (以降，継続長期試験) (A3133) を安全性の評価資料とし，日本人成人 ADHD 患者における本剤の安全性を評価した.

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 [添付資料番号] 試験の略称	開発相	試験デザイン	治験薬，用量	被験者数	対象年齢(歳)	投与期間
A3132 [5.3.5.1-01] 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験	3	プラセボ対照 二重盲検 並行群間	本剤 2, 3, 4, 5, 6 mg/日 (維持用量：4, 5, 6 mg/日) プラセボ	本剤：101 例 プラセボ：100 例	≥18	12 週
A3133 [5.3.5.2-01, 5.3.5.2-02] 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験	3	非盲検 用量調節	本剤 2, 3, 4, 5, 6 mg/日 (維持用量：4, 5, 6 mg/日)	191 例	≥18	52 週

いずれも評価資料.

2.7.4.1.1.2 安全性評価対象集団

安全性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.1-2 に，継続長期試験については表 2.7.4.1-3 に示す.

プラセボ対照試験では, 治療期に登録された 201 例全例 (本剤群 101 例, プラセボ群 100 例) を安全性解析対象集団とした.

継続長期試験では，治療期に登録された 191 例全例を安全性解析対象集団とした．191 例の内訳は，継続患者が 150 例，新規患者が 41 例であった.

表 2.7.4.1-2 安全性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳 (全割付け被験者) [プラセボ対照試験]

		プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)	P 値 [a]
安全性解析対象集団		100 (100.0)	101 (100.0)	---
安全性解析対象集団除外症例		0	0	
除外理由	GCP 不遵守例	0	0	
	未観測例	0	0	
	未投与例	0	0	

[a] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.1-1]

表 2.7.4.1-3 安全性の解析対象集団の採用例と不採用例の内訳 (全割付け被験者) [継続長期試験]

		継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
安全性解析対象集団		150 (100.0)	41 (100.0)	191 (100.0)
安全性解析対象集団除外症例		0	0	0
除外理由	GCP 不遵守例	0	0	0
	未観測例	0	0	0
	未投与例	0	0	0

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.1-1]

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性解析対象集団におけるプラセボ対照試験での治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-4 に，継続長期試験での治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.4.1-5 に示す.

プラセボ対照試験での投与期間の平均値は, 本剤群で 59.4 日, プラセボ群で 66.4 日であった.

継続長期試験での投与期間の平均値は 254.9 日であった. 治療期に最も長期間投与された用量 (被験者の割合) は 6 mg (38.2%) であった. 治療期に最も長期間投与された用量をベースラインの体重で除した体重換算用量区分は, 「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」(59.7%) であった.

表 2.7.4.1-4 治験薬の投与期間 (安全性解析対象集団) [プラセボ対照試験]

		プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
治療期の治験薬投与期間 (日)	例数	100	101
	平均値	66.4	59.4
	標準偏差	11.5	20.7
	最小値	6	1
	中央値	70.0	69.0
	最大値	73	72

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.1-2]

表 2.7.4.1-5 治験薬の投与期間及び投与量 (安全性解析対象集団) [継続長期試験]

		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
治療期の治験薬投与期間 (日)	例数	150	41	191
	平均値	247.6	281.7	254.9
	標準偏差	140.1	120.3	136.5
	最小値	5	10	5
	中央値	346.5	349.0	348.0
	最大値	357	356	357
治療期に最も長期間投与された治験薬の用量 (実用量) [c]	2 mg	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
	3 mg	8 (5.3)	0	8 (4.2)
	4 mg	57 (38.0)	10 (24.4)	67 (35.1)
	5 mg	24 (16.0)	9 (22.0)	33 (17.3)
	6 mg	53 (35.3)	20 (48.8)	73 (38.2)
治療期に最も長期間投与された治験薬の用量 (体重換算用量) [d]	>0.00 to <=0.04 mg/kg	10 (6.7)	0	10 (5.2)
	>0.04 to <=0.08 mg/kg	90 (60.0)	24 (58.5)	114 (59.7)
	>0.08 to <=0.12 mg/kg	47 (31.3)	17 (41.5)	64 (33.5)
	>0.12 mg/kg	3 (2.0)	0	3 (1.6)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
[c] 治療期に最も長期間投与された用量が複数ある場合，より高用量の方のみで 1 例として集計した.
[d] 治療期に最も長期間投与された用量 (実用量) を，ベースラインの体重で除することにより算出した.
[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.1-2]

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

安全性解析対象集団における被験者背景因子を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.1-6 に，継続長期試験については表 2.7.4.1-7 に示す.

プラセボ対照試験では，年齢及び前治療法の有無に関して，投与群間で分布に偏りが認められた (有意水準 0.15). 年齢の平均値 (標準偏差) は，本剤群で 31.0 歳 (8.1)，プラセボ群で 33.8 歳 (10.2) であり，投与群間に大きな差はみられなかったが，プラセボ群と比較して本剤群では 30 歳未満の被験者の割合が高く (本剤群：47.5%，プラセボ群：39.0%)，40 歳以上の被験者の割合が低かった (本剤群：16.8%，プラセボ群：27.0%). 前治療法については，本剤群では 5.0% (5/100 例) の被験者が前治療法「有り」であったのに対し，プラセボ群では前治療法「有り」の被験者はいなかった.

年齢が本剤の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考え，年齢を共変量とした調整は行わなかった. 前治療法の有無について, 本治験で実施された前治療法の内容 (本剤群の 5 例に実施. カウンセリング 3 例, デイケア 1 例, Group therapy 1 例)[添付資料 5.3.5.1-01 Listing 16.2.4.4 参照] は，いずれも当該治験で併用制限療法 (スクリーニング来院時の 30 日前移行に継続して実施されている場合は治験期間中も実施可能) として定めた「ADHD 治療を目的とした行動療法，精神療法」に該当するものであり，本剤の評価に影響を及ぼす可能性が低いと考えられるため実施可能と規定したものであることから，前治療法の有無を共変量とした調整は行わなかった.

表 2.7.4.1-6 被験者の背景因子 (安全性解析対象集団) [プラセボ対照試験]

		プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)	P 値 [a]
性別	男	63 (63.0)	66 (65.3)	Pe=0.7697
	女	37 (37.0)	35 (34.7)	
年齢 (歳)	>=18 to <30	39 (39.0)	48 (47.5)	
	>=30 to <40	34 (34.0)	36 (35.6)	
	>=40	27 (27.0)	17 (16.8)	
	例数	100	101	Pw=0.0322
	平均値	33.8	31.0	
	標準偏差	10.2	8.1	
	最小値	18	18	
	中央値	32.0	30.0	
	最大値	69	49	
身長 (cm)	例数	100	101	Pw=0.3360
	平均値	167.8	166.6	
	標準偏差	9.0	8.8	
	最小値	145	148	
	中央値	168.8	168.2	
	最大値	188	186	
体重 (kg)	<50	12 (12.0)	10 (9.9)	
	>=50 to <63	36 (36.0)	41 (40.6)	
	>=63 to <75	29 (29.0)	29 (28.7)	
	>=75	23 (23.0)	21 (20.8)	
	例数	100	101	Pw=0.6358
	平均値	66.1	65.1	
	標準偏差	15.1	13.4	
	最小値	42	41	
	中央値	64.4	62.8	
	最大値	117	105	
人種	American Indian or Alaska Native	0	0	---
	Asian	100 (100.0)	101 (100.0)	
	Black or African American	0	0	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	
	White	0	0	
	その他	0	0	
民族	Hispanic or Latino	0	0	---
	Not Hispanic or Latino	100 (100.0)	101 (100.0)	
	Not reported	0	0	
	不明	0	0	
病歴	有	50 (50.0)	45 (44.6)	Pe=0.4812
	無	50 (50.0)	56 (55.4)	
合併症	有	80 (80.0)	75 (74.3)	Pe=0.4017
	無	20 (20.0)	26 (25.7)	
前治療薬	有	47 (47.0)	44 (43.6)	Pe=0.6718
	無	53 (53.0)	57 (56.4)	
前治療法	有	0	5 (5.0)	Pe=0.0594
	無	100 (100.0)	96 (95.0)	
ADHD サブタイプ	混合して存在	49 (49.0)	52 (51.5)	Pe=0.9153
	不注意優勢に存在	49 (49.0)	47 (46.5)	
	多動性-衝動性優勢に存在	2 (2.0)	2 (2.0)	

		プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)	P 値 [a]
ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコア	<30	48 (48.0)	49 (48.5)	
	>=30	52 (52.0)	52 (51.5)	
	例数	100	101	Pw=0.8289
	平均値	31.7	31.5	
	標準偏差	6.8	5.9	
	最小値	24	24	
	中央値	30.0	31.0	
	最大値	52	46	

[a] Pw, Welch's t-test; Pe, Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.1.3.2]

継続長期試験では，全体の年齢の平均値 (範囲) は 33.1 歳 (18～69 歳) であり，継続患者の年齢の平均値 (範囲) [32.7 歳 (18～69 歳)] と新規患者の年齢の平均値 (範囲) [34.3 歳 (19～53 歳)] との間に大きな差はなかった．全体の体重の平均値 (範囲) は 66.84 kg (42.1～117.0 kg) であり，継続患者の体重の平均値 (範囲) [66.41 kg (42.1～117.0 kg)] と新規患者の体重の平均値 (範囲) [68.40 kg (42.5～94.4 kg)] との間に大きな差はなかったが，新規患者と比較して継続患者では 50 kg 以上 63 kg 未満の被験者の割合が高く (継続患者：38.7%，新規患者：17.1%)，50 kg 未満及び 75 kg 以上の被験者の割合が低かった (50 kg 未満：継続患者で 8.0%, 新規患者で 17.1%, 75 kg 以上：継続患者で 22.0%，新規患者で 34.1%)．なお，継続患者の先行試験での投与群の内訳は，本剤群が 62 例，プラセボ群が 88 例であった．

表 2.7.4.1-7 被験者の背景因子 (安全性解析対象集団) [継続長期試験]

		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
性別	男	103 (68.7)	27 (65.9)	130 (68.1)
	女	47 (31.3)	14 (34.1)	61 (31.9)
年齢 (歳)	>=18 to <30	64 (42.7)	15 (36.6)	79 (41.4)
	>=30 to <40	49 (32.7)	13 (31.7)	62 (32.5)
	>=40	37 (24.7)	13 (31.7)	50 (26.2)
	例数	150	41	191
	平均値	32.7	34.3	33.1
	標準偏差	9.5	9.2	9.4
	最小値	18	19	18
	中央値	31.0	34.0	31.0
	最大値	69	53	69
身長 (cm)	例数	150	41	191
	平均値	167.52	167.29	167.47
	標準偏差	8.67	8.26	8.57
	最小値	145.0	150.4	145.0
	中央値	168.35	169.20	168.70
	最大値	187.2	182.2	187.2
体重 (kg)	<50	12 (8.0)	7 (17.1)	19 (9.9)
	>=50 to <63	58 (38.7)	7 (17.1)	65 (34.0)
	>=63 to <75	47 (31.3)	13 (31.7)	60 (31.4)
	>=75	33 (22.0)	14 (34.1)	47 (24.6)

		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	例数	150	41	191
	平均値	66.41	68.40	66.84
	標準偏差	13.97	15.15	14.22
	最小値	42.1	42.5	42.1
	中央値	64.45	70.00	65.00
	最大値	117.0	94.4	117.0
人種	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	150 (100.0)	41 (100.0)	191 (100.0)
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	その他	0	0	0
民族	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	150 (100.0)	41 (100.0)	191 (100.0)
	Not reported	0	0	0
	不明	0	0	0
病歴	有	75 (50.0)	16 (39.0)	91 (47.6)
	無	75 (50.0)	25 (61.0)	100 (52.4)
合併症	有	114 (76.0)	33 (80.5)	147 (77.0)
	無	36 (24.0)	8 (19.5)	44 (23.0)
前治療薬	有	72 (48.0)	19 (46.3)	91 (47.6)
	無	78 (52.0)	22 (53.7)	100 (52.4)
前治療法	有	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
	無	145 (96.7)	40 (97.6)	185 (96.9)
ADHD サブタイプ	混合して存在	77 (51.3)	20 (48.8)	97 (50.8)
	不注意優勢に存在	69 (46.0)	21 (51.2)	90 (47.1)
	多動性-衝動性優勢に存在	4 (2.7)	0	4 (2.1)
ベースライン ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコア	<30	71 (47.3)	12 (29.3)	83 (43.5)
	>=30	79 (52.7)	29 (70.7)	108 (56.5)
	例数	150	41	191
	平均値	31.9	32.8	32.1
	標準偏差	6.6	5.9	6.5
	最小値	24	25	24
	中央値	30.0	32.0	31.0
	最大値	52	46	52

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
注：「*」のついた背景因子は継続長期試験のデータであり，その他の背景因子は，継続患者についてはプラセボ対照試験のデータ，新規患者については継続長期試験のデータである．

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.1.3.2]

2.7.4.2 有害事象

本項では，有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 19.0 による器官別大分類及び基本語に統一して集計した．

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 全般的な発現状況の要約

有害事象及び副作用 (治験薬との因果関係があると判定された有害事象を副作用とする) の発現状況の要約を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.2-1 に，継続長期試験については表

2.7.4.2-2 に示す.

プラセボ対照試験では，有害事象は本剤群で 101 例中 82 例 (81.2%) に 255 件，プラセボ群で 100 例中 62 例 (62.0%) に 117 件発現した．治験期間中の死亡例はなかった．重篤な有害事象は，本剤群の 1 例に 1 件 (自殺企図) 発現した．重要な有害事象 (高度な有害事象又は治験薬投与中止の原因となった有害事象のうち, 重篤でないもの) は, 本剤群で 101 例中 19 例 (18.8%) に 23 件，プラセボ群で 100 例中 3 例 (3.0%) に 3 件発現した．治験薬投与中止の原因となった有害事象は，本剤群で 101 例中 20 例 (19.8%) に 24 件，プラセボ群で 100 例中 3 例 (3.0%) に 3 件発現した．副作用は，本剤群で 101 例中 72 例 (71.3%) に 168 件，プラセボ群で 100 例中 19 例 (19.0%) に 27 件発現した.

継続長期試験では，有害事象は 191 例中 180 例 (94.2%) に 830 件発現した．治験期間中の死亡例はなかった．重篤な有害事象は，2 例に 2 件 (急性骨髄性白血病，上室性頻脈が各 1 件) 発現した．重要な有害事象は，191 例中 38 例 (19.9%) に 52 件発現した．治験薬投与中止の原因となった有害事象は, 191 例中 38 例 (19.9%) に 52 件発現した. 副作用は, 191 例中 160 例 (83.8%) に 434 件発現した.

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現状況の要約 [プラセボ対照試験]

	プラセボ N=100	本剤 N=101
有害事象発現例数 (件数)	62 (117)	82 (255)
有害事象発現頻度 (%)	62.0	81.2
- 95%信頼区間 (%)	(51.7, 71.5)	(72.2, 88.3)
Fisher's exact test (対プラセボ)	---	0.0029
死亡の発現例数 (件数)	0 (0)	0 (0)
死亡の発現頻度 (%)	0.0	0.0
- 95%信頼区間 (%)	(0.0, 3.6)	(0.0, 3.6)
Fisher's exact test (対プラセボ)	---	---
重篤な有害事象発現例数 (件数)	0 (0)	1 (1)
重篤な有害事象発現頻度 (%)	0.0	1.0
- 95%信頼区間 (%)	(0.0, 3.6)	(0.0, 5.4)
Fisher's exact test (対プラセボ)	---	1.0000
重要な有害事象発現例数 (件数)	3 (3)	19 (23)
重要な有害事象発現頻度 (%)	3.0	18.8
- 95%信頼区間 (%)	(0.6, 8.5)	(11.7, 27.8)
Fisher's exact test (対プラセボ)	---	0.0004
中止の原因となった有害事象発現例数 (件数)	3 (3)	20 (24)
中止の原因となった有害事象発現頻度 (%)	3.0	19.8
- 95%信頼区間 (%)	(0.6, 8.5)	(12.5, 28.9)
Fisher's exact test (対プラセボ)	---	0.0002
副作用発現例数 (件数)	19 (27)	72 (168)
副作用発現頻度 (%)	19.0	71.3
- 95%信頼区間 (%)	(11.8, 28.1)	(61.4, 79.9)
Fisher's exact test (対プラセボ)	---	<.0001

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 12.2-1]

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の発現状況の要約 [継続長期試験]

	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
有害事象発現例数 (件数)	140 (663)	40 (167)	180 (830)
有害事象発現頻度 (%)	93.3	97.6	94.2
- 95%信頼区間 (%)	(88.1, 96.8)	(87.1, 99.9)	(89.9, 97.1)
死亡の発現例数 (件数)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡の発現頻度 (%)	0.0	0.0	0.0
- 95%信頼区間 (%)	(0.0, 2.4)	(0.0, 8.6)	(0.0, 1.9)
重篤な有害事象発現例数 (件数)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
重篤な有害事象発現頻度 (%)	0.7	2.4	1.0
- 95%信頼区間 (%)	(0.0, 3.7)	(0.1, 12.9)	(0.1, 3.7)
重要な有害事象発現例数 (件数)	29 (43)	9 (9)	38 (52)
重要な有害事象発現頻度 (%)	19.3	22.0	19.9
- 95%信頼区間 (%)	(13.3, 26.6)	(10.6, 37.6)	(14.5, 26.3)
中止の原因となった有害事象発現例数 (件数)	28 (42)	10 (10)	38 (52)
中止の原因となった有害事象発現頻度 (%)	18.7	24.4	19.9
- 95%信頼区間 (%)	(12.8, 25.8)	(12.4, 40.3)	(14.5, 26.3)
副作用発現例数 (件数)	123 (337)	37 (97)	160 (434)
副作用発現頻度 (%)	82.0	90.2	83.8
- 95%信頼区間 (%)	(74.9, 87.8)	(76.9, 97.3)	(77.8, 88.7)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.2-1]

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 プラセボ対照試験 (A3132)，継続長期試験 (A3133) 併合

プラセボ対照試験及び継続長期試験の成績を併合し，有害事象及び副作用の発現頻度を集計した．プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれるプラセボ群の症例 100 例，並びに，プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれる本剤群の症例 (101 例)，同プラセボ群の症例で継続長期試験に移行した症例 (88 例)，及び継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる新規患者 (41 例) を合わせた 230 例を対象とした．

全ての有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7-1 に示す．また，本剤投与時に発現した有害事象 (プラセボ対照試験の期間に本剤群で発現した有害事象 + 継続長期試験の期間に発現した有害事象 + プラセボ対照試験のプラセボ群で発現し継続長期試験で継続して観察した有害事象) のうち発現頻度が 2%以上であった事象についての有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-3 に示す．

本剤投与時の有害事象発現頻度は 93.9% (230 例中 216 例)，プラセボ投与時の有害事象発現頻度は 55.0% (100 例中 55 例) であった．本剤投与時の副作用発現頻度は 84.8% (230 例中 195 例)，プラセボ投与時の副作用発現頻度は 17.0% (100 例中 17 例) であった．

本剤投与時の主な (発現頻度 10%以上) 有害事象 (発現頻度) は，傾眠 (43.0%)，口渇 (31.7%)，鼻咽頭炎 (28.7%)，血圧低下 (23.9%)，体位性めまい (20.4%)，徐脈 (16.5%)，倦怠感 (13.5%)，便秘 (12.2%)，浮動性めまい (11.3%) であった．

本剤投与時の主な (発現頻度 10%以上) 副作用 (発現頻度) は，傾眠 (41.3%)，口渇 (30.9%)，

血圧低下 (23.9%)，体位性めまい (19.6%)，徐脈 (16.5%)，倦怠感 (13.0%)，便秘 (10.0%)，浮動性めまい (10.0%) であった．

表 2.7.4.2-3　有害事象 (発現頻度 2%以上) 及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験，継続長期試験併合]

基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ [a] N=100 n (%)	本剤 [b] N=230 n (%)	プラセボ [a] N=100 n (%)	本剤 [b] N=230 n (%)
傾眠	7 (7.0)	99 (43.0)	7 (7.0)	95 (41.3)
口渇	0	73 (31.7)	0	71 (30.9)
鼻咽頭炎	24 (24.0)	66 (28.7)	0	1 (0.4)
血圧低下	1 (1.0)	55 (23.9)	1 (1.0)	55 (23.9)
体位性めまい	1 (1.0)	47 (20.4)	1 (1.0)	45 (19.6)
徐脈	0	38 (16.5)	0	38 (16.5)
倦怠感	1 (1.0)	31 (13.5)	1 (1.0)	30 (13.0)
便秘	1 (1.0)	28 (12.2)	1 (1.0)	23 (10.0)
浮動性めまい	0	26 (11.3)	0	23 (10.0)
悪心	4 (4.0)	18 (7.8)	3 (3.0)	11 (4.8)
頭痛	5 (5.0)	15 (6.5)	2 (2.0)	9 (3.9)
下痢	3 (3.0)	13 (5.7)	0	3 (1.3)
インフルエンザ	5 (5.0)	13 (5.7)	0	0
不眠症	0	13 (5.7)	0	6 (2.6)
背部痛	0	11 (4.8)	0	0
起立性低血圧	0	10 (4.3)	0	10 (4.3)
胃腸炎	1 (1.0)	9 (3.9)	0	0
腹痛	1 (1.0)	8 (3.5)	0	3 (1.3)
齲歯	0	6 (2.6)	0	0
口内乾燥	0	6 (2.6)	0	6 (2.6)
低血圧	0	6 (2.6)	0	6 (2.6)
動悸	0	6 (2.6)	0	3 (1.3)
腹部不快感	1 (1.0)	5 (2.2)	0	3 (1.3)
血中ビリルビン増加	2 (2.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
心拍数減少	0	5 (2.2)	0	5 (2.2)
初期不眠症	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)
発熱	2 (2.0)	5 (2.2)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	5 (2.2)	0	0
洞性徐脈	1 (1.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	5 (2.2)
口内炎	1 (1.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	0
回転性めまい	0	5 (2.2)	0	3 (1.3)
挫傷	0	5 (2.2)	0	0
食欲減退	0	5 (2.2)	0	2 (0.9)
肝機能検査値上昇	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)

[a] プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれるプラセボ群の症例に対して，プラセボ対照試験期間にプラセボ群で発現し，プラセボ対照試験期間に転帰が確定され観察を終了した有害事象の発現頻度を示した．

[b] プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれる本剤群の症例 + 同プラセボ群の症例で継続長期試験に移行した症例 + 継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる新規患者に対して，プラセボ対照試験期間に本剤群で発現した有害事象，継続長期試験期間に発現した有害事象，及びプラセボ対照試験のプラセボ群で発現し継続長期試験で継続して観察された有害事象の発現頻度を示した．

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-02j]

2.7.4.2.1.2.2 プラセボ対照試験

プラセボ対照試験における全ての有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7-2 に，本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-4 に示す.

有害事象の発現頻度は，本剤群で 81.2% (101 例中 82 例)，プラセボ群で 62.0% (100 例中 62 例) であった (表 2.7.4.7-2 参照). 本剤群の有害事象発現頻度はプラセボ群と比較して高かったものの，重症度は多くが軽度又は中等度であり (軽度 53 例，中等度 27 例)，多く (67 例) が回復した [添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.7.1j 参照].

発現頻度が比較的高かった有害事象 (発現頻度 5%以上) のうち，本剤群の発現頻度がプラセボ群より高かったもの (本剤群の発現頻度，プラセボ群の発現頻度) は，傾眠 (34.7%, 8.0%)，口渇 (21.8%, 0%)，血圧低下 (20.8%, 2.0%)，体位性めまい (14.9%, 1.0%)，便秘 (10.9%, 1.0%)，徐脈 (7.9%, 0%)，浮動性めまい (7.9%, 0%)，悪心 (5.0%, 4.0%)，不眠症 (5.0%, 0%)，及び起立性低血圧 (5.0%, 0%) であった．発現頻度が 2%以上であった有害事象は，これまでに国内外で実施された 18 歳未満の小児 ADHD 患者を対象とした臨床試験でも発現したものであり，18 歳以上特有の有害事象の発現は認められなかった.

これらのことから, 18 歳以上の ADHD 患者を対象とした本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた.

表 2.7.4.2-4 有害事象 (発現頻度 2%以上) 及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験]

基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
傾眠	8 (8.0)	35 (34.7)	7 (7.0)	33 (32.7)
口渇	0	22 (21.8)	0	20 (19.8)
血圧低下	2 (2.0)	21 (20.8)	2 (2.0)	21 (20.8)
鼻咽頭炎	24 (24.0)	19 (18.8)	0	0
体位性めまい	1 (1.0)	15 (14.9)	1 (1.0)	15 (14.9)
便秘	1 (1.0)	11 (10.9)	1 (1.0)	9 (8.9)
徐脈	0	8 (7.9)	0	8 (7.9)
浮動性めまい	0	8 (7.9)	0	8 (7.9)
不眠症	0	5 (5.0)	0	2 (2.0)
悪心	4 (4.0)	5 (5.0)	3 (3.0)	3 (3.0)
起立性低血圧	0	5 (5.0)	0	5 (5.0)
下痢	3 (3.0)	4 (4.0)	0	0
低血圧	0	4 (4.0)	0	4 (4.0)
洞性徐脈	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	4 (4.0)
腹痛	1 (1.0)	3 (3.0)	0	1 (1.0)
齲歯	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
胃腸炎	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
頭痛	5 (5.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
心拍数減少	0	3 (3.0)	0	3 (3.0)
食欲減退	0	3 (3.0)	0	2 (2.0)
不安	0	2 (2.0)	0	0
冷感	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)
インフルエンザ	5 (5.0)	2 (2.0)	0	0
動悸	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)
回転性めまい	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)

基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
睡眠の質低下	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)

本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-03j]

2.7.4.2.1.2.3 継続長期試験

継続長期試験における全ての有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示す.

有害事象の発現頻度は 94.2% (191 例中 180 例), 副作用の発現頻度は 83.8% (191 例中 160 例) であった (表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 参照).

主な (発現頻度 10%以上) 有害事象 (発現頻度) は，傾眠 (41.9%)，口渇 (30.9%)，鼻咽頭炎 (27.7%), 血圧低下 (19.9%), 体位性めまい (18.8%), 徐脈 (17.3%), 倦怠感 (15.7%), 便秘 (11.0%), 浮動性めまい (10.5%) であった．発現頻度が 2%以上であった有害事象はプラセボ対照試験でみられたものと同様であり，本剤の長期投与による安全性への影響はないと考えられた.

表 2.7.4.2-5 有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験]

基本語	継続患者 [a]			新規患者 [b]	全体
	プラセボ N=88 n (%)	本剤 N=62 n (%)	全継続患者 N=150 n (%)	N=41 n (%)	N=191 n (%)
傾眠	34 (38.6)	27 (43.5)	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
口渇	34 (38.6)	13 (21.0)	47 (31.3)	12 (29.3)	59 (30.9)
鼻咽頭炎	19 (21.6)	20 (32.3)	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
血圧低下	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
体位性めまい	18 (20.5)	8 (12.9)	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
徐脈	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
倦怠感	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)
便秘	8 (9.1)	7 (11.3)	15 (10.0)	6 (14.6)	21 (11.0)
浮動性めまい	13 (14.8)	5 (8.1)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
悪心	8 (9.1)	5 (8.1)	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
頭痛	8 (9.1)	4 (6.5)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
インフルエンザ	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
背部痛	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
下痢	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
不眠症	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
起立性低血圧	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
口内乾燥	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
胃腸炎	3 (3.4)	2 (3.2)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
腹痛	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
血中ビリルビン増加	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
初期不眠症	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
腹部不快感	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
齲歯	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
湿疹	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)

基本語	継続患者 [a] プラセボ N=88 n (%)	継続患者 [a] 本剤 N=62 n (%)	全継続患者 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
感覚鈍麻	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
動悸	4 (4.5)	0	4 (2.7)	0	4 (2.1)
咽頭炎	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
発熱	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
睡眠障害	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
口内炎	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
嘔吐	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
挫傷	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
創傷	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
肝機能検査値上昇	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)

全体で有害事象発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した.
[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-04j]

表 2.7.4.2-6 副作用の発現状況 [継続長期試験]

基本語	継続患者 [a] プラセボ N=88 n (%)	継続患者 [a] 本剤 N=62 n (%)	全継続患者 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
傾眠	32 (36.4)	26 (41.9)	58 (38.7)	19 (46.3)	77 (40.3)
口渇	33 (37.5)	13 (21.0)	46 (30.7)	12 (29.3)	58 (30.4)
鼻咽頭炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血圧低下	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
体位性めまい	16 (18.2)	8 (12.9)	24 (16.0)	10 (24.4)	34 (17.8)
徐脈	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
倦怠感	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	6 (14.6)	29 (15.2)
便秘	7 (8.0)	5 (8.1)	12 (8.0)	6 (14.6)	18 (9.4)
浮動性めまい	11 (12.5)	4 (6.5)	15 (10.0)	2 (4.9)	17 (8.9)
悪心	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
頭痛	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
インフルエンザ	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0
下痢	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
不眠症	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
起立性低血圧	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
口内乾燥	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
胃腸炎	0	0	0	0	0
腹痛	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
初期不眠症	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
腹部不快感	0	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
齲歯	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
動悸	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
咽頭炎	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
睡眠障害	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)

基本語	継続患者 [a] プラセボ N=88 n (%)	継続患者 [a] 本剤 N=62 n (%)	全継続患者 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
口内炎	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0

全体で有害事象発現頻度が 2%以上であった基本語について集計した.
[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-05j]

2.7.4.2.1.2.4 服薬時間帯 (午前/午後) 別

プラセボ対照試験における服薬時間帯 (午前/午後) 別の全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-5 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-7 に示す.

プラセボ対照試験において，服薬時間帯 (午前/午後) 別の本剤群の有害事象発現頻度は，午前投与が 72.7%，午後投与が 87.7%，プラセボ群では午前投与が 58.1%，午後投与が 64.9%であり，両投与群ともに，服薬時間帯による有害事象発現頻度に大きな差はなかった (表 2.7.4.7-5 参照).

発現頻度 2%以上の有害事象で, 本剤群で服薬時間帯により発現頻度に 2 倍以上の差があったものは，血圧低下，便秘，浮動性めまい，下痢，低血圧，胃腸炎，心拍数減少，冷感，回転性めまい，睡眠の質低下，早期覚醒型不眠症 (いずれも午前投与 < 午後投与)，徐脈，腹痛，齲歯，食欲減退 (いずれも午前投与 > 午後投与) であった．その他の有害事象は，本剤群で発現頻度の高かった傾眠及び口渇も含め，服薬時間帯による有害事象発現頻度に大きな差はなかった (鼻咽頭炎及びインフルエンザは本剤群よりもプラセボ群の方で発現頻度が高いため考察から除外した).

なお，継続長期試験では服薬時間データを取得していない.

表 2.7.4.2-7 服薬時間帯 (午前/午後) 別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験]

基本語	服薬時間帯 午前 プラセボ N=43 n (%)	服薬時間帯 午前 本剤 N=44 n (%)	服薬時間帯 午後 プラセボ N=57 n (%)	服薬時間帯 午後 本剤 N=57 n (%)
傾眠	3 (7.0)	17 (38.6)	5 (8.8)	18 (31.6)
口渇	0	9 (20.5)	0	13 (22.8)
血圧低下	1 (2.3)	5 (11.4)	1 (1.8)	16 (28.1)
鼻咽頭炎	8 (18.6)	6 (13.6)	16 (28.1)	13 (22.8)
体位性めまい	0	5 (11.4)	1 (1.8)	10 (17.5)
便秘	0	3 (6.8)	1 (1.8)	8 (14.0)
徐脈	0	6 (13.6)	0	2 (3.5)
浮動性めまい	0	1 (2.3)	0	7 (12.3)
不眠症	0	2 (4.5)	0	3 (5.3)
悪心	3 (7.0)	3 (6.8)	1 (1.8)	2 (3.5)

基本語	服薬時間帯			
	午前		午後	
	プラセボ N=43 n (%)	本剤 N=44 n (%)	プラセボ N=57 n (%)	本剤 N=57 n (%)
起立性低血圧	0	3 (6.8)	0	2 (3.5)
下痢	2 (4.7)	0	1 (1.8)	4 (7.0)
低血圧	0	0	0	4 (7.0)
洞性徐脈	0	2 (4.5)	1 (1.8)	2 (3.5)
腹痛	1 (2.3)	2 (4.5)	0	1 (1.8)
齲歯	0	2 (4.5)	1 (1.8)	1 (1.8)
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	3 (5.3)
頭痛	3 (7.0)	1 (2.3)	2 (3.5)	2 (3.5)
心拍数減少	0	0	0	3 (5.3)
食欲減退	0	2 (4.5)	0	1 (1.8)
不安	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
冷感	0	0	0	2 (3.5)
インフルエンザ	4 (9.3)	0	1 (1.8)	2 (3.5)
動悸	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
回転性めまい	0	0	0	2 (3.5)
睡眠の質低下	0	0	0	2 (3.5)
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	2 (3.5)

本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-11j]

2.7.4.2.1.2.5 発現時期別

プラセボ対照試験における発現時期別の全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-6 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-8 に示す．また，継続長期試験について同様に全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-7 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-9 に示す.

プラセボ対照試験では，用量調節期にあたる投与開始後 5 週未満までは，両投与群ともに時期によって発現頻度が増減する傾向はなかった (本剤群：24.1%～35.6%，プラセボ群：9.2%～16.0%)．用量固定期にあたる投与開始後 5 週以上 10 週未満での発現頻度に，投与群間で大きな差はなかった (本剤群：38.1%，プラセボ群：30.2%) (表 2.7.4.7-6 参照)．発現頻度 2%以上の有害事象別にみると，傾眠及び口渇は投与開始後 1 週未満での発現頻度が高い傾向にあったが，その他の有害事象では発現時期に特定の傾向はみられなかった.

継続長期試験では，投与開始後 1 週未満 (2 mg 投与)，1 週以上 2 週未満 (3 mg 投与)，2 週以上 3 週未満 (4 mg 投与) と徐々に有害事象発現頻度が増加 (23.6%，28.4%，34.8%) した後，長期投与 (4～6 mg で用量調節) によって発現頻度が増加する傾向はなかった．発現頻度 2%以上の有害事象別にみると，傾眠及び口渇は投与開始後 1 週未満及び 2 週以上 3 週未満での発現頻度が比較的高い傾向にあったが，その他の有害事象では発現時期に特定の傾向はみられなかった.

表 2.7.4.2-8 発現時期別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験]

基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
時期別例数	<1	100	101
	>=1 to <2	100	100
	>=2 to <3	98	95
	>=3 to <4	98	90
	>=4 to <5	98	87
	>=5 to <10	96	84
	>=10	67	64
傾眠	<1	4 (4.0)	17 (16.8)
	>=1 to <2	1 (1.0)	6 (6.0)
	>=2 to <3	3 (3.1)	4 (4.2)
	>=3 to <4	0	6 (6.7)
	>=4 to <5	0	3 (3.4)
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
口渇	<1	0	11 (10.9)
	>=1 to <2	0	3 (3.0)
	>=2 to <3	0	4 (4.2)
	>=3 to <4	0	3 (3.3)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
血圧低下	<1	0	0
	>=1 to <2	0	4 (4.0)
	>=2 to <3	0	7 (7.4)
	>=3 to <4	1 (1.0)	4 (4.4)
	>=4 to <5	1 (1.0)	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	3 (3.6)
	>=10	0	1 (1.6)
鼻咽頭炎	<1	2 (2.0)	2 (2.0)
	>=1 to <2	3 (3.0)	2 (2.0)
	>=2 to <3	2 (2.0)	2 (2.1)
	>=3 to <4	2 (2.0)	4 (4.4)
	>=4 to <5	3 (3.1)	0
	>=5 to <10	12 (12.5)	7 (8.3)
	>=10	0	0
体位性めまい	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	6 (6.0)
	>=2 to <3	0	2 (2.1)
	>=3 to <4	0	5 (5.6)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
便秘	<1	0	2 (2.0)
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	4 (4.4)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
徐脈	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)

基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=2 to <3	0	2 (2.1)
	>=3 to <4	0	2 (2.2)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
浮動性めまい	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	2 (2.0)
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
不眠症	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	3 (3.3)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
悪心	<1	1 (1.0)	2 (2.0)
	>=1 to <2	1 (1.0)	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
起立性低血圧	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	2 (2.2)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
下痢	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	2 (2.1)
	>=3 to <4	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	1 (1.0)	2 (2.4)
	>=10	0	0
低血圧	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
洞性徐脈	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	1 (1.0)	3 (3.6)

基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=10	0	0
腹痛	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
齲歯	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
胃腸炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
頭痛	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	1 (1.0)	2 (2.2)
	>=4 to <5	2 (2.0)	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
心拍数減少	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
食欲減退	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
不安	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
冷感	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0

基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
インフルエンザ	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	2 (2.1)	1 (1.2)
	>=10	0	0
動悸	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
回転性めまい	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
睡眠の質低下	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
早朝覚醒型不眠症	<1	0	2 (2.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0

同一被験者がひとつの発現時期区分に同一有害事象を 2 回以上発現した場合は，その発現時期区分で 1 回として集計した.

同一被験者が異なる発現時期区分に同一有害事象を発現した場合は，それぞれの発現時期区分で各 1 回として集計した.

「例数」は，それぞれの発現時期区分で治験薬投与を受けていた被験者の数とし，発現時期別の有害事象発現頻度を算出する際の分母に用いた.

本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-16j]

表 2.7.4.2-9 発現時期別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験]

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
時期別例数	>=0 to <1	88	62	150	41	191
	>=1 to <2	87	62	149	41	190
	>=2 to <3	83	61	144	40	184
	>=3 to <4	80	61	141	39	180
	>=4 to <5	72	59	131	39	170
	>=5 to <11	72	58	130	38	168
	>=11 to <19	62	53	115	34	149
	>=19 to <27	55	51	106	33	139
	>=27 to <35	52	48	100	32	132
	>=35 to <43	49	48	97	32	129
	>=43	49	46	95	30	125
傾眠	>=0 to <1	10 (11.4)	3 (4.8)	13 (8.7)	5 (12.2)	18 (9.4)
	>=1 to <2	5 (5.7)	4 (6.5)	9 (6.0)	2 (4.9)	11 (5.8)
	>=2 to <3	8 (9.6)	5 (8.2)	13 (9.0)	5 (12.5)	18 (9.8)
	>=3 to <4	5 (6.3)	2 (3.3)	7 (5.0)	2 (5.1)	9 (5.0)
	>=4 to <5	2 (2.8)	4 (6.8)	6 (4.6)	2 (5.1)	8 (4.7)
	>=5 to <11	3 (4.2)	2 (3.4)	5 (3.8)	0	5 (3.0)
	>=11 to <19	3 (4.8)	0	3 (2.6)	1 (2.9)	4 (2.7)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	2 (6.1)	3 (2.2)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
口渇	>=0 to <1	15 (17.0)	1 (1.6)	16 (10.7)	2 (4.9)	18 (9.4)
	>=1 to <2	4 (4.6)	1 (1.6)	5 (3.4)	1 (2.4)	6 (3.2)
	>=2 to <3	8 (9.6)	2 (3.3)	10 (6.9)	5 (12.5)	15 (8.2)
	>=3 to <4	4 (5.0)	2 (3.3)	6 (4.3)	0	6 (3.3)
	>=4 to <5	2 (2.8)	2 (3.4)	4 (3.1)	3 (7.7)	7 (4.1)
	>=5 to <11	0	2 (3.4)	2 (1.5)	1 (2.6)	3 (1.8)
	>=11 to <19	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	1 (3.1)	2 (1.6)
	>=43	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	>=0 to <1	0	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.1)
	>=2 to <3	0	2 (3.3)	2 (1.4)	3 (7.5)	5 (2.7)
	>=3 to <4	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.6)	2 (1.1)
	>=4 to <5	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=5 to <11	3 (4.2)	8 (13.8)	11 (8.5)	5 (13.2)	16 (9.5)
	>=11 to <19	4 (6.5)	4 (7.5)	8 (7.0)	4 (11.8)	12 (8.1)
	>=19 to <27	2 (3.6)	6 (11.8)	8 (7.5)	2 (6.1)	10 (7.2)
	>=27 to <35	4 (7.7)	4 (8.3)	8 (8.0)	0	8 (6.1)
	>=35 to <43	3 (6.1)	4 (8.3)	7 (7.2)	1 (3.1)	8 (6.2)
	>=43	4 (8.2)	7 (15.2)	11 (11.6)	1 (3.3)	12 (9.6)
血圧低下	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	>=1 to <2	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	>=2 to <3	2 (2.4)	1 (1.6)	3 (2.1)	0	3 (1.6)
	>=3 to <4	4 (5.0)	2 (3.3)	6 (4.3)	3 (7.7)	9 (5.0)
	>=4 to <5	3 (4.2)	2 (3.4)	5 (3.8)	1 (2.6)	6 (3.5)
	>=5 to <11	4 (5.6)	1 (1.7)	5 (3.8)	2 (5.3)	7 (4.2)
	>=11 to <19	0	2 (3.8)	2 (1.7)	0	2 (1.3)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	3 (9.4)	3 (2.3)
	>=43	0	0	0	0	0
体位性めまい	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	3 (7.3)	4 (2.1)
	>=1 to <2	3 (3.4)	2 (3.2)	5 (3.4)	1 (2.4)	6 (3.2)
	>=2 to <3	5 (6.0)	2 (3.3)	7 (4.9)	1 (2.5)	8 (4.3)
	>=3 to <4	4 (5.0)	1 (1.6)	5 (3.5)	2 (5.1)	7 (3.9)
	>=4 to <5	1 (1.4)	2 (3.4)	3 (2.3)	0	3 (1.8)
	>=5 to <11	2 (2.8)	0	2 (1.5)	3 (7.9)	5 (3.0)
	>=11 to <19	3 (4.8)	1 (1.9)	4 (3.5)	1 (2.9)	5 (3.4)
	>=19 to <27	0	2 (3.9)	2 (1.9)	0	2 (1.4)
	>=27 to <35	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
徐脈	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	4 (6.6)	5 (3.5)	2 (5.0)	7 (3.8)
	>=3 to <4	2 (2.5)	0	2 (1.4)	1 (2.6)	3 (1.7)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	5 (6.9)	3 (5.2)	8 (6.2)	1 (2.6)	9 (5.4)
	>=11 to <19	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	3 (5.5)	3 (5.9)	6 (5.7)	1 (3.0)	7 (5.0)
	>=27 to <35	3 (5.8)	1 (2.1)	4 (4.0)	2 (6.3)	6 (4.5)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	4 (8.2)	0	4 (4.2)	1 (3.3)	5 (4.0)
倦怠感	>=0 to <1	3 (3.4)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	>=1 to <2	3 (3.4)	0	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	>=2 to <3	2 (2.4)	0	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=3 to <4	3 (3.8)	1 (1.6)	4 (2.8)	0	4 (2.2)
	>=4 to <5	0	2 (3.4)	2 (1.5)	2 (5.1)	4 (2.4)
	>=5 to <11	2 (2.8)	2 (3.4)	4 (3.1)	0	4 (2.4)
	>=11 to <19	3 (4.8)	1 (1.9)	4 (3.5)	1 (2.9)	5 (3.4)
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.8)
便秘	>=0 to <1	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	>=1 to <2	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	>=2 to <3	4 (4.8)	0	4 (2.8)	1 (2.5)	5 (2.7)
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.6)	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	1 (3.0)	2 (1.4)
	>=27 to <35	0	2 (4.2)	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
浮動性めまい	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	4 (4.6)	1 (1.6)	5 (3.4)	0	5 (2.6)
	>=2 to <3	3 (3.6)	0	3 (2.1)	2 (5.0)	5 (2.7)
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	2 (2.8)	2 (3.4)	4 (3.1)	0	4 (2.4)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	2 (4.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.6)
悪心	>=0 to <1	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (2.9)	2 (1.3)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
頭痛	>=0 to <1	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	3 (3.6)	1 (1.6)	4 (2.8)	0	4 (2.2)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	2 (6.3)	2 (1.5)
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
インフルエンザ	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	2 (3.8)	1 (2.1)	3 (3.0)	0	3 (2.3)
	>=35 to <43	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
背部痛	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	2 (2.8)	1 (1.7)	3 (2.3)	0	3 (1.8)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
下痢	>=0 to <1	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
不眠症	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (2.6)	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	2 (4.2)	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
起立性低血圧	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
口内乾燥	>=0 to <1	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
胃腸炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (2.9)	2 (1.3)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
腹痛	>=0 to <1	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=1 to <2	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	2 (2.5)	0	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
初期不眠症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	2 (2.8)	0	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
腹部不快感	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.6)	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
齲歯	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=43	0	0	0	0	0
湿疹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	1 (1.6)	1 (1.9)	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
動悸	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
咽頭炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
発熱	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	2 (2.8)	0	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
睡眠障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	1 (1.9)	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
口内炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	2 (3.8)	0	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
嘔吐	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
挫傷	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
創傷	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
同一被験者がひとつの発現時期区分に同一有害事象を 2 回以上発現した場合は，その発現時期区分で 1 回として集計した.
同一被験者が異なる発現時期区分に同一有害事象を発現した場合は，それぞれの発現時期区分で各 1 回として集計した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-17j]

2.7.4.2.1.2.6 体重換算用量区分別

プラセボ対照試験における体重換算用量区分別 (0.04 mg/kg 以下, 0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下, 0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下, 0.12 mg/kg 超) の全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-8 に, 発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況 (用量調節期, 用量固定期) を表 2.7.4.2-10 に示す. また, 継続長期試験について同様に全ての有害事象の発現状況 (治療期) を表 2.7.4.7-9 に, 発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-11 に示す.

プラセボ対照試験の用量調節期における体重換算用量区分別有害事象発現頻度は,「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」(58.0%) と「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」(55.3%) が同程度であり,「0.04 mg/kg 以下」(35.2%) はそれらより低かった (「0.12 mg/kg 超」の有害事象発現頻度は 100%であったが, 被験者が 1 例のみのため解釈には限界があった). 用量固定期では,「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」(26.0%) と「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」(24.2%) が同程度であった (「0.04

mg/kg 以下」及び「0.12 mg/kg 超」の被験者は 0 例であったため，傾向を読み取れなかった) (表 2.7.4.7-8 参照). 発現頻度 2%以上の有害事象別にみると，用量調節期では，血圧低下，徐脈及び洞性徐脈は体重換算用量に依存して発現頻度が高くなる傾向があったが，その他の有害事象は発現頻度が体重換算用量に依存する傾向はなかった．用量固定期では，いずれの有害事象も発現頻度が体重換算用量に依存する傾向はなかった．

継続長期試験の治療期における体重換算用量区分別有害事象発現頻度は，「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」(79.6%),「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」(74. 7 %) 及び「0.12 mg/kg 超」(60.0%) が同程度であり，「0.04 mg/kg 以下」(29.3%) はそれらより低かった (表 2.7.4.7-9 参照). 発現頻度 2%以上の有害事象別にみると，いずれの有害事象も発現頻度が体重換算用量に依存する傾向はなかった. いずれかの体重換算用量区分で発現頻度が 10%以上であった有害事象 (傾眠, 口渇, 鼻咽頭炎，血圧低下，体位性めまい，徐脈，倦怠感) のうち，傾眠，口渇，及び血圧低下の発現頻度は「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」で最も高く，「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」ではそれよりやや低く，「0.04 mg/kg 以下」ではさらに低かった．鼻咽頭炎，体位性めまい，徐脈，及び倦怠感の発現頻度は「0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下」と「0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下」が同程度であり，「0.04 mg/kg 以下」はそれらより低かった．

表 2.7.4.2-10 体重換算用量区分別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験]

用量調節期

基本語	プラセボ N=100 n (%)	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=91 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=100 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=47 n (%)	>0.12 N=1 n (%)
傾眠	8 (8.0)	15 (16.5)	15 (15.0)	6 (12.8)	0
口渇	0	9 (9.9)	11 (11.0)	2 (4.3)	0
血圧低下	2 (2.0)	2 (2.2)	10 (10.0)	7 (14.9)	0
鼻咽頭炎	12 (12.0)	2 (2.2)	8 (8.0)	0	0
体位性めまい	1 (1.0)	1 (1.1)	9 (9.0)	5 (10.6)	0
便秘	1 (1.0)	1 (1.1)	6 (6.0)	2 (4.3)	0
徐脈	0	1 (1.1)	3 (3.0)	4 (8.5)	0
浮動性めまい	0	2 (2.2)	2 (2.0)	3 (6.4)	0
不眠症	0	1 (1.1)	4 (4.0)	0	0
悪心	4 (4.0)	3 (3.3)	1 (1.0)	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.1)	3 (3.0)	1 (2.1)	0
下痢	2 (2.0)	0	3 (3.0)	0	0
低血圧	0	0	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (100.0)
洞性徐脈	0	0	2 (2.0)	2 (4.3)	0
腹痛	0	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (2.1)	0
齲歯	1 (1.0)	0	0	2 (4.3)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0
頭痛	5 (5.0)	0	2 (2.0)	1 (2.1)	0
心拍数減少	0	0	2 (2.0)	1 (2.1)	0
食欲減退	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
不安	0	0	1 (1.0)	0	0
冷感	0	0	1 (1.0)	1 (2.1)	0
インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (2.1)	0
動悸	0	0	2 (2.0)	0	0

基本語	プラセボ N=100 n (%)	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=91 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=100 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=47 n (%)	>0.12 N=1 n (%)
回転性めまい	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
睡眠の質低下	0	0	1 (1.0)	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0

各体重換算用量区分に当てはまる用量を一度でも投与された場合は,その体重換算用量区分の分母 (N) に含めた.
体重換算用量 (mg/kg) = 有害事象発現時の用量 / ベースラインの体重.
本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-08-01j]

用量固定期

基本語	プラセボ N=95 n (%)	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=0 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=50 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=33 n (%)	>0.12 N=0 n (%)
傾眠	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
口渇	0	0	0	2 (6.1)	0
血圧低下	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
鼻咽頭炎	12 (12.6)	0	5 (10.0)	2 (6.1)	0
体位性めまい	0	0	1 (2.0)	0	0
便秘	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
浮動性めまい	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
下痢	1 (1.1)	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
洞性徐脈	1 (1.1)	0	0	0	0
腹痛	1 (1.1)	0	0	0	0
齲歯	0	0	1 (2.0)	0	0
胃腸炎	0	0	1 (2.0)	0	0
食欲減退	0	0	1 (2.0)	0	0
不安	0	0	0	1 (3.0)	0
インフルエンザ	2 (2.1)	0	0	0	0
睡眠の質低下	0	0	1 (2.0)	0	0

各体重換算用量区分に当てはまる用量を一度でも投与された場合は,その体重換算用量区分の分母 (N) に含めた.
体重換算用量 (mg/kg) = 有害事象発現時の用量 / ベースラインの体重.
本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-08-02j]

表 2.7.4.2-11 体重換算用量区分別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験]

治療期

基本語	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=174 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=186 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=91 n (%)	>0.12 N=5 n (%)
傾眠	15 (8.6)	50 (26.9)	11 (12.1)	0
口渇	18 (10.3)	30 (16.1)	11 (12.1)	0
鼻咽頭炎	5 (2.9)	35 (18.8)	16 (17.6)	1 (20.0)
血圧低下	2 (1.1)	28 (15.1)	7 (7.7)	0
体位性めまい	2 (1.1)	23 (12.4)	12 (13.2)	0
徐脈	1 (0.6)	23 (12.4)	11 (12.1)	0
倦怠感	2 (1.1)	16 (8.6)	10 (11.0)	1 (20.0)
便秘	1 (0.6)	12 (6.5)	7 (7.7)	0
浮動性めまい	1 (0.6)	12 (6.5)	5 (5.5)	0
悪心	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (5.5)	0
頭痛	2 (1.1)	7 (3.8)	2 (2.2)	0
インフルエンザ	0	7 (3.8)	2 (2.2)	1 (20.0)
背部痛	1 (0.6)	6 (3.2)	3 (3.3)	0

基本語	本剤 体重換算用量 (mg/kg)			
	>0.00 to <=0.04 N=174 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=186 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=91 n (%)	>0.12 N=5 n (%)
下痢	3 (1.7)	4 (2.2)	2 (2.2)	0
不眠症	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (2.2)	0
起立性低血圧	0	5 (2.7)	1 (1.1)	0
口内乾燥	3 (1.7)	3 (1.6)	0	0
胃腸炎	1 (0.6)	3 (1.6)	1 (1.1)	0
腹痛	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (1.1)	0
血中ビリルビン増加	0	4 (2.2)	0	0
初期不眠症	0	2 (1.1)	1 (1.1)	0
腹部不快感	0	4 (2.2)	0	0
齲歯	0	2 (1.1)	0	0
湿疹	0	3 (1.6)	2 (2.2)	0
感覚鈍麻	0	3 (1.6)	0	0
動悸	0	0	1 (1.1)	0
咽頭炎	0	2 (1.1)	1 (1.1)	0
発熱	0	1 (0.5)	2 (2.2)	1 (20.0)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.5)	2 (2.2)	0
睡眠障害	0	3 (1.6)	0	0
口内炎	0	3 (1.6)	0	1 (20.0)
嘔吐	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
挫傷	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
創傷	0	1 (0.5)	2 (2.2)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0

各体重換算用量区分に当てはまる用量を一度でも投与された場合は, その体重換算用量区分の分母 (N) に含めた.
体重換算用量 (mg/kg) = 有害事象発現時の用量 / ベースラインの体重.
全体で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-09j]

2.7.4.2.1.2.7 実用量別

プラセボ対照試験における実用量別の全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-10 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-12 に示す.

用量固定期における有害事象発現頻度が高用量で高くなることはなかった (表 2.7.4.7-10 参照). 発現頻度 2%以上の有害事象別でみても，実用量の違いによる有害事象の発現頻度に一定の傾向はみられなかった.

なお，継続長期試験は治療期を通して被験者ごとに用量調節が可能であったため，実用量別の解析は行わなかった.

表 2.7.4.2-12 実用量別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験]

用量固定期

基本語	プラセボ N=95 n (%)	本剤 4 mg N=27 n (%)	本剤 5 mg N=23 n (%)	本剤 6 mg N=33 n (%)
傾眠	0	0	0	2 (6.1)
口渇	0	0	1 (4.3)	1 (3.0)
血圧低下	0	0	2 (8.7)	0
鼻咽頭炎	12 (12.6)	4 (14.8)	1 (4.3)	2 (6.1)
体位性めまい	0	1 (3.7)	0	0

基本語	プラセボ N=95 n (%)	本剤 4 mg N=27 n (%)	本剤 5 mg N=23 n (%)	本剤 6 mg N=33 n (%)
便秘	0	0	1 (4.3)	1 (3.0)
浮動性めまい	0	0	1 (4.3)	1 (3.0)
下痢	1 (1.1)	0	2 (8.7)	0
洞性徐脈	1 (1.1)	0	0	0
腹痛	1 (1.1)	0	0	0
齲歯	0	1 (3.7)	0	0
胃腸炎	0	0	0	1 (3.0)
食欲減退	0	1 (3.7)	0	0
不安	0	0	0	1 (3.0)
インフルエンザ	2 (2.1)	0	0	0
睡眠の質低下	0	1 (3.7)	0	0

各用量を一度でも投与された場合は，その用量の分母 (N) に含めた.
本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-10j]

2.7.4.2.1.2.8 重症度別

プラセボ対照試験における重症度別の全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-11 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-13 に示す．また，継続長期試験について同様に全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-12 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-14 に示す.

プラセボ対照試験では，本剤群の 2 例に高度の有害事象が発現した (自殺企図，浮動性めまい各 1 例)．その他は全て軽度又は中等度であった．本剤群ではプラセボ群と比較して中等度の有害事象発現頻度が高かった．発現頻度 2%以上の有害事象では，浮動性めまい 1 例 (高度) を除き，全て軽度又は中等度であった.

継続長期試験では，3 例に高度の有害事象が発現した (急性骨髄性白血病，依存，徐脈各 1 例)．その他は全て軽度又は中等度であった．発現頻度 2%以上の有害事象では，徐脈 1 例 (高度) を除き，全て軽度又は中等度であった.

表 2.7.4.2-13 重症度別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験]

基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
傾眠	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	7 (6.9)
	軽度	7 (7.0)	28 (27.7)
	計	8 (8.0)	35 (34.7)
口渇	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	0	20 (19.8)
	計	0	22 (21.8)
血圧低下	高度	0	0
	中等度	0	6 (5.9)
	軽度	2 (2.0)	15 (14.9)
	計	2 (2.0)	21 (20.8)
鼻咽頭炎	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	23 (23.0)	19 (18.8)
	計	24 (24.0)	19 (18.8)
体位性めまい	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	1 (1.0)	13 (12.9)
	計	1 (1.0)	15 (14.9)
便秘	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	11 (10.9)
	計	1 (1.0)	11 (10.9)
徐脈	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	0	6 (5.9)
	計	0	8 (7.9)
浮動性めまい	高度	0	1 (1.0)
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	6 (5.9)
	計	0	8 (7.9)
不眠症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	5 (5.0)
	計	0	5 (5.0)
悪心	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	4 (4.0)	5 (5.0)
	計	4 (4.0)	5 (5.0)
起立性低血圧	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	0	3 (3.0)
	計	0	5 (5.0)
下痢	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	3 (3.0)	4 (4.0)
	計	3 (3.0)	4 (4.0)
低血圧	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	4 (4.0)

基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	計	0	4 (4.0)
洞性徐脈	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	1 (1.0)	2 (2.0)
	計	1 (1.0)	4 (4.0)
腹痛	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	3 (3.0)
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
齲歯	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	3 (3.0)
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
胃腸炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	3 (3.0)
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
頭痛	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	4 (4.0)	3 (3.0)
	計	5 (5.0)	3 (3.0)
心拍数減少	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	3 (3.0)
	計	0	3 (3.0)
食欲減退	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	3 (3.0)
	計	0	3 (3.0)
不安	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	2 (2.0)
冷感	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	2 (2.0)
	計	0	2 (2.0)
インフルエンザ	高度	0	0
	中等度	2 (2.0)	1 (1.0)
	軽度	3 (3.0)	1 (1.0)
	計	5 (5.0)	2 (2.0)
動悸	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	2 (2.0)
回転性めまい	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	2 (2.0)
	計	0	2 (2.0)
睡眠の質低下	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	2 (2.0)
	計	0	2 (2.0)

基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
早朝覚醒型不眠症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	2 (2.0)
	計	0	2 (2.0)

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの重症度が異なる場合，最も高い重症度で 1 例として集計した.
本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-12j]

表 2.7.4.2-14 重症度別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験]

基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
傾眠	高度	0	0	0	0	0
	中等度	7 (8.0)	4 (6.5)	11 (7.3)	5 (12.2)	16 (8.4)
	軽度	27 (30.7)	23 (37.1)	50 (33.3)	14 (34.1)	64 (33.5)
	計	34 (38.6)	27 (43.5)	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
口渇	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	3 (7.3)	6 (3.1)
	軽度	32 (36.4)	12 (19.4)	44 (29.3)	9 (22.0)	53 (27.7)
	計	34 (38.6)	13 (21.0)	47 (31.3)	12 (29.3)	59 (30.9)
鼻咽頭炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	軽度	17 (19.3)	20 (32.3)	37 (24.7)	12 (29.3)	49 (25.7)
	計	19 (21.6)	20 (32.3)	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
血圧低下	高度	0	0	0	0	0
	中等度	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	2 (4.9)	7 (3.7)
	軽度	12 (13.6)	10 (16.1)	22 (14.7)	9 (22.0)	31 (16.2)
	計	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
体位性めまい	高度	0	0	0	0	0
	中等度	6 (6.8)	0	6 (4.0)	1 (2.4)	7 (3.7)
	軽度	12 (13.6)	8 (12.9)	20 (13.3)	9 (22.0)	29 (15.2)
	計	18 (20.5)	8 (12.9)	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
徐脈	高度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	軽度	15 (17.0)	7 (11.3)	22 (14.7)	5 (12.2)	27 (14.1)
	計	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
倦怠感	高度	0	0	0	0	0
	中等度	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	軽度	13 (14.8)	6 (9.7)	19 (12.7)	5 (12.2)	24 (12.6)
	計	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)
便秘	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	軽度	7 (8.0)	7 (11.3)	14 (9.3)	5 (12.2)	19 (9.9)
	計	8 (9.1)	7 (11.3)	15 (10.0)	6 (14.6)	21 (11.0)
浮動性めまい	高度	0	0	0	0	0
	中等度	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	軽度	9 (10.2)	4 (6.5)	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
	計	13 (14.8)	5 (8.1)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
悪心	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)

基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽度	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
	計	8 (9.1)	5 (8.1)	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
頭痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	軽度	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
	計	8 (9.1)	4 (6.5)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
インフルエンザ	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	軽度	4 (4.5)	2 (3.2)	6 (4.0)	0	6 (3.1)
	計	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
背部痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	4 (4.5)	3 (4.8)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
	計	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
下痢	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	1 (2.4)	8 (4.2)
	計	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
不眠症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	1 (2.4)	8 (4.2)
	計	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
起立性低血圧	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	0	7 (3.7)
	計	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
口内乾燥	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	計	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
胃腸炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	計	3 (3.4)	2 (3.2)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
腹痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	計	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
血中ビリルビン増加	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	計	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
初期不眠症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	計	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
腹部不快感	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
齲歯	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)

基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
湿疹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
感覚鈍麻	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
動悸	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	4 (4.5)	0	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	4 (4.5)	0	4 (2.7)	0	4 (2.1)
咽頭炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
発熱	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
アレルギー性鼻炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
睡眠障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
口内炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
嘔吐	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
挫傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	3 (4.8)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
創傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
肝機能検査値上昇	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの重症度が異なる場合，最も高い重症度で 1 例として集計した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-13j]

2.7.4.2.1.2.9 転帰別

プラセボ対照試験における転帰別の全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-13 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-15 に示す．また，継続長期試験について同様に全ての有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-14 に，発現頻度が 2%以上であった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-16 に示す．

プラセボ対照試験では，転帰を「未定」とし継続長期試験で引き続き経過観察することとした有害事象が両投与群で同程度に認められた (本剤群 7.9%，プラセボ群 7.0%)．その他の転帰別有害事象発現頻度は，本剤群では「回復」が 66.3%，「軽快」が 5.0%，「未回復」が 2.0%であり，プラセボ群では「回復」が 55.0%であった (表 2.7.4.7-13 参照)．発現頻度 2%以上の有害事象では，転帰別の発現頻度は，両投与群ともに「回復」が最も高かった．

継続長期試験では，転帰別有害事象発現頻度は「回復」が 73.8%，「軽快」が 10.5%，「未回復」が 9.9%であった (表 2.7.4.7-14 参照)．発現頻度 2%以上の有害事象では，転帰別の発現頻度は「回復」が最も高かった．

表 2.7.4.2-15 転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [プラセボ対照試験]

基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
傾眠	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	7 (7.0)	27 (26.7)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	7 (6.9)
	計	8 (8.0)	35 (34.7)
口渇	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	19 (18.8)
	不明	0	0
	未定	0	3 (3.0)
	計	0	22 (21.8)
血圧低下	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	1 (1.0)	18 (17.8)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	2 (2.0)
	計	2 (2.0)	21 (20.8)
鼻咽頭炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0

基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	回復	24 (24.0)	18 (17.8)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	24 (24.0)	19 (18.8)
体位性めまい	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	15 (14.9)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	15 (14.9)
便秘	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	8 (7.9)
	不明	0	0
	未定	0	3 (3.0)
	計	1 (1.0)	11 (10.9)
徐脈	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	8 (7.9)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	8 (7.9)
浮動性めまい	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	6 (5.9)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	8 (7.9)
不眠症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)
	軽快	0	0
	回復	0	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	5 (5.0)
悪心	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	4 (4.0)	4 (4.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	4 (4.0)	5 (5.0)
起立性低血圧	死亡	0	0

基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	4 (4.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	5 (5.0)
下痢	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	3 (3.0)	4 (4.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	3 (3.0)	4 (4.0)
低血圧	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	4 (4.0)
洞性徐脈	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	4 (4.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	4 (4.0)
腹痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
齲歯	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
胃腸炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	3 (3.0)
	不明	0	0

基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
頭痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	5 (5.0)	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	5 (5.0)	3 (3.0)
心拍数減少	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	3 (3.0)
食欲減退	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	3 (3.0)
不安	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
冷感	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
インフルエンザ	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	5 (5.0)	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	5 (5.0)	2 (2.0)
動悸	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)

基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
回転性めまい	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
睡眠の質低下	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，表に記載の転帰のうち，より上に表示されている転帰で 1 例として集計した.
本剤群で発現頻度が 2%以上であった有害事象 (基本語) のみ表示した.

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-14j]

表 2.7.4.2-16 転帰別の有害事象 (発現頻度 2%以上) の発現状況 [継続長期試験]

基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
傾眠	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	回復	32 (36.4)	25 (40.3)	57 (38.0)	19 (46.3)	76 (39.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	34 (38.6)	27 (43.5)	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
口渇	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)

基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	回復	32 (36.4)	13 (21.0)	45 (30.0)	12 (29.3)	57 (29.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	34 (38.6)	13 (21.0)	47 (31.3)	12 (29.3)	59 (30.9)
鼻咽頭炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	19 (21.6)	20 (32.3)	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	19 (21.6)	20 (32.3)	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
血圧低下	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
体位性めまい	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	18 (20.5)	8 (12.9)	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	18 (20.5)	8 (12.9)	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
徐脈	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
倦怠感	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	17 (19.3)	5 (8.1)	22 (14.7)	7 (17.1)	29 (15.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)
便秘	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	8 (9.1)	6 (9.7)	14 (9.3)	6 (14.6)	20 (10.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	8 (9.1)	7 (11.3)	15 (10.0)	6 (14.6)	21 (11.0)
浮動性めまい	死亡	0	0	0	0	0

基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	13 (14.8)	5 (8.1)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	13 (14.8)	5 (8.1)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
悪心	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	7 (8.0)	5 (8.1)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	8 (9.1)	5 (8.1)	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
頭痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	8 (9.1)	4 (6.5)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	8 (9.1)	4 (6.5)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
インフルエンザ	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
背部痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	1 (2.4)	8 (4.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
下痢	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
不眠症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	回復	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	不明	0	0	0	0	0

基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
起立性低血圧	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
口内乾燥	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
胃腸炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	2 (3.2)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
腹痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
血中ビリルビン増加	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
初期不眠症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
腹部不快感	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0

基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
齲歯	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	3 (4.8)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
湿疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
感覚鈍麻	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
動悸	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	4 (4.5)	0	4 (2.7)	0	4 (2.1)
咽頭炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
発熱	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)

基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
アレルギー性鼻炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
睡眠障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
口内炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
嘔吐	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
挫傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
創傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
肝機能検査値上昇	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)

基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)

[a]　プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b]　継続長期試験に新規登録された患者
同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，表に記載の転帰のうち，より上に表示されている転帰で 1 例として集計した．

[出典：CTD用解析Table 2.7.4-15j]

2.7.4.2.1.3 死亡

プラセボ対照試験，継続長期試験のいずれでも，死亡例は認められなかった．

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

プラセボ対照試験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-17 に，継続長期試験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-18 に示す．

プラセボ対照試験では，重篤な有害事象は本剤群の 1 例に 1 件 (自殺企図) 発現した．本事象は投与 14 日目 (用量調節期) に発現した．救急搬送され入院となり，そのまま治験中止となった．発現の 5 日後には回復し退院した．職場でのストレスがあったこと，本薬の薬理作用や既知の副作用等より合理的に説明できないことから，治験薬との因果関係はないと判定された．

継続長期試験では，重篤な有害事象は 2 例に各 1 件 (急性骨髄性白血病，上室性頻脈) 発現した．急性骨髄性白血病は，投与開始後 380 日目 (漸減期終了後 81 日目) に発現した．本薬の薬理作用から，急性骨髄性白血病を発現するとは考えにくいことから，治験薬との因果関係はないと判定された．上室性頻脈は，投与開始後 255 日目に発現し，治験薬投与中止及びその他の処置により回復した．治験責任医師は「治験薬との因果関係は否定できないと考える」とコメントした．

表 2.7.4.2-17　重篤な有害事象の一覧 [プラセボ対照試験]

投与群/ 被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 / 持続日数 [b] / 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
本剤/ [redacted]	男 / 25 アジア人 [redacted] 14	自殺企図 (自殺企図)	14 3 mg 5 用量調節期	高度 重篤 関連なし	投与中止 無し 回復

[a]　発現までの日数 = 発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 +1
[b]　持続日数 = 転帰日 − 発現日

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 12.3-1]

表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象の一覧 [継続長期試験]

被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]/ 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
[redacted]*	男/30 アジア人 [redacted] 254	上室性頻脈 (上室性頻拍)	255 6 mg 0 治療期	中等度 重篤 関連あり	投与中止 有り 回復
[redacted]	男 / 24 アジア人 [redacted] 285	急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia(M2))	380 --- --- 事後観察期	高度 重篤 関連なし	非該当 有り 未回復

[a] 発現までの日数 = 発現日 − 規定された治療期治験薬の投与開始日
[b] 先行試験で発現し継続している有害事象, 又は継続長期試験の事後観察期で発現した有害事象では「---」と表示.
[c] 持続日数 = 転帰日 − 発現日
注：被験者 ID の右肩に「*」が表示されている場合，その患者は新規患者であることを表す.
[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.3-1]

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬投与中止の原因となった有害事象

治験薬投与中止の原因となった有害事象の一覧を, プラセボ対照試験については表 2.7.4.2-19 に，継続長期試験については表 2.7.4.2-20 に示す.

プラセボ対照試験で治験薬投与中止の原因となった有害事象は，本剤群で 101 例中 20 例 (19.8%) に 24 件，プラセボ群で 100 例中 3 例 (3.0%) に 3 件発現した．その内訳は，本剤群では傾眠及び血圧低下が各 5 件，徐脈及び口渇が各 2 件，洞性徐脈，起立性低血圧，自殺企図，体位性めまい，浮動性めまい，不安，睡眠の質低下，不眠症，上腹部痛及び動悸が各 1 件であり, プラセボ群では傾眠, 洞性徐脈及び倦怠感が各 1 件であった. 自殺企図及び浮動性めまい (いずれも本剤群) は高度であり，このうち浮動性めまいは処置を要することなく軽快した．自殺企図については 2.7.4.2.1.4 項に記載した．その他 (両投与群) は全て軽度又は中等度であり，このうち傾眠及び口渇の各 1 件 (いずれも本剤群) は処置により回復，不安 1 件 (本剤群) は処置により軽快，その他 (両投与群) は全て処置を要することなく回復した．不安以外の全ての有害事象 (両投与群) は，治験薬との因果関係があると判定された.

継続長期試験で治験薬投与中止の原因となった有害事象は，191 例中 38 例 (19.9%) に 52 件発現した．その内訳は，傾眠が 9 件，血圧低下が 8 件，倦怠感が 6 件，徐脈が 4 件，体位性めまい及び浮動性めまいが各 3 件，中期不眠症及び口渇が各 2 件，便秘，インフルエンザ，頭痛，上室性頻脈，腹痛，下痢，心拍数減少，鼻咽頭炎，心電図異常，白血球数減少，好中球百分率減少，抑うつ気分，悪心，起立不耐性及び末梢腫脹が各 1 件であった．このうち徐脈 1 件は高度であったが処置を要することなく回復した．その他は全て軽度又は中等度であり，このうち便秘，インフルエンザ，鼻咽頭炎，及び上室性頻脈の各 1 件は処置により回復，中期不眠症. 末梢腫脹，及び抑うつ気分の各 1 件は処置により軽快，心電図異常，白血球数減少，及び好中球百分率減少の各 1 件は未回復，その他は全て処置を要することなく回復又は軽快した．イン

フルエンザ，白血球数減少，好中球百分率減少，抑うつ気分，倦怠感，及び末梢腫脹の各 1 件は治験薬との因果関係はないと判定されたが，その他は全て因果関係があると判定された．

以上のように，プラセボ対照試験及び継続長期試験では，治験薬投与中止の原因となった有害事象の多くが傾眠や血圧低下等の本剤の薬理作用に起因すると考えられるものであった．

治験薬投与中止の原因となった有害事象発現時の用量は，プラセボ対照試験では 2 mg が 6 件，3 mg が 9 件，4 mg が 5 件，5 mg が 4 件 (いずれも用量調節期) であり，用量調節期の 3 mg 投与時に最も多く有害事象による治験薬投与中止が発生した．継続長期試験では 2 mg が 14 件，3 mg が 15 件，4 mg が 13 件，5 mg が 4 件，6 mg が 5 件であった．2～4 mg 投与時に，有害事象による治験薬投与中止が同程度の件数でみられた．

表 2.7.4.2-19　治験薬投与中止の原因となった有害事象の一覧 [プラセボ対照試験]

投与群/ 被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 / 持続日数 [b] / 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
本剤/ [redacted]	女 / 18 アジア人 [redacted] 27	血圧低下 (Blood pressure decreased)	21 4 mg 14 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 38 アジア人 [redacted] 35	洞性徐脈 (洞性徐脈)	35 4 mg 21 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 37 アジア人 [redacted] 21	徐脈 (徐脈)	14 3 mg 16 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	男 / 34 アジア人 [redacted] 26	口渇 (口渇)	1 2 mg 27 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 有り 回復
本剤/ [redacted]	男 / 33 アジア人 [redacted] 21	起立性低血圧 (起立性低血圧)	16 4 mg 20 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	男 / 23 アジア人 [redacted] 18	傾眠 (眠気)	5 2 mg 15 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 有り 回復
本剤/ [redacted]	男 / 25 アジア人 [redacted] 14	自殺企図 (自殺企図)	14 3 mg 5 用量調節期	高度 重篤 関連なし	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	男 / 26 アジア人 [redacted] 27	傾眠 (傾眠)	23 5 mg 19 用量調節期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復

投与群/ 被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 / 持続日数 [b] / 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
		口渇 (口渇感)	23 5 mg 19 用量調節期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		血圧低下 (血圧低下)	23 5 mg 19 用量調節期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 21 アジア人 [redacted] 13	血圧低下 (血圧低下)	14 3 mg 8 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 21 アジア人 [redacted] 15	体位性めまい (体位性めまい)	15 4 mg 17 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	男 / 38 アジア人 [redacted] 51	浮動性めまい (浮動性めまい)	8 3 mg --- 用量調節期	高度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 軽快
本剤/ [redacted]	男 / 30 アジア人 [redacted] 11	傾眠 (眠気)	1 2 mg 12 用量調節期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 19 アジア人 [redacted] 7	血圧低下 (Blood pressure decreased)	8 2 mg 7 用量調節期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 24 アジア人 [redacted] 1	不安 (不安感の悪化)	1 2 mg --- 用量調節期	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 有り 軽快
本剤/ [redacted]	女 / 44 アジア人 [redacted] 47	血圧低下 (血圧低下)	36 4 mg 21 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 35 アジア人 [redacted] 48	睡眠の質低下 (浅眠)	9 3 mg 62 用量調節期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	男 / 37 アジア人 [redacted] 42	不眠症 (不眠)	2 2 mg 48 用量調節期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 45 アジア人 [redacted] 9	傾眠 (眠気)	9 3 mg 10 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		上腹部痛 (胃痛)	9 3 mg 10 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復

投与群/ 被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 / 持続日数 [b] / 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
本剤/ [redacted]	女 / 39 アジア人 [redacted] 11	傾眠 (眠気)	10 3 mg 2 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		動悸 (動悸)	11 3 mg 1 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
本剤/ [redacted]	女 / 23 アジア人 [redacted] 26	徐脈 (徐脈)	26 5 mg 9 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
プラセボ/ [redacted]	男 / 51 アジア人 [redacted] 6	倦怠感 (倦怠感)	1 --- 7 用量調節期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
プラセボ/ [redacted]	女 / 28 アジア人 [redacted] 26	傾眠 (眠気)	19 --- 19 用量調節期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
プラセボ/ [redacted]	男 / 27 アジア人 [redacted] 42	洞性徐脈 (洞性徐脈)	43 --- 14 用量維持期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復

[a] 発現までの日数 = 発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 +1

[b] 持続日数 = 転帰日 − 発現日

転帰が「回復したが後遺症あり」「未回復」「軽快」「不明」「未定」の場合は "---" と表示.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.3-2]

表 2.7.4.2-20 治験薬投与中止の原因となった有害事象の一覧 [継続長期試験]

被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a]/ 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]/ 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
[redacted]	女 / 35 アジア人 [redacted] 9	浮動性めまい (頭部ふらつき感)	8 3 mg 3 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		倦怠感 (倦怠感)	8 3 mg 3 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 30 アジア人 [redacted] 78	血圧低下 (血圧低下)	74 5 mg 6 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted] *	女 / 27 アジア人 [redacted] 10	血圧低下 (血圧低下)	5 2 mg 7 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted] *	男/32 アジア人 [redacted] 267	傾眠 (眠気)	113 6 mg 171 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	女 / 49 アジア人 [redacted] 34	傾眠 (眠気)	7 3 mg 48 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		中期不眠症 (中途覚醒)	8 3 mg 47 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		便秘 (便秘症の悪化)	15 4 mg 42 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 有り 回復
[redacted]	男 / 33 アジア人 [redacted] 21	インフルエンザ (B 型インフルエンザウイルス感染)	19 4 mg 5 治療期	軽度 非重篤 関連なし	投与中止 有り 回復
[redacted] *	男/30 アジア人 [redacted] 254	上室性頻脈 (上室性頻拍)	255 6 mg 0 治療期	中等度 重篤 関連あり	投与中止 有り 回復
[redacted]	男 / 33 アジア人 [redacted] 21	頭痛 (頭痛)	16 4 mg 18 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	女 / 29 アジア人 [redacted] 12	腹痛 (腹痛)	9 3 mg 5 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復

被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a]/ 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]/ 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
		下痢 (下痢)	10 3 mg 2 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		血圧低下 (血圧低下)	14 3 mg 7 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 26 アジア人 [redacted] 7	血圧低下 (血圧低下)	8 2 mg 3 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		心拍数減少 (脈拍低下)	8 2 mg 3 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	女 / 48 アジア人 [redacted] 13	血圧低下 (血圧低下)	8 3 mg 21 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted] *	女 / 43 アジア人 [redacted] 73	徐脈 (徐脈)	17 3 mg 72 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 30 アジア人 [redacted] 5	血圧低下 (血圧低下)	6 2 mg 7 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 45 アジア人 [redacted] 111	鼻咽頭炎 (感冒の悪化)	111 4 mg 12 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 有り 回復
[redacted] *	男 / 22 アジア人 [redacted] 153	心電図異常 (ブルガダ型心電図)	153 4 mg --- 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 未回復
[redacted] *	女 / 23 アジア人 [redacted] 27	傾眠 (眠気)	2 2 mg 26 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 24 アジア人 [redacted] 285	白血球数減少 (White blood cell decreased)	244 4 mg --- 治療期	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 無し 未回復
		好中球百分率減少 (Neutrophil percentage decreased)	286 3 mg --- 治療期	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 無し 未回復

被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a]/ 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]/ 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
[redacted]	男 / 40 アジア人 [redacted] 42	血圧低下 (Blood pressure decreased)	14 3 mg 50 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		体位性めまい (Dizziness on standing up)	23 5 mg 34 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 41 アジア人 [redacted] 25	傾眠 (眠気)	2 2 mg 34 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted] *	男 / 28 アジア人 [redacted] 308	抑うつ気分 (抑うつ気分)	308 6 mg --- 治療期	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 有り 軽快
[redacted] *	男 / 34 アジア人 [redacted] 124	倦怠感 (倦怠感)	106 6 mg 37 治療期	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 42 アジア人 [redacted] 151	徐脈 (徐脈)	19 4 mg 149 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		体位性めまい (たちくらみ)	127 4 mg 40 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	女 / 52 アジア人 [redacted] 77	倦怠感 (全身倦怠感)	63 4 mg 16 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 22 アジア人 [redacted] 42	倦怠感 (倦怠感)	−13 --- 82 ---	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	女 / 27 アジア人 [redacted] 7	傾眠 (Sleepiness)	4 2 mg 7 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		倦怠感 (Malaise)	4 2 mg 7 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		悪心 (Queasy)	6 2 mg 5 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		口渇 (Thirst)	6 2 mg 5 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復

被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a]/ 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]/ 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
[redacted]	男 / 27 アジア人 [redacted] 69	徐脈 (徐脈)	70 6 mg 7 治療期	高度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	女 / 49 アジア人 [redacted] 21	倦怠感 (倦怠感)	10 3 mg 21 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 32 アジア人 [redacted] 21	傾眠 (眠気)	2 2 mg --- 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 軽快
[redacted]	女 / 35 アジア人 [redacted] 26	中期不眠症 (中期不眠症)	2 2 mg --- 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 有り 軽快
[redacted]	男 / 43 アジア人 [redacted] 126	傾眠 (眠気)	16 4 mg 128 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 24 アジア人 [redacted] 140	起立不耐性 (orthostatic dysregulation)	98 5 mg 61 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	女 / 25 アジア人 [redacted] 10	口渇 (口渇)	2 2 mg 10 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		浮動性めまい (浮動性めまい)	9 3 mg 3 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	女 / 37 アジア人 [redacted] 23	体位性めまい (立ちくらみ)	20 4 mg 11 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
		徐脈 (徐脈)	24 4 mg 7 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted]	男 / 37 アジア人 [redacted] 252	末梢腫脹 (左小指の腫脹)	199 5 mg --- 治療期	中等度 非重篤 関連なし	投与中止 有り 軽快
[redacted]	女 / 43 アジア人 [redacted] 20	浮動性めまい (浮動性めまい)	20 4 mg 2 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted] *	女 / 37 アジア人 [redacted] 12	血圧低下 (血圧低下)	9 3 mg 5 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復

被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a]/ 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]/ 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
[redacted]	女 / 27 アジア人 [redacted] 20	傾眠 (眠気)	13 3 mg 10 治療期	軽度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復
[redacted] *	男 / 43 アジア人 [redacted] 70	傾眠 (眠気)	3 2 mg 75 治療期	中等度 非重篤 関連あり	投与中止 無し 回復

[a] 発現までの日数 = 発現日 − 規定された治療期治験薬の投与開始日
[b] 先行試験で発現し継続している有害事象, 又は継続長期試験の事後観察期で発現した有害事象では「---」と表示.
[c] 持続日数 = 転帰日 − 発現日
転帰が「回復したが後遺症あり」「未回復」「軽快」「不明」「未定」の場合は "---" と表示.
注：被験者 ID の右肩に「*」が表示されている場合，その患者は新規患者であることを表す.
[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Listing 16.2.7.4]

2.7.4.2.1.5.2 考慮すべき有害事象

考慮すべき有害事象として，医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」とした以下のカテゴリーに該当する有害事象 (基本語) を表 2.7.4.2-21 の通り定義し，その発現状況を検討した.

- 低血圧及び徐脈
- 失神
- 投与中止時の血圧上昇
- 鎮静

表 2.7.4.2-21 考慮すべき有害事象として集計した基本語の一覧

分類	基本語		
低血圧及び徐脈	低血圧	血圧低下	拡張期血圧低下
	収縮期血圧低下	起立性低血圧	拡張期低血圧
	洞性徐脈	徐脈	心拍数減少
失神	失神	意識消失	失神寸前の状態
投与中止時の血圧上昇	高血圧	進行性高血圧	拡張期高血圧
	本態性高血圧症	高血圧クリーゼ	高血圧緊急症
	高血圧性心疾患	不安定高血圧	悪性高血圧
	起立性高血圧	高血圧前症	処置による高血圧
	二次性高血圧	収縮期高血圧	断薬性高血圧
	血圧上昇	静脈圧上昇	リバウンド効果
	血行力学的リバウンド	高血圧性脳症	
鎮静	傾眠	鎮静	疲労
	嗜眠	無力症	過眠症
	倦怠感		

これらの有害事象の発現状況を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.2-22 に，継続長期試験については表 2.7.4.2-23 に示す．また，重症度別の発現状況を，プラセボ対照試験について

は表 2.7.4.7-15 に，継続長期試験については表 2.7.4.7-16 に，転帰別の発現状況を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.7-17 に，継続長期試験については表 2.7.4.7-18 に示す．

表 2.7.4.2-22 考慮すべき有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

- 基本語	プラセボ N=100 n (%)		本剤 N=101 n (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
- 徐脈	0	0	8 (7.9)	8 (7.9)
- 洞性徐脈	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	4 (4.0)
- 起立性低血圧	0	0	5 (5.0)	5 (5.0)
- 低血圧	0	0	4 (4.0)	4 (4.0)
- 血圧低下	2 (2.0)	2 (2.0)	21 (20.8)	21 (20.8)
- 心拍数減少	0	0	3 (3.0)	3 (3.0)
- 失神	1 (1.0)	0	0	0
- 傾眠	8 (8.0)	7 (7.0)	35 (34.7)	33 (32.7)
- 疲労	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
- 倦怠感	3 (3.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.2-2, Table 12.2-3]

表 2.7.4.2-23 考慮すべき有害事象の発現状況 [継続長期試験]

- 基本語	本剤 N=191 n (%)	
	有害事象	副作用
- 徐脈	33 (17.3)	33 (17.3)
- 洞性徐脈	2 (1.0)	2 (1.0)
- 起立性低血圧	8 (4.2)	8 (4.2)
- 低血圧	2 (1.0)	2 (1.0)
- 血圧低下	38 (19.9)	38 (19.9)
- 心拍数減少	2 (1.0)	2 (1.0)
- 意識消失	1 (0.5)	0
- 血圧上昇	3 (1.6)	2 (1.0)
- リバウンド効果	1 (0.5)	0
- 傾眠	80 (41.9)	77 (40.3)
- 疲労	3 (1.6)	1 (0.5)
- 無力症	3 (1.6)	2 (1.0)
- 倦怠感	30 (15.7)	29 (15.2)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.2-2, Table 12.2-3]

(1) 低血圧及び徐脈

プラセボ対照試験では，「低血圧及び徐脈」に該当する有害事象 (本剤群の発現頻度，プラセボ群の発現頻度) として，徐脈 (7.9%, 0%)，洞性徐脈 (4.0%, 1.0%)，起立性低血圧 (5.0%, 0%)，低血圧 (4.0%, 0%)，血圧低下 (20.8%, 2.0%)，及び心拍数減少 (3.0%, 0%) が発現した．いずれも本剤群のみでの発現，あるいは本剤群の発現頻度がプラセボ群の 4 倍以上であった．本剤群で発現したこれらの事象の全てが，治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された．また，多く (徐脈 8 例中 6 例，洞性徐脈 4 例中 2 例，起立性低血圧 5 例中 3 例，低血圧 4 例全例，血

圧低下 21 例中 15 例，心拍数減少 3 例全例) が軽度であり，多く (徐脈 8 例全例，洞性徐脈 4 例全例，起立性低血圧 5 例中 4 例，低血圧 4 例中 3 例，血圧低下 21 例中 18 例，心拍数減少 3 例全例) が回復した．

継続長期試験では，「低血圧及び徐脈」に該当する有害事象 (発現頻度) として，徐脈 (17.3%)，洞性徐脈 (1.0%)，起立性低血圧 (4.2%)，低血圧 (1.0%)，血圧低下 (19.9%)，及び心拍数減少 (1.0%) が発現した．これらの事象の全てが，治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された．また，転帰は全て回復であった．

小児における「低血圧及び徐脈」に該当する有害事象の発現頻度は，プラセボ対照試験では徐脈が 3.1%～10.6%，洞性徐脈が 3.0%～4.5%，起立性低血圧が 0%～1.5%，低血圧が 1.5%～9.1%，血圧低下が 1.5%～12.1%，心拍数減少が 0%～1.5%であり，継続長期試験では徐脈が 2.7%，洞性徐脈が 0.9%，起立性低血圧が 2.7%，低血圧が 3.6%，血圧低下が 8.1%，心拍数減少 1.4%であった [1.13.1-2.7.4.7 項参照]．これらについては，小児と比較して成人で発現頻度が特に高かった旨を添付文書に記載することとした．

なお，徐脈，起立性低血圧，及び血圧低下のうち，治験薬の投与中止の原因となったものは，徐脈が 8 例中 2 例 (プラセボ対照試験の本剤群) 及び 33 例中 4 例 (継続長期試験)，起立性低血圧が 5 例中 1 例 (プラセボ対照試験の本剤群) 及び 8 例中 0 例 (継続長期試験)，血圧低下が 21 例中 5 例 (プラセボ対照試験の本剤群) 及び 38 例中 8 例 (継続長期試験) であり，多くの患者が治験薬の投与を継続した (表 2.7.4.2-24，表 2.7.4.2-25 参照)．

表 2.7.4.2-24 徐脈，起立性低血圧，血圧低下の治験薬の処置別発現状況 [プラセボ対照試験]

基本語	治験薬の処置	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
徐脈	投与中止	0	2 (2.0)
	減量	0	2 (2.0)
	投与量変更せず	0	4 (4.0)
	非該当	0	0
	計	0	8 (7.9)
洞性徐脈	投与中止	1 (1.0)	1 (1.0)
	減量	0	2 (2.0)
	投与量変更せず	0	1 (1.0)
	非該当	0	0
	計	1 (1.0)	4 (4.0)
起立性低血圧	投与中止	0	1 (1.0)
	減量	0	3 (3.0)
	投与量変更せず	0	1 (1.0)
	非該当	0	0
	計	0	5 (5.0)
低血圧	投与中止	0	0
	減量	0	2 (2.0)
	投与量変更せず	0	2 (2.0)
	非該当	0	0
	計	0	4 (4.0)
血圧低下	投与中止	0	5 (5.0)

基本語	治験薬の処置	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	減量	0	3 (3.0)
	投与量変更せず	2 (2.0)	13 (12.9)
	非該当	0	0
	計	2 (2.0)	21 (20.8)
心拍数減少	投与中止	0	0
	減量	0	1 (1.0)
	投与量変更せず	0	2 (2.0)
	非該当	0	0
	計	0	3 (3.0)

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，表に記載の転帰のうち，より上に表示されている転帰で 1 例として集計した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-18j]

表 2.7.4.2-25 「低血圧及び徐脈」に該当する有害事象の治験薬の処置別発現状況 [継続長期試験]

基本語	治験薬の処置	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
血圧低下	投与中止	6 (4.0)	2 (4.9)	8 (4.2)
	減量	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
	投与量変更せず	14 (9.3)	7 (17.1)	21 (11.0)
	非該当	0	0	0
	計	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
徐脈	投与中止	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	減量	6 (4.0)	2 (4.9)	8 (4.2)
	投与量変更せず	17 (11.3)	4 (9.8)	21 (11.0)
	非該当	0	0	0
	計	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
起立性低血圧	投与中止	0	0	0
	減量	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	投与量変更せず	7 (4.7)	0	7 (3.7)
	非該当	0	0	0
	計	8 (5.3)	0	8 (4.2)
心電図QT延長	投与中止	0	0	0
	減量	0	0	0
	投与量変更せず	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	非該当	0	0	0
	計	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
心拍数減少	投与中止	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	減量	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	投与量変更せず	0	0	0
	非該当	0	0	0
	計	2 (1.3)	0	2 (1.0)
低血圧	投与中止	0	0	0
	減量	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	投与量変更せず	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	非該当	0	0	0
	計	2 (1.3)	0	2 (1.0)
洞性徐脈	投与中止	0	0	0
	減量	0	0	0
	投与量変更せず	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	非該当	0	0	0
	計	2 (1.3)	0	2 (1.0)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者
同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，表に記載の転帰のうち，より上に表示されている転帰で 1 例として集計した.

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-19j]

(2) 失神

プラセボ対照試験では，「失神」に該当する有害事象 (本剤群の発現頻度，プラセボ群の発現頻度) として，失神 (0%, 1.0%) がプラセボ群にのみ発現した.

継続長期試験では，「失神」に該当する有害事象 (発現頻度) として，意識消失 (0.5%) が発現したが, 治験薬との因果関係はないと判定された. 本事象 (1 例) は中等度であり, 回復した.

なお，成人における「失神」に該当する有害事象の本剤群での発現頻度と，小児での発現頻度 (プラセボ対照試験：失神 0%～1.5%，継続長期試験：失神 0.5%) との間に大きな差はなかった [1.13.1-2.7.4.7 項参照].

(3) 投与中止時の血圧上昇

プラセボ対照試験では，「投与中止時の血圧上昇」に該当する有害事象の発現はなかった.

継続長期試験では，「投与中止時の血圧上昇」に該当する有害事象 (発現頻度) として，血圧上昇 (1.6%) 及びリバウンド効果 (0.5%) が発現した. 血圧上昇 3 例中 2 例は治験薬との因果関係があると判定されたが，その他は因果関係がないと判定された. これらの事象は全て (血圧上昇 3 例，リバウンド効果 1 例) 軽度であり，多く (血圧上昇 3 例中 2 例，リバウンド効果 1 例) が回復した.

なお, 成人における「投与中止時の血圧上昇」に該当する有害事象の本剤群での発現頻度と，小児での発現頻度 (プラセボ対照試験：なし，継続長期試験：血圧上昇 1.4%) との間に大きな差はなかった [1.13.1-2.7.4.7 項参照].

(4) 鎮静

プラセボ対照試験では，「鎮静」に該当する有害事象 (本剤群の発現頻度，プラセボ群の発現頻度) として，傾眠 (34.7%, 8.0%)，疲労 (1.0%, 0%)，及び倦怠感 (1.0%, 3.0%) が発現した. 本剤群に発現した傾眠 35 例のうち 33 例，並びに疲労及び倦怠感の全て (各 1 例) が，治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された. また，多く (傾眠 35 例中 28 例，疲労 1 例) が軽度であり，多く (傾眠 35 例中 27 例，疲労及び倦怠感各 1 例) が回復した.

継続長期試験では，「鎮静」に該当する有害事象 (発現頻度) として，傾眠 (41.9%)，倦怠感 (15.7%)，無力症 (1.6%)，疲労 (1.6%) が発現した. これらのうち多くが，治験薬との因果関係があると判定された (傾眠 80 例中 77 例，倦怠感 30 例中 29 例，無力症 3 例中 2 例，疲労 3 例中 1 例). また，多く (傾眠 80 例中 64 例，倦怠感 30 例中 24 例，無力症 3 例全例，疲労 3 例全例) が軽度であり，多く (傾眠 80 例中 76 例，倦怠感 30 例中 29 例，無力症 3 例全例，疲労 3 例全例) が回復した.

両試験で最も発現頻度の高かった傾眠のうち，治験薬の投与中止の原因となったものは，プラセボ対照試験の本剤群では 35 例中 5 例 (表 2.7.4.2-26 参照)，継続長期試験では 80 例中 9 例

(表 2.7.4.2-27 参照) であり，多くの患者が治験薬の投与を継続した．

なお，成人における「鎮静」に該当する有害事象の本剤群での発現頻度と，小児での発現頻度 (プラセボ対照試験：傾眠 33.3%～54.5%，疲労 0%～1.5%，倦怠感 1.5%～7.6%．継続長期試験:傾眠 57.2%, 鎮静 0.5%, 疲労 0.9%, 倦怠感 6.8%) との間に大きな差はなかった [1.13.1-2.7.4.7 項参照].

表 2.7.4.2-26 傾眠の治験薬の処置別発現状況 [プラセボ対照試験]

基本語	治験薬の処置	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
傾眠	投与中止	1 (1.0)	5 (5.0)
	減量	0	4 (4.0)
	投与量変更せず	7 (7.0)	26 (25.7)
	非該当	0	0
	計	8 (8.0)	35 (34.7)

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，表に記載の転帰のうち，より上に表示されている転帰で 1 例として集計した．

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-18j]

表 2.7.4.2-27 傾眠の治験薬の処置別発現状況 [継続長期試験]

基本語	治験薬の処置	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
傾眠	投与中止	6 (4.0)	3 (7.3)	9 (4.7)
	減量	11 (7.3)	6 (14.6)	17 (8.9)
	投与量変更せず	44 (29.3)	10 (24.4)	54 (28.3)
	非該当	0	0	0
	計	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者
同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，表に記載の転帰のうち，より上に表示されている転帰で 1 例として集計した．

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-19j]

(5) 器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別大分類ごとの有害事象発現状況を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.2-28 に，継続長期試験については表 2.7.4.2-29 に示す．

プラセボ対照試験の本剤群で発現頻度の高かった (発現頻度 10.0%以上) 器官別大分類のうち, プラセボ群よりも発現頻度が高かったもの (本剤群の発現頻度, プラセボ群の発現頻度) は，神経系障害 (48.5%, 13.0%)，胃腸障害 (26.7%, 12.0%)，臨床検査 (26.7%, 6.0%)，一般・全身障害および投与部位の状態 (24.8%, 6.0%)，心臓障害 (14.9%, 2.0%)，及び精神障害 (11.9%, 3.0%) であった．いずれも本剤群の発現頻度がプラセボ群の 2 倍以上であった．

継続長期試験の全体で発現頻度の高かった (発現頻度 20.0%以上) 器官別大分類 (発現頻度) は，神経系障害 (60.7%)，感染症および寄生虫症 (40.8%)，一般・全身障害および投与部位の状

態 (41.9%)，胃腸障害 (34.0%)，臨床検査 (30.4%)，及び心臓障害 (20.9%) であった.

表 2.7.4.2-28 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 [プラセボ対照試験]

器官別大分類	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
有害事象発現例	62 (62.0)	82 (81.2)
感染症および寄生虫症	31 (31.0)	21 (20.8)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	2 (2.0)
免疫系障害	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	2 (2.0)	3 (3.0)
精神障害	3 (3.0)	12 (11.9)
神経系障害	13 (13.0)	49 (48.5)
眼障害	2 (2.0)	0
耳および迷路障害	1 (1.0)	2 (2.0)
心臓障害	2 (2.0)	15 (14.9)
血管障害	0	9 (8.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)	3 (3.0)
胃腸障害	12 (12.0)	27 (26.7)
肝胆道系障害	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (4.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.0)	3 (3.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.0)	25 (24.8)
臨床検査	6 (6.0)	27 (26.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.0)	5 (5.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.2-2]

表 2.7.4.2-29 器官別大分類ごとの有害事象発現状況 [継続長期試験]

器官別大分類	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
有害事象発現例	140 (93.3)	40 (97.6)	180 (94.2)
感染症および寄生虫症	62 (41.3)	16 (39.0)	78 (40.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
免疫系障害	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
代謝および栄養障害	6 (4.0)	0	6 (3.1)
精神障害	20 (13.3)	5 (12.2)	25 (13.1)
神経系障害	88 (58.7)	28 (68.3)	116 (60.7)
眼障害	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
耳および迷路障害	7 (4.7)	0	7 (3.7)
心臓障害	32 (21.3)	8 (19.5)	40 (20.9)
血管障害	12 (8.0)	0	12 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (8.0)	5 (12.2)	17 (8.9)
胃腸障害	51 (34.0)	14 (34.1)	65 (34.0)
肝胆道系障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
筋骨格系および結合組織障害	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (42.0)	17 (41.5)	80 (41.9)

器官別大分類	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
臨床検査	39 (26.0)	19 (46.3)	58 (30.4)
傷害、中毒および処置合併症	14 (9.3)	3 (7.3)	17 (8.9)

[a]　プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b]　継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 12.2-2]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性の評価試験における重篤な有害事象に関する詳細な経緯を，プラセボ対照試験については 2.7.6.2.2.5.6 項に，継続長期試験については 2.7.6.3.2.5.5 項に示す.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

プラセボ対照試験，継続長期試験ともに，血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査のいずれも，治験薬投与前後で大きな変動はみられなかった [2.7.6.2.2.5.9 項, 2.7.6.3.2.5.8 項参照].

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 血圧及び脈拍数

血圧及び脈拍数の投与前後値及びその変化量を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.4-1 に，継続長期試験については表 2.7.4.4-2 に示す．また，全評価時点での血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.7-19 に，継続長期試験については表 2.7.4.7-20 に示す.

プラセボ対照試験では，プラセボ群の血圧及び脈拍数には治験期間を通して大きな変化がなかったのに対して，本剤群の収縮期血圧及び拡張期血圧はいずれも，治療期終了時 (Week 10) にベースラインよりも約 10 mmHg 低下し，漸減期終了時 (Week 12) にはベースラインと同程度にまで回復した．また，脈拍数は治療期終了時 (Week 10) にベースラインよりも約 9 回/分減少し，漸減期終了時 (Week 12) にはベースラインと同程度にまで回復した.

継続長期試験では，治療期 (Week 1～Week 50) の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は，それぞれ約−9.54～−3.82 mmHg 及び−8.37～−2.93 mmHg で推移し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した．治療期 (Week 1～Week 50) の脈拍数のベースラインからの変化量は，−9.04～−2.12 回/分で推移し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインと同程度にまで回復した.

表 2.7.4.4-1　血圧及び脈拍数の投与前後値及びその変化量 [プラセボ対照試験]

パラメータ	評価時点 (週)		プラセボ N=100		本剤 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	114.67	---	116.21	---
		標準偏差	14.30	---	12.13	---
	1	例数	100	100	100	100

パラメータ	評価時点 (週)		プラセボ N=100		本剤 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
		平均値	116.20	1.53	107.12	−9.20
		標準偏差	13.17	7.57	13.19	9.05
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	114.78	−0.21	107.07	−10.31
		標準偏差	13.65	7.61	13.51	11.69
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	114.43	−0.41	117.98	0.76
		標準偏差	14.33	10.59	13.39	11.48
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	73.44	---	73.24	---
		標準偏差	11.07	---	10.74	---
	1	例数	100	100	100	100
		平均値	74.51	1.07	65.13	−8.02
		標準偏差	10.25	6.53	10.60	7.71
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	73.35	−0.48	65.79	−8.21
		標準偏差	10.36	7.02	10.51	10.30
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	72.03	−1.67	74.71	0.72
		標準偏差	10.43	7.85	10.69	9.00
脈拍数 (回/分)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	76.06	---	74.86	---
		標準偏差	10.00	---	9.80	---
	1	例数	100	100	100	100
		平均値	78.36	2.30	70.81	−4.01
		標準偏差	9.77	9.52	11.16	8.97
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	74.51	−1.81	66.18	−8.64
		標準偏差	8.88	9.71	10.70	12.22
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	74.05	−2.12	73.48	−1.32
		標準偏差	9.29	9.63	10.96	9.73

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.5-1]

表 2.7.4.4-2 血圧及び脈拍数の投与前後値及びその変化量 [継続長期試験]

パラメータ	評価時点 (週)		継続患者 [a] N=150		新規患者 [b] N=41		全体 N=191	
			測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	116.29	---	119.54	---	116.99	---
		標準偏差	13.82	---	16.86	---	14.54	---
	1	例数	150	150	41	41	191	191
		平均値	111.69	−4.60	111.95	−7.59	111.75	−5.24
		標準偏差	13.87	9.81	17.67	7.39	14.72	9.41
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	111.51	-5.88	110.47	-10.57	111.27	-6.99
		標準偏差	13.86	12.08	17.45	14.21	14.71	12.71
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	121.74	4.32	125.71	4.67	122.67	4.40
		標準偏差	13.52	12.32	21.01	11.12	15.59	12.01
拡張期血圧	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---

パラメータ	評価時点 (週)		継続患者 [a] N=150		新規患者 [b] N=41		全体 N=191	
			測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
(mmHg)		平均値	73.26	---	75.06	---	73.65	---
		標準偏差	10.82	---	13.98	---	11.55	---
	1	例数	150	150	41	41	191	191
		平均値	69.21	−4.05	68.08	−6.98	68.97	−4.68
		標準偏差	11.83	8.55	13.51	7.77	12.18	8.46
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	69.13	-4.61	67.70	-7.80	68.79	-5.36
		標準偏差	11.95	10.79	13.25	9.80	12.23	10.61
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	77.00	3.20	79.33	3.83	77.54	3.35
		標準偏差	12.44	10.13	17.51	8.65	13.75	9.77
脈拍数 (回/分)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	73.30	---	77.22	---	74.14	---
		標準偏差	9.95	---	11.69	---	10.44	---
	1	例数	150	150	41	41	191	191
		平均値	71.78	−1.52	70.64	−6.58	71.54	−2.60
		標準偏差	10.70	10.70	11.14	10.14	10.78	10.76
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	68.64	-5.15	70.14	-6.46	68.99	-5.46
		標準偏差	11.15	11.33	8.38	11.38	10.55	11.31
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	78.37	4.56	77.74	1.14	78.22	3.76
		標準偏差	11.37	10.66	8.63	8.14	10.76	10.20

[a]　プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b]　継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 12.5-1]

2.7.4.4.2 体重

体重の投与前後値及びその変化量を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.4-3 に，継続長期試験については表 2.7.4.4-4 に示す．また，全評価時点での体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.7-21 に，継続長期試験については表 2.7.4.7-22 に示す．

プラセボ対照試験では，本剤群，プラセボ群ともに，治療期終了時 (Week 10) 及び漸減期終了時 (Week 12) のいずれもベースラインよりも高値であったが，投与期間と変化量との間に相関はなく，投与群間で変化量に大きな差はなかった．

継続長期試験では，体重の推移と投与期間との間に一定の傾向はみられなかった．

表 2.7.4.4-3　体重の投与前後値及びその変化量 [プラセボ対照試験]

パラメータ	評価時点 (週)		プラセボ N=100		本剤 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
体重 (kg)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	66.05	---	65.10	---
		標準偏差	15.06	---	13.37	---
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	66.43	0.97	67.24	0.59

パラメータ	評価時点 (週)		プラセボ N=100		本剤 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
		標準偏差	14.62	1.64	13.00	1.81
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	66.30	0.94	66.99	0.19
		標準偏差	15.22	1.70	13.14	1.99

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.5-2]

表 2.7.4.4-4 体重の投与前後値及びその変化量 [継続長期試験]

パラメータ	評価時点 (週)		継続患者 [a] N=150		新規患者 [b] N=41		全体 N=191	
			測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
体重 (kg)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	67.08	---	68.40	---	67.36	---
		標準偏差	14.12	---	15.15	---	14.32	---
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	67.86	0.13	69.25	-0.61	68.18	-0.04
		標準偏差	14.86	4.25	14.68	2.88	14.77	3.97
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	67.73	-0.17	69.24	-0.61	68.08	-0.27
		標準偏差	14.88	4.27	14.79	3.12	14.81	4.02

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.3.4.5.1, Table 14.3.4.5.2]

2.7.4.4.3 心電図

心電図の各パラメータの投与前後値及びその変化量を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.4-5 に，継続長期試験については表 2.7.4.4-6 に示す．また，全評価時点での心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.7-23 に，継続長期試験については表 2.7.4.7-24 に示す．

プラセボ対照試験では，プラセボ群の各パラメータには治験期間を通して大きな変化がなかったのに対し，本剤群の心拍数は治療期終了時 (Week 10) に約 9 回/分減少，RR 間隔は約 140 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 12) にはプラセボ群と同程度にまで回復した．また，QT 間隔は治療期終了時 (Week 10) に約 20 msec 増加，QTcB 間隔は約 7 msec 減少し，漸減期終了時 (Week 12) には回復傾向がみられた．なお，QTcF 間隔には本剤群でも治験期間を通して大きな変化はみられなかった．

継続長期試験では，心拍数は治療期 (Week10～Week 50) にベースラインから 6.18～8.11 回/分減少，RR 間隔は 95.73～129.40 msec 増加し，いずれも漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインと同程度にまで回復した．PR 間隔は，治療期 (Week10～Week 50) にはベースラインから 2.39～4.60 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインと同程度にまで回復した．また，QT 間隔は治療期 (Week10～Week 50) にベースラインから 9.54～15.55 msec 増加，QTcB 間隔は 9.50～11.38 msec 減少し，いずれも漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインと同程度にまで回復した．なお，QTcF 間隔には治験期間を通して大きな変化はみられなかった．

表 2.7.4.4-5 心電図の各パラメータの投与前後値及びその変化量 [プラセボ対照試験]

パラメータ	評価時点 (週)		プラセボ N=100		本剤 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
心拍数 (回/分)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	68.44	---	67.93	---
		標準偏差	9.40	---	9.28	---
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	66.2	−2.45	58.9	−8.81
		標準偏差	8.7	9.25	9.1	10.83
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	65.7	−2.80	64.2	−3.49
		標準偏差	8.7	8.36	9.6	10.49
RR 間隔 (msec)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	891.61	---	898.97	---
		標準偏差	118.60	---	118.99	---
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	919.5	31.63	1041.5	140.10
		標準偏差	118.8	117.36	168.8	165.44
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	926.9	36.82	954.2	51.66
		標準偏差	118.3	103.33	141.8	140.26
PR 間隔 (msec)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	152.17	---	151.59	---
		標準偏差	21.19	---	19.25	---
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	154.1	0.76	153.6	1.57
		標準偏差	21.6	7.30	23.1	13.46
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	152.9	−0.73	150.3	−1.68
		標準偏差	20.2	9.82	19.5	10.21
QRS 間隔 (msec)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	99.03	---	99.70	---
		標準偏差	10.65	---	13.80	---
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	99.2	0.46	99.7	−0.60
		標準偏差	10.9	3.93	13.2	5.83
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	98.3	−0.56	99.4	−0.92
		標準偏差	10.7	3.95	15.5	5.77
QT 間隔 (msec)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	391.48	---	391.02	---
		標準偏差	29.08	---	23.24	---
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	395.1	3.84	412.2	21.41
		標準偏差	28.9	22.25	31.4	27.11
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	396.6	4.77	402.3	10.77
		標準偏差	29.9	18.65	24.4	21.00
QTcB (msec)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	415.90	---	414.11	---
		標準偏差	19.85	---	19.25	---
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79

パラメータ	評価時点 (週)		プラセボ N=100		本剤 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
		平均値	413.2	−3.28	405.8	−7.39
		標準偏差	22.6	13.49	21.3	16.40
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	413.1	−3.52	413.9	0.13
		標準偏差	23.2	15.27	20.6	15.88
QTcF (msec)	ベースライン	例数	100	---	101	---
		平均値	407.39	---	406.08	---
		標準偏差	19.83	---	16.25	---
	10 (治療期終了時)	例数	93	93	79	79
		平均値	407.0	−0.73	407.7	2.37
		標準偏差	21.7	11.64	19.8	12.62
	12 (漸減期終了時)	例数	91	91	76	76
		平均値	407.4	−0.63	409.7	3.75
		標準偏差	22.6	12.11	16.5	10.13

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.5-3]

表 2.7.4.4-6 心電図の各パラメータの投与前後値及びその変化量 [継続長期試験]

パラメータ	評価時点 (週)		継続患者 [a] N=150		新規患者 [b] N=41		全体 N=191	
			測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
心拍数 (回/分)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	64.8	---	69.30	---	65.76	---
		標準偏差	9.1	---	9.43	---	9.36	---
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	60.2	-5.5	60.8	-8.28	60.3	-6.18
		標準偏差	10.0	10.4	8.8	12.44	9.7	10.92
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	69.0	3.3	67.6	-1.41	68.7	2.20
		標準偏差	11.3	11.4	7.0	9.54	10.5	11.15
RR 間隔 (msec)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	942.0	---	881.55	---	929.02	---
		標準偏差	129.9	---	134.47	---	132.86	---
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	1022.4	90.7	997.6	112.08	1016.6	95.73
		標準偏差	167.1	160.2	136.8	182.83	160.3	165.26
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	891.8	-40.0	894.0	8.46	892.3	-28.68
		標準偏差	146.9	147.4	90.6	136.33	135.5	145.82
PR 間隔 (msec)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	151.5	---	150.87	---	151.35	---
		標準偏差	20.1	---	20.95	---	20.23	---
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	157.8	4.4	158.5	5.36	158.0	4.60
		標準偏差	21.4	12.7	26.5	16.22	22.6	13.56
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	152.2	-1.5	155.4	2.32	153.0	-0.59
		標準偏差	22.1	11.4	23.2	12.97	22.3	11.83
QRS 間隔 (msec)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	99.5	---	98.58	---	99.28	---
		標準偏差	13.0	---	7.86	---	12.07	---
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123

パラメータ	評価時点 (週)		継続患者 [a] N=150		新規患者 [b] N=41		全体 N=191	
			測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
		平均値	99.3	0.3	99.6	0.75	99.3	0.39
		標準偏差	9.6	7.1	8.3	5.40	9.3	6.73
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	99.1	0.1	99.5	0.71	99.2	0.26
		標準偏差	10.4	6.1	8.0	5.31	9.8	5.89
QT 間隔 (msec)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	399.6	---	387.86	---	397.11	---
		標準偏差	27.3	---	28.31	---	27.86	---
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	404.7	8.6	401.7	12.45	404.0	9.54
		標準偏差	28.4	24.7	27.0	24.05	28.0	24.54
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	388.0	-8.2	391.4	2.21	388.8	-5.73
		標準偏差	25.4	22.5	21.7	20.17	24.6	22.37
QTcB (msec)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	413.4	---	414.85	---	413.68	---
		標準偏差	22.7	---	21.38	---	22.38	---
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	402.6	-9.6	403.9	-11.68	403.0	-10.11
		標準偏差	23.8	18.5	26.3	22.21	24.3	19.34
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	413.3	1.0	414.9	-0.68	413.7	0.61
		標準偏差	22.8	21.3	21.9	17.56	22.5	20.40
QTcF (msec)	ベースライン	例数	150	---	41	---	191	---
		平均値	408.5	---	405.41	---	407.87	---
		標準偏差	20.4	---	19.80	---	20.23	---
	50 (治療期終了時)	例数	94	94	29	29	123	123
		平均値	403.0	-3.6	403.0	-3.38	403.0	-3.52
		標準偏差	20.2	14.1	22.7	13.91	20.7	13.98
	52 (漸減期終了時)	例数	95	95	29	29	124	124
		平均値	404.3	-2.2	406.9	0.55	405.0	-1.59
		標準偏差	17.9	14.9	19.5	12.40	18.3	14.33

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.3.4.6.2, Table 14.3.4.6.3]

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 体重

体重区分別 (50 kg 未満，50 kg 以上) の有害事象の発現状況を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.7-25 に，継続長期試験については表 2.7.4.7-26 に示す．

プラセボ対照試験の体重区分別の有害事象発現頻度 (50 kg 未満の集団, 50 kg 以上の集団) は，用量調節期では，本剤群で 100.0%及び 73.6%，プラセボ群で 66.7%及び 44.3%，用量固定期では，本剤群で 40.0%及び 24.4%，プラセボ群で 36.4%及び 27.4%であり，用量調節期及び用量固定期のいずれでも，両投与群ともに 50 kg 未満の集団での有害事象発現頻度が高かった．用量固定期の体重区分別発現頻度に，投与群間で大きな差はなかったが，用量調節期では両体重区

分ともにプラセボ群よりも本剤群の有害事象発現頻度が高かった.

最も発現頻度の高かった (表 2.7.4.7-2 参照) 傾眠の用量調節期における本剤群の体重区分別発現頻度は, 50 kg 未満の集団で 30.0%, 50 kg 以上の集団で 33.0%であり, 大きな差はなかった. 同様に, 2 番目に発現頻度の高かった口渇の体重区分別発現頻度は 20.0%及び 19.8%であり, 大きな差はなかった.

考慮すべき有害事象のうち小児と比較して成人で発現頻度の高かった「低血圧及び徐脈」に該当する事象の用量調節期における本剤群の体重区分別発現頻度 (50 kg 未満の集団, 50 kg 以上の集団) は, 徐脈が 30.0%及び 5.5%, 洞性徐脈が 0%及び 4.4%, 起立性低血圧が 0%及び 5.5%, 低血圧が 10.0%及び 3.3%, 血圧低下が 30.0%及び 17.6%, 心拍数減少が 0%及び 3.3%であり, 徐脈, 低血圧及び血圧低下は 50 kg 未満の集団での発現頻度が 50 kg 以上の集団よりも高かった.

ただし, 体重 50 kg 未満の集団は 50 kg 以上の集団と比較して症例数が少なく (本剤群の用量調節期での 50 kg 未満：10 例, 50 kg 以上：91 例, 用量固定期での 50 kg 未満：5 例, 50 kg 以上：78 例), 有害事象発現頻度の傾向は読み取れるものの, 解釈には限界がある.

継続長期試験の体重区分別の有害事象発現頻度 (50 kg 未満の集団, 50 kg 以上の集団) は, 94.1%及び 92.5%であり, 両体重区分ともに同程度の発現頻度であった.

最も発現頻度の高かった (表 2.7.4.7-3 参照) 傾眠の体重区分別発現頻度は, 50 kg 未満の集団で 41.2%, 50 kg 以上の集団で 37.4%であり, 大きな差はなかった. 同様に, 2 番目に発現頻度の高かった口渇の体重区分別発現頻度は 17.6%及び 30.5%であり, 50 kg 以上の集団の方がやや高かった.

考慮すべき有害事象のうち小児と比較して成人で発現頻度の高かった「低血圧及び徐脈」に該当する事象の体重区分別発現頻度 (50 kg 未満の集団, 50 kg 以上の集団) は, 徐脈が 5.9%及び 18.4%, 洞性徐脈が 0%及び 1.1%, 起立性低血圧が 0%及び 3.4%, 低血圧が 0%及び 1.1%, 血圧低下が 17.6%及び 19.0%, 心拍数減少が 0%及び 1.1%であり, 徐脈は 50 kg 以上の集団での発現頻度が 50 kg 未満の集団よりも高かった.

ただし, 体重 50 kg 未満の集団は 50 kg 以上の集団と比較して症例数が少なく (50 kg 未満：17 例, 50 kg 以上：174 例), 有害事象発現頻度の傾向は読み取れるものの, 解釈には限界がある.

2.7.4.5.1.2 肝機能障害患者, 腎機能障害患者

肝機能障害患者や腎機能障害患者での安全性情報は,「小児期における ADHD」を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載した [1.13.1-2.7.2.3.4.4 項及び 1.13.1-2.7.2.3.4.5 項参照]. その後, 肝機能障害患者や腎機能障害患者での新しい安全性情報は得られていない. そのため, 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者には慎重に投与するよう, 添付文書で引き続き注意喚起することとした.

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 前治療薬の有無

前治療薬の有無別の有害事象の発現状況を，プラセボ対照試験については表 2.7.4.7-27 に，継続長期試験 (新規患者) については表 2.7.4.7-28 に示す.

プラセボ対照試験の前治療薬の有無別の有害事象発現頻度 (前治療有，前治療無) は，本剤群で 79.5%及び 82.5%，プラセボ群で 61.7%及び 62.3%であり，両投与群ともに前治療薬の有無に関わらず有害事象発現頻度は同程度であった.

継続長期試験の前治療薬の有無別の有害事象発現頻度 (前治療有，前治療無) は，94.7%及び 100.0%であり，前治療薬の有無に関わらず有害事象発現頻度は同程度であった.

これらのことから，前治療薬の有無が本剤の安全性に影響を及ぼすことはないと考えられた.

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関しては，「小児期における ADHD」を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請資料に記載した [1.13.1-2.7.4.5.3 項参照]. その後，薬物相互作用に関して追加で実施した試験はない. そのため，CYP3A4/5 阻害剤及び誘導剤を併用注意とするよう，添付文書で引き続き注意喚起することとした.

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

継続長期試験において，被験者本人又は被験者のパートナーの妊娠が 3 例に認められた. 妊娠例の要約を表 2.7.4.5-1 に示す.

3 例中 2 例 (いずれも男性被験者のパートナー) では，出生児，母体ともに有害事象の発現はなかった. 1 例 (女性被験者本人) では漸減期終了後に妊娠が確認されたものの，その後被験者と連絡が取れなくなったため，経過は不明である.

上記のように，3 例中 2 例の妊娠では本剤による影響は認められなかったものの，妊娠及び授乳時における安全性が確立したとは言えないため，妊婦，妊娠している可能性のある者には本剤を投与しないこと，また，本剤投与中は授乳を避けさせることを，添付文書で引き続き注意喚起することとした.

表 2.7.4.5-1 妊娠例の要約 [継続長期試験]

被験者本人/ 被験者のパートナー	年齢 (歳) [a]	先行試験の投与群	本剤 投与期間	妊娠確認日， 出産 (予定) 日	経過
被験者のパートナー	43	本剤群	投与1日目*～ 投与440日目*	投与210日目*, 投与406日目* (出産)	出生児，母体ともに有害事象の発現はなかった.
被験者本人	25	プラセボ	投与1日目*～ 投与215日目*	漸減期終了後25日目*, 不明	妊娠確認日以降再来院がなく，電話等による連絡を行うも被験者と連絡のつかない状況となったため，追跡終了された.
被験者のパートナー	34	プラセボ	投与1日目*～ 投与364日目*	投与162日目*, 漸減期終了後29日目* (出産)	出生児，母体ともに有害事象の発現はなかった.

[a] 被験者本人の年齢

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.5.5 過量投与

プラセボ対照試験では，申請用量を上回る過量投与の症例はなかった.

継続長期試験では，1 例で申請用量を上回る過量投与があり (1 日に 12 mg 服薬)，過量投与後に徐脈，回転性めまい及び頭痛が発現したが，いずれも軽度であり，治験薬の投与中止や減量，及びその他の処置を要することなく回復した.

現時点で本剤の過量投与に伴う有害事象は認められていないが，本剤の過量投与時の徴候，症状，及び処置について，引き続き添付文書に記載することとした.

2.7.4.5.6 薬物依存及び薬物乱用

薬物依存に関する非臨床試験は実施していない.

プラセボ対照試験では，薬物依存のリスク評価の指標である D-2-A を用いた調査の結果，薬物依存を疑う所見はなかった.

継続長期試験でも，D-2-A を用いた調査の結果，薬物依存を疑う所見はなかった．依存が 1 例に 1 件発現したが，報告事象名はゲーム依存症であり，薬物依存ではなかった.

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

プラセボ対照試験及び継続長期試験では，離脱症状評価の指標である D-2-B を用いた調査の結果，離脱症状を疑う所見はなかった.

一方，本剤は降圧作用を有することから，本剤の投与を突然中止することにより血圧が投与前値よりも一過性に上昇すること (反跳現象) が報告されている. その影響を最小限に抑えるため，本剤の投与を中止する場合は原則として 3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ，患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量する旨，添付文書で引き続き注意喚起することとした.

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

プラセボ対照試験では，器官別大分類「神経系障害」の有害事象 (本剤群の発現頻度，プラセボ群の発現頻度) として，傾眠 (34.7%, 8.0%)，体位性めまい (14.9%, 1.0%)，浮動性めまい (7.9%. 0%) 等が発現した．いずれも本剤群での発現頻度がプラセボ群よりも高かった．継続長期試験でも同様に傾眠 (41.9%), 体位性めまい (18.8%), 浮動性めまい (10.5%) 等が発現した．両試験で発現したこれらの有害事象はいずれも小児でも認められたものであった (プラセボ対照試験の本剤群の発現頻度 : 傾眠 33.3%～54.5%, 体位性めまい 0%～1.5%, 浮動性めまい 1.5%. 継続長期試験の発現頻度 : 傾眠 57.2%，体位性めまい 2.3%，浮動性めまい 2.7%). このことから，成人においても小児と同様に本剤投与中は自動車運転や機械操作等を行う際には注意が必要と考え，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させない旨，添付文書で引き続き注意喚起することとした．また，めまい (体位性めまい，浮動性めまい) については小児と比較して成人で発現頻度が特に高かった旨を添付文書に記載することとした.

2.7.4.6 市販後データ

本剤は，2009 年 9 月に米国で小児 (6～17 歳) ADHD 患者に対する治療薬 INTUNIV®として初めて承認され, 2011 年には ADHD 治療のための中枢刺激薬に対する補助療法薬として適応追加された. カナダでは 2013 年 7 月に児童 (6～12 歳) ADHD 患者の適応で, 2015 年 9 月に青少年 (13～17 歳) ADHD の適応で承認された．欧州では 2015 年 9 月に，日本では 2017 年 3 月に，オーストラリアでは 2017 年 8 月に，スイスでは 2017 年 9 月に，小児 ADHD の適応で承認された．このように，本剤は日本を含む 36 ヵ国で小児 ADHD を適応症として承認されており，そのうち 14 ヵ国で販売されている (2018 年 3 月現在) が，18 歳以上の成人 ADHD を適応に承認を取得した国はまだない.

本剤は，2018 年 1 月 31 日までに，累積で 1,058,015 人年に相当する患者に投与されたと推定されている．また，2018 年 1 月 31 日時点での年齢区分別の累積処方数は，0～5 歳が 197,960, 6～12 歳が 7,133,309，13～17 歳が 3,294,927，18 歳以上が 836,781，不明が 149,909 であった.

本剤は，INTUNIV® 又は INTUNIV XR® の商品名で販売されており，定期的安全性最新報告 (PSUR) 又は定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)[ICH E2C (R2) 様式の PSUR] として 14 回報告されている. PBRER 14 では, 報告期間中 (2017 年 3 月 18 日～2017 年 9 月 17 日) に, 本剤の重大なリスクに対する新たな重要な情報はなく，本剤のベネフィット・リスクプロファイルに変更はなかった.

これらの結果から，ADHD 治療に対する本剤のベネフィットはリスクを上回ると判断された [添付資料 5.3.6-01 参照].

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 全ての有害事象及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験，継続長期試験併合]

表 2.7.4.7-1 全ての有害事象及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験，継続長期試験併合]

器官別大分類 - 基本語	有害事象 プラセボ [a] N=100 n (%)	有害事象 本剤 [b] N=230 n (%)	副作用 プラセボ [a] N=100 n (%)	副作用 本剤 [b] N=230 n (%)
有害事象/副作用発現例	55 (55.0)	216 (93.9)	17 (17.0)	195 (84.8)
感染症および寄生虫症	29 (29.0)	91 (39.6)	0	1 (0.4)
- 鼻咽頭炎	24 (24.0)	66 (28.7)	0	1 (0.4)
- インフルエンザ	5 (5.0)	13 (5.7)	0	0
- 胃腸炎	1 (1.0)	9 (3.9)	0	0
- 咽頭炎	0	4 (1.7)	0	0
- 副鼻腔炎	1 (1.0)	3 (1.3)	0	0
- 急性副鼻腔炎	0	2 (0.9)	0	0
- 結膜炎	1 (1.0)	2 (0.9)	0	0
- ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.9)	0	0
- 外耳炎	0	2 (0.9)	0	0
- 中耳炎	0	2 (0.9)	0	0
- 扁桃炎	0	2 (0.9)	0	0
- 口腔ヘルペス	0	2 (0.9)	0	0
- 口角口唇炎	0	1 (0.4)	0	0
- 気管支炎	0	1 (0.4)	0	0
- 蜂巣炎	0	1 (0.4)	0	0
- 蓄膿	0	1 (0.4)	0	0
- 毛包炎	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0
- 歯肉炎	0	1 (0.4)	0	0
- 帯状疱疹	0	1 (0.4)	0	0
- 膿痂疹	0	1 (0.4)	0	0
- 耳下腺炎	0	1 (0.4)	0	0
- 足部白癬	0	1 (0.4)	0	0
- 尿路感染	0	1 (0.4)	0	0
- 細菌性胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0
- ウイルス性腸炎	0	1 (0.4)	0	0
- 麦粒腫	1 (1.0)	0	0	0
- 皮膚感染	1 (1.0)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.9)	0	0
- 急性骨髄性白血病	0	1 (0.4)	0	0
- 皮膚乳頭腫	0	1 (0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	4 (1.7)	0	0
- 鉄欠乏性貧血	0	2 (0.9)	0	0
- 貧血	0	1 (0.4)	0	0
- リンパ球減少症	0	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	0	6 (2.6)	0	0
- 季節性アレルギー	0	3 (1.3)	0	0
- 動物アレルギー	0	1 (0.4)	0	0
- アトピー	0	1 (0.4)	0	0
- 家塵アレルギー	0	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	2 (2.0)	8 (3.5)	1 (1.0)	2 (0.9)
- 食欲減退	0	5 (2.2)	0	2 (0.9)
- 高尿酸血症	0	2 (0.9)	0	0
- 脱水	0	1 (0.4)	0	0
- 過食	1 (1.0)	0	0	0
- 食欲亢進	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
精神障害	2 (2.0)	35 (15.2)	1 (1.0)	17 (7.4)

器官別大分類 - 基本語	有害事象 プラセボ [a] N=100 n (%)	有害事象 本剤 [b] N=230 n (%)	副作用 プラセボ [a] N=100 n (%)	副作用 本剤 [b] N=230 n (%)
- 不眠症	0	13 (5.7)	0	6 (2.6)
- 初期不眠症	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)
- 不安	0	4 (1.7)	0	0
- 中期不眠症	2 (2.0)	4 (1.7)	1 (1.0)	4 (1.7)
- 睡眠障害	0	4 (1.7)	0	4 (1.7)
- 早朝覚醒型不眠症	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
- 攻撃性	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 依存	0	1 (0.4)	0	0
- 抑うつ気分	0	1 (0.4)	0	0
- 遺尿	0	1 (0.4)	0	0
- 故意の自傷行為	0	1 (0.4)	0	0
- 易刺激性	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- ストレス	0	1 (0.4)	0	0
- 自殺企図	0	1 (0.4)	0	0
- 緊張	0	1 (0.4)	0	0
- 精神障害	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	12 (12.0)	141 (61.3)	9 (9.0)	134 (58.3)
- 傾眠	7 (7.0)	99 (43.0)	7 (7.0)	95 (41.3)
- 体位性めまい	1 (1.0)	47 (20.4)	1 (1.0)	45 (19.6)
- 浮動性めまい	0	26 (11.3)	0	23 (10.0)
- 頭痛	5 (5.0)	15 (6.5)	2 (2.0)	9 (3.9)
- 感覚鈍麻	0	4 (1.7)	0	2 (0.9)
- 肋間神経痛	0	2 (0.9)	0	0
- 睡眠の質低下	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
- 味覚異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 構音障害	0	1 (0.4)	0	0
- 頭部不快感	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 意識消失	0	1 (0.4)	0	0
- 片頭痛	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
- 末梢性ニューロパチー	0	1 (0.4)	0	0
- 振戦	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 肘部管症候群	0	1 (0.4)	0	0
- 下肢静止不能症候群	0	1 (0.4)	0	0
- 起立不耐性	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 失神	1 (1.0)	0	0	0
眼障害	1 (1.0)	9 (3.9)	0	1 (0.4)
- 眼精疲労	0	1 (0.4)	0	0
- アレルギー性結膜炎	0	1 (0.4)	0	0
- 眼乾燥	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 眼出血	0	1 (0.4)	0	0
- 眼瞼浮腫	0	1 (0.4)	0	0
- 羞明	0	1 (0.4)	0	0
- 網膜剥離	0	1 (0.4)	0	0
- 硝子体浮遊物	0	1 (0.4)	0	0
- 正常眼圧緑内障	0	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	0	9 (3.9)	0	4 (1.7)
- 回転性めまい	0	5 (2.2)	0	3 (1.3)
- 耳鳴	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)
- 難聴	0	1 (0.4)	0	0
- 頭位性回転性めまい	0	1 (0.4)	0	0
心臓障害	2 (2.0)	51 (22.2)	1 (1.0)	49 (21.3)
- 徐脈	0	38 (16.5)	0	38 (16.5)
- 動悸	0	6 (2.6)	0	3 (1.3)
- 洞性徐脈	1 (1.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	5 (2.2)

器官別大分類 - 基本語	有害事象 プラセボ [a] N=100 n (%)	有害事象 本剤 [b] N=230 n (%)	副作用 プラセボ [a] N=100 n (%)	副作用 本剤 [b] N=230 n (%)
- 頻脈	1 (1.0)	2 (0.9)	0	2 (0.9)
- 洞性不整脈	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 上室性頻脈	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血管障害	0	18 (7.8)	0	17 (7.4)
- 起立性低血圧	0	10 (4.3)	0	10 (4.3)
- 低血圧	0	6 (2.6)	0	6 (2.6)
- 末梢冷感	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 出血	0	1 (0.4)	0	0
- ほてり	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	20 (8.7)	0	2 (0.9)
- アレルギー性鼻炎	0	5 (2.2)	0	0
- 鼻出血	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)
- 上気道の炎症	0	3 (1.3)	0	0
- 口腔咽頭痛	0	3 (1.3)	0	0
- 咳嗽	1 (1.0)	2 (0.9)	0	0
- 鼻閉	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)
- 喘息	0	1 (0.4)	0	0
- 過換気	0	1 (0.4)	0	0
- 鼻漏	0	1 (0.4)	0	0
- 咽喉刺激感	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	11 (11.0)	83 (36.1)	4 (4.0)	43 (18.7)
- 便秘	1 (1.0)	28 (12.2)	1 (1.0)	23 (10.0)
- 悪心	4 (4.0)	18 (7.8)	3 (3.0)	11 (4.8)
- 下痢	3 (3.0)	13 (5.7)	0	3 (1.3)
- 腹痛	1 (1.0)	8 (3.5)	0	3 (1.3)
- 齲歯	0	6 (2.6)	0	0
- 口内乾燥	0	6 (2.6)	0	6 (2.6)
- 腹部不快感	1 (1.0)	5 (2.2)	0	3 (1.3)
- 口内炎	1 (1.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	0
- 上腹部痛	0	4 (1.7)	0	1 (0.4)
- 嘔吐	1 (1.0)	4 (1.7)	0	0
- 裂肛	0	2 (0.9)	0	0
- 消化不良	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)
- 胃炎	1 (1.0)	2 (0.9)	0	0
- 過敏性腸症候群	0	2 (0.9)	0	0
- 腸炎	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0
- 食中毒	0	1 (0.4)	0	0
- 胃潰瘍	0	1 (0.4)	0	0
- 胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4)	0	0
- 痔核	0	1 (0.4)	0	0
- 口唇乾燥	0	1 (0.4)	0	0
- 直腸炎	0	1 (0.4)	0	0
- 舌障害	0	1 (0.4)	0	0
- 埋伏歯	0	1 (0.4)	0	0
- 心窩部不快感	0	1 (0.4)	0	0
- 軟便	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (1.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
- 脂肪肝	0	1 (0.4)	0	0
- 門脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0
- 肝機能異常	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.0)	19 (8.3)	0	0
- 湿疹	0	4 (1.7)	0	0
- ざ瘡	0	3 (1.3)	0	0
- 皮膚乾燥	0	2 (0.9)	0	0

器官別大分類 - 基本語	有害事象 プラセボ [a] N=100 n (%)	有害事象 本剤 [b] N=230 n (%)	副作用 プラセボ [a] N=100 n (%)	副作用 本剤 [b] N=230 n (%)
- 皮脂欠乏性湿疹	0	2 (0.9)	0	0
- 発疹	0	2 (0.9)	0	0
- 蕁麻疹	0	2 (0.9)	0	0
- 接触性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
- 紅斑	0	1 (0.4)	0	0
- 汗疹	0	1 (0.4)	0	0
- 全身性皮疹	0	1 (0.4)	0	0
- 脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0
- 皮膚亀裂	0	1 (0.4)	0	0
- 手皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
- 温熱蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	0
- 皮膚嚢腫	1 (1.0)	0	0	0
- アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0
- 異汗性湿疹	1 (1.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.0)	20 (8.7)	0	1 (0.4)
- 背部痛	0	11 (4.8)	0	0
- 関節痛	0	1 (0.4)	0	0
- 筋痙縮	0	1 (0.4)	0	0
- 筋肉痛	0	1 (0.4)	0	0
- 変形性関節症	0	1 (0.4)	0	0
- 弾発指	0	1 (0.4)	0	0
- 椎間板突出	0	1 (0.4)	0	0
- 筋骨格硬直	0	1 (0.4)	0	0
- 狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.4)	0	0
- 四肢不快感	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 脊椎すべり症	0	1 (0.4)	0	0
- 顎関節症候群	1 (1.0)	0	0	0
- 筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
- 不規則月経	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 月経前症候群	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.0)	97 (42.2)	1 (1.0)	89 (38.7)
- 口渇	0	73 (31.7)	0	71 (30.9)
- 倦怠感	1 (1.0)	31 (13.5)	1 (1.0)	30 (13.0)
- 発熱	2 (2.0)	5 (2.2)	0	0
- 疲労	0	4 (1.7)	0	2 (0.9)
- 無力症	0	3 (1.3)	0	2 (0.9)
- 悪寒	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)
- 薬剤離脱症候群	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
- 冷感	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)
- 末梢性浮腫	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
- 胸部不快感	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0
- 胸痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- リバウンド効果	0	1 (0.4)	0	0
- 末梢腫脹	0	1 (0.4)	0	0
臨床検査	5 (5.0)	79 (34.3)	2 (2.0)	64 (27.8)
- 血圧低下	1 (1.0)	55 (23.9)	1 (1.0)	55 (23.9)
- 血中ビリルビン増加	2 (2.0)	5 (2.2)	1 (1.0)	1 (0.4)
- 心拍数減少	0	5 (2.2)	0	5 (2.2)
- 肝機能検査値上昇	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)
- 体重増加	0	4 (1.7)	0	2 (0.9)
- 血圧上昇	0	3 (1.3)	0	2 (0.9)
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	3 (1.3)	0	0
- 心電図QT延長	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)

器官別大分類 - 基本語	有害事象 プラセボ [a] N=100 n (%)	有害事象 本剤 [b] N=230 n (%)	副作用 プラセボ [a] N=100 n (%)	副作用 本剤 [b] N=230 n (%)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.9)	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0
- 血中カリウム増加	0	1 (0.4)	0	0
- 血中尿素増加	0	1 (0.4)	0	0
- 心電図異常	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
- 心拍数増加	0	1 (0.4)	0	0
- 子宮頚部スミア異常	0	1 (0.4)	0	0
- 白血球数減少	0	1 (0.4)	0	0
- 白血球数増加	0	1 (0.4)	0	0
- 好中球百分率減少	0	1 (0.4)	0	0
- ヘリコバクター検査陽性	0	1 (0.4)	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.0)	21 (9.1)	0	0
- 挫傷	0	5 (2.2)	0	0
- 創傷	0	4 (1.7)	0	0
- 靭帯捻挫	0	2 (0.9)	0	0
- 熱傷	0	2 (0.9)	0	0
- 処置による疼痛	0	2 (0.9)	0	0
- アルコール中毒	0	1 (0.4)	0	0
- 節足動物咬傷	0	1 (0.4)	0	0
- 裂傷	0	1 (0.4)	0	0
- 肋骨骨折	0	1 (0.4)	0	0
- 引っかき傷	0	1 (0.4)	0	0
- 歯牙損傷	0	1 (0.4)	0	0
- 擦過傷	0	1 (0.4)	0	0
- 肉離れ	0	1 (0.4)	0	0
- 処置後合併症	0	1 (0.4)	0	0
- 歯牙破折	0	1 (0.4)	0	0
- 回避された薬剤誤投与	0	1 (0.4)	0	0
- 眼挫傷	0	1 (0.4)	0	0
- 閉鎖性眼球損傷	0	1 (0.4)	0	0
- 熱中症	3 (3.0)	0	0	0

[a] プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれるプラセボ群の症例に対して，プラセボ対照試験期間にプラセボ群で発現し，プラセボ対照試験期間に転帰が確定され観察を終了した有害事象の発現頻度を示した．

[b] プラセボ対照試験の安全性解析対象集団に含まれる本剤群の症例 + 同プラセボ群の症例で継続長期試験に移行した症例 + 継続長期試験の安全性解析対象集団に含まれる新規患者に対して，プラセボ対照試験期間に本剤群で発現した有害事象，継続長期試験期間に発現した有害事象，及びプラセボ対照試験のプラセボ群で発現し継続長期試験で継続して観察された有害事象の発現頻度を示した．

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-01j]

2.7.4.7.2 全ての有害事象及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-2 全ての有害事象及び副作用の発現状況 [プラセボ対照試験]

	有害事象		副作用	
器官別大分類	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
- 基本語	N=100	N=101	N=100	N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象/副作用発現例	62 (62.0)	82 (81.2)	19 (19.0)	72 (71.3)
感染症および寄生虫症	31 (31.0)	21 (20.8)	0	0
- 鼻咽頭炎	24 (24.0)	19 (18.8)	0	0
- 胃腸炎	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
- インフルエンザ	5 (5.0)	2 (2.0)	0	0
- 急性副鼻腔炎	0	1 (1.0)	0	0
- 帯状疱疹	0	1 (1.0)	0	0
- 扁桃炎	0	1 (1.0)	0	0
- 結膜炎	1 (1.0)	0	0	0
- 毛包炎	1 (1.0)	0	0	0
- 麦粒腫	1 (1.0)	0	0	0
- 膿痂疹	1 (1.0)	0	0	0
- 咽頭炎	1 (1.0)	0	0	0
- 副鼻腔炎	1 (1.0)	0	0	0
- 皮膚感染	1 (1.0)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0
- 貧血	0	1 (1.0)	0	0
- リンパ球減少症	0	1 (1.0)	0	0
- 鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	0	0	0
免疫系障害	1 (1.0)	0	0	0
- 家塵アレルギー	1 (1.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (2.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
- 食欲減退	0	3 (3.0)	0	2 (2.0)
- 過食	1 (1.0)	0	0	0
- 食欲亢進	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
精神障害	3 (3.0)	12 (11.9)	1 (1.0)	7 (6.9)
- 不眠症	0	5 (5.0)	0	2 (2.0)
- 不安	0	2 (2.0)	0	0
- 早朝覚醒型不眠症	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)
- 攻撃性	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 初期不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 中期不眠症	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
- 自殺企図	0	1 (1.0)	0	0
- 睡眠障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
神経系障害	13 (13.0)	49 (48.5)	9 (9.0)	49 (48.5)
- 傾眠	8 (8.0)	35 (34.7)	7 (7.0)	33 (32.7)
- 体位性めまい	1 (1.0)	15 (14.9)	1 (1.0)	15 (14.9)
- 浮動性めまい	0	8 (7.9)	0	8 (7.9)
- 頭痛	5 (5.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
- 睡眠の質低下	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)
- 味覚異常	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 頭部不快感	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 片頭痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
- 失神	1 (1.0)	0	0	0
- 下肢静止不能症候群	1 (1.0)	0	0	0
眼障害	2 (2.0)	0	0	0
- 眼乾燥	1 (1.0)	0	0	0
- 硝子体浮遊物	1 (1.0)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	有害事象 プラセボ N=100 n (%)	有害事象 本剤 N=101 n (%)	副作用 プラセボ N=100 n (%)	副作用 本剤 N=101 n (%)
- 回転性めまい	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)
- 耳鳴	1 (1.0)	0	0	0
心臓障害	2 (2.0)	15 (14.9)	1 (1.0)	14 (13.9)
- 徐脈	0	8 (7.9)	0	8 (7.9)
- 洞性徐脈	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	4 (4.0)
- 動悸	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)
- 頻脈	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
血管障害	0	9 (8.9)	0	9 (8.9)
- 起立性低血圧	0	5 (5.0)	0	5 (5.0)
- 低血圧	0	4 (4.0)	0	4 (4.0)
- 末梢冷感	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)	3 (3.0)	0	0
- 鼻出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
- 鼻閉	0	1 (1.0)	0	0
- アレルギー性鼻炎	0	1 (1.0)	0	0
- 鼻漏	0	1 (1.0)	0	0
- 咳嗽	1 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	12 (12.0)	27 (26.7)	4 (4.0)	13 (12.9)
- 便秘	1 (1.0)	11 (10.9)	1 (1.0)	9 (8.9)
- 悪心	4 (4.0)	5 (5.0)	3 (3.0)	3 (3.0)
- 下痢	3 (3.0)	4 (4.0)	0	0
- 腹痛	1 (1.0)	3 (3.0)	0	1 (1.0)
- 齲歯	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0
- 腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
- 上腹部痛	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 消化不良	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
- 舌障害	0	1 (1.0)	0	0
- 腸炎	1 (1.0)	0	0	0
- 胃炎	1 (1.0)	0	0	0
- 嘔吐	1 (1.0)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
- 肝機能異常	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (4.0)	1 (1.0)	0	0
- 蕁麻疹	0	1 (1.0)	0	0
- 皮膚嚢腫	1 (1.0)	0	0	0
- アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0
- 皮膚乾燥	1 (1.0)	0	0	0
- 異汗性湿疹	1 (1.0)	0	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (1.0)	0	0	0
- 脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.0)	3 (3.0)	0	0
- 背部痛	0	1 (1.0)	0	0
- 筋肉痛	0	1 (1.0)	0	0
- 椎間板突出	0	1 (1.0)	0	0
- 顎関節症候群	1 (1.0)	0	0	0
- 筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 月経前症候群	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.0)	25 (24.8)	3 (3.0)	22 (21.8)
- 口渇	0	22 (21.8)	0	20 (19.8)
- 冷感	0	2 (2.0)	0	1 (1.0)
- 胸部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0

	有害事象		副作用	
器官別大分類	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
- 基本語	N=100	N=101	N=100	N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 悪寒	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 疲労	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 倦怠感	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
- 発熱	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0
臨床検査	6 (6.0)	27 (26.7)	3 (3.0)	23 (22.8)
- 血圧低下	2 (2.0)	21 (20.8)	2 (2.0)	21 (20.8)
- 心拍数減少	0	3 (3.0)	0	3 (3.0)
- 血中カリウム増加	0	1 (1.0)	0	0
- 血中尿素増加	0	1 (1.0)	0	0
- 心電図 QT 延長	0	1 (1.0)	0	0
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
- 心拍数増加	0	1 (1.0)	0	0
- 体重増加	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- 肝機能検査値上昇	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0
- 血中ビリルビン増加	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.0)	5 (5.0)	0	0
- 靭帯捻挫	0	1 (1.0)	0	0
- 歯牙損傷	0	1 (1.0)	0	0
- 肉離れ	0	1 (1.0)	0	0
- 挫傷	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
- 眼挫傷	0	1 (1.0)	0	0
- 肋骨骨折	1 (1.0)	0	0	0
- 創傷	1 (1.0)	0	0	0
- 熱中症	3 (3.0)	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.2-2, Table 12.2-3]

2.7.4.7.3 全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-3 全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

器官別大分類 - 基本語	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
有害事象発現例	140 (93.3)	40 (97.6)	180 (94.2)
感染症および寄生虫症	62 (41.3)	16 (39.0)	78 (40.8)
- 鼻咽頭炎	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
- インフルエンザ	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
- 胃腸炎	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
- 咽頭炎	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 副鼻腔炎	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 結膜炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- ウイルス性胃腸炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 外耳炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 中耳炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 口腔ヘルペス	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 口角口唇炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蜂巣炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蓄膿	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 毛包炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 歯肉炎	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 膿痂疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 耳下腺炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 足部白癬	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 扁桃炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 尿路感染	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 細菌性胃腸炎	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- ウイルス性腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 急性骨髄性白血病	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 鉄欠乏性貧血	2 (1.3)	0	2 (1.0)
免疫系障害	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
- 季節性アレルギー	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 動物アレルギー	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- アトピー	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 家塵アレルギー	1 (0.7)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	6 (4.0)	0	6 (3.1)
- 食欲減退	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 高尿酸血症	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 脱水	1 (0.7)	0	1 (0.5)
精神障害	20 (13.3)	5 (12.2)	25 (13.1)
- 不眠症	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
- 初期不眠症	5 (3.3)	0	5 (2.6)
- 睡眠障害	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 中期不眠症	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 不安	0	2 (4.9)	2 (1.0)
- 依存	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 抑うつ気分	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 遺尿	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 故意の自傷行為	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 易刺激性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ストレス	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 緊張	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 精神障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
神経系障害	88 (58.7)	28 (68.3)	116 (60.7)
- 傾眠	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 体位性めまい	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
- 浮動性めまい	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
- 頭痛	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
- 感覚鈍麻	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 肋間神経痛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 味覚異常	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 構音障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 意識消失	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 片頭痛	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 末梢性ニューロパチー	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 振戦	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 肘部管症候群	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 下肢静止不能症候群	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 起立不耐性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
眼障害	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
- 眼精疲労	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼出血	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼瞼浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 羞明	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 網膜剥離	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 硝子体浮遊物	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 正常眼圧緑内障	1 (0.7)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	7 (4.7)	0	7 (3.7)
- 耳鳴	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 回転性めまい	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 難聴	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 頭位性回転性めまい	1 (0.7)	0	1 (0.5)
心臓障害	32 (21.3)	8 (19.5)	40 (20.9)
- 徐脈	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 動悸	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 洞性徐脈	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 洞性不整脈	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 上室性頻脈	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 頻脈	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血管障害	12 (8.0)	0	12 (6.3)
- 起立性低血圧	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 出血	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ほてり	1 (0.7)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (8.0)	5 (12.2)	17 (8.9)
- アレルギー性鼻炎	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 上気道の炎症	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 口腔咽頭痛	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 咳嗽	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 鼻出血	2 (1.3)	0	2 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 喘息	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 過換気	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 鼻閉	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 咽喉刺激感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
胃腸障害	51 (34.0)	14 (34.1)	65 (34.0)
- 便秘	15 (10.0)	6 (14.6)	21 (11.0)
- 悪心	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
- 下痢	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
- 口内乾燥	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
- 腹痛	5 (3.3)	0	5 (2.6)
- 腹部不快感	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 齲歯	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 口内炎	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 嘔吐	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 上腹部痛	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 裂肛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 消化不良	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胃炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 過敏性腸症候群	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 食中毒	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 胃潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 痔核	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 口唇乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 直腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 埋伏歯	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 心窩部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 軟便	0	1 (2.4)	1 (0.5)
肝胆道系障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 脂肪肝	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 門脈血栓症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
- 湿疹	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- ざ瘡	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 皮膚乾燥	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 皮脂欠乏性湿疹	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 発疹	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 接触性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 汗疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 全身性皮疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 皮膚亀裂	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 蕁麻疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 手皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 温熱蕁麻疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
- 背部痛	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
- 関節痛	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 筋痙縮	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 変形性関節症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 弾発指	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 椎間板突出	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 筋骨格硬直	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 四肢不快感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 脊椎すべり症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 不規則月経	1 (0.7)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (42.0)	17 (41.5)	80 (41.9)
- 口渇	47 (31.3)	12 (29.3)	59 (30.9)
- 倦怠感	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)
- 発熱	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 無力症	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 疲労	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 薬剤離脱症候群	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 末梢性浮腫	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胸痛	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 悪寒	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- リバウンド効果	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 末梢腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
臨床検査	39 (26.0)	19 (46.3)	58 (30.4)
- 血圧低下	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 血中ビリルビン増加	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
- 肝機能検査値上昇	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 血圧上昇	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 体重増加	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 心電図 QT 延長	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 心拍数減少	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 心電図異常	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 子宮頚部スミア異常	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 白血球数減少	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 白血球数増加	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 好中球百分率減少	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ヘリコバクター検査陽性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	14 (9.3)	3 (7.3)	17 (8.9)
- 挫傷	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 創傷	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 靭帯捻挫	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 熱傷	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 処置による疼痛	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- アルコール中毒	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 節足動物咬傷	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 裂傷	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 肋骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 引っかき傷	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 擦過傷	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 処置後合併症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 歯牙破折	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 回避された薬剤誤投与	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 閉鎖性眼球損傷	0	1 (2.4)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 12.2-2]

2.7.4.7.4 全ての副作用の発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-4 全ての副作用の発現状況 [継続長期試験]

器官別大分類 - 基本語	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
副作用発現例	123 (82.0)	37 (90.2)	160 (83.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 鼻咽頭炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 食欲減退	1 (0.7)	0	1 (0.5)
精神障害	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
- 不眠症	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 睡眠障害	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 中期不眠症	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 初期不眠症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 易刺激性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
神経系障害	82 (54.7)	27 (65.9)	109 (57.1)
- 傾眠	58 (38.7)	19 (46.3)	77 (40.3)
- 体位性めまい	24 (16.0)	10 (24.4)	34 (17.8)
- 浮動性めまい	15 (10.0)	2 (4.9)	17 (8.9)
- 頭痛	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 感覚鈍麻	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 味覚異常	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 振戦	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 起立不耐性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
眼障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 回転性めまい	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 耳鳴	1 (0.7)	0	1 (0.5)
心臓障害	31 (20.7)	8 (19.5)	39 (20.4)
- 徐脈	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 動悸	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 洞性徐脈	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 洞性不整脈	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 上室性頻脈	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 頻脈	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血管障害	11 (7.3)	0	11 (5.8)
- 起立性低血圧	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- ほてり	1 (0.7)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 鼻出血	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 鼻閉	1 (0.7)	0	1 (0.5)
胃腸障害	27 (18.0)	9 (22.0)	36 (18.8)
- 便秘	12 (8.0)	6 (14.6)	18 (9.4)
- 悪心	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
- 口内乾燥	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
- 腹部不快感	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 下痢	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 腹痛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 消化不良	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 軟便	0	1 (2.4)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	継続患者 [a] N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 四肢不快感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 不規則月経	1 (0.7)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (38.7)	16 (39.0)	74 (38.7)
- 口渇	46 (30.7)	12 (29.3)	58 (30.4)
- 倦怠感	23 (15.3)	6 (14.6)	29 (15.2)
- 無力症	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 薬剤離脱症候群	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 末梢性浮腫	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胸痛	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 疲労	0	1 (2.4)	1 (0.5)
臨床検査	31 (20.7)	14 (34.1)	45 (23.6)
- 血圧低下	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 血圧上昇	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 心拍数減少	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 血中ビリルビン増加	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 心電図異常	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 心電図 QT 延長	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 体重増加	0	1 (2.4)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 12.2-3]

2.7.4.7.5 服薬時間帯 (午前/午後) 別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-5 服薬時間帯 (午前/午後) 別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

器官別大分類 - 基本語	服薬時間帯			
	午前		午後	
	プラセボ N=43 n (%)	本剤 N=44 n (%)	プラセボ N=57 n (%)	本剤 N=57 n (%)
有害事象発現例	25 (58.1)	32 (72.7)	37 (64.9)	50 (87.7)
感染症および寄生虫症	12 (27.9)	6 (13.6)	19 (33.3)	15 (26.3)
- 鼻咽頭炎	8 (18.6)	6 (13.6)	16 (28.1)	13 (22.8)
- 胃腸炎	0	0	1 (1.8)	3 (5.3)
- インフルエンザ	4 (9.3)	0	1 (1.8)	2 (3.5)
- 急性副鼻腔炎	0	1 (2.3)	0	0
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (1.8)
- 扁桃炎	0	0	0	1 (1.8)
- 結膜炎	0	0	1 (1.8)	0
- 毛包炎	0	0	1 (1.8)	0
- 麦粒腫	0	0	1 (1.8)	0
- 膿痂疹	1 (2.3)	0	0	0
- 咽頭炎	0	0	1 (1.8)	0
- 副鼻腔炎	0	0	1 (1.8)	0
- 皮膚感染	0	0	1 (1.8)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.3)	1 (1.8)	1 (1.8)
- 貧血	0	1 (2.3)	0	0
- リンパ球減少症	0	0	0	1 (1.8)
- 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.8)	0
免疫系障害	0	0	1 (1.8)	0
- 家塵アレルギー	0	0	1 (1.8)	0
代謝および栄養障害	0	2 (4.5)	2 (3.5)	1 (1.8)
- 食欲減退	0	2 (4.5)	0	1 (1.8)
- 過食	0	0	1 (1.8)	0
- 食欲亢進	0	0	1 (1.8)	0
精神障害	2 (4.7)	4 (9.1)	1 (1.8)	8 (14.0)
- 不眠症	0	2 (4.5)	0	3 (5.3)
- 不安	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 早朝覚醒型不眠症	0	0	0	2 (3.5)
- 攻撃性	0	0	0	1 (1.8)
- 初期不眠症	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
- 中期不眠症	1 (2.3)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
- 自殺企図	0	1 (2.3)	0	0
- 睡眠障害	1 (2.3)	0	0	0
神経系障害	4 (9.3)	21 (47.7)	9 (15.8)	28 (49.1)
- 傾眠	3 (7.0)	17 (38.6)	5 (8.8)	18 (31.6)
- 体位性めまい	0	5 (11.4)	1 (1.8)	10 (17.5)
- 浮動性めまい	0	1 (2.3)	0	7 (12.3)
- 頭痛	3 (7.0)	1 (2.3)	2 (3.5)	2 (3.5)
- 睡眠の質低下	0	0	0	2 (3.5)
- 味覚異常	0	0	0	1 (1.8)
- 頭部不快感	0	1 (2.3)	0	0
- 片頭痛	0	0	1 (1.8)	0
- 失神	0	0	1 (1.8)	0
- 下肢静止不能症候群	0	0	1 (1.8)	0
眼障害	1 (2.3)	0	1 (1.8)	0
- 眼乾燥	1 (2.3)	0	0	0
- 硝子体浮遊物	0	0	1 (1.8)	0

器官別大分類 - 基本語	服薬時間帯 午前 プラセボ N=43 n (%)	午前 本剤 N=44 n (%)	午後 プラセボ N=57 n (%)	午後 本剤 N=57 n (%)
耳および迷路障害	1 (2.3)	0	0	2 (3.5)
- 回転性めまい	0	0	0	2 (3.5)
- 耳鳴	1 (2.3)	0	0	0
心臓障害	1 (2.3)	10 (22.7)	1 (1.8)	5 (8.8)
- 徐脈	0	6 (13.6)	0	2 (3.5)
- 洞性徐脈	0	2 (4.5)	1 (1.8)	2 (3.5)
- 動悸	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 頻脈	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
血管障害	0	3 (6.8)	0	6 (10.5)
- 起立性低血圧	0	3 (6.8)	0	2 (3.5)
- 低血圧	0	0	0	4 (7.0)
- 末梢冷感	0	0	0	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.8)	2 (3.5)
- 鼻出血	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)
- 鼻閉	0	0	0	1 (1.8)
- アレルギー性鼻炎	0	1 (2.3)	0	0
- 鼻漏	0	0	0	1 (1.8)
- 咳嗽	0	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	8 (18.6)	12 (27.3)	4 (7.0)	15 (26.3)
- 便秘	0	3 (6.8)	1 (1.8)	8 (14.0)
- 悪心	3 (7.0)	3 (6.8)	1 (1.8)	2 (3.5)
- 下痢	2 (4.7)	0	1 (1.8)	4 (7.0)
- 腹痛	1 (2.3)	2 (4.5)	0	1 (1.8)
- 齲歯	0	2 (4.5)	1 (1.8)	1 (1.8)
- 腹部不快感	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
- 上腹部痛	0	1 (2.3)	0	0
- 消化不良	0	0	0	1 (1.8)
- 口内炎	0	1 (2.3)	1 (1.8)	0
- 舌障害	0	0	0	1 (1.8)
- 腸炎	1 (2.3)	0	0	0
- 胃炎	1 (2.3)	0	0	0
- 嘔吐	1 (2.3)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.8)	0
- 肝機能異常	0	0	1 (1.8)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	0	3 (5.3)	1 (1.8)
- 蕁麻疹	0	0	0	1 (1.8)
- 皮膚嚢腫	0	0	1 (1.8)	0
- アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.8)	0
- 皮膚乾燥	0	0	1 (1.8)	0
- 異汗性湿疹	1 (2.3)	0	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.8)	0
- 脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.3)	2 (3.5)	2 (3.5)
- 背部痛	0	0	0	1 (1.8)
- 筋肉痛	0	0	0	1 (1.8)
- 椎間板突出	0	1 (2.3)	0	0
- 顎関節症候群	0	0	1 (1.8)	0
- 筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1.8)
- 月経前症候群	0	0	0	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.3)	12 (27.3)	2 (3.5)	13 (22.8)

器官別大分類 - 基本語	服薬時間帯 午前 プラセボ N=43 n (%)	午前 本剤 N=44 n (%)	午後 プラセボ N=57 n (%)	午後 本剤 N=57 n (%)
- 口渇	0	9 (20.5)	0	13 (22.8)
- 冷感	0	0	0	2 (3.5)
- 胸部不快感	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0
- 悪寒	0	0	0	1 (1.8)
- 疲労	0	1 (2.3)	0	0
- 倦怠感	2 (4.7)	1 (2.3)	1 (1.8)	0
- 発熱	1 (2.3)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
臨床検査	1 (2.3)	7 (15.9)	5 (8.8)	20 (35.1)
- 血圧低下	1 (2.3)	5 (11.4)	1 (1.8)	16 (28.1)
- 心拍数減少	0	0	0	3 (5.3)
- 血中カリウム増加	0	1 (2.3)	0	0
- 血中尿素増加	0	0	0	1 (1.8)
- 心電図 QT 延長	0	0	0	1 (1.8)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.3)	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	0	1 (2.3)	1 (1.8)	0
- 心拍数増加	0	0	0	1 (1.8)
- 体重増加	0	0	0	1 (1.8)
- 肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (1.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.8)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.8)	0
- 血中ビリルビン増加	0	0	2 (3.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.7)	1 (2.3)	2 (3.5)	4 (7.0)
- 靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.8)
- 歯牙損傷	0	0	0	1 (1.8)
- 肉離れ	0	0	0	1 (1.8)
- 挫傷	0	1 (2.3)	1 (1.8)	0
- 眼挫傷	0	0	0	1 (1.8)
- 肋骨骨折	0	0	1 (1.8)	0
- 創傷	0	0	1 (1.8)	0
- 熱中症	2 (4.7)	0	1 (1.8)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.6.1j]

2.7.4.7.6 発現時期別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-6 発現時期別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
時期別例数	<1	100	101
	>=1 to <2	100	100
	>=2 to <3	98	95
	>=3 to <4	98	90
	>=4 to <5	98	87
	>=5 to <10	96	84
	>=10	67	64
有害事象発現例	<1	16 (16.0)	31 (30.7)
	>=1 to <2	11 (11.0)	28 (28.0)
	>=2 to <3	12 (12.2)	25 (26.3)
	>=3 to <4	9 (9.2)	32 (35.6)
	>=4 to <5	12 (12.2)	21 (24.1)
	>=5 to <10	29 (30.2)	32 (38.1)
	>=10	2 (3.0)	4 (6.3)
感染症および寄生虫症	<1	2 (2.0)	3 (3.0)
	>=1 to <2	5 (5.0)	3 (3.0)
	>=2 to <3	3 (3.1)	3 (3.2)
	>=3 to <4	3 (3.1)	4 (4.4)
	>=4 to <5	5 (5.1)	0
	>=5 to <10	16 (16.7)	9 (10.7)
	>=10	0	0
- 鼻咽頭炎	<1	2 (2.0)	2 (2.0)
	>=1 to <2	3 (3.0)	2 (2.0)
	>=2 to <3	2 (2.0)	2 (2.1)
	>=3 to <4	2 (2.0)	4 (4.4)
	>=4 to <5	3 (3.1)	0
	>=5 to <10	12 (12.5)	7 (8.3)
	>=10	0	0
- 胃腸炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- インフルエンザ	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	2 (2.1)	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 急性副鼻腔炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 帯状疱疹	<1	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 扁桃炎	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 結膜炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	1 (1.0)	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 毛包炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 麦粒腫	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 咽頭炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 副鼻腔炎	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 皮膚感染	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=10	0	0
血液およびリンパ系障害	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	1 (1.5)	0
- 貧血	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- リンパ球減少症	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 鉄欠乏性貧血	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	1 (1.5)	0
免疫系障害	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 家塵アレルギー	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
代謝および栄養障害	<1	2 (2.0)	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 食欲減退	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 過食	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 食欲亢進	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
精神障害	<1	1 (1.0)	5 (5.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	3 (3.3)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	2 (2.1)	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 不眠症	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	3 (3.3)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 不安	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 早朝覚醒型不眠症	<1	0	2 (2.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 攻撃性	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 初期不眠症	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 中期不眠症	<1	1 (1.0)	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 自殺企図	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
神経系障害	<1	6 (6.0)	18 (17.8)
	>=1 to <2	2 (2.0)	15 (15.0)
	>=2 to <3	3 (3.1)	6 (6.3)
	>=3 to <4	1 (1.0)	12 (13.3)
	>=4 to <5	2 (2.0)	8 (9.2)
	>=5 to <10	2 (2.1)	5 (6.0)
	>=10	0	0
- 傾眠	<1	4 (4.0)	17 (16.8)
	>=1 to <2	1 (1.0)	6 (6.0)
	>=2 to <3	3 (3.1)	4 (4.2)
	>=3 to <4	0	6 (6.7)
	>=4 to <5	0	3 (3.4)
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 体位性めまい	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	6 (6.0)
	>=2 to <3	0	2 (2.1)
	>=3 to <4	0	5 (5.6)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 浮動性めまい	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	2 (2.0)
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 頭痛	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	1 (1.0)	2 (2.2)
	>=4 to <5	2 (2.0)	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 睡眠の質低下	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 味覚異常	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 頭部不快感	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 片頭痛	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 失神	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 下肢静止不能症候群	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
眼障害	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 眼乾燥	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 硝子体浮遊物	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
耳および迷路障害	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 回転性めまい	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 耳鳴	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
心臓障害	<1	0	0
	>=1 to <2	0	2 (2.0)
	>=2 to <3	1 (1.0)	3 (3.2)
	>=3 to <4	0	3 (3.3)
	>=4 to <5	1 (1.0)	3 (3.4)
	>=5 to <10	1 (1.0)	4 (4.8)
	>=10	0	0
- 徐脈	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	2 (2.1)
	>=3 to <4	0	2 (2.2)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 洞性徐脈	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	1 (1.0)	3 (3.6)
	>=10	0	0
- 動悸	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 頻脈	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
血管障害	<1	0	2 (2.0)
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	3 (3.3)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 起立性低血圧	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	2 (2.2)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 低血圧	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 末梢冷感	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	2 (2.0)
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 鼻出血	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 鼻閉	<1	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- アレルギー性鼻炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 鼻漏	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 咳嗽	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
胃腸障害	<1	3 (3.0)	6 (5.9)
	>=1 to <2	3 (3.0)	2 (2.0)
	>=2 to <3	3 (3.1)	5 (5.3)
	>=3 to <4	3 (3.1)	7 (7.8)
	>=4 to <5	1 (1.0)	5 (5.7)
	>=5 to <10	2 (2.1)	6 (7.1)
	>=10	0	0
- 便秘	<1	0	2 (2.0)
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	4 (4.4)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 下痢	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	2 (2.1)
	>=3 to <4	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	1 (1.0)	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 悪心	<1	1 (1.0)	2 (2.0)
	>=1 to <2	1 (1.0)	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=10	0	0
- 腹痛	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 齲歯	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 腹部不快感	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	1 (1.0)	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 上腹部痛	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 消化不良	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 口内炎	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	1 (1.0)	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 舌障害	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 腸炎	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 胃炎	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
肝胆道系障害	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 肝機能異常	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
皮膚および皮下組織障害	<1	0	0
	>=1 to <2	2 (2.0)	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	1 (1.0)	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	2 (2.1)	0
	>=10	0	0
- 蕁麻疹	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 皮膚嚢腫	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- アレルギー性皮膚炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	1 (1.0)	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 皮膚乾燥	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 異汗性湿疹	<1	0	0
	>=1 to <2	1 (1.0)	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 脂漏性皮膚炎	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
筋骨格系および結合組織障害	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	1 (1.0)	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	1 (1.6)
- 背部痛	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 筋肉痛	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	1 (1.6)
- 椎間板突出	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 顎関節症候群	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 筋骨格系胸痛	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
生殖系および乳房障害	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 月経前症候群	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.1)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	<1	3 (3.0)	13 (12.9)
	>=1 to <2	0	4 (4.0)
	>=2 to <3	1 (1.0)	4 (4.2)
	>=3 to <4	0	4 (4.4)
	>=4 to <5	0	4 (4.6)
	>=5 to <10	1 (1.0)	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 口渇	<1	0	11 (10.9)
	>=1 to <2	0	3 (3.0)
	>=2 to <3	0	4 (4.2)
	>=3 to <4	0	3 (3.3)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	2 (2.4)
	>=10	0	0
- 冷感	<1	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.0)
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 胸部不快感	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0
- 悪寒	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 疲労	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 倦怠感	<1	2 (2.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 発熱	<1	1 (1.0)	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
臨床検査	<1	0	0
	>=1 to <2	0	4 (4.0)
	>=2 to <3	0	7 (7.4)
	>=3 to <4	1 (1.0)	4 (4.4)
	>=4 to <5	2 (2.0)	2 (2.3)
	>=5 to <10	2 (2.1)	7 (8.3)
	>=10	1 (1.5)	4 (6.3)
- 血圧低下	<1	0	0
	>=1 to <2	0	4 (4.0)
	>=2 to <3	0	7 (7.4)
	>=3 to <4	1 (1.0)	4 (4.4)
	>=4 to <5	1 (1.0)	2 (2.3)
	>=5 to <10	0	3 (3.6)
	>=10	0	1 (1.6)
- 心拍数減少	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.1)
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 血中カリウム増加	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 血中尿素増加	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 心電図 QT 延長	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	1 (1.6)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	1 (1.5)	0
- 心拍数増加	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	1 (1.6)
- 肝機能検査値上昇	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	1 (1.6)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0

器官別大分類 - 基本語	発現時期 (週)	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	1 (1.0)	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 血中ビリルビン増加	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	2 (2.1)	0
	>=10	0	0
傷害、中毒および処置合併症	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	1 (1.0)	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 靭帯捻挫	<1	0	1 (1.0)
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 歯牙損傷	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	0	1 (1.2)
	>=10	0	0
- 肉離れ	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	0	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.1)
	>=5 to <10	0	0
	>=10	0	0
- 熱中症	<1	0	0
	>=1 to <2	0	0
	>=2 to <3	1 (1.0)	0
	>=3 to <4	0	0
	>=4 to <5	0	0
	>=5 to <10	1 (1.0)	0
	>=10	0	0

同一被験者がひとつの発現時期区分に同一有害事象を 2 回以上発現した場合は，その発現時期区分で 1 回として集計した.
同一被験者が異なる発現時期区分に同一有害事象を発現した場合は，それぞれの発現時期区分で各 1 回として集計した.

「例数」は，それぞれの発現時期区分で治験薬投与を受けていた被験者の数とし，発現時期別の有害事象発現頻度を算出する際の分母に用いた．

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.9.1j]

2.7.4.7.7 発現時期別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-7 発現時期別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
時期別例数	>=0 to <1	88	62	150	41	191
	>=1 to <2	87	62	149	41	190
	>=2 to <3	83	61	144	40	184
	>=3 to <4	80	61	141	39	180
	>=4 to <5	72	59	131	39	170
	>=5 to <11	72	58	130	38	168
	>=11 to <19	62	53	115	34	149
	>=19 to <27	55	51	106	33	139
	>=27 to <35	52	48	100	32	132
	>=35 to <43	49	48	97	32	129
	>=43	49	46	95	30	125
有害事象発現例	>=0 to <1	27 (30.7)	7 (11.3)	34 (22.7)	11 (26.8)	45 (23.6)
	>=1 to <2	32 (36.8)	13 (21.0)	45 (30.2)	9 (22.0)	54 (28.4)
	>=2 to <3	31 (37.3)	16 (26.2)	47 (32.6)	17 (42.5)	64 (34.8)
	>=3 to <4	24 (30.0)	11 (18.0)	35 (24.8)	9 (23.1)	44 (24.4)
	>=4 to <5	14 (19.4)	17 (28.8)	31 (23.7)	8 (20.5)	39 (22.9)
	>=5 to <11	31 (43.1)	23 (39.7)	54 (41.5)	16 (42.1)	70 (41.7)
	>=11 to <19	21 (33.9)	16 (30.2)	37 (32.2)	13 (38.2)	50 (33.6)
	>=19 to <27	13 (23.6)	16 (31.4)	29 (27.4)	17 (51.5)	46 (33.1)
	>=27 to <35	16 (30.8)	15 (31.3)	31 (31.0)	9 (28.1)	40 (30.3)
	>=35 to <43	11 (22.4)	10 (20.8)	21 (21.6)	10 (31.3)	31 (24.0)
	>=43	16 (32.7)	12 (26.1)	28 (29.5)	5 (16.7)	33 (26.4)
感染症および寄生虫症	>=0 to <1	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	>=1 to <2	6 (6.9)	2 (3.2)	8 (5.4)	1 (2.4)	9 (4.7)
	>=2 to <3	1 (1.2)	2 (3.3)	3 (2.1)	3 (7.5)	6 (3.3)
	>=3 to <4	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (1.4)	1 (2.6)	3 (1.7)
	>=4 to <5	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=5 to <11	5 (6.9)	10 (17.2)	15 (11.5)	5 (13.2)	20 (11.9)
	>=11 to <19	6 (9.7)	6 (11.3)	12 (10.4)	7 (20.6)	19 (12.8)
	>=19 to <27	2 (3.6)	9 (17.6)	11 (10.4)	2 (6.1)	13 (9.4)
	>=27 to <35	6 (11.5)	6 (12.5)	12 (12.0)	0	12 (9.1)
	>=35 to <43	5 (10.2)	5 (10.4)	10 (10.3)	1 (3.1)	11 (8.5)
	>=43	6 (12.2)	7 (15.2)	13 (13.7)	1 (3.3)	14 (11.2)
- 鼻咽頭炎	>=0 to <1	0	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.1)
	>=2 to <3	0	2 (3.3)	2 (1.4)	3 (7.5)	5 (2.7)
	>=3 to <4	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.6)	2 (1.1)
	>=4 to <5	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=5 to <11	3 (4.2)	8 (13.8)	11 (8.5)	5 (13.2)	16 (9.5)
	>=11 to <19	4 (6.5)	4 (7.5)	8 (7.0)	4 (11.8)	12 (8.1)
	>=19 to <27	2 (3.6)	6 (11.8)	8 (7.5)	2 (6.1)	10 (7.2)
	>=27 to <35	4 (7.7)	4 (8.3)	8 (8.0)	0	8 (6.1)
	>=35 to <43	3 (6.1)	4 (8.3)	7 (7.2)	1 (3.1)	8 (6.2)
	>=43	4 (8.2)	7 (15.2)	11 (11.6)	1 (3.3)	12 (9.6)
- インフルエンザ	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	2 (3.8)	1 (2.1)	3 (3.0)	0	3 (2.3)
	>=35 to <43	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 胃腸炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (2.9)	2 (1.3)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 咽頭炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 結膜炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	2 (3.9)	2 (1.9)	0	2 (1.4)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- ウイルス性胃腸炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 外耳炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 急性副鼻腔炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 口角口唇炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 気管支炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 蜂巣炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 蓄膿	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 毛包炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 歯肉炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 中耳炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 耳下腺炎	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 副鼻腔炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 足部白癬	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 扁桃炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 尿路感染	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 細菌性胃腸炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- ウイルス性腸炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 口腔ヘルペス	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 皮膚乳頭腫	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 鉄欠乏性貧血	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
免疫系障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	2 (2.8)	1 (1.7)	3 (2.3)	0	3 (1.8)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 季節性アレルギー	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 動物アレルギー	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- アトピー	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 食欲減退	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 高尿酸血症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 脱水	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
精神障害	>=0 to <1	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.1)
	>=2 to <3	2 (2.4)	0	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	3 (4.2)	1 (1.7)	4 (3.1)	1 (2.6)	5 (3.0)
	>=11 to <19	2 (3.2)	1 (1.9)	3 (2.6)	1 (2.9)	4 (2.7)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	2 (4.2)	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.8)
- 不眠症	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (2.6)	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	2 (4.2)	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 初期不眠症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	2 (2.8)	0	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 中期不眠症	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 睡眠障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	1 (1.9)	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 不安	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 依存	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 抑うつ気分	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.8)
- 遺尿	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 故意の自傷行為	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 易刺激性	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- ストレス	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 緊張	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 精神障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
神経系障害	>=0 to <1	13 (14.8)	4 (6.5)	17 (11.3)	5 (12.2)	22 (11.5)
	>=1 to <2	12 (13.8)	6 (9.7)	18 (12.1)	2 (4.9)	20 (10.5)
	>=2 to <3	18 (21.7)	8 (13.1)	26 (18.1)	8 (20.0)	34 (18.5)
	>=3 to <4	10 (12.5)	3 (4.9)	13 (9.2)	4 (10.3)	17 (9.4)
	>=4 to <5	5 (6.9)	8 (13.6)	13 (9.9)	2 (5.1)	15 (8.8)
	>=5 to <11	6 (8.3)	3 (5.2)	9 (6.9)	4 (10.5)	13 (7.7)
	>=11 to <19	5 (8.1)	3 (5.7)	8 (7.0)	2 (5.9)	10 (6.7)
	>=19 to <27	1 (1.8)	2 (3.9)	3 (2.8)	2 (6.1)	5 (3.6)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	4 (12.5)	5 (3.8)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=35 to <43	0	2 (4.2)	2 (2.1)	2 (6.3)	4 (3.1)
	>=43	3 (6.1)	1 (2.2)	4 (4.2)	0	4 (3.2)
- 傾眠	>=0 to <1	10 (11.4)	3 (4.8)	13 (8.7)	5 (12.2)	18 (9.4)
	>=1 to <2	5 (5.7)	4 (6.5)	9 (6.0)	2 (4.9)	11 (5.8)
	>=2 to <3	8 (9.6)	5 (8.2)	13 (9.0)	5 (12.5)	18 (9.8)
	>=3 to <4	5 (6.3)	2 (3.3)	7 (5.0)	2 (5.1)	9 (5.0)
	>=4 to <5	2 (2.8)	4 (6.8)	6 (4.6)	2 (5.1)	8 (4.7)
	>=5 to <11	3 (4.2)	2 (3.4)	5 (3.8)	0	5 (3.0)
	>=11 to <19	3 (4.8)	0	3 (2.6)	1 (2.9)	4 (2.7)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	2 (6.1)	3 (2.2)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 体位性めまい	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	3 (7.3)	4 (2.1)
	>=1 to <2	3 (3.4)	2 (3.2)	5 (3.4)	1 (2.4)	6 (3.2)
	>=2 to <3	5 (6.0)	2 (3.3)	7 (4.9)	1 (2.5)	8 (4.3)
	>=3 to <4	4 (5.0)	1 (1.6)	5 (3.5)	2 (5.1)	7 (3.9)
	>=4 to <5	1 (1.4)	2 (3.4)	3 (2.3)	0	3 (1.8)
	>=5 to <11	2 (2.8)	0	2 (1.5)	3 (7.9)	5 (3.0)
	>=11 to <19	3 (4.8)	1 (1.9)	4 (3.5)	1 (2.9)	5 (3.4)
	>=19 to <27	0	2 (3.9)	2 (1.9)	0	2 (1.4)
	>=27 to <35	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 浮動性めまい	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	4 (4.6)	1 (1.6)	5 (3.4)	0	5 (2.6)
	>=2 to <3	3 (3.6)	0	3 (2.1)	2 (5.0)	5 (2.7)
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	2 (2.8)	2 (3.4)	4 (3.1)	0	4 (2.4)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	2 (4.1)	0	2 (2.1)	0	2 (1.6)
- 頭痛	>=0 to <1	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	3 (3.6)	1 (1.6)	4 (2.8)	0	4 (2.2)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	2 (6.3)	2 (1.5)
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 感覚鈍麻	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 肋間神経痛	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=2 to <3	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 構音障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 意識消失	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 片頭痛	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 末梢性ニューロパチー	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 肘部管症候群	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 起立不耐性	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
眼障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	1 (3.0)	2 (1.4)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 眼精疲労	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- アレルギー性結膜炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 眼乾燥	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 眼出血	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 眼瞼浮腫	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 網膜剥離	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 正常眼圧緑内障	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 回転性めまい	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 耳鳴	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 難聴	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 頭位性回転性めまい	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
心臓障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	4 (6.6)	5 (3.5)	2 (5.0)	7 (3.8)
	>=3 to <4	3 (3.8)	1 (1.6)	4 (2.8)	1 (2.6)	5 (2.8)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	7 (9.7)	3 (5.2)	10 (7.7)	1 (2.6)	11 (6.5)
	>=11 to <19	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	3 (5.5)	3 (5.9)	6 (5.7)	1 (3.0)	7 (5.0)
	>=27 to <35	3 (5.8)	1 (2.1)	4 (4.0)	2 (6.3)	6 (4.5)
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	4 (8.2)	0	4 (4.2)	1 (3.3)	5 (4.0)
- 徐脈	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	4 (6.6)	5 (3.5)	2 (5.0)	7 (3.8)
	>=3 to <4	2 (2.5)	0	2 (1.4)	1 (2.6)	3 (1.7)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	5 (6.9)	3 (5.2)	8 (6.2)	1 (2.6)	9 (5.4)
	>=11 to <19	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	3 (5.5)	3 (5.9)	6 (5.7)	1 (3.0)	7 (5.0)
	>=27 to <35	3 (5.8)	1 (2.1)	4 (4.0)	2 (6.3)	6 (4.5)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	4 (8.2)	0	4 (4.2)	1 (3.3)	5 (4.0)
- 洞性徐脈	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 動悸	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 洞性不整脈	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 上室性頻脈	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 頻脈	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
血管障害	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=2 to <3	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	2 (2.8)	1 (1.7)	3 (2.3)	0	3 (1.8)
	>=5 to <11	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 起立性低血圧	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 低血圧	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 出血	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- ほてり	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	>=0 to <1	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.6)	2 (1.2)
	>=5 to <11	2 (2.8)	1 (1.7)	3 (2.3)	0	3 (1.8)
	>=11 to <19	1 (1.6)	2 (3.8)	3 (2.6)	0	3 (2.0)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	1 (3.0)	2 (1.4)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	1 (3.1)	2 (1.6)
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- アレルギー性鼻炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 上気道の炎症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 口腔咽頭痛	>=0 to <1	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 咳嗽	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 鼻出血	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 喘息	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 過換気	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 鼻閉	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 咽喉刺激感	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
胃腸障害	>=0 to <1	6 (6.8)	1 (1.6)	7 (4.7)	1 (2.4)	8 (4.2)
	>=1 to <2	6 (6.9)	1 (1.6)	7 (4.7)	4 (9.8)	11 (5.8)
	>=2 to <3	9 (10.8)	2 (3.3)	11 (7.6)	1 (2.5)	12 (6.5)
	>=3 to <4	2 (2.5)	0	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=4 to <5	3 (4.2)	1 (1.7)	4 (3.1)	1 (2.6)	5 (2.9)
	>=5 to <11	3 (4.2)	4 (6.9)	7 (5.4)	3 (7.9)	10 (6.0)
	>=11 to <19	2 (3.2)	3 (5.7)	5 (4.3)	3 (8.8)	8 (5.4)
	>=19 to <27	2 (3.6)	2 (3.9)	4 (3.8)	3 (9.1)	7 (5.0)
	>=27 to <35	3 (5.8)	4 (8.3)	7 (7.0)	0	7 (5.3)
	>=35 to <43	2 (4.1)	2 (4.2)	4 (4.1)	1 (3.1)	5 (3.9)
	>=43	1 (2.0)	2 (4.3)	3 (3.2)	0	3 (2.4)
- 便秘	>=0 to <1	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	>=1 to <2	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	>=2 to <3	4 (4.8)	0	4 (2.8)	1 (2.5)	5 (2.7)
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=4 to <5	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.6)	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	1 (3.0)	2 (1.4)
	>=27 to <35	0	2 (4.2)	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 悪心	>=0 to <1	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (2.9)	2 (1.3)
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
- 下痢	>=0 to <1	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 口内乾燥	>=0 to <1	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 腹痛	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 腹部不快感	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.6)	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 口内炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	2 (3.8)	0	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 上腹部痛	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	1 (1.6)	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 嘔吐	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 裂肛	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 齲歯	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 過敏性腸症候群	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 消化不良	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 腸炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 食中毒	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 胃潰瘍	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 胃炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 胃食道逆流性疾患	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 痔核	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 口唇乾燥	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 直腸炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 埋伏歯	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 心窩部不快感	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 軟便	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 門脈血栓症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.1)
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (2.5)	2 (1.1)
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	2 (3.2)	1 (1.9)	3 (2.6)	0	3 (2.0)
	>=19 to <27	0	2 (3.9)	2 (1.9)	2 (6.1)	4 (2.9)
	>=27 to <35	1 (1.9)	1 (2.1)	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	1 (2.0)	2 (4.3)	3 (3.2)	0	3 (2.4)
- 湿疹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	1 (1.6)	1 (1.9)	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- ざ瘡	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
- 接触性皮膚炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 皮膚乾燥	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 紅斑	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 汗疹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 発疹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	1 (2.5)	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 全身性皮疹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 脂漏性皮膚炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 皮膚亀裂	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 蕁麻疹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 手皮膚炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 温熱蕁麻疹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	3 (5.1)	3 (2.3)	0	3 (1.8)
	>=5 to <11	3 (4.2)	1 (1.7)	4 (3.1)	0	4 (2.4)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	1 (1.8)	1 (2.0)	2 (1.9)	1 (3.0)	3 (2.2)
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (3.1)	2 (1.6)
	>=43	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
- 背部痛	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	2 (2.8)	1 (1.7)	3 (2.3)	0	3 (1.8)
	>=11 to <19	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
- 関節痛	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 変形性関節症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 弾発指	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 筋骨格硬直	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 狭窄性腱鞘炎	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 四肢不快感	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=43	0	0	0	0	0
- 脊椎すべり症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 不規則月経	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	>=0 to <1	17 (19.3)	1 (1.6)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
	>=1 to <2	7 (8.0)	1 (1.6)	8 (5.4)	3 (7.3)	11 (5.8)
	>=2 to <3	9 (10.8)	2 (3.3)	11 (7.6)	5 (12.5)	16 (8.7)
	>=3 to <4	6 (7.5)	3 (4.9)	9 (6.4)	0	9 (5.0)
	>=4 to <5	2 (2.8)	4 (6.8)	6 (4.6)	3 (7.7)	9 (5.3)
	>=5 to <11	5 (6.9)	3 (5.2)	8 (6.2)	1 (2.6)	9 (5.4)
	>=11 to <19	5 (8.1)	1 (1.9)	6 (5.2)	1 (2.9)	7 (4.7)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	2 (6.1)	3 (2.2)
	>=27 to <35	2 (3.8)	1 (2.1)	3 (3.0)	2 (6.3)	5 (3.8)
	>=35 to <43	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (2.1)	1 (3.1)	3 (2.3)
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (3.3)	2 (1.6)
- 口渇	>=0 to <1	15 (17.0)	1 (1.6)	16 (10.7)	2 (4.9)	18 (9.4)
	>=1 to <2	4 (4.6)	1 (1.6)	5 (3.4)	1 (2.4)	6 (3.2)
	>=2 to <3	8 (9.6)	2 (3.3)	10 (6.9)	5 (12.5)	15 (8.2)
	>=3 to <4	4 (5.0)	2 (3.3)	6 (4.3)	0	6 (3.3)
	>=4 to <5	2 (2.8)	2 (3.4)	4 (3.1)	3 (7.7)	7 (4.1)
	>=5 to <11	0	2 (3.4)	2 (1.5)	1 (2.6)	3 (1.8)
	>=11 to <19	2 (3.2)	0	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	1 (3.1)	2 (1.6)
	>=43	0	0	0	0	0
- 倦怠感	>=0 to <1	3 (3.4)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	>=1 to <2	3 (3.4)	0	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=2 to <3	2 (2.4)	0	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=3 to <4	3 (3.8)	1 (1.6)	4 (2.8)	0	4 (2.2)
	>=4 to <5	0	2 (3.4)	2 (1.5)	2 (5.1)	4 (2.4)
	>=5 to <11	2 (2.8)	2 (3.4)	4 (3.1)	0	4 (2.4)
	>=11 to <19	3 (4.8)	1 (1.9)	4 (3.5)	1 (2.9)	5 (3.4)
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.8)
- 発熱	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	2 (2.8)	0	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 疲労	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 無力症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 末梢性浮腫	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 胸痛	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- リバウンド効果	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 末梢腫脹	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
臨床検査	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	>=1 to <2	4 (4.6)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.2)
	>=2 to <3	2 (2.4)	1 (1.6)	3 (2.1)	0	3 (1.6)
	>=3 to <4	7 (8.8)	2 (3.3)	9 (6.4)	3 (7.7)	12 (6.7)
	>=4 to <5	3 (4.2)	2 (3.4)	5 (3.8)	2 (5.1)	7 (4.1)
	>=5 to <11	4 (5.6)	1 (1.7)	5 (3.8)	4 (10.5)	9 (5.4)
	>=11 to <19	1 (1.6)	2 (3.8)	3 (2.6)	0	3 (2.0)
	>=19 to <27	1 (1.8)	2 (3.9)	3 (2.8)	3 (9.1)	6 (4.3)
	>=27 to <35	2 (3.8)	1 (2.1)	3 (3.0)	2 (6.3)	5 (3.8)
	>=35 to <43	1 (2.0)	2 (4.2)	3 (3.1)	3 (9.4)	6 (4.7)
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 血圧低下	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	>=1 to <2	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	>=2 to <3	2 (2.4)	1 (1.6)	3 (2.1)	0	3 (1.6)
	>=3 to <4	4 (5.0)	2 (3.3)	6 (4.3)	3 (7.7)	9 (5.0)
	>=4 to <5	3 (4.2)	2 (3.4)	5 (3.8)	1 (2.6)	6 (3.5)
	>=5 to <11	4 (5.6)	1 (1.7)	5 (3.8)	2 (5.3)	7 (4.2)
	>=11 to <19	0	2 (3.8)	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	3 (9.4)	3 (2.3)
	>=43	0	0	0	0	0
- 血中ビリルビン増加	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	2 (2.5)	0	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 体重増加	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)
- 血圧上昇	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 心拍数減少	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.1)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 肝機能検査値上昇	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 心電図異常	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 心電図QT延長	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 子宮頚部スミア異常	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 白血球数減少	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 白血球数増加	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 好中球百分率減少	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- ヘリコバクター検査陽性	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.1)
	>=2 to <3	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.5)	1 (2.6)	3 (1.8)
	>=11 to <19	0	2 (3.8)	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	1 (1.8)	1 (2.0)	2 (1.9)	2 (6.1)	4 (2.9)
	>=27 to <35	0	2 (4.2)	2 (2.0)	0	2 (1.5)
	>=35 to <43	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (3.3)	2 (1.6)
- 挫傷	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 創傷	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	1 (1.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 熱傷	>=0 to <1	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	1 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 処置による疼痛	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	1 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (3.3)	2 (1.6)
- アルコール中毒	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=43	0	0	0	0	0
- 裂傷	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 靭帯捻挫	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 引っかき傷	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=3 to <4	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 擦過傷	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	1 (2.6)	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 処置後合併症	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 歯牙破折	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 回避された薬剤誤投与	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0
- 閉鎖性眼球損傷	>=0 to <1	0	0	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0	1 (3.0)	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0	0	0

基本語	発現時期 (週)	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	>=35 to <43	0	0	0	0	0
	>=43	0	0	0	0	0

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者

同一被験者がひとつの発現時期区分に同一有害事象を 2 回以上発現した場合は，その発現時期区分で 1 回として集計した.

同一被験者が異なる発現時期区分に同一有害事象を発現した場合は，それぞれの発現時期区分で各 1 回として集計した.

「例数」は，それぞれの発現時期区分で治験薬投与を受けていた被験者の数とし，発現時期別の有害事象発現頻度を算出する際の分母に用いた.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 14.3.1.6.1j]

2.7.4.7.8 体重換算用量区分別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-8 体重換算用量区分別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

用量調節期

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=100 n (%)	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=91 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=100 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=47 n (%)	>0.12 N=1 n (%)
有害事象発現例	47 (47.0)	32 (35.2)	58 (58.0)	26 (55.3)	1 (100.0)
感染症および寄生虫症	16 (16.0)	4 (4.4)	9 (9.0)	1 (2.1)	0
- 鼻咽頭炎	12 (12.0)	2 (2.2)	8 (8.0)	0	0
- インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (2.1)	0
- 胃腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0
- 扁桃炎	0	1 (1.1)	0	0	0
- 結膜炎	1 (1.0)	0	0	0	0
- 毛包炎	1 (1.0)	0	0	0	0
- 麦粒腫	1 (1.0)	0	0	0	0
- 副鼻腔炎	1 (1.0)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.0)	1 (2.1)	0
- 貧血	0	0	1 (1.0)	0	0
- リンパ球減少症	0	0	0	1 (2.1)	0
代謝および栄養障害	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
- 食欲減退	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
- 過食	1 (1.0)	0	0	0	0
- 食欲亢進	1 (1.0)	0	0	0	0
精神障害	1 (1.0)	3 (3.3)	6 (6.0)	1 (2.1)	0
- 不眠症	0	1 (1.1)	4 (4.0)	0	0
- 早朝覚醒型不眠症	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
- 攻撃性	0	0	0	1 (2.1)	0
- 不安	0	0	1 (1.0)	0	0
- 中期不眠症	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0
- 自殺企図	0	0	1 (1.0)	0	0
神経系障害	12 (12.0)	18 (19.8)	23 (23.0)	12 (25.5)	0
- 傾眠	8 (8.0)	15 (16.5)	15 (15.0)	6 (12.8)	0
- 体位性めまい	1 (1.0)	1 (1.1)	9 (9.0)	5 (10.6)	0
- 浮動性めまい	0	2 (2.2)	2 (2.0)	3 (6.4)	0
- 頭痛	5 (5.0)	0	2 (2.0)	1 (2.1)	0
- 味覚異常	0	1 (1.1)	0	0	0
- 頭部不快感	0	0	1 (1.0)	0	0
- 睡眠の質低下	0	0	1 (1.0)	0	0
- 片頭痛	1 (1.0)	0	0	0	0
- 失神	1 (1.0)	0	0	0	0
眼障害	1 (1.0)	0	0	0	0
- 硝子体浮遊物	1 (1.0)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
- 回転性めまい	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
心臓障害	1 (1.0)	1 (1.1)	7 (7.0)	7 (14.9)	0
- 徐脈	0	1 (1.1)	3 (3.0)	4 (8.5)	0
- 洞性徐脈	0	0	2 (2.0)	2 (4.3)	0
- 動悸	0	0	2 (2.0)	0	0
- 頻脈	1 (1.0)	0	0	1 (2.1)	0
血管障害	0	2 (2.2)	4 (4.0)	2 (4.3)	1 (100.0)
- 起立性低血圧	0	1 (1.1)	3 (3.0)	1 (2.1)	0
- 低血圧	0	0	2 (2.0)	1 (2.1)	1 (100.0)
- 末梢冷感	0	1 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.0)	0	0

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=100 n (%)	本剤　体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=91 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=100 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=47 n (%)	>0.12 N=1 n (%)
- 鼻出血	0	0	1 (1.0)	0	0
- アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.0)	0	0
- 鼻漏	0	1 (1.1)	0	0	0
- 咳嗽	1 (1.0)	0	0	0	0
胃腸障害	11 (11.0)	6 (6.6)	14 (14.0)	5 (10.6)	0
- 便秘	1 (1.0)	1 (1.1)	6 (6.0)	2 (4.3)	0
- 悪心	4 (4.0)	3 (3.3)	1 (1.0)	0	0
- 腹痛	0	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (2.1)	0
- 下痢	2 (2.0)	0	3 (3.0)	0	0
- 齲歯	1 (1.0)	0	0	2 (4.3)	0
- 上腹部痛	0	0	1 (1.0)	0	0
- 消化不良	0	1 (1.1)	0	0	0
- 口内炎	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
- 舌障害	0	0	1 (1.0)	0	0
- 腹部不快感	1 (1.0)	0	0	0	0
- 腸炎	1 (1.0)	0	0	0	0
- 胃炎	1 (1.0)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	0	0	0	0
- 肝機能異常	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.0)	1 (1.1)	0	0	0
- 蕁麻疹	0	1 (1.1)	0	0	0
- 皮膚嚢腫	1 (1.0)	0	0	0	0
- アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0	0
- 異汗性湿疹	1 (1.0)	0	0	0	0
- 脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (2.1)	0
- 背部痛	0	0	0	1 (2.1)	0
- 椎間板突出	0	0	1 (1.0)	0	0
- 顎関節症候群	1 (1.0)	0	0	0	0
- 筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.0)	0	0
- 月経前症候群	0	0	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.0)	11 (12.1)	13 (13.0)	5 (10.6)	0
- 口渇	0	9 (9.9)	11 (11.0)	2 (4.3)	0
- 冷感	0	0	1 (1.0)	1 (2.1)	0
- 胸部不快感	0	1 (1.1)	0	0	0
- 悪寒	0	0	0	1 (2.1)	0
- 疲労	0	1 (1.1)	0	0	0
- 倦怠感	2 (2.0)	0	0	1 (2.1)	0
- 発熱	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0	0
臨床検査	5 (5.0)	2 (2.2)	13 (13.0)	7 (14.9)	0
- 血圧低下	2 (2.0)	2 (2.2)	10 (10.0)	7 (14.9)	0
- 心拍数減少	0	0	2 (2.0)	1 (2.1)	0
- 血中カリウム増加	0	0	1 (1.0)	0	0
- 血中尿素増加	0	0	1 (1.0)	0	0
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.0)	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=100 n (%)	本剤　体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=91 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=100 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=47 n (%)	>0.12 N=1 n (%)
- 血中ビリルビン増加	2 (2.0)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0
- 靭帯捻挫	0	1 (1.1)	0	0	0
- 肉離れ	0	0	1 (1.0)	0	0
- 熱中症	1 (1.0)	0	0	0	0

各体重換算用量区分に当てはまる用量を一度でも投与された場合は, その体重換算用量区分の分母 (N) に含めた.
体重換算用量 (mg/kg) = 有害事象発現時の用量 / ベースラインの体重.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 14.3.1.5.1j]

用量固定期

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=95 n (%)	本剤　体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=0 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=50 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=33 n (%)	>0.12 N=0 n (%)
有害事象発現例	27 (28.4)	0	13 (26.0)	8 (24.2)	0
感染症および寄生虫症	16 (16.8)	0	6 (12.0)	2 (6.1)	0
- 鼻咽頭炎	12 (12.6)	0	5 (10.0)	2 (6.1)	0
- 急性副鼻腔炎	0	0	1 (2.0)	0	0
- 胃腸炎	0	0	1 (2.0)	0	0
- 帯状疱疹	0	0	1 (2.0)	0	0
- インフルエンザ	2 (2.1)	0	0	0	0
- 咽頭炎	1 (1.1)	0	0	0	0
- 皮膚感染	1 (1.1)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	0	0	0	0
- 鉄欠乏性貧血	1 (1.1)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.1)	0	0	0	0
- 家塵アレルギー	1 (1.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.0)	0	0
- 食欲減退	0	0	1 (2.0)	0	0
精神障害	2 (2.1)	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
- 不安	0	0	0	1 (3.0)	0
- 初期不眠症	1 (1.1)	0	1 (2.0)	0	0
- 中期不眠症	1 (1.1)	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.1)	0	3 (6.0)	2 (6.1)	0
- 浮動性めまい	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
- 傾眠	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
- 体位性めまい	0	0	1 (2.0)	0	0
- 睡眠の質低下	0	0	1 (2.0)	0	0
- 下肢静止不能症候群	1 (1.1)	0	0	0	0
眼障害	1 (1.1)	0	0	0	0
- 眼乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	0	0	0
- 耳鳴	1 (1.1)	0	0	0	0
心臓障害	1 (1.1)	0	0	0	0
- 洞性徐脈	1 (1.1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3.0)	0
- 鼻閉	0	0	0	1 (3.0)	0
胃腸障害	2 (2.1)	0	3 (6.0)	2 (6.1)	0
- 便秘	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
- 下痢	1 (1.1)	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
- 腹部不快感	0	0	1 (2.0)	0	0
- 齲歯	0	0	1 (2.0)	0	0

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=95 n (%)	本剤　体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=0 n (%)	>0.04 to <=0.08 N=50 n (%)	>0.08 to <=0.12 N=33 n (%)	>0.12 N=0 n (%)
- 腹痛	1 (1.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.1)	0	0	0	0
- 皮膚乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.0)	0	0
- 筋肉痛	0	0	1 (2.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	0	0	2 (6.1)	0
- 口渇	0	0	0	2 (6.1)	0
- 胸部不快感	1 (1.1)	0	0	0	0
臨床検査	1 (1.1)	0	2 (4.0)	3 (9.1)	0
- 血圧低下	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)	0
- 心電図 QT 延長	0	0	0	1 (3.0)	0
- 心拍数増加	0	0	0	1 (3.0)	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	1 (2.0)	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (1.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0	1 (2.0)	0	0
- 歯牙損傷	0	0	1 (2.0)	0	0
- 熱中症	1 (1.1)	0	0	0	0

各体重換算用量区分に当てはまる用量を一度でも投与された場合は, その体重換算用量区分の分母 (N) に含めた.
体重換算用量 (mg/kg) = 有害事象発現時の用量 / ベースラインの体重.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 14.3.1.5.2j]

2.7.4.7.9 体重換算用量区分別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-9 体重換算用量区分別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

器官別大分類 - 基本語	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=174 n (%)	 >0.04 to <=0.08 N=186 n (%)	 >0.08 to <=0.12 N=91 n (%)	 >0.12 N=5 n (%)	全体 N=191 n (%)
有害事象発現例	51 (29.3)	148 (79.6)	68 (74.7)	3 (60.0)	177 (92.7)
感染症および寄生虫症	9 (5.2)	51 (27.4)	21 (23.1)	2 (40.0)	74 (38.7)
- 鼻咽頭炎	5 (2.9)	35 (18.8)	16 (17.6)	1 (20.0)	52 (27.2)
- インフルエンザ	0	7 (3.8)	2 (2.2)	1 (20.0)	10 (5.2)
- 胃腸炎	1 (0.6)	3 (1.6)	1 (1.1)	0	5 (2.6)
- 咽頭炎	0	2 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (1.6)
- 結膜炎	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.0)
- ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 外耳炎	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 急性副鼻腔炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 口角口唇炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 気管支炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 蜂巣炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 蓄膿	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 毛包炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 歯肉炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 中耳炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 耳下腺炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
- 副鼻腔炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 足部白癬	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 扁桃炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 尿路感染	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 細菌性胃腸炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- ウイルス性腸炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
- 口腔ヘルペス	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 皮膚乳頭腫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 鉄欠乏性貧血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	5 (2.7)	0	0	5 (2.6)
- 季節性アレルギー	0	3 (1.6)	0	0	3 (1.6)
- 動物アレルギー	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- アトピー	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	4 (2.2)	2 (2.2)	0	6 (3.1)
- 食欲減退	0	2 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (1.6)
- 高尿酸血症	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 脱水	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
精神障害	2 (1.1)	14 (7.5)	4 (4.4)	0	19 (9.9)
- 不眠症	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (2.2)	0	6 (3.1)
- 初期不眠症	0	2 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (1.6)
- 中期不眠症	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	3 (1.6)
- 睡眠障害	0	3 (1.6)	0	0	3 (1.6)
- 不安	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 依存	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 抑うつ気分	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 遺尿	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 故意の自傷行為	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 易刺激性	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- ストレス	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=174 n (%)	 >0.04 to <=0.08 N=186 n (%)	 >0.08 to <=0.12 N=91 n (%)	 >0.12 N=5 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 緊張	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 精神障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
神経系障害	18 (10.3)	82 (44.1)	29 (31.9)	0	110 (57.6)
- 傾眠	15 (8.6)	50 (26.9)	11 (12.1)	0	72 (37.7)
- 体位性めまい	2 (1.1)	23 (12.4)	12 (13.2)	0	36 (18.8)
- 浮動性めまい	1 (0.6)	12 (6.5)	5 (5.5)	0	18 (9.4)
- 頭痛	2 (1.1)	7 (3.8)	2 (2.2)	0	12 (6.3)
- 感覚鈍麻	0	3 (1.6)	0	0	3 (1.6)
- 肋間神経痛	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 構音障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 意識消失	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 片頭痛	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 末梢性ニューロパチー	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 肘部管症候群	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 起立不耐性	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
眼障害	0	5 (2.7)	2 (2.2)	0	7 (3.7)
- 眼精疲労	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- アレルギー性結膜炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 眼乾燥	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 眼出血	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 眼瞼浮腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 網膜剥離	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 正常眼圧緑内障	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (2.2)	0	6 (3.1)
- 回転性めまい	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	3 (1.6)
- 耳鳴	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.0)
- 難聴	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
- 頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.6)	25 (13.4)	14 (15.4)	0	38 (19.9)
- 徐脈	1 (0.6)	23 (12.4)	11 (12.1)	0	33 (17.3)
- 洞性徐脈	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 動悸	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 洞性不整脈	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 上室性頻脈	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 頻脈	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
血管障害	0	7 (3.8)	3 (3.3)	0	10 (5.2)
- 起立性低血圧	0	5 (2.7)	1 (1.1)	0	6 (3.1)
- 低血圧	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 出血	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- ほてり	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.3)	7 (3.8)	5 (5.5)	0	16 (8.4)
- アレルギー性鼻炎	0	1 (0.5)	2 (2.2)	0	3 (1.6)
- 上気道の炎症	0	1 (0.5)	2 (2.2)	0	3 (1.6)
- 口腔咽頭痛	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	3 (1.6)
- 咳嗽	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)
- 鼻出血	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)
- 喘息	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 過換気	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 鼻閉	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
- 咽喉刺激感	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	11 (6.3)	36 (19.4)	18 (19.8)	1 (20.0)	58 (30.4)
- 便秘	1 (0.6)	12 (6.5)	7 (7.7)	0	18 (9.4)
- 悪心	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (5.5)	0	10 (5.2)
- 下痢	3 (1.7)	4 (2.2)	2 (2.2)	0	9 (4.7)

器官別大分類 - 基本語	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=174 n (%)	 >0.04 to <=0.08 N=186 n (%)	 >0.08 to <=0.12 N=91 n (%)	 >0.12 N=5 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 口内乾燥	3 (1.7)	3 (1.6)	0	0	6 (3.1)
- 腹痛	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (1.1)	0	5 (2.6)
- 腹部不快感	0	4 (2.2)	0	0	4 (2.1)
- 口内炎	0	3 (1.6)	0	1 (20.0)	4 (2.1)
- 上腹部痛	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (1.6)
- 嘔吐	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	3 (1.6)
- 裂肛	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 齲歯	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.0)
- 過敏性腸症候群	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 消化不良	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 腸炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 食中毒	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 胃潰瘍	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 胃炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 胃食道逆流性疾患	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 痔核	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 口唇乾燥	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 直腸炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
- 埋伏歯	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 心窩部不快感	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 軟便	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 門脈血栓症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	9 (4.8)	7 (7.7)	1 (20.0)	16 (8.4)
- 湿疹	0	3 (1.6)	2 (2.2)	0	4 (2.1)
- ざ瘡	0	0	3 (3.3)	0	3 (1.6)
- 接触性皮膚炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 皮膚乾燥	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 紅斑	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 汗疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 発疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 全身性皮疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (20.0)	1 (0.5)
- 皮膚亀裂	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 蕁麻疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 手皮膚炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 温熱蕁麻疹	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	12 (6.5)	4 (4.4)	0	17 (8.9)
- 背部痛	1 (0.6)	6 (3.2)	3 (3.3)	0	10 (5.2)
- 関節痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 変形性関節症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 弾発指	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 筋骨格硬直	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 四肢不快感	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 脊椎すべり症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 不規則月経	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (11.5)	45 (24.2)	20 (22.0)	2 (40.0)	77 (40.3)
- 口渇	18 (10.3)	30 (16.1)	11 (12.1)	0	56 (29.3)
- 倦怠感	2 (1.1)	16 (8.6)	10 (11.0)	1 (20.0)	28 (14.7)
- 発熱	0	1 (0.5)	2 (2.2)	1 (20.0)	4 (2.1)

器官別大分類 - 基本語	本剤 体重換算用量 (mg/kg) >0.00 to <=0.04 N=174 n (%)	 >0.04 to <=0.08 N=186 n (%)	 >0.08 to <=0.12 N=91 n (%)	 >0.12 N=5 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 疲労	0	3 (1.6)	0	0	3 (1.6)
- 無力症	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.0)
- 末梢性浮腫	1 (0.6)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- 胸痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- リバウンド効果	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 末梢腫脹	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
臨床検査	3 (1.7)	37 (19.9)	11 (12.1)	0	50 (26.2)
- 血圧低下	2 (1.1)	28 (15.1)	7 (7.7)	0	36 (18.8)
- 血中ビリルビン増加	0	4 (2.2)	0	0	4 (2.1)
- 体重増加	0	2 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (1.6)
- 血圧上昇	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.0)
- 心拍数減少	2 (1.1)	0	0	0	2 (1.0)
- 肝機能検査値上昇	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 心電図異常	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 心電図QT延長	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 子宮頚部スミア異常	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 白血球数減少	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 白血球数増加	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 好中球百分率減少	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- ヘリコバクター検査陽性	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1)	8 (4.3)	5 (5.5)	0	15 (7.9)
- 挫傷	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	3 (1.6)
- 創傷	0	1 (0.5)	2 (2.2)	0	3 (1.6)
- 熱傷	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)
- 処置による疼痛	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0	2 (1.0)
- アルコール中毒	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 裂傷	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 靭帯捻挫	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 引っかき傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 擦過傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 処置後合併症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 歯牙破折	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 回避された薬剤誤投与	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
- 閉鎖性眼球損傷	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)

各体重換算用量区分に当てはまる用量を一度でも投与された場合は, その体重換算用量区分の分母 (N) に含めた.
体重換算用量 (mg/kg) = 有害事象発現時の用量 / ベースラインの体重.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.3.1.8.1j]

2.7.4.7.10 実用量別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-10 実用量別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=95 n (%)	本剤 4 mg N=27 n (%)	本剤 5 mg N=23 n (%)	本剤 6 mg N=33 n (%)
有害事象発現例	27 (28.4)	8 (29.6)	7 (30.4)	6 (18.2)
感染症および寄生虫症	16 (16.8)	4 (14.8)	1 (4.3)	3 (9.1)
- 鼻咽頭炎	12 (12.6)	4 (14.8)	1 (4.3)	2 (6.1)
- 急性副鼻腔炎	0	1 (3.7)	0	0
- 胃腸炎	0	0	0	1 (3.0)
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (3.0)
- インフルエンザ	2 (2.1)	0	0	0
- 咽頭炎	1 (1.1)	0	0	0
- 皮膚感染	1 (1.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	0	0	0
- 鉄欠乏性貧血	1 (1.1)	0	0	0
免疫系障害	1 (1.1)	0	0	0
- 家塵アレルギー	1 (1.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (3.7)	0	0
- 食欲減退	0	1 (3.7)	0	0
精神障害	2 (2.1)	0	1 (4.3)	1 (3.0)
- 不安	0	0	0	1 (3.0)
- 初期不眠症	1 (1.1)	0	1 (4.3)	0
- 中期不眠症	1 (1.1)	0	0	0
神経系障害	1 (1.1)	2 (7.4)	1 (4.3)	2 (6.1)
- 浮動性めまい	0	0	1 (4.3)	1 (3.0)
- 傾眠	0	0	0	2 (6.1)
- 体位性めまい	0	1 (3.7)	0	0
- 睡眠の質低下	0	1 (3.7)	0	0
- 下肢静止不能症候群	1 (1.1)	0	0	0
眼障害	1 (1.1)	0	0	0
- 眼乾燥	1 (1.1)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	0	0
- 耳鳴	1 (1.1)	0	0	0
心臓障害	1 (1.1)	0	0	0
- 洞性徐脈	1 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3.0)
- 鼻閉	0	0	0	1 (3.0)
胃腸障害	2 (2.1)	1 (3.7)	3 (13.0)	1 (3.0)
- 便秘	0	0	1 (4.3)	1 (3.0)
- 下痢	1 (1.1)	0	2 (8.7)	0
- 腹部不快感	0	0	1 (4.3)	0
- 齲歯	0	1 (3.7)	0	0
- 腹痛	1 (1.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.1)	0	0	0
- 皮膚乾燥	1 (1.1)	0	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (3.0)
- 筋肉痛	0	0	0	1 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	0	1 (4.3)	1 (3.0)
- 口渇	0	0	1 (4.3)	1 (3.0)
- 胸部不快感	1 (1.1)	0	0	0
臨床検査	1 (1.1)	0	3 (13.0)	2 (6.1)
- 血圧低下	0	0	2 (8.7)	0

器官別大分類 - 基本語	プラセボ N=95 n (%)	本剤 4 mg N=27 n (%)	本剤 5 mg N=23 n (%)	本剤 6 mg N=33 n (%)
- 心電図 QT 延長	0	0	1 (4.3)	0
- 心拍数増加	0	0	0	1 (3.0)
- 肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (3.0)
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (1.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	1 (3.7)	0	0
- 歯牙損傷	0	1 (3.7)	0	0
- 熱中症	1 (1.1)	0	0	0

各用量を一度でも投与された場合は，その用量の分母 (N) に含めた.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.5.3j]

2.7.4.7.11 重症度別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-11 重症度別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
有害事象発現例	高度	0	2 (2.0)
	中等度	9 (9.0)	27 (26.7)
	軽度	53 (53.0)	53 (52.5)
	計	62 (62.0)	82 (81.2)
感染症および寄生虫症	高度	0	0
	中等度	4 (4.0)	1 (1.0)
	軽度	27 (27.0)	20 (19.8)
	計	31 (31.0)	21 (20.8)
- 鼻咽頭炎	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	23 (23.0)	19 (18.8)
	計	24 (24.0)	19 (18.8)
- 胃腸炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	3 (3.0)
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
- インフルエンザ	高度	0	0
	中等度	2 (2.0)	1 (1.0)
	軽度	3 (3.0)	1 (1.0)
	計	5 (5.0)	2 (2.0)
- 急性副鼻腔炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 帯状疱疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 扁桃炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 結膜炎	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 毛包炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 麦粒腫	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 膿痂疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 咽頭炎	高度	0	0
	中等度	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 副鼻腔炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 皮膚感染	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	2 (2.0)
- 貧血	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	0
	計	0	1 (1.0)
- リンパ球減少症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 鉄欠乏性貧血	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
免疫系障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 家塵アレルギー	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (2.0)	3 (3.0)
	計	2 (2.0)	3 (3.0)
- 食欲減退	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	3 (3.0)
	計	0	3 (3.0)
- 過食	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 食欲亢進	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
精神障害	高度	0	1 (1.0)
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	3 (3.0)	9 (8.9)
	計	3 (3.0)	12 (11.9)

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 不眠症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	5 (5.0)
	計	0	5 (5.0)
- 不安	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	2 (2.0)
- 早朝覚醒型不眠症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	2 (2.0)
	計	0	2 (2.0)
- 攻撃性	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 初期不眠症	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 中期不眠症	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	2 (2.0)	0
	計	2 (2.0)	1 (1.0)
- 自殺企図	高度	0	1 (1.0)
	中等度	0	0
	軽度	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 睡眠障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
神経系障害	高度	0	1 (1.0)
	中等度	1 (1.0)	10 (9.9)
	軽度	12 (12.0)	38 (37.6)
	計	13 (13.0)	49 (48.5)
- 傾眠	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	7 (6.9)
	軽度	7 (7.0)	28 (27.7)
	計	8 (8.0)	35 (34.7)
- 体位性めまい	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	1 (1.0)	13 (12.9)
	計	1 (1.0)	15 (14.9)
- 浮動性めまい	高度	0	1 (1.0)
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	6 (5.9)
	計	0	8 (7.9)
- 頭痛	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	4 (4.0)	3 (3.0)
	計	5 (5.0)	3 (3.0)
- 睡眠の質低下	高度	0	0
	中等度	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	軽度	0	2 (2.0)
	計	0	2 (2.0)
- 味覚異常	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 頭部不快感	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 片頭痛	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 失神	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 下肢静止不能症候群	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
眼障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (2.0)	0
	計	2 (2.0)	0
- 眼乾燥	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 硝子体浮遊物	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	2 (2.0)
	計	1 (1.0)	2 (2.0)
- 回転性めまい	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	2 (2.0)
	計	0	2 (2.0)
- 耳鳴	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
心臓障害	高度	0	0
	中等度	0	5 (5.0)
	軽度	2 (2.0)	10 (9.9)
	計	2 (2.0)	15 (14.9)
- 徐脈	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	0	6 (5.9)
	計	0	8 (7.9)

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 洞性徐脈	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	1 (1.0)	2 (2.0)
	計	1 (1.0)	4 (4.0)
- 動悸	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	2 (2.0)
- 頻脈	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
血管障害	高度	0	0
	中等度	0	3 (3.0)
	軽度	0	6 (5.9)
	計	0	9 (8.9)
- 起立性低血圧	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	0	3 (3.0)
	計	0	5 (5.0)
- 低血圧	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	4 (4.0)
	計	0	4 (4.0)
- 末梢冷感	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	0
	計	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (2.0)	3 (3.0)
	計	2 (2.0)	3 (3.0)
- 鼻出血	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 鼻閉	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- アレルギー性鼻炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 鼻漏	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 咳嗽	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
胃腸障害	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	軽度	12 (12.0)	25 (24.8)
	計	12 (12.0)	27 (26.7)
- 便秘	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	11 (10.9)
	計	1 (1.0)	11 (10.9)
- 悪心	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	4 (4.0)	5 (5.0)
	計	4 (4.0)	5 (5.0)
- 下痢	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	3 (3.0)	4 (4.0)
	計	3 (3.0)	4 (4.0)
- 腹痛	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	3 (3.0)
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
- 齲歯	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	3 (3.0)
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
- 腹部不快感	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 上腹部痛	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 消化不良	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 口内炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 舌障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 腸炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 胃炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 嘔吐	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
肝胆道系障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 肝機能異常	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	3 (3.0)	1 (1.0)
	計	4 (4.0)	1 (1.0)
- 蕁麻疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 皮膚嚢腫	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- アレルギー性皮膚炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 皮膚乾燥	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 異汗性湿疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 皮脂欠乏性湿疹	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 脂漏性皮膚炎	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (2.0)	3 (3.0)
	計	2 (2.0)	3 (3.0)
- 背部痛	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 筋肉痛	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 椎間板突出	高度	0	0
	中等度	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 顎関節症候群	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 筋骨格系胸痛	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 月経前症候群	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	高度	0	0
	中等度	0	3 (3.0)
	軽度	6 (6.0)	22 (21.8)
	計	6 (6.0)	25 (24.8)
- 口渇	高度	0	0
	中等度	0	2 (2.0)
	軽度	0	20 (19.8)
	計	0	22 (21.8)
- 冷感	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	2 (2.0)
	計	0	2 (2.0)
- 胸部不快感	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 悪寒	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 疲労	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 倦怠感	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	3 (3.0)	0
	計	3 (3.0)	1 (1.0)
- 発熱	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (2.0)	1 (1.0)
	計	2 (2.0)	1 (1.0)
臨床検査	高度	0	0
	中等度	0	6 (5.9)
	軽度	6 (6.0)	21 (20.8)
	計	6 (6.0)	27 (26.7)

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 血圧低下	高度	0	0
	中等度	0	6 (5.9)
	軽度	2 (2.0)	15 (14.9)
	計	2 (2.0)	21 (20.8)
- 心拍数減少	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	3 (3.0)
	計	0	3 (3.0)
- 血中カリウム増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 血中尿素増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 心電図 QT 延長	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 尿中ブドウ糖陽性	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 心拍数増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 体重増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 肝機能検査値上昇	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 血中ビリルビン増加	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	2 (2.0)	0
	計	2 (2.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	高度	0	0
	中等度	3 (3.0)	1 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	重症度	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	軽度	1 (1.0)	4 (4.0)
	計	4 (4.0)	5 (5.0)
- 靭帯捻挫	高度	0	0
	中等度	0	1 (1.0)
	軽度	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 歯牙損傷	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 肉離れ	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 挫傷	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 眼挫傷	高度	0	0
	中等度	0	0
	軽度	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 肋骨骨折	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 創傷	高度	0	0
	中等度	1 (1.0)	0
	軽度	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 熱中症	高度	0	0
	中等度	2 (2.0)	0
	軽度	1 (1.0)	0
	計	3 (3.0)	0

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの重症度が異なる場合，最も高い重症度で 1 例として集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.7.1j]

2.7.4.7.12 重症度別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-12 重症度別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
有害事象発現例	高度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	中等度	35 (39.8)	17 (27.4)	52 (34.7)	20 (48.8)	72 (37.7)
	軽度	46 (52.3)	39 (62.9)	85 (56.7)	20 (48.8)	105 (55.0)
	計	82 (93.2)	58 (93.5)	140 (93.3)	40 (97.6)	180 (94.2)
感染症および寄生虫症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (5.3)	4 (9.8)	12 (6.3)
	軽度	28 (31.8)	26 (41.9)	54 (36.0)	12 (29.3)	66 (34.6)
	計	33 (37.5)	29 (46.8)	62 (41.3)	16 (39.0)	78 (40.8)
- 鼻咽頭炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	軽度	17 (19.3)	20 (32.3)	37 (24.7)	12 (29.3)	49 (25.7)
	計	19 (21.6)	20 (32.3)	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
- インフルエンザ	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	軽度	4 (4.5)	2 (3.2)	6 (4.0)	0	6 (3.1)
	計	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
- 胃腸炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	計	3 (3.4)	2 (3.2)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
- 咽頭炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 副鼻腔炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 結膜炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- ウイルス性胃腸炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 外耳炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 中耳炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 口腔ヘルペス	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 急性副鼻腔炎	高度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験で プラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で 本剤群 N=62 n (%)	継続患者 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 口角口唇炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 気管支炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蜂巣炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蓄膿	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 毛包炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 歯肉炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 膿痂疹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 耳下腺炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 足部白癬	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 扁桃炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 尿路感染	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 細菌性胃腸炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- ウイルス性腸炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	高度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 急性骨髄性白血病	高度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 皮膚乳頭腫	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 鉄欠乏性貧血	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
免疫系障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	計	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
- 季節性アレルギー	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 動物アレルギー	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- アトピー	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 家塵アレルギー	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	4 (6.5)	6 (4.0)	0	6 (3.1)
	計	2 (2.3)	4 (6.5)	6 (4.0)	0	6 (3.1)
- 食欲減退	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 高尿酸血症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 脱水	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
精神障害	高度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	3 (7.3)	5 (2.6)
	軽度	12 (13.6)	5 (8.1)	17 (11.3)	2 (4.9)	19 (9.9)
	計	14 (15.9)	6 (9.7)	20 (13.3)	5 (12.2)	25 (13.1)
- 不眠症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	1 (2.4)	8 (4.2)
	計	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
- 初期不眠症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	計	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
- 睡眠障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 中期不眠症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	3 (3.4)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 不安	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	2 (4.9)	2 (1.0)
- 依存	高度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 抑うつ気分	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 遺尿	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 故意の自傷行為	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 易刺激性	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ストレス	高度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験で プラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で 本剤群 N=62 n (%)	継続患者 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 緊張	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 精神障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
神経系障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	18 (20.5)	6 (9.7)	24 (16.0)	7 (17.1)	31 (16.2)
	軽度	34 (38.6)	30 (48.4)	64 (42.7)	21 (51.2)	85 (44.5)
	計	52 (59.1)	36 (58.1)	88 (58.7)	28 (68.3)	116 (60.7)
- 傾眠	高度	0	0	0	0	0
	中等度	7 (8.0)	4 (6.5)	11 (7.3)	5 (12.2)	16 (8.4)
	軽度	27 (30.7)	23 (37.1)	50 (33.3)	14 (34.1)	64 (33.5)
	計	34 (38.6)	27 (43.5)	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 体位性めまい	高度	0	0	0	0	0
	中等度	6 (6.8)	0	6 (4.0)	1 (2.4)	7 (3.7)
	軽度	12 (13.6)	8 (12.9)	20 (13.3)	9 (22.0)	29 (15.2)
	計	18 (20.5)	8 (12.9)	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
- 浮動性めまい	高度	0	0	0	0	0
	中等度	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	軽度	9 (10.2)	4 (6.5)	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
	計	13 (14.8)	5 (8.1)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
- 頭痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	軽度	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
	計	8 (9.1)	4 (6.5)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
- 感覚鈍麻	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 肋間神経痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 味覚異常	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 構音障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 意識消失	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 片頭痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 末梢性ニューロパチー	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 振戦	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 肘部管症候群	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 下肢静止不能症候群	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 起立不耐性	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
眼障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	軽度	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	0	7 (3.7)
	計	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
- 眼精疲労	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- アレルギー性結膜炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼乾燥	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼出血	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼瞼浮腫	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 羞明	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 網膜剥離	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 硝子体浮遊物	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 正常眼圧緑内障	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	5 (5.7)	1 (1.6)	6 (4.0)	0	6 (3.1)
	計	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	0	7 (3.7)
- 耳鳴	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	3 (3.4)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 回転性めまい	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 難聴	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 頭位性回転性めまい	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
心臓障害	高度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	3 (7.3)	6 (3.1)
	軽度	20 (22.7)	8 (12.9)	28 (18.7)	5 (12.2)	33 (17.3)
	計	21 (23.9)	11 (17.7)	32 (21.3)	8 (19.5)	40 (20.9)
- 徐脈	高度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	軽度	15 (17.0)	7 (11.3)	22 (14.7)	5 (12.2)	27 (14.1)
	計	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 動悸	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	4 (4.5)	0	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	4 (4.5)	0	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 洞性徐脈	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 洞性不整脈	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 上室性頻脈	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 頻脈	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血管障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	7 (8.0)	4 (6.5)	11 (7.3)	0	11 (5.8)
	計	7 (8.0)	5 (8.1)	12 (8.0)	0	12 (6.3)
- 起立性低血圧	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	0	7 (3.7)
	計	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 出血	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ほてり	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	5 (5.7)	6 (9.7)	11 (7.3)	5 (12.2)	16 (8.4)
	計	6 (6.8)	6 (9.7)	12 (8.0)	5 (12.2)	17 (8.9)
- アレルギー性鼻炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 上気道の炎症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 口腔咽頭痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 咳嗽	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 鼻出血	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 喘息	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 過換気	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 鼻閉	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 咽喉刺激感	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
胃腸障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
	軽度	27 (30.7)	17 (27.4)	44 (29.3)	12 (29.3)	56 (29.3)
	計	32 (36.4)	19 (30.6)	51 (34.0)	14 (34.1)	65 (34.0)
- 便秘	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	軽度	7 (8.0)	7 (11.3)	14 (9.3)	5 (12.2)	19 (9.9)
	計	8 (9.1)	7 (11.3)	15 (10.0)	6 (14.6)	21 (11.0)
- 悪心	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	軽度	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
	計	8 (9.1)	5 (8.1)	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
- 下痢	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	1 (2.4)	8 (4.2)
	計	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
- 口内乾燥	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	計	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
- 腹痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	計	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
- 腹部不快感	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 齲歯	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 口内炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 嘔吐	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験で プラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で 本剤群 N=62 n (%)	継続患者 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 上腹部痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 裂肛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 消化不良	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胃炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 過敏性腸症候群	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 腸炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 食中毒	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 胃潰瘍	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 胃食道逆流性疾患	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 痔核	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 口唇乾燥	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 直腸炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 埋伏歯	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 心窩部不快感	高度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 軟便	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
肝胆道系障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 脂肪肝	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 門脈血栓症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	8 (9.1)	6 (9.7)	14 (9.3)	3 (7.3)	17 (8.9)
	計	9 (10.2)	6 (9.7)	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
- 湿疹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- ざ瘡	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 皮膚乾燥	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 皮脂欠乏性湿疹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 発疹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 接触性皮膚炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 紅斑	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 汗疹	高度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 全身性皮疹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 脂漏性皮膚炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 皮膚亀裂	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 蕁麻疹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 手皮膚炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 温熱蕁麻疹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	軽度	5 (5.7)	8 (12.9)	13 (8.7)	3 (7.3)	16 (8.4)
	計	7 (8.0)	8 (12.9)	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
- 背部痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	4 (4.5)	3 (4.8)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
	計	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
- 関節痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 筋痙縮	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 変形性関節症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 弾発指	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 椎間板突出	高度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 筋骨格硬直	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 狭窄性腱鞘炎	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 四肢不快感	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 脊椎すべり症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 不規則月経	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	高度	0	0	0	0	0
	中等度	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	4 (9.8)	12 (6.3)
	軽度	39 (44.3)	16 (25.8)	55 (36.7)	13 (31.7)	68 (35.6)
	計	45 (51.1)	18 (29.0)	63 (42.0)	17 (41.5)	80 (41.9)
- 口渇	高度	0	0	0	0	0
	中等度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	3 (7.3)	6 (3.1)
	軽度	32 (36.4)	12 (19.4)	44 (29.3)	9 (22.0)	53 (27.7)
	計	34 (38.6)	13 (21.0)	47 (31.3)	12 (29.3)	59 (30.9)
- 倦怠感	高度	0	0	0	0	0
	中等度	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	軽度	13 (14.8)	6 (9.7)	19 (12.7)	5 (12.2)	24 (12.6)
	計	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)
- 発熱	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 無力症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 疲労	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 薬剤離脱症候群	高度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験で プラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で 本剤群 N=62 n (%)	継続患者 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 末梢性浮腫	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胸痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 悪寒	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- リバウンド効果	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 末梢腫脹	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
臨床検査	高度	0	0	0	0	0
	中等度	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	3 (7.3)	10 (5.2)
	軽度	19 (21.6)	13 (21.0)	32 (21.3)	16 (39.0)	48 (25.1)
	計	24 (27.3)	15 (24.2)	39 (26.0)	19 (46.3)	58 (30.4)
- 血圧低下	高度	0	0	0	0	0
	中等度	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	2 (4.9)	7 (3.7)
	軽度	12 (13.6)	10 (16.1)	22 (14.7)	9 (22.0)	31 (16.2)
	計	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 血中ビリルビン増加	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	計	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
- 肝機能検査値上昇	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 血圧上昇	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 尿中ブドウ糖陽性	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 体重増加	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 心電図QT延長	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 心拍数減少	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 心電図異常	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 子宮頚部スミア異常	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 白血球数減少	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 白血球数増加	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 好中球百分率減少	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ヘリコバクター検査陽性	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	軽度	5 (5.7)	6 (9.7)	11 (7.3)	2 (4.9)	13 (6.8)
	計	6 (6.8)	8 (12.9)	14 (9.3)	3 (7.3)	17 (8.9)
- 挫傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	3 (4.8)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 創傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 靭帯捻挫	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 熱傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 処置による疼痛	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- アルコール中毒	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 節足動物咬傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 裂傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 肋骨骨折	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 引っかき傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 擦過傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 処置後合併症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 歯牙破折	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 回避された薬剤誤投与	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 閉鎖性眼球損傷	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験で プラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で 本剤群 N=62 n (%)	継続患者 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの重症度が異なる場合，最も高い重症度で 1 例として集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 14.3.1.4.1j]

2.7.4.7.13 転帰別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-13 転帰別の全ての有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
有害事象発現例	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	2 (2.0)
	軽快	0	5 (5.0)
	回復	55 (55.0)	67 (66.3)
	不明	0	0
	未定	7 (7.0)	8 (7.9)
	計	62 (62.0)	82 (81.2)
感染症および寄生虫症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	29 (29.0)	20 (19.8)
	不明	0	0
	未定	2 (2.0)	1 (1.0)
	計	31 (31.0)	21 (20.8)
- 鼻咽頭炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	24 (24.0)	18 (17.8)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	24 (24.0)	19 (18.8)
- 胃腸炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
- インフルエンザ	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	5 (5.0)	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	5 (5.0)	2 (2.0)
- 急性副鼻腔炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 帯状疱疹	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 扁桃炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 結膜炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 毛包炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 麦粒腫	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 膿痂疹	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 咽頭炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 副鼻腔炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 皮膚感染	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	2 (2.0)
- 貧血	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- リンパ球減少症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 鉄欠乏性貧血	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
免疫系障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 家塵アレルギー	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	2 (2.0)	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	2 (2.0)	3 (3.0)
- 食欲減退	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	3 (3.0)
- 過食	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 食欲亢進	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
精神障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	2 (2.0)	8 (7.9)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	2 (2.0)
	計	3 (3.0)	12 (11.9)
- 不眠症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)
	軽快	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	回復	0	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	5 (5.0)
- 不安	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
- 早朝覚醒型不眠症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
- 攻撃性	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 初期不眠症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 中期不眠症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	2 (2.0)	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	2 (2.0)	1 (1.0)
- 自殺企図	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 睡眠障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
神経系障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)
	軽快	0	2 (2.0)
	回復	12 (12.0)	39 (38.6)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	7 (6.9)
	計	13 (13.0)	49 (48.5)
- 傾眠	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	7 (7.0)	27 (26.7)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	7 (6.9)
	計	8 (8.0)	35 (34.7)
- 体位性めまい	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	15 (14.9)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	15 (14.9)
- 浮動性めまい	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	6 (5.9)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	8 (7.9)
- 頭痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	5 (5.0)	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	5 (5.0)	3 (3.0)
- 睡眠の質低下	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 味覚異常	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 頭部不快感	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 片頭痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 失神	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 下肢静止不能症候群	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
眼障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	2 (2.0)	0
	計	2 (2.0)	0
- 眼乾燥	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 硝子体浮遊物	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	2 (2.0)
- 回転性めまい	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
- 耳鳴	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
心臓障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)
	軽快	0	0
	回復	2 (2.0)	14 (13.9)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	2 (2.0)	15 (14.9)
- 徐脈	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	8 (7.9)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	8 (7.9)
- 洞性徐脈	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	回復	1 (1.0)	4 (4.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	4 (4.0)
- 動悸	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	1 (1.0)
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
- 頻脈	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
血管障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	7 (6.9)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	9 (8.9)
- 起立性低血圧	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	4 (4.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	5 (5.0)
- 低血圧	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	4 (4.0)
- 末梢冷感	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	2 (2.0)	3 (3.0)
- 鼻出血	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 鼻閉	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- アレルギー性鼻炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 鼻漏	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 咳嗽	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
胃腸障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	11 (11.0)	22 (21.8)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	5 (5.0)
	計	12 (12.0)	27 (26.7)

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 便秘	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	8 (7.9)
	不明	0	0
	未定	0	3 (3.0)
	計	1 (1.0)	11 (10.9)
- 悪心	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	4 (4.0)	4 (4.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	4 (4.0)	5 (5.0)
- 下痢	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	3 (3.0)	4 (4.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	3 (3.0)	4 (4.0)
- 腹痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
- 齲歯	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	3 (3.0)
- 腹部不快感	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 上腹部痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 消化不良	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 口内炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 舌障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 腸炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 胃炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 嘔吐	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 肝機能異常	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	3 (3.0)	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	4 (4.0)	1 (1.0)
- 蕁麻疹	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 皮膚嚢腫	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- アレルギー性皮膚炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 皮膚乾燥	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 異汗性湿疹	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 皮脂欠乏性湿疹	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 脂漏性皮膚炎	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	2 (2.0)	2 (2.0)
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	2 (2.0)	3 (3.0)
- 背部痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 筋肉痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 椎間板突出	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
- 顎関節症候群	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 筋骨格系胸痛	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 月経前症候群	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	4 (4.0)	23 (22.8)
	不明	0	0
	未定	2 (2.0)	2 (2.0)
	計	6 (6.0)	25 (24.8)
- 口渇	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	19 (18.8)
	不明	0	0
	未定	0	3 (3.0)
	計	0	22 (21.8)
- 冷感	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	2 (2.0)
	不明	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未定	0	0
	計	0	2 (2.0)
- 胸部不快感	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 悪寒	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 疲労	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 倦怠感	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	2 (2.0)	0
	計	3 (3.0)	1 (1.0)
- 発熱	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	2 (2.0)	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	2 (2.0)	1 (1.0)
臨床検査	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	5 (5.0)	22 (21.8)
	不明	0	1 (1.0)
	未定	1 (1.0)	3 (3.0)
	計	6 (6.0)	27 (26.7)
- 血圧低下	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	回復	1 (1.0)	18 (17.8)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	2 (2.0)
	計	2 (2.0)	21 (20.8)
- 心拍数減少	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	3 (3.0)
- 血中カリウム増加	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 血中尿素増加	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 心電図 QT 延長	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 尿中ブドウ糖陽性	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 心拍数増加	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 体重増加	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	1 (1.0)
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 肝機能検査値上昇	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	1 (1.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	1 (1.0)	0
- 血中ビリルビン増加	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	2 (2.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	2 (2.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	3 (3.0)	3 (3.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	1 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	計	4 (4.0)	5 (5.0)
- 靭帯捻挫	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	0	1 (1.0)
	計	0	1 (1.0)
- 歯牙損傷	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 肉離れ	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 挫傷	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	1 (1.0)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	1 (1.0)
- 眼挫傷	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	1 (1.0)
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	0	1 (1.0)
- 肋骨骨折	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 創傷	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	プラセボ N=100 n (%)	本剤 N=101 n (%)
	不明	0	0
	未定	1 (1.0)	0
	計	1 (1.0)	0
- 熱中症	死亡	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0
	未回復	0	0
	軽快	0	0
	回復	3 (3.0)	0
	不明	0	0
	未定	0	0
	計	3 (3.0)	0

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，表に記載の転帰のうち，より上に表示されている転帰で 1 例として集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.8.1j]

2.7.4.7.14 転帰別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-14 転帰別の全ての有害事象の発現状況 [継続長期試験]

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
有害事象発現例	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	9 (10.2)	6 (9.7)	15 (10.0)	4 (9.8)	19 (9.9)
	軽快	9 (10.2)	10 (16.1)	19 (12.7)	1 (2.4)	20 (10.5)
	回復	64 (72.7)	42 (67.7)	106 (70.7)	35 (85.4)	141 (73.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	82 (93.2)	58 (93.5)	140 (93.3)	40 (97.6)	180 (94.2)
感染症および寄生虫症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	回復	32 (36.4)	27 (43.5)	59 (39.3)	16 (39.0)	75 (39.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	33 (37.5)	29 (46.8)	62 (41.3)	16 (39.0)	78 (40.8)
- 鼻咽頭炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	19 (21.6)	20 (32.3)	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	19 (21.6)	20 (32.3)	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
- インフルエンザ	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
- 胃腸炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	2 (3.2)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
- 咽頭炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 副鼻腔炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 結膜炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- ウイルス性胃腸炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 外耳炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 中耳炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 口腔ヘルペス	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 急性副鼻腔炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 口角口唇炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 気管支炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蜂巣炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蓄膿	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 毛包炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 歯肉炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 膿痂疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 耳下腺炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 足部白癬	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 扁桃炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 尿路感染	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 細菌性胃腸炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- ウイルス性腸炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 急性骨髄性白血病	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 皮膚乳頭腫	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 鉄欠乏性貧血	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
免疫系障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 季節性アレルギー	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 動物アレルギー	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- アトピー	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 家塵アレルギー	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	3 (4.8)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	4 (6.5)	6 (4.0)	0	6 (3.1)
- 食欲減退	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 高尿酸血症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 脱水	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
精神障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	軽快	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	2 (4.9)	7 (3.7)
	回復	9 (10.2)	4 (6.5)	13 (8.7)	3 (7.3)	16 (8.4)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	14 (15.9)	6 (9.7)	20 (13.3)	5 (12.2)	25 (13.1)
- 不眠症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	回復	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
- 初期不眠症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
- 睡眠障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 中期不眠症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 不安	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	2 (4.9)	2 (1.0)
- 依存	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 抑うつ気分	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 遺尿	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 故意の自傷行為	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 易刺激性	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ストレス	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 緊張	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 精神障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
神経系障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
	回復	50 (56.8)	33 (53.2)	83 (55.3)	27 (65.9)	110 (57.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	52 (59.1)	36 (58.1)	88 (58.7)	28 (68.3)	116 (60.7)
- 傾眠	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	回復	32 (36.4)	25 (40.3)	57 (38.0)	19 (46.3)	76 (39.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	34 (38.6)	27 (43.5)	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 体位性めまい	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	18 (20.5)	8 (12.9)	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	18 (20.5)	8 (12.9)	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
- 浮動性めまい	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	13 (14.8)	5 (8.1)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	13 (14.8)	5 (8.1)	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
- 頭痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	回復	8 (9.1)	4 (6.5)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	8 (9.1)	4 (6.5)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
- 感覚鈍麻	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 肋間神経痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 味覚異常	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 構音障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 意識消失	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 片頭痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 末梢性ニューロパチー	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 振戦	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 肘部管症候群	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 下肢静止不能症候群	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 起立不耐性	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
眼障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	6 (6.8)	2 (3.2)	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
- 眼精疲労	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- アレルギー性結膜炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼乾燥	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼出血	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼瞼浮腫	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 羞明	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 網膜剥離	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 硝子体浮遊物	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 正常眼圧緑内障	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	0	7 (3.7)
- 耳鳴	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	0	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 回転性めまい	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 難聴	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 頭位性回転性めまい	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
心臓障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	回復	19 (21.6)	11 (17.7)	30 (20.0)	8 (19.5)	38 (19.9)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	21 (23.9)	11 (17.7)	32 (21.3)	8 (19.5)	40 (20.9)
- 徐脈	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 動悸	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	4 (4.5)	0	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 洞性徐脈	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 洞性不整脈	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 上室性頻脈	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 頻脈	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血管障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	7 (8.0)	5 (8.1)	12 (8.0)	0	12 (6.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	7 (8.0)	5 (8.1)	12 (8.0)	0	12 (6.3)
- 起立性低血圧	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 出血	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ほてり	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	回復	6 (6.8)	4 (6.5)	10 (6.7)	5 (12.2)	15 (7.9)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	6 (6.8)	6 (9.7)	12 (8.0)	5 (12.2)	17 (8.9)
- アレルギー性鼻炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 上気道の炎症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 口腔咽頭痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 咳嗽	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 鼻出血	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 喘息	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 過換気	死亡	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 鼻閉	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 咽喉刺激感	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
胃腸障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	軽快	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	回復	29 (33.0)	17 (27.4)	46 (30.7)	13 (31.7)	59 (30.9)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	32 (36.4)	19 (30.6)	51 (34.0)	14 (34.1)	65 (34.0)
- 便秘	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	8 (9.1)	6 (9.7)	14 (9.3)	6 (14.6)	20 (10.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	8 (9.1)	7 (11.3)	15 (10.0)	6 (14.6)	21 (11.0)
- 悪心	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	7 (8.0)	5 (8.1)	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	8 (9.1)	5 (8.1)	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
- 下痢	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
	不明	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	未定	0	0	0	0	0
	計	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
- 口内乾燥	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
- 腹痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	5 (5.7)	0	5 (3.3)	0	5 (2.6)
- 腹部不快感	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 齲歯	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	3 (4.8)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 口内炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 嘔吐	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 上腹部痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 裂肛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 消化不良	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胃炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 過敏性腸症候群	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 腸炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 食中毒	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 胃潰瘍	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 胃食道逆流性疾患	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 痔核	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 口唇乾燥	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 直腸炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 埋伏歯	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 心窩部不快感	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 軟便	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
肝胆道系障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 脂肪肝	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 門脈血栓症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	軽快	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	回復	7 (8.0)	2 (3.2)	9 (6.0)	3 (7.3)	12 (6.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	9 (10.2)	6 (9.7)	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
- 湿疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- ざ瘡	死亡	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	2 (3.2)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 皮膚乾燥	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 皮脂欠乏性湿疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 発疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 接触性皮膚炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 紅斑	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 汗疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 全身性皮疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 脂漏性皮膚炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 皮膚亀裂	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 蕁麻疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 手皮膚炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 温熱蕁麻疹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	未回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	軽快	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	回復	5 (5.7)	4 (6.5)	9 (6.0)	2 (4.9)	11 (5.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	7 (8.0)	8 (12.9)	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
- 背部痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	5 (5.7)	2 (3.2)	7 (4.7)	1 (2.4)	8 (4.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
- 関節痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 筋痙縮	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 変形性関節症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 弾発指	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 椎間板突出	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 筋骨格硬直	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 狭窄性腱鞘炎	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 四肢不快感	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 脊椎すべり症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 不規則月経	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	回復	43 (48.9)	16 (25.8)	59 (39.3)	17 (41.5)	76 (39.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	45 (51.1)	18 (29.0)	63 (42.0)	17 (41.5)	80 (41.9)
- 口渇	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	回復	32 (36.4)	13 (21.0)	45 (30.0)	12 (29.3)	57 (29.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	34 (38.6)	13 (21.0)	47 (31.3)	12 (29.3)	59 (30.9)
- 倦怠感	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	17 (19.3)	5 (8.1)	22 (14.7)	7 (17.1)	29 (15.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)
- 発熱	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	1 (1.6)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 無力症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 疲労	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 薬剤離脱症候群	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 末梢性浮腫	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胸痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 悪寒	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- リバウンド効果	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 末梢腫脹	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
臨床検査	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	3 (7.3)	6 (3.1)
	軽快	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	回復	22 (25.0)	12 (19.4)	34 (22.7)	16 (39.0)	50 (26.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	24 (27.3)	15 (24.2)	39 (26.0)	19 (46.3)	58 (30.4)
- 血圧低下	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	回復	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 血中ビリルビン増加	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	3 (3.4)	0	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
- 肝機能検査値上昇	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 血圧上昇	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 尿中ブドウ糖陽性	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 体重増加	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 心電図QT延長	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 心拍数減少	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 心電図異常	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 子宮頚部スミア異常	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 白血球数減少	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 白血球数増加	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 好中球百分率減少	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ヘリコバクター検査陽性	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	6 (6.8)	8 (12.9)	14 (9.3)	3 (7.3)	17 (8.9)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	6 (6.8)	8 (12.9)	14 (9.3)	3 (7.3)	17 (8.9)
- 挫傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	3 (4.8)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 創傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 靭帯捻挫	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 熱傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 処置による疼痛	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- アルコール中毒	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 節足動物咬傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 裂傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 肋骨骨折	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 [a] 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 引っかき傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 擦過傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 処置後合併症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 歯牙破折	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 回避された薬剤誤投与	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 閉鎖性眼球損傷	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.5)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，表に記載の転帰のうち，より上に表示されている転帰で 1 例として集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.3.1.5.1j]

2.7.4.7.15 考慮すべき有害事象の重症度別発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-15 考慮すべき有害事象の重症度別発現状況 [プラセボ対照試験]

- 基本語	プラセボ N=100 n (%)			本剤 N=101 n (%)		
	高度	中等度	軽度	高度	中等度	軽度
- 徐脈	0	0	0	0	2 (2.0)	6 (5.9)
- 洞性徐脈	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (2.0)
- 起立性低血圧	0	0	0	0	2 (2.0)	3 (3.0)
- 低血圧	0	0	0	0	0	4 (4.0)
- 血圧低下	0	0	2 (2.0)	0	6 (5.9)	15 (14.9)
- 心拍数減少	0	0	0	0	0	3 (3.0)
- 失神	0	0	1 (1.0)	0	0	0
- 傾眠	0	1 (1.0)	7 (7.0)	0	7 (6.9)	28 (27.7)
- 疲労	0	0	0	0	0	1 (1.0)
- 倦怠感	0	0	3 (3.0)	0	1 (1.0)	0

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの重症度が異なる場合，最も高い重症度で 1 例として集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.7.1j]

2.7.4.7.16 考慮すべき有害事象の重症度別発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-16 考慮すべき有害事象の重症度別発現状況 [継続長期試験]

- 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者 全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 徐脈	高度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	中等度	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	軽度	15 (17.0)	7 (11.3)	22 (14.7)	5 (12.2)	27 (14.1)
	計	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 洞性徐脈	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 起立性低血圧	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (4.7)	0	7 (3.7)
	計	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 血圧低下	高度	0	0	0	0	0
	中等度	4 (4.5)	1 (1.6)	5 (3.3)	2 (4.9)	7 (3.7)
	軽度	12 (13.6)	10 (16.1)	22 (14.7)	9 (22.0)	31 (16.2)
	計	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 心拍数減少	高度	0	0	0	0	0
	中等度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)

- 基本語	重症度	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 意識消失	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽度	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 血圧上昇	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- リバウンド効果	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 傾眠	高度	0	0	0	0	0
	中等度	7 (8.0)	4 (6.5)	11 (7.3)	5 (12.2)	16 (8.4)
	軽度	27 (30.7)	23 (37.1)	50 (33.3)	14 (34.1)	64 (33.5)
	計	34 (38.6)	27 (43.5)	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 疲労	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 無力症	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 倦怠感	高度	0	0	0	0	0
	中等度	4 (4.5)	0	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
	軽度	13 (14.8)	6 (9.7)	19 (12.7)	5 (12.2)	24 (12.6)
	計	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの重症度が異なる場合，最も高い重症度で 1 例として集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 14.3.1.4.1j]

2.7.4.7.17 考慮すべき有害事象の転帰別発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-17 考慮すべき有害事象の転帰別発現状況 [プラセボ対照試験]

- 基本語	プラセボ N=100 n (%)			本剤 N=101 n (%)		
	軽快	回復	未定	軽快	回復	未定
- 徐脈	0	0	0	0	8 (7.9)	0
- 洞性徐脈	0	1 (1.0)	0	0	4 (4.0)	0
- 起立性低血圧	0	0	0	0	4 (4.0)	1 (1.0)
- 低血圧	0	0	0	1 (1.0)	3 (3.0)	0
- 血圧低下	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	18 (17.8)	2 (2.0)
- 心拍数減少	0	0	0	0	3 (3.0)	0
- 失神	0	1 (1.0)	0	0	0	0
- 傾眠	0	7 (7.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	27 (26.7)	7 (6.9)
- 疲労	0	0	0	0	1 (1.0)	0
- 倦怠感	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，「軽快」「回復」「未定」の順で優先し，より優先順位の高い転帰で 1 例として集計した.

「死亡」「回復したが後遺症あり」「未回復」「不明」はいずれも 0 例であったため本表では非表示とした (全て 0 例).

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.8.1j]

2.7.4.7.18 考慮すべき有害事象の転帰別発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-18 考慮すべき有害事象の転帰別発現状況 [継続長期試験]

- 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 徐脈	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	16 (18.2)	10 (16.1)	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 洞性徐脈	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 起立性低血圧	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0

- 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	計	3 (3.4)	5 (8.1)	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 血圧低下	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	16 (18.2)	11 (17.7)	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 心拍数減少	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 意識消失	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 血圧上昇	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- リバウンド効果	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 傾眠	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0

- 基本語	転帰	継続患者 [a] 先行試験でプラセボ群 N=88 n (%)	継続患者 [a] 先行試験で本剤群 N=62 n (%)	継続患者全体 N=150 n (%)	新規患者 [b] N=41 n (%)	全体 N=191 n (%)
	未回復	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	軽快	1 (1.1)	2 (3.2)	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	回復	32 (36.4)	25 (40.3)	57 (38.0)	19 (46.3)	76 (39.8)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	34 (38.6)	27 (43.5)	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 疲労	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	2 (2.3)	0	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 無力症	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0
	回復	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 倦怠感	死亡	0	0	0	0	0
	回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0
	未回復	0	0	0	0	0
	軽快	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	回復	17 (19.3)	5 (8.1)	22 (14.7)	7 (17.1)	29 (15.2)
	不明	0	0	0	0	0
	未定	0	0	0	0	0
	計	17 (19.3)	6 (9.7)	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者

[b] 継続長期試験に新規登録された患者

同一被験者が同一有害事象を複数回発現し，それぞれの転帰が異なる場合，「軽快」「回復」「未定」の順で優先し，より優先順位の高い転帰で 1 例として集計した.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 14.3.1.5.1j]

2.7.4.7.19 血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-19 血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験]

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
収縮期血圧 (mmHg)	スクリーニング	例数	100	101	---	---
		平均値	116.85	116.98	---	---
		標準偏差	14.42	13.04	---	---
		最小値	87.7	81.3	---	---
		中央値	115.83	117.33	---	---
		最大値	152.7	154.3	---	---
	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	114.67	116.21	---	---
		標準偏差	14.30	12.13	---	---
		最小値	85.3	90.0	---	---
		中央値	113.00	115.67	---	---
		最大値	150.7	146.3	---	---
	1	例数	100	100	100	100
		平均値	116.20	107.12	1.53	-9.20
		標準偏差	13.17	13.19	7.57	9.05
		最小値	92.0	75.3	-19.7	-31.3
		中央値	116.00	107.00	1.17	-9.33
		最大値	160.7	140.7	20.0	9.0
	2	例数	99	97	99	97
		平均値	114.97	107.09	0.49	-9.10
		標準偏差	14.56	12.48	8.66	9.87
		最小値	81.3	80.0	-27.7	-33.3
		中央値	114.67	106.33	1.00	-10.00
		最大値	162.7	139.7	22.0	17.0
	3	例数	98	91	98	91
		平均値	114.84	105.90	0.44	-11.05
		標準偏差	15.29	14.04	8.80	10.58
		最小値	80.0	68.7	-23.3	-34.7
		中央値	114.50	104.33	1.17	-11.67
		最大値	161.7	143.7	26.0	12.0
	4	例数	98	87	98	87
		平均値	115.21	106.80	0.81	-10.24
		標準偏差	14.23	14.84	9.07	12.44
		最小値	79.3	70.0	-36.0	-38.7
		中央値	114.67	106.33	1.17	-10.67
		最大値	164.3	152.3	23.7	21.0
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	114.05	106.26	-0.90	-11.27
		標準偏差	14.10	14.15	9.12	11.00
		最小値	90.3	66.7	-32.0	-36.7
		中央値	114.67	106.67	-1.00	-12.50
		最大値	166.3	147.7	25.7	13.7
	6	例数	93	83	93	83
		平均値	114.33	108.61	-0.23	-8.76
		標準偏差	13.25	14.75	9.94	11.87
		最小値	91.0	65.3	-24.0	-36.0
		中央値	113.00	107.33	0.67	-9.67

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
		最大値	159.3	154.3	19.0	21.7
	8	例数	93	79	93	79
		平均値	113.97	108.03	-1.02	-9.56
		標準偏差	13.34	15.95	9.17	12.59
		最小値	80.3	74.7	-21.0	-38.7
		中央値	114.00	106.67	-2.00	-9.67
		最大値	159.0	152.0	20.0	21.7
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	114.78	107.07	-0.21	-10.31
		標準偏差	13.65	13.51	7.61	11.69
		最小値	91.0	78.7	-21.3	-37.3
		中央値	112.33	107.67	-0.33	-10.33
		最大値	154.3	145.3	19.0	16.3
	治療期最終観測時点	例数	100	100	100	100
		平均値	114.53	106.93	-0.14	-9.39
		標準偏差	13.99	14.54	7.64	11.77
		最小値	84.7	78.0	-21.3	-37.3
		中央値	112.33	107.33	-0.33	-9.00
		最大値	154.3	145.3	19.0	16.3
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	114.43	117.98	-0.41	0.76
		標準偏差	14.33	13.39	10.59	11.48
		最小値	86.0	88.7	-22.0	-22.7
		中央値	113.00	118.00	-2.33	1.33
		最大値	159.0	147.3	30.0	35.3
	最終観測時点	例数	100	100	100	100
		平均値	114.40	116.18	-0.27	-0.14
		標準偏差	14.73	14.52	10.50	11.56
		最小値	84.7	78.0	-22.0	-29.3
		中央値	113.50	117.00	-2.00	0.67
		最大値	159.0	147.3	30.0	35.3
拡張期血圧 (mmHg)	スクリーニング	例数	100	101	---	---
		平均値	75.44	73.72	---	---
		標準偏差	11.32	11.09	---	---
		最小値	55.3	49.3	---	---
		中央値	73.33	72.33	---	---
		最大値	102.3	118.7	---	---
	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	73.44	73.24	---	---
		標準偏差	11.07	10.74	---	---
		最小値	53.3	50.0	---	---
		中央値	71.50	73.00	---	---
		最大値	97.0	110.0	---	---
	1	例数	100	100	100	100
		平均値	74.51	65.13	1.07	-8.02
		標準偏差	10.25	10.60	6.53	7.71
		最小値	49.3	37.3	-13.0	-28.0
		中央値	73.67	63.83	0.33	-8.50
		最大値	97.3	101.0	18.3	11.3
	2	例数	99	97	99	97
		平均値	72.92	65.12	-0.46	-8.10
		標準偏差	10.44	10.05	7.16	8.74
		最小値	53.0	42.7	-14.0	-32.7

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
		中央値	73.33	64.67	-0.33	-10.00
		最大値	98.0	99.0	18.0	14.7
	3	例数	98	91	98	91
		平均値	72.12	64.53	-1.08	-9.12
		標準偏差	10.42	11.20	7.43	9.39
		最小値	52.3	42.7	-18.7	-32.7
		中央値	71.33	64.00	-0.83	-10.33
		最大値	99.7	96.0	15.3	15.0
	4	例数	98	87	98	87
		平均値	72.04	64.76	-1.15	-9.07
		標準偏差	10.32	11.51	7.87	10.33
		最小値	44.7	38.3	-24.0	-30.7
		中央値	70.83	64.67	-1.17	-10.33
		最大値	106.0	98.0	20.0	17.7
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	71.63	64.47	-1.86	-9.80
		標準偏差	10.15	11.76	6.88	9.96
		最小値	53.3	42.0	-20.7	-38.7
		中央値	70.00	63.83	-2.00	-9.83
		最大値	102.0	103.3	18.3	12.3
	6	例数	93	83	93	83
		平均値	71.97	66.79	-1.63	-7.32
		標準偏差	9.54	11.20	8.20	10.22
		最小値	54.7	42.7	-22.3	-33.3
		中央値	71.00	66.00	-2.00	-7.33
		最大値	99.7	89.0	17.3	14.7
	8	例数	93	79	93	79
		平均値	72.14	65.82	-1.70	-8.26
		標準偏差	9.81	11.94	8.58	10.15
		最小値	55.3	45.7	-21.3	-34.0
		中央値	70.67	64.67	-1.00	-9.33
		最大値	96.0	107.7	23.3	13.7
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	73.35	65.79	-0.48	-8.21
		標準偏差	10.36	10.51	7.02	10.30
		最小値	51.0	44.3	-15.3	-41.7
		中央値	70.67	65.33	-0.33	-7.33
		最大値	101.7	92.0	16.7	15.0
	治療期最終観測時点	例数	100	100	100	100
		平均値	73.15	65.47	-0.29	-7.68
		標準偏差	10.40	11.44	7.23	9.81
		最小値	51.0	38.3	-15.3	-41.7
		中央値	70.67	65.17	-0.33	-7.33
		最大値	101.7	92.0	17.3	15.0
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	72.03	74.71	-1.67	0.72
		標準偏差	10.43	10.69	7.85	9.00
		最小値	53.0	54.0	-18.7	-22.3
		中央値	70.00	74.17	-3.00	1.17
		最大値	98.7	103.3	18.7	20.3
	最終観測時点	例数	100	100	100	100
		平均値	72.01	73.21	-1.43	0.06
		標準偏差	10.44	11.78	7.96	8.79
		最小値	53.0	38.3	-18.7	-22.3

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
		中央値	70.33	72.83	-2.50	0.00
		最大値	98.7	103.3	18.7	20.3
脈拍数 (回/分)	スクリーニング	例数	100	101	---	---
		平均値	75.27	75.52	---	---
		標準偏差	10.67	11.58	---	---
		最小値	48.0	55.3	---	---
		中央値	74.83	73.33	---	---
		最大値	100.0	111.7	---	---
	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	76.06	74.86	---	---
		標準偏差	10.00	9.80	---	---
		最小値	56.0	56.0	---	---
		中央値	75.67	73.67	---	---
		最大値	107.0	102.7	---	---
	1	例数	100	100	100	100
		平均値	78.36	70.81	2.30	-4.01
		標準偏差	9.77	11.16	9.52	8.97
		最小値	57.3	51.0	-24.0	-28.0
		中央値	78.17	68.67	3.00	-4.17
		最大値	102.0	94.3	27.0	22.7
	2	例数	99	97	99	97
		平均値	76.85	67.52	0.59	-7.32
		標準偏差	9.18	10.68	9.21	9.31
		最小値	58.7	46.3	-25.0	-39.0
		中央値	76.00	66.00	0.00	-8.00
		最大値	102.7	103.7	25.3	12.7
	3	例数	98	91	98	91
		平均値	77.73	65.54	1.47	-9.53
		標準偏差	10.26	10.68	10.54	10.07
		最小値	59.0	45.3	-33.3	-34.7
		中央値	77.00	65.67	0.83	-9.33
		最大値	117.7	95.0	26.7	15.0
	4	例数	98	87	98	87
		平均値	77.29	65.13	1.03	-9.61
		標準偏差	10.19	11.21	10.40	11.31
		最小値	52.0	45.0	-33.7	-32.3
		中央値	76.17	64.00	-0.50	-10.33
		最大値	102.7	108.0	27.7	33.7
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	75.17	64.59	-1.03	-10.52
		標準偏差	7.97	11.66	9.86	11.31
		最小値	57.3	39.0	-31.0	-40.7
		中央値	75.67	63.17	-0.67	-10.50
		最大値	91.3	91.0	21.0	12.7
	6	例数	93	83	93	83
		平均値	77.28	67.86	1.10	-7.32
		標準偏差	9.96	11.25	10.65	11.07
		最小値	58.3	45.0	-29.0	-32.3
		中央値	76.00	67.00	1.00	-6.33
		最大値	111.0	99.7	30.3	18.3
	8	例数	93	79	93	79
		平均値	75.92	69.81	-0.40	-5.14
		標準偏差	10.28	11.46	11.00	11.62

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
		最小値	53.7	51.0	-25.7	-33.3
		中央値	75.00	67.67	-1.67	-5.33
		最大値	106.0	93.7	33.7	22.3
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	74.51	66.18	-1.81	-8.64
		標準偏差	8.88	10.70	9.71	12.22
		最小値	60.7	45.7	-26.0	-33.0
		中央値	72.33	65.00	-2.33	-8.67
		最大値	98.0	109.0	26.3	41.0
	治療期最終観測時点	例数	100	100	100	100
		平均値	74.44	66.11	-1.62	-8.72
		標準偏差	9.32	10.79	9.75	11.95
		最小値	58.3	45.0	-26.0	-34.7
		中央値	72.00	65.33	-2.00	-8.50
		最大値	102.7	109.0	26.3	41.0
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	74.05	73.48	-2.12	-1.32
		標準偏差	9.29	10.96	9.63	9.73
		最小値	57.7	52.7	-26.3	-25.3
		中央値	73.67	73.00	-1.67	-1.67
		最大値	101.0	107.0	25.3	25.3
	最終観測時点	例数	100	100	100	100
		平均値	74.07	73.10	-1.99	-1.73
		標準偏差	9.58	10.77	9.64	9.71
		最小値	57.7	49.0	-26.3	-25.3
		中央値	73.17	72.33	-1.67	-2.67
		最大値	102.7	107.0	25.3	25.3

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.4.1, Table 14.3.4.4.2]

2.7.4.7.20 血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-20 血圧及び脈拍数の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験]

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	116.29	119.54	116.99	---	---	---
		標準偏差	13.82	16.86	14.54	---	---	---
		最小値	88.0	94.0	88.0	---	---	---
		中央値	116.17	115.00	115.67	---	---	---
		最大値	159.0	172.7	172.7	---	---	---
	1	例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	111.69	111.95	111.75	-4.60	-7.59	-5.24
		標準偏差	13.87	17.67	14.72	9.81	7.39	9.41
		最小値	72.7	85.0	72.7	-39.3	-22.3	-39.3
		中央値	111.83	111.67	111.67	-4.67	-9.67	-5.33
		最大値	150.3	161.7	161.7	30.7	8.3	30.7
	2	例数	144	41	185	144	41	185
		平均値	108.25	110.84	108.82	-7.87	-8.71	-8.06
		標準偏差	14.66	14.96	14.72	10.70	10.48	10.63
		最小値	70.7	89.0	70.7	-33.7	-41.7	-41.7
		中央値	106.17	110.00	107.33	-8.00	-7.00	-8.00
		最大値	146.0	161.0	161.0	17.3	12.3	17.3
	3	例数	141	38	179	141	38	179
		平均値	106.99	113.85	108.44	-9.61	-6.54	-8.96
		標準偏差	13.94	16.87	14.83	10.20	11.53	10.53
		最小値	80.0	85.3	80.0	-35.0	-33.0	-35.0
		中央値	105.33	112.33	106.67	-8.67	-7.50	-8.33
		最大値	158.3	161.7	161.7	17.0	24.3	24.3
	4	例数	131	37	168	131	37	168
		平均値	107.21	112.29	108.33	-9.75	-8.82	-9.54
		標準偏差	13.87	16.31	14.54	11.33	10.22	11.07
		最小値	74.7	86.7	74.7	-35.3	-31.7	-35.3
		中央値	106.33	112.67	107.00	-9.67	-10.00	-9.83
		最大値	158.3	160.3	160.3	15.3	12.0	15.3
	5	例数	130	37	167	130	37	167
		平均値	107.84	111.69	108.70	-9.17	-9.41	-9.22
		標準偏差	13.83	16.34	14.46	11.62	12.80	11.85
		最小値	72.7	82.3	72.7	-37.3	-50.0	-50.0
		中央値	107.17	108.33	108.00	-9.50	-6.33	-9.33
		最大値	171.7	159.3	171.7	19.0	13.0	19.0
	6	例数	123	37	160	123	37	160
		平均値	108.27	113.50	109.48	-8.92	-7.07	-8.49
		標準偏差	13.31	18.26	14.71	10.86	13.17	11.42
		最小値	81.3	85.3	81.3	-36.3	-36.7	-36.7
		中央値	108.33	114.67	109.50	-8.67	-8.33	-8.33
		最大値	163.0	173.7	173.7	17.0	24.0	24.0
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	108.58	115.08	110.10	-8.75	-5.56	-8.01
		標準偏差	11.83	16.29	13.24	11.70	9.94	11.36
		最小値	84.7	92.3	84.7	-37.0	-30.0	-37.0

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		中央値	107.33	110.17	108.33	-9.00	-8.17	-8.83
		最大値	144.7	164.0	164.0	27.7	19.3	27.7
	14	例数	112	34	146	112	34	146
		平均値	110.61	117.26	112.16	-6.61	-4.14	-6.03
		標準偏差	13.78	18.68	15.26	10.48	11.04	10.63
		最小値	81.7	85.7	81.7	-32.0	-25.3	-32.0
		中央値	109.17	114.50	111.17	-5.83	-2.67	-5.50
		最大値	155.3	187.3	187.3	23.3	17.0	23.3
	18	例数	108	34	142	108	34	142
		平均値	110.21	116.84	111.80	-7.23	-4.56	-6.59
		標準偏差	13.37	18.52	14.97	11.61	12.31	11.79
		最小値	68.7	91.7	68.7	-38.3	-33.3	-38.3
		中央値	110.33	113.00	111.00	-7.33	-6.00	-7.00
		最大値	152.0	193.7	193.7	20.7	21.0	21.0
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	108.81	115.06	110.32	-8.91	-5.95	-8.19
		標準偏差	16.36	20.09	17.47	11.90	11.26	11.77
		最小値	64.7	81.0	64.7	-40.3	-25.3	-40.3
		中央値	107.00	110.67	108.00	-9.67	-4.33	-8.83
		最大値	166.0	188.0	188.0	15.0	16.3	16.3
	26	例数	101	32	133	101	32	133
		平均値	110.28	114.70	111.34	-7.49	-6.92	-7.35
		標準偏差	13.73	19.38	15.31	11.94	11.52	11.80
		最小値	82.0	82.3	82.0	-44.3	-35.3	-44.3
		中央値	108.00	117.00	108.67	-6.67	-6.83	-6.67
		最大値	163.7	172.3	172.3	18.0	14.0	18.0
	30	例数	98	32	130	98	32	130
		平均値	112.44	116.88	113.53	-5.03	-4.74	-4.96
		標準偏差	12.51	16.94	13.79	12.53	13.06	12.61
		最小値	87.3	91.7	87.3	-38.3	-49.0	-49.0
		中央値	112.33	114.17	112.50	-3.67	-5.33	-4.17
		最大値	155.3	157.3	157.3	33.0	20.0	33.0
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	111.43	114.46	112.18	-6.05	-7.16	-6.33
		標準偏差	13.83	16.47	14.52	12.79	10.40	12.21
		最小値	84.0	88.3	84.0	-50.3	-31.0	-50.3
		中央値	110.67	114.67	111.67	-7.33	-6.83	-7.33
		最大値	154.7	160.3	160.3	29.3	13.3	29.3
	38	例数	96	31	127	96	31	127
		平均値	112.53	112.90	112.62	-4.91	-8.83	-5.87
		標準偏差	13.72	17.41	14.63	13.29	11.35	12.91
		最小値	70.0	81.7	70.0	-45.7	-29.0	-45.7
		中央値	112.33	110.67	112.00	-4.50	-8.33	-4.67
		最大値	147.7	171.3	171.3	31.7	17.0	31.7
	42	例数	94	30	124	94	30	124
		平均値	112.80	115.07	113.35	-4.72	-6.38	-5.12
		標準偏差	14.38	16.59	14.91	13.65	12.59	13.37
		最小値	80.0	75.3	75.3	-40.7	-44.3	-44.3
		中央値	110.67	113.50	112.67	-4.50	-5.17	-4.67
		最大値	150.0	160.7	160.7	24.0	27.0	27.0
	46	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	114.82	113.66	114.54	-2.71	-7.39	-3.82
		標準偏差	13.28	16.10	13.94	11.94	10.07	11.65

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		最小値	87.3	80.0	80.0	-31.3	-28.3	-31.3
		中央値	114.83	113.00	114.67	-2.00	-9.33	-3.00
		最大値	151.0	160.0	160.0	25.3	10.0	25.3
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	111.51	110.47	111.27	-5.88	-10.57	-6.99
		標準偏差	13.86	17.45	14.71	12.08	14.21	12.71
		最小値	82.0	82.0	82.0	-40.0	-51.3	-51.3
		中央値	110.33	106.00	110.00	-4.83	-11.00	-6.00
		最大値	165.3	163.0	165.3	24.7	21.7	24.7
	治療期最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	109.64	111.28	109.99	-6.65	-8.27	-7.00
		標準偏差	14.60	16.87	15.08	11.79	14.67	12.44
		最小値	70.7	82.0	70.7	-40.0	-51.3	-51.3
		中央値	107.67	109.67	107.67	-6.33	-10.00	-6.67
		最大値	165.3	163.0	165.3	24.7	32.3	32.3
	52	例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	121.74	125.71	122.67	4.32	4.67	4.40
		標準偏差	13.52	21.01	15.59	12.32	11.12	12.01
		最小値	70.7	99.0	70.7	-29.7	-22.7	-29.7
		中央値	120.67	121.00	120.67	4.33	5.00	4.50
		最大値	150.3	190.0	190.0	33.3	21.3	33.3
	最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	118.77	124.46	119.99	2.48	4.92	3.00
		標準偏差	14.02	19.46	15.47	11.45	11.84	11.55
		最小値	70.7	92.3	70.7	-29.7	-22.7	-29.7
		中央値	118.00	121.00	118.33	1.67	5.00	2.67
		最大値	160.7	190.0	190.0	33.3	32.3	33.3
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	73.26	75.06	73.65	---	---	---
		標準偏差	10.82	13.98	11.55	---	---	---
		最小値	53.0	50.7	50.7	---	---	---
		中央値	72.33	73.33	72.67	---	---	---
		最大値	103.3	118.3	118.3	---	---	---
	1	例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	69.21	68.08	68.97	-4.05	-6.98	-4.68
		標準偏差	11.83	13.51	12.18	8.55	7.77	8.46
		最小値	44.7	41.3	41.3	-29.3	-27.7	-29.3
		中央値	68.33	65.33	67.67	-4.67	-5.33	-4.67
		最大値	111.3	108.3	111.3	19.7	5.7	19.7
	2	例数	144	41	185	144	41	185
		平均値	66.52	67.02	66.63	-6.53	-8.04	-6.87
		標準偏差	11.45	13.75	11.96	8.38	7.14	8.13
		最小値	36.3	40.0	36.3	-31.3	-28.3	-31.3
		中央値	65.17	63.33	65.00	-7.33	-8.67	-7.33
		最大値	97.7	109.3	109.3	19.3	5.3	19.3
	3	例数	141	38	179	141	38	179
		平均値	65.07	68.11	65.72	-8.27	-7.36	-8.08
		標準偏差	10.44	15.17	11.62	8.64	9.32	8.77
		最小値	47.3	44.0	44.0	-36.3	-26.3	-36.3
		中央値	62.33	63.00	62.33	-8.00	-7.00	-7.33
		最大値	102.0	116.3	116.3	24.7	12.3	24.7
	4	例数	131	37	168	131	37	168
		平均値	65.89	67.19	66.18	-7.64	-8.95	-7.93

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		標準偏差	11.28	13.05	11.66	9.94	7.33	9.42
		最小値	42.7	48.0	42.7	-31.3	-22.7	-31.3
		中央値	64.67	64.00	64.67	-8.67	-8.33	-8.67
		最大値	97.3	105.3	105.3	24.7	5.3	24.7
	5	例数	130	37	167	130	37	167
		平均値	65.19	67.41	65.69	-8.26	-8.73	-8.37
		標準偏差	10.36	12.97	10.99	9.02	9.93	9.20
		最小値	40.7	48.3	40.7	-30.7	-41.7	-41.7
		中央値	64.17	64.67	64.67	-8.83	-7.67	-8.67
		最大値	90.3	102.3	102.3	24.3	8.3	24.3
	6	例数	123	37	160	123	37	160
		平均値	66.16	69.23	66.87	-7.28	-6.26	-7.04
		標準偏差	10.80	14.69	11.84	9.01	10.04	9.23
		最小値	44.3	41.0	41.0	-33.7	-29.3	-33.7
		中央値	64.33	66.67	65.00	-7.33	-5.00	-6.83
		最大値	100.7	108.3	108.3	20.0	28.7	28.7
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	66.94	71.56	68.02	-6.85	-4.32	-6.26
		標準偏差	10.50	14.85	11.78	8.56	9.75	8.88
		最小値	45.7	45.0	45.0	-29.0	-18.7	-29.0
		中央値	66.33	69.83	66.50	-7.67	-7.17	-7.33
		最大値	94.3	113.7	113.7	19.3	26.7	26.7
	14	例数	112	34	146	112	34	146
		平均値	67.80	72.15	68.81	-5.98	-3.90	-5.50
		標準偏差	10.45	14.10	11.50	8.79	8.48	8.74
		最小値	47.7	47.7	47.7	-29.3	-22.3	-29.3
		中央値	67.50	69.50	67.67	-5.83	-4.83	-5.33
		最大値	97.3	115.0	115.0	17.7	16.3	17.7
	18	例数	108	34	142	108	34	142
		平均値	68.11	71.75	68.98	-5.50	-4.30	-5.21
		標準偏差	11.57	14.64	12.42	10.32	10.31	10.29
		最小値	44.3	56.0	44.3	-32.0	-18.7	-32.0
		中央値	66.83	67.17	66.83	-5.50	-5.00	-5.33
		最大値	99.0	126.0	126.0	22.7	18.3	22.7
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	66.70	70.13	67.53	-7.07	-5.70	-6.74
		標準偏差	11.42	15.62	12.59	9.98	8.14	9.56
		最小値	31.3	42.7	31.3	-33.7	-19.7	-33.7
		中央値	64.67	66.33	64.83	-7.33	-5.33	-7.00
		最大値	99.3	119.0	119.0	26.7	11.3	26.7
	26	例数	101	32	133	101	32	133
		平均値	67.91	72.27	68.96	-6.02	-3.96	-5.53
		標準偏差	10.83	15.20	12.11	9.63	8.95	9.48
		最小値	43.7	41.7	41.7	-34.3	-25.7	-34.3
		中央値	65.00	68.17	67.00	-5.67	-2.67	-5.33
		最大値	97.7	105.7	105.7	17.3	12.7	17.3
	30	例数	98	32	130	98	32	130
		平均値	70.14	71.89	70.57	-3.59	-4.34	-3.77
		標準偏差	10.56	10.72	10.58	9.95	9.34	9.77
		最小値	44.7	53.0	44.7	-27.0	-34.3	-34.3
		中央値	68.50	70.83	69.00	-3.17	-3.50	-3.17
		最大値	96.0	93.0	96.0	20.3	9.0	20.3
	34	例数	97	32	129	97	32	129

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		平均値	68.60	70.84	69.16	-5.23	-5.39	-5.27
		標準偏差	10.38	13.80	11.31	9.55	8.79	9.33
		最小値	49.7	50.0	49.7	-31.3	-20.7	-31.3
		中央値	67.67	66.17	67.33	-4.33	-5.33	-4.33
		最大値	97.7	97.7	97.7	17.7	11.7	17.7
	38	例数	96	31	127	96	31	127
		平均値	69.93	70.29	70.02	-3.88	-5.99	-4.40
		標準偏差	9.98	13.86	10.99	10.13	7.99	9.67
		最小値	44.7	51.7	44.7	-30.7	-23.0	-30.7
		中央値	68.50	67.33	68.33	-3.83	-4.67	-4.00
		最大値	95.0	103.0	103.0	22.0	9.0	22.0
	42	例数	94	30	124	94	30	124
		平均値	70.61	70.91	70.69	-3.18	-4.97	-3.61
		標準偏差	11.62	12.37	11.76	10.21	10.27	10.21
		最小値	49.3	47.3	47.3	-28.0	-39.3	-39.3
		中央値	69.67	71.00	70.50	-3.67	-3.67	-3.67
		最大値	102.0	102.0	102.0	28.0	18.7	28.0
	46	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	71.30	71.13	71.26	-2.49	-4.38	-2.93
		標準偏差	10.75	12.67	11.18	8.75	8.45	8.69
		最小値	51.0	54.0	51.0	-27.3	-18.0	-27.3
		中央値	70.33	66.33	69.67	-1.67	-5.33	-3.00
		最大値	107.3	100.3	107.3	22.3	15.3	22.3
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	69.13	67.70	68.79	-4.61	-7.80	-5.36
		標準偏差	11.95	13.25	12.23	10.79	9.80	10.61
		最小値	43.7	51.7	43.7	-37.3	-33.3	-37.3
		中央値	69.33	63.33	68.00	-4.17	-8.33	-5.00
		最大値	107.3	99.0	107.3	24.0	12.0	24.0
	治療期最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	68.00	68.54	68.12	-5.26	-6.52	-5.53
		標準偏差	11.82	13.86	12.25	10.35	10.77	10.43
		最小値	43.7	50.7	43.7	-37.3	-33.3	-37.3
		中央値	67.33	65.67	67.33	-5.17	-8.33	-5.67
		最大値	107.3	102.3	107.3	24.0	27.7	27.7
	52	例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	77.00	79.33	77.54	3.20	3.83	3.35
		標準偏差	12.44	17.51	13.75	10.13	8.65	9.77
		最小値	23.3	61.0	23.3	-35.3	-13.3	-35.3
		中央値	76.00	74.00	75.67	2.67	5.00	3.33
		最大値	107.3	130.0	130.0	26.0	19.3	26.0
	最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	75.39	79.48	76.27	2.13	4.42	2.62
		標準偏差	12.31	16.76	13.44	9.80	9.00	9.65
		最小値	23.3	50.7	23.3	-35.3	-13.3	-35.3
		中央値	74.00	74.67	74.00	2.50	5.00	3.00
		最大値	107.3	130.0	130.0	26.0	27.7	27.7
脈拍数 (回/分)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	73.30	77.22	74.14	---	---	---
		標準偏差	9.95	11.69	10.44	---	---	---
		最小値	52.7	53.7	52.7	---	---	---
		中央値	72.83	75.33	73.67	---	---	---
		最大値	107.0	98.0	107.0	---	---	---

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	1	例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	71.78	70.64	71.54	-1.52	-6.58	-2.60
		標準偏差	10.70	11.14	10.78	10.70	10.14	10.76
		最小値	50.0	50.3	50.0	-29.0	-35.7	-35.7
		中央値	70.67	71.67	71.00	-1.67	-6.33	-3.00
		最大値	113.0	94.3	113.0	25.3	17.0	25.3
	2	例数	144	41	185	144	41	185
		平均値	67.73	69.11	68.04	-5.54	-8.11	-6.11
		標準偏差	10.39	12.98	10.99	10.79	11.18	10.90
		最小値	48.0	44.7	44.7	-32.0	-45.3	-45.3
		中央値	66.33	68.33	66.67	-5.50	-6.33	-6.00
		最大値	97.7	111.7	111.7	24.3	19.3	24.3
	3	例数	141	38	179	141	38	179
		平均値	66.32	66.66	66.39	-7.01	-10.58	-7.77
		標準偏差	11.12	11.05	11.08	11.40	8.73	10.97
		最小値	44.0	46.0	44.0	-38.3	-33.7	-38.3
		中央値	64.33	67.33	64.67	-7.67	-11.50	-8.00
		最大値	95.7	86.7	95.7	17.3	10.7	17.3
	4	例数	131	37	168	131	37	168
		平均値	65.90	67.23	66.19	-7.96	-10.34	-8.49
		標準偏差	10.24	10.13	10.20	10.96	10.55	10.89
		最小値	42.7	45.3	42.7	-35.3	-37.3	-37.3
		中央値	65.33	65.67	65.50	-8.00	-9.33	-8.17
		最大値	100.3	87.0	100.3	23.0	16.0	23.0
	5	例数	130	37	167	130	37	167
		平均値	65.46	65.76	65.52	-8.25	-11.82	-9.04
		標準偏差	10.34	11.53	10.58	10.34	10.25	10.40
		最小値	42.0	48.7	42.0	-37.3	-38.7	-38.7
		中央値	64.00	64.33	64.00	-8.33	-13.33	-9.67
		最大値	103.7	103.3	103.7	16.3	17.0	17.0
	6	例数	123	37	160	123	37	160
		平均値	67.76	67.06	67.60	-6.08	-10.23	-7.04
		標準偏差	11.62	11.90	11.65	11.86	12.99	12.22
		最小値	39.0	40.3	39.0	-31.7	-40.3	-40.3
		中央値	65.67	65.67	65.67	-5.67	-12.00	-6.50
		最大値	99.3	93.7	99.3	24.3	18.7	24.3
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	67.04	69.69	67.66	-6.55	-8.07	-6.90
		標準偏差	11.04	12.31	11.36	11.19	9.95	10.90
		最小値	44.7	48.0	44.7	-31.7	-33.0	-33.0
		中央値	66.00	68.67	66.67	-7.33	-8.67	-7.83
		最大値	105.0	115.3	115.3	36.0	21.0	36.0
	14	例数	112	34	146	112	34	146
		平均値	70.61	70.69	70.63	-3.09	-7.46	-4.11
		標準偏差	12.18	12.60	12.24	11.23	10.01	11.08
		最小値	48.0	52.3	48.0	-31.3	-31.7	-31.7
		中央値	69.33	67.67	69.17	-3.83	-7.50	-5.33
		最大値	101.0	103.3	103.3	31.0	9.3	31.0
	18	例数	108	34	142	108	34	142
		平均値	70.59	71.32	70.77	-2.78	-6.82	-3.75
		標準偏差	11.76	11.55	11.67	11.20	15.09	12.31
		最小値	48.0	53.3	48.0	-33.7	-38.0	-38.0
		中央値	69.67	69.00	69.50	-3.00	-7.50	-3.67

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		最大値	106.7	100.3	106.7	25.0	25.7	25.7
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	67.85	67.86	67.85	-5.40	-10.05	-6.53
		標準偏差	10.31	9.87	10.17	9.98	11.54	10.53
		最小値	45.0	46.7	45.0	-33.0	-32.7	-33.0
		中央値	67.00	68.00	67.50	-5.33	-7.00	-6.00
		最大値	97.3	86.7	97.3	19.7	16.3	19.7
	26	例数	101	32	133	101	32	133
		平均値	70.44	70.11	70.36	-3.04	-7.23	-4.05
		標準偏差	11.92	11.37	11.74	11.38	11.84	11.58
		最小値	46.3	47.7	46.3	-29.3	-26.0	-29.3
		中央値	69.00	71.00	69.33	-2.67	-5.17	-4.00
		最大値	106.3	95.7	106.3	28.7	13.3	28.7
	30	例数	98	32	130	98	32	130
		平均値	70.82	71.17	70.91	-2.80	-6.18	-3.63
		標準偏差	12.58	8.48	11.67	13.01	11.84	12.77
		最小値	46.3	56.7	46.3	-31.0	-30.0	-31.0
		中央値	69.33	69.17	69.33	-2.83	-4.33	-3.17
		最大値	104.0	94.3	104.0	34.0	14.7	34.0
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	68.63	67.86	68.44	-5.16	-9.48	-6.23
		標準偏差	11.59	10.33	11.25	10.70	12.72	11.33
		最小値	43.3	51.0	43.3	-30.3	-33.3	-33.3
		中央値	67.67	70.17	68.33	-5.00	-12.17	-5.33
		最大値	99.0	97.3	99.0	22.0	16.0	22.0
	38	例数	96	31	127	96	31	127
		平均値	69.98	70.46	70.10	-3.93	-6.33	-4.52
		標準偏差	10.71	10.34	10.58	11.20	13.70	11.85
		最小値	50.0	50.0	50.0	-40.7	-34.0	-40.7
		中央値	68.33	69.67	68.67	-3.83	-3.33	-3.67
		最大値	107.3	90.0	107.3	21.0	21.0	21.0
	42	例数	94	30	124	94	30	124
		平均値	71.98	74.26	72.53	-2.01	-2.43	-2.12
		標準偏差	12.30	10.93	11.98	11.93	9.11	11.28
		最小値	44.7	55.3	44.7	-41.7	-17.7	-41.7
		中央値	70.67	76.83	72.17	-1.33	-1.67	-1.33
		最大値	113.7	93.0	113.7	27.0	13.3	27.0
	46	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	72.44	70.30	71.93	-1.56	-6.30	-2.68
		標準偏差	11.27	11.43	11.29	11.14	10.33	11.09
		最小値	47.7	47.0	47.0	-32.0	-31.7	-32.0
		中央値	71.67	72.33	71.67	-0.83	-6.00	-1.33
		最大値	99.3	91.0	99.3	21.7	15.3	21.7
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	68.64	70.14	68.99	-5.15	-6.46	-5.46
		標準偏差	11.15	8.38	10.55	11.33	11.38	11.31
		最小値	43.3	55.0	43.3	-34.7	-30.7	-34.7
		中央値	68.50	70.33	69.67	-4.83	-6.33	-5.00
		最大値	104.3	84.7	104.3	35.3	18.0	35.3
	治療期最終観測時点	例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	67.75	70.48	68.34	-5.55	-6.74	-5.81
		標準偏差	11.12	11.78	11.29	11.38	11.83	11.46
		最小値	43.3	48.0	43.3	-34.7	-30.7	-34.7

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	52	中央値	67.67	70.00	68.33	-5.33	-6.33	-5.33
		最大値	104.3	111.7	111.7	35.3	19.3	35.3
		例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	78.37	77.74	78.22	4.56	1.14	3.76
		標準偏差	11.37	8.63	10.76	10.66	8.14	10.20
		最小値	53.7	61.7	53.7	-23.0	-12.7	-23.0
	最終観測時点	中央値	77.67	77.33	77.50	5.00	2.33	4.50
		最大値	107.7	90.7	107.7	35.3	18.0	35.3
		例数	150	41	191	150	41	191
		平均値	76.55	78.01	76.87	3.25	0.79	2.72
		標準偏差	11.71	10.71	11.49	11.28	9.33	10.91
		最小値	44.3	61.3	44.3	-29.0	-20.0	-29.0
		中央値	76.33	76.33	76.33	3.17	2.33	3.00
		最大値	107.7	111.7	111.7	37.7	19.3	37.7

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.3.4.4.1, Table 14.3.4.4.2]

2.7.4.7.21 体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-21 体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験]

評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
		プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
スクリーニング	例数	100	101	---	---
	平均値	65.67	64.56	---	---
	標準偏差	15.12	13.26	---	---
	最小値	41.1	40.1	---	---
	中央値	64.35	62.60	---	---
	最大値	117.0	105.6	---	---
ベースライン	例数	100	101	---	---
	平均値	66.05	65.10	---	---
	標準偏差	15.06	13.37	---	---
	最小値	42.1	40.8	---	---
	中央値	64.40	62.80	---	---
	最大値	117.0	104.8	---	---
5	例数	95	84	95	84
	平均値	66.33	66.76	0.67	0.51
	標準偏差	15.05	13.14	1.35	1.30
	最小値	42.2	42.9	-2.8	-2.2
	中央値	64.80	64.55	0.40	0.40
	最大値	116.0	104.0	4.3	4.0
10	例数	93	79	93	79
	平均値	66.43	67.24	0.97	0.59
	標準偏差	14.62	13.00	1.64	1.81
	最小値	42.9	43.6	-4.0	-4.2
	中央値	64.30	65.40	1.10	0.90
	最大値	113.0	100.6	4.5	3.9
治療期最終観測時点	例数	99	97	99	97
	平均値	66.81	66.06	0.93	0.49
	標準偏差	14.90	13.06	1.60	1.68
	最小値	42.9	43.6	-4.0	-4.2
	中央値	65.00	64.60	1.00	0.60
	最大値	113.0	100.6	4.5	3.9
12	例数	91	76	91	76
	平均値	66.30	66.99	0.94	0.19
	標準偏差	15.22	13.14	1.70	1.99
	最小値	43.2	42.0	-3.2	-4.4
	中央値	64.50	64.70	0.80	-0.05
	最大値	119.0	100.4	8.0	4.0
最終観測時点	例数	99	98	99	98
	平均値	66.83	65.57	0.95	0.20
	標準偏差	15.35	13.13	1.68	1.82
	最小値	43.2	42.0	-3.2	-4.4
	中央値	65.40	63.15	0.80	0.10
	最大値	119.0	100.4	8.0	4.0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.5.1, Table 14.3.4.5.2]

2.7.4.7.22 体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-22 体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験]

評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
	平均値	67.08	68.40	67.36	---	---	---
	標準偏差	14.12	15.15	14.32	---	---	---
	最小値	43.2	42.5	42.5	---	---	---
	中央値	65.40	70.00	65.60	---	---	---
	最大値	119.0	94.4	119.0	---	---	---
4	例数	132	37	169	132	37	169
	平均値	67.94	71.66	68.76	0.19	0.63	0.28
	標準偏差	14.13	14.01	14.15	1.48	1.56	1.50
	最小値	43.1	46.6	43.1	-5.6	-2.2	-5.6
	中央値	66.25	71.70	67.00	0.10	0.60	0.20
	最大値	119.0	96.0	119.0	6.2	5.6	6.2
10	例数	118	36	154	118	36	154
	平均値	67.71	70.82	68.44	-0.30	0.69	-0.07
	標準偏差	14.43	14.87	14.55	1.74	2.55	1.99
	最小値	42.2	43.8	42.2	-6.2	-4.1	-6.2
	中央値	64.80	70.25	66.00	-0.20	0.35	-0.05
	最大値	117.0	97.0	117.0	3.6	8.3	8.3
14	例数	112	34	146	112	34	146
	平均値	67.60	71.49	68.50	-0.22	1.19	0.11
	標準偏差	14.70	15.06	14.82	1.96	2.39	2.14
	最小値	43.6	44.8	43.6	-5.4	-3.1	-5.4
	中央値	64.70	71.10	66.20	-0.10	0.85	0.10
	最大値	118.0	98.0	118.0	4.0	7.4	7.4
18	例数	108	34	142	108	34	142
	平均値	67.27	71.01	68.17	-0.19	0.71	0.02
	標準偏差	14.39	15.01	14.57	2.15	2.61	2.29
	最小値	42.5	44.6	42.5	-5.6	-4.1	-5.6
	中央値	64.80	72.30	66.00	-0.20	0.40	0.00
	最大値	117.0	98.6	117.0	5.4	6.0	6.0
22	例数	103	33	136	103	33	136
	平均値	67.14	70.77	68.02	-0.51	0.37	-0.30
	標準偏差	14.59	15.28	14.78	2.41	2.55	2.46
	最小値	42.7	44.8	42.7	-6.8	-4.6	-6.8
	中央値	64.80	73.00	65.60	-0.70	0.50	-0.55
	最大値	116.0	98.6	116.0	6.1	5.6	6.1
26	例数	101	32	133	101	32	133
	平均値	67.29	71.16	68.22	-0.32	0.34	-0.16
	標準偏差	14.73	15.24	14.89	2.82	2.76	2.81
	最小値	41.7	44.6	41.7	-12.8	-4.1	-12.8
	中央値	65.70	73.15	66.40	0.00	0.70	0.00
	最大値	115.0	98.6	115.0	6.9	6.2	6.9
30	例数	98	32	130	98	32	130
	平均値	67.63	71.04	68.47	-0.18	0.22	-0.08
	標準偏差	14.84	14.88	14.87	2.99	2.59	2.89
	最小値	43.6	44.8	43.6	-14.1	-4.1	-14.1
	中央値	65.80	72.95	66.50	-0.20	0.10	0.00
	最大値	117.0	95.0	117.0	8.0	6.5	8.0
34	例数	97	32	129	97	32	129
	平均値	67.47	70.55	68.23	-0.35	-0.27	-0.33

評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
		継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	標準偏差	14.68	14.60	14.67	3.55	2.99	3.41
	最小値	43.9	44.6	43.9	-17.8	-6.3	-17.8
	中央値	66.40	72.35	67.30	-0.40	-0.10	-0.30
	最大値	118.0	96.2	118.0	8.1	6.1	8.1
38	例数	96	31	127	96	31	127
	平均値	67.96	70.05	68.47	0.08	-0.11	0.03
	標準偏差	14.97	14.62	14.85	3.84	3.06	3.65
	最小値	43.0	44.0	43.0	-17.2	-5.0	-17.2
	中央値	66.50	70.30	66.90	0.20	0.70	0.30
	最大値	122.0	96.2	122.0	8.3	8.8	8.8
42	例数	94	30	124	94	30	124
	平均値	68.06	69.64	68.45	0.08	-0.47	-0.05
	標準偏差	14.89	15.14	14.90	3.93	3.17	3.76
	最小値	43.3	45.0	43.3	-18.8	-6.1	-18.8
	中央値	66.05	67.05	66.10	0.25	-0.15	0.10
	最大値	120.0	97.4	120.0	10.0	9.2	10.0
46	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値	68.21	69.08	68.42	0.23	-0.78	-0.01
	標準偏差	14.94	15.00	14.90	4.08	2.86	3.84
	最小値	43.4	44.4	43.4	-16.2	-6.1	-16.2
	中央値	67.00	66.70	66.90	0.50	-0.50	0.10
	最大値	120.0	98.2	120.0	11.3	5.0	11.3
50	例数	94	29	123	94	29	123
	平均値	67.86	69.25	68.18	0.13	-0.61	-0.04
	標準偏差	14.86	14.68	14.77	4.25	2.88	3.97
	最小値	44.0	45.2	44.0	-17.2	-5.2	-17.2
	中央値	66.70	68.40	66.80	0.10	-1.00	0.00
	最大値	121.0	98.4	121.0	12.8	5.0	12.8
治療期最終観測時点	例数	147	40	187	147	40	187
	平均値	66.70	68.65	67.12	-0.08	-0.34	-0.13
	標準偏差	13.60	14.72	13.83	3.55	3.38	3.51
	最小値	44.0	43.1	43.1	-17.2	-5.8	-17.2
	中央値	65.50	68.20	65.70	-0.20	-0.75	-0.20
	最大値	121.0	98.4	121.0	12.8	11.2	12.8
52	例数	95	29	124	95	29	124
	平均値	67.73	69.24	68.08	-0.17	-0.61	-0.27
	標準偏差	14.88	14.79	14.81	4.27	3.12	4.02
	最小値	43.6	43.8	43.6	-16.1	-6.2	-16.1
	中央値	66.70	67.80	66.85	-0.20	-1.10	-0.35
	最大値	120.0	99.8	120.0	14.0	6.0	14.0
最終観測時点	例数	147	40	187	147	40	187
	平均値	66.48	68.54	66.92	-0.30	-0.45	-0.33
	標準偏差	13.59	14.83	13.85	3.59	3.54	3.57
	最小値	43.6	43.1	43.1	-16.1	-6.2	-16.1
	中央値	65.00	67.40	65.50	-0.40	-0.80	-0.40
	最大値	120.0	99.8	120.0	14.0	11.2	14.0

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.3.4.5.1, Table 14.3.4.5.2]

2.7.4.7.23 心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-23 心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [プラセボ対照試験]

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
心拍数 (回/分)	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	68.44	67.93	---	---
		標準偏差	9.40	9.28	---	---
		最小値	53.0	52.0	---	---
		中央値	68.33	66.67	---	---
		最大値	94.0	94.3	---	---
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	66.5	56.5	-2.08	-11.67
		標準偏差	8.3	10.3	8.79	10.58
		最小値	52	36	-33.3	-42.7
		中央値	66.0	56.0	-1.67	-11.67
		最大値	98	81	20.0	11.0
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	66.2	58.9	-2.45	-8.81
		標準偏差	8.7	9.1	9.25	10.83
		最小値	49	36	-33.3	-41.3
		中央値	67.0	58.0	-3.00	-9.00
		最大値	92	80	29.7	14.0
	治療期最終観測時点	例数	99	97	99	97
		平均値	66.0	58.6	-2.56	-9.43
		標準偏差	8.8	9.7	9.14	10.61
		最小値	49	36	-33.3	-41.3
		中央値	67.0	57.0	-3.00	-9.67
		最大値	92	89	29.7	14.0
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	65.7	64.2	-2.80	-3.49
		標準偏差	8.7	9.6	8.36	10.49
		最小値	50	48	-32.3	-34.3
		中央値	66.0	65.0	-3.00	-3.17
		最大値	94	87	15.7	17.0
	最終観測時点	例数	99	98	99	98
		平均値	65.6	63.8	-2.93	-4.26
		標準偏差	8.9	9.6	8.23	10.40
		最小値	50	47	-32.3	-34.3
		中央値	66.0	64.0	-3.33	-4.17
		最大値	94	89	15.7	17.0
RR 間隔 (msec)	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	891.61	898.97	---	---
		標準偏差	118.60	118.99	---	---
		最小値	638.7	636.3	---	---
		中央値	878.67	901.33	---	---
		最大値	1115.3	1154.3	---	---
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	914.5	1096.8	25.49	200.59
		標準偏差	111.9	205.7	110.47	189.94
		最小値	612	739	-240.0	-161.0
		中央値	909.0	1071.0	29.33	191.83

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
		最大値	1154	1667	409.0	799.7
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	919.5	1041.5	31.63	140.10
		標準偏差	118.8	168.8	117.36	165.44
		最小値	652	750	-301.0	-221.0
		中央値	896.0	1034.0	42.00	155.00
		最大値	1224	1667	403.0	625.7
	治療期最終観測時点	例数	99	97	99	97
		平均値	922.8	1050.5	33.42	152.80
		標準偏差	122.0	180.1	116.48	168.21
		最小値	652	674	-301.0	-221.0
		中央値	896.0	1040.0	42.00	161.33
		最大値	1224	1667	403.0	694.3
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	926.9	954.2	36.82	51.66
		標準偏差	118.3	141.8	103.33	140.26
		最小値	635	690	-168.0	-226.0
		中央値	910.0	923.0	41.00	42.17
		最大値	1200	1250	382.0	471.0
	最終観測時点	例数	99	98	99	98
		平均値	928.2	959.4	38.74	62.28
		標準偏差	121.2	139.9	102.29	140.63
		最小値	635	674	-168.0	-226.0
		中央値	910.0	938.0	42.00	59.00
		最大値	1200	1261	382.0	471.0
PR 間隔 (msec)	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	152.17	151.59	---	---
		標準偏差	21.19	19.25	---	---
		最小値	112.7	94.7	---	---
		中央値	149.50	150.67	---	---
		最大値	252.3	210.0	---	---
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	152.0	154.0	-0.80	2.50
		標準偏差	21.4	20.7	9.54	11.05
		最小値	110	106	-36.0	-28.0
		中央値	150.0	150.0	1.33	2.17
		最大値	259	208	21.3	33.3
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	154.1	153.6	0.76	1.57
		標準偏差	21.6	23.1	7.30	13.46
		最小値	106	92	-16.7	-44.0
		中央値	152.0	152.0	0.00	1.33
		最大値	241	207	22.7	44.0
	治療期最終観測時点	例数	99	97	99	97
		平均値	153.4	153.2	1.13	1.63
		標準偏差	21.3	22.3	7.75	12.61
		最小値	106	92	-16.7	-44.0
		中央値	152.0	150.0	0.33	2.00
		最大値	241	207	22.7	44.0
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	152.9	150.3	-0.73	-1.68
		標準偏差	20.2	19.5	9.82	10.21
		最小値	112	98	-38.0	-34.0

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
		中央値	150.0	148.0	-0.67	-2.83
		最大値	222	207	25.0	20.0
	最終観測時点	例数	99	98	99	98
		平均値	152.0	150.6	-0.18	-0.93
		標準偏差	19.7	19.5	10.07	10.36
		最小値	112	98	-38.0	-34.0
		中央値	150.0	148.0	-0.67	-1.67
		最大値	222	207	25.0	24.7
QRS 間隔 (msec)	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	99.03	99.70	---	---
		標準偏差	10.65	13.80	---	---
		最小値	71.3	70.7	---	---
		中央値	98.83	100.00	---	---
		最大値	122.7	170.0	---	---
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	98.6	100.1	-0.15	-0.05
		標準偏差	10.4	13.7	4.56	5.38
		最小値	66	75	-12.7	-10.7
		中央値	98.0	100.0	0.00	-0.67
		最大値	120	168	21.3	22.7
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	99.2	99.7	0.46	-0.60
		標準偏差	10.9	13.2	3.93	5.83
		最小値	74	77	-12.0	-13.3
		中央値	100.0	98.0	0.67	-0.67
		最大値	132	158	11.3	26.7
	治療期最終観測時点	例数	99	97	99	97
		平均値	99.4	99.3	0.48	-0.80
		標準偏差	10.9	13.4	3.97	5.68
		最小値	74	72	-12.0	-16.0
		中央値	100.0	98.0	0.67	-0.67
		最大値	132	158	11.3	26.7
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	98.3	99.4	-0.56	-0.92
		標準偏差	10.7	15.5	3.95	5.77
		最小値	76	76	-14.0	-22.7
		中央値	98.0	98.0	0.00	-0.67
		最大値	125	180	12.7	22.7
	最終観測時点	例数	99	98	99	98
		平均値	98.6	99.0	-0.36	-1.15
		標準偏差	10.8	14.8	4.13	5.77
		最小値	76	72	-14.0	-22.7
		中央値	98.0	99.0	0.00	-0.50
		最大値	125	180	12.7	22.7
QT 間隔 (msec)	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	391.48	391.02	---	---
		標準偏差	29.08	23.24	---	---
		最小値	331.3	341.3	---	---
		中央値	392.67	390.00	---	---
		最大値	456.7	440.0	---	---
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	393.5	418.8	1.89	28.83
		標準偏差	27.0	33.5	19.62	25.98

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
		最小値	328	324	-58.7	-17.3
		中央値	392.0	417.0	2.67	25.00
		最大値	468	494	52.0	107.3
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	395.1	412.2	3.84	21.41
		標準偏差	28.9	31.4	22.25	27.11
		最小値	336	346	-62.3	-46.7
		中央値	394.0	408.0	2.67	24.00
		最大値	460	508	54.0	109.3
	治療期最終観測時点	例数	99	97	99	97
		平均値	394.5	413.2	3.58	22.22
		標準偏差	29.2	31.1	22.73	26.28
		最小値	336	346	-62.3	-46.7
		中央値	394.0	411.0	4.67	24.67
		最大値	460	508	54.0	109.3
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	396.6	402.3	4.77	10.77
		標準偏差	29.9	24.4	18.65	21.00
		最小値	327	350	-38.3	-37.0
		中央値	400.0	400.5	4.67	9.00
		最大値	488	462	63.0	82.0
	最終観測時点	例数	99	98	99	98
		平均値	395.7	402.0	4.81	11.06
		標準偏差	30.2	23.1	19.42	20.59
		最小値	327	350	-58.7	-37.0
		中央値	398.0	401.0	4.67	10.33
		最大値	488	462	63.0	82.0
QTcB (msec)	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	415.90	414.11	---	---
		標準偏差	19.85	19.25	---	---
		最小値	353.3	373.0	---	---
		中央値	416.50	414.00	---	---
		最大値	474.7	467.3	---	---
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	412.8	402.6	-3.84	-10.90
		標準偏差	24.3	23.5	17.19	18.36
		最小値	363	354	-65.7	-56.0
		中央値	414.0	402.0	-5.00	-13.50
		最大値	480	469	48.3	41.0
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	413.2	405.8	-3.28	-7.39
		標準偏差	22.6	21.3	13.49	16.40
		最小値	366	352	-39.7	-42.3
		中央値	413.0	407.0	-4.00	-9.67
		最大値	465	472	25.0	36.7
	治療期最終観測時点	例数	99	97	99	97
		平均値	411.9	405.3	-3.87	-8.97
		標準偏差	23.4	21.4	14.76	16.47
		最小値	362	352	-65.7	-45.7
		中央値	412.0	402.0	-5.33	-11.00
		最大値	465	472	25.0	36.7
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	413.1	413.9	-3.52	0.13

パラメータ	評価時点 (週)		測定値		ベースラインからの変化量	
			プラセボ N=100	本剤 N=101	プラセボ N=100	本剤 N=101
		標準偏差	23.2	20.6	15.27	15.88
		最小値	357	361	-64.0	-47.7
		中央値	415.0	413.0	-4.33	1.67
		最大値	464	473	35.3	33.7
	最終観測時点	例数	99	98	99	98
		平均値	411.9	412.5	-3.84	-1.89
		標準偏差	23.6	21.2	16.22	16.01
		最小値	357	361	-65.7	-47.7
		中央値	414.0	412.0	-4.67	-0.33
		最大値	464	473	35.3	33.7
QTcF (msec)	ベースライン	例数	100	101	---	---
		平均値	407.39	406.08	---	---
		標準偏差	19.83	16.25	---	---
		最小値	351.7	362.3	---	---
		中央値	406.83	408.00	---	---
		最大値	448.7	447.3	---	---
	5	例数	95	84	95	84
		平均値	406.1	407.6	-1.84	2.29
		標準偏差	22.4	20.4	13.63	12.48
		最小値	361	349	-62.7	-38.3
		中央値	409.0	407.0	-1.33	2.83
		最大値	471	459	42.7	35.0
	10	例数	93	79	93	79
		平均値	407.0	407.7	-0.73	2.37
		標準偏差	21.7	19.8	11.64	12.62
		最小値	362	366	-31.3	-26.7
		中央値	405.0	407.0	-0.33	1.67
		最大値	456	465	25.3	39.7
	治療期最終観測時点	例数	99	97	99	97
		平均値	405.9	407.7	-1.20	1.55
		標準偏差	22.2	18.9	13.01	12.24
		最小値	355	366	-62.7	-26.7
		中央値	405.0	407.0	-0.33	1.00
		最大値	456	465	25.3	39.7
	12	例数	91	76	91	76
		平均値	407.4	409.7	-0.63	3.75
		標準偏差	22.6	16.5	12.11	10.13
		最小値	356	373	-50.3	-22.3
		中央値	409.0	409.5	-1.33	5.50
		最大値	462	448	23.3	22.0
	最終観測時点	例数	99	98	99	98
		平均値	406.3	408.8	-0.82	2.52
		標準偏差	22.8	16.5	13.38	10.04
		最小値	355	366	-62.7	-22.3
		中央値	409.0	409.0	0.00	3.17
		最大値	462	448	23.3	22.0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.4.6.2, Table 14.3.4.6.3]

2.7.4.7.24 心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-24 心電図パラメータの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 [継続長期試験]

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
心拍数 (回/分)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	64.8	69.30	65.76	---	---	---
		標準偏差	9.1	9.43	9.36	---	---	---
		最小値	48	43.3	43.3	---	---	---
		中央値	65.0	68.33	66.00	---	---	---
		最大値	94	88.0	94.0	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	58.0	60.4	58.6	-7.3	-9.10	-7.71
		標準偏差	9.4	12.5	10.2	9.8	12.67	10.52
		最小値	35	36	35	-31	-32.0	-32.0
		中央値	57.0	60.0	57.5	-9.0	-10.83	-9.00
		最大値	95	105	105	31	24.3	31.0
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	58.3	57.4	58.1	-6.8	-12.19	-8.11
		標準偏差	9.4	7.5	9.0	10.7	8.76	10.50
		最小値	39	43	39	-32	-34.0	-34.0
		中央値	57.0	59.0	57.0	-7.0	-11.67	-9.00
		最大値	85	71	85	18	3.7	18.0
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	60.0	57.8	59.5	-5.6	-11.76	-7.13
		標準偏差	9.9	7.9	9.5	9.5	10.88	10.17
		最小値	40	43	40	-28	-34.0	-34.0
		中央値	58.0	58.5	58.0	-5.0	-13.00	-6.00
		最大値	91	75	91	17	10.3	17.0
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	60.2	60.8	60.3	-5.5	-8.28	-6.18
		標準偏差	10.0	8.8	9.7	10.4	12.44	10.92
		最小値	40	47	40	-45	-33.0	-45.0
		中央値	60.0	58.0	59.0	-4.5	-9.33	-5.00
		最大値	94	82	94	14	14.7	14.7
	治療期最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	58.7	61.1	59.2	-6.2	-8.70	-6.75
		標準偏差	10.0	11.8	10.5	10.0	12.35	10.53
		最小値	35	36	35	-45	-33.0	-45.0
		中央値	57.0	58.0	57.0	-6.0	-11.00	-7.00
		最大値	94	97	97	17	16.3	17.0
	52	例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	69.0	67.6	68.7	3.3	-1.41	2.20
		標準偏差	11.3	7.0	10.5	11.4	9.54	11.15
		最小値	47	57	47	-25	-23.7	-25.0
		中央値	68.0	67.0	67.5	3.0	-0.67	1.83
		最大値	95	84	95	39	17.7	39.0
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	67.5	68.7	67.7	2.6	-1.08	1.82
		標準偏差	11.1	9.2	10.7	10.8	9.68	10.69
		最小値	35	56	35	-25	-23.7	-25.0
		中央値	67.0	67.0	67.0	2.0	-0.33	1.00

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		最大値	95	97	97	39	17.7	39.0
RR 間隔 (msec)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	942.0	881.55	929.02	---	---	---
		標準偏差	129.9	134.47	132.86	---	---	---
		最小値	635	682.3	635.0	---	---	---
		中央値	923.0	872.33	906.00	---	---	---
		最大値	1250	1370.3	1370.3	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	1058.0	1030.6	1051.6	120.7	152.46	128.09
		標準偏差	170.0	207.8	179.2	150.4	201.18	163.54
		最小値	630	571	571	-304	-238.0	-304.0
		中央値	1051.0	1000.0	1037.0	140.0	130.33	139.00
		最大値	1714	1657	1714	514	595.3	595.3
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	1051.8	1062.1	1054.3	111.6	184.88	129.40
		標準偏差	165.8	147.1	161.0	173.3	140.83	168.46
		最小値	699	845	699	-318	-58.3	-318.0
		中央値	1053.0	1017.0	1053.0	116.0	164.00	127.50
		最大値	1538	1395	1538	494	508.3	508.3
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	1022.5	1054.6	1030.5	90.2	176.27	111.56
		標準偏差	161.2	150.5	158.7	147.9	174.57	158.71
		最小値	658	800	658	-284	-128.7	-284.0
		中央値	1023.0	1025.5	1023.0	78.0	183.17	94.00
		最大値	1500	1395	1500	447	548.7	548.7
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	1022.4	997.6	1016.6	90.7	112.08	95.73
		標準偏差	167.1	136.8	160.3	160.2	182.83	165.26
		最小値	638	732	638	-236	-342.3	-342.3
		中央値	1000.0	1028.0	1000.0	60.5	93.00	88.00
		最大値	1500	1277	1500	579	408.7	579.0
	治療期最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	1051.2	1009.2	1042.2	109.9	134.30	115.12
		標準偏差	181.3	188.0	183.0	166.2	192.86	172.03
		最小値	638	619	619	-249	-342.3	-342.3
		中央値	1049.0	1031.0	1035.0	96.5	129.67	100.50
		最大値	1714	1657	1714	579	592.7	592.7
	52	例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	891.8	894.0	892.3	-40.0	8.46	-28.68
		標準偏差	146.9	90.6	135.5	147.4	136.33	145.82
		最小値	628	714	628	-509	-351.3	-509.0
		中央値	884.0	892.0	887.0	-38.0	7.00	-23.17
		最大値	1277	1053	1277	336	308.7	336.0
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	913.2	885.3	907.2	-28.2	10.35	-19.88
		標準偏差	158.0	108.3	148.9	149.0	132.73	146.18
		最小値	628	619	619	-510	-351.3	-510.0
		中央値	896.0	894.0	896.0	-31.5	3.50	-14.00
		最大値	1714	1057	1714	514	308.7	514.0
PR 間隔 (msec)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	151.5	150.87	151.35	---	---	---
		標準偏差	20.1	20.95	20.23	---	---	---
		最小値	98	102.7	98.0	---	---	---

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		中央値	149.0	151.00	150.00	---	---	---
		最大値	222	195.3	222.0	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	154.1	157.5	154.9	1.5	5.18	2.39
		標準偏差	22.2	24.8	22.8	12.9	13.75	13.16
		最小値	90	102	90	-54	-20.0	-54.0
		中央値	150.0	158.5	151.5	2.0	1.33	2.00
		最大値	225	214	225	34	42.7	42.7
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	155.3	159.7	156.4	2.4	6.85	3.49
		標準偏差	25.3	28.2	26.0	16.0	16.15	16.09
		最小値	92	116	92	-84	-22.0	-84.0
		中央値	152.0	156.0	152.0	2.0	2.00	2.00
		最大値	245	237	245	70	41.7	70.0
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	154.8	161.6	156.5	1.4	9.04	3.33
		標準偏差	23.6	28.1	24.8	16.9	16.33	17.02
		最小値	88	108	88	-88	-20.0	-88.0
		中央値	152.0	156.5	154.0	0.0	5.50	2.00
		最大値	239	224	239	70	43.7	70.0
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	157.8	158.5	158.0	4.4	5.36	4.60
		標準偏差	21.4	26.5	22.6	12.7	16.22	13.56
		最小値	106	112	106	-31	-38.3	-38.3
		中央値	157.5	154.0	156.0	2.0	2.67	2.00
		最大値	222	213	222	38	41.7	41.7
	治療期最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	155.2	154.1	154.9	3.6	3.44	3.55
		標準偏差	20.6	25.9	21.8	11.8	15.33	12.59
		最小値	106	108	106	-31	-38.3	-38.3
		中央値	154.0	152.0	154.0	2.0	0.00	2.00
		最大値	222	213	222	38	41.7	41.7
	52	例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	152.2	155.4	153.0	-1.5	2.32	-0.59
		標準偏差	22.1	23.2	22.3	11.4	12.97	11.83
		最小値	102	112	102	-26	-19.3	-26.0
		中央値	152.0	156.0	152.0	-2.0	0.67	-1.50
		最大値	261	208	261	39	37.3	39.0
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	151.0	151.2	151.0	-0.6	0.54	-0.36
		標準偏差	20.8	22.5	21.1	10.7	12.36	11.03
		最小値	102	112	102	-26	-19.3	-26.0
		中央値	150.0	150.0	150.0	-1.5	-1.33	-1.50
		最大値	261	208	261	39	37.3	39.0
QRS 間隔 (msec)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	99.5	98.58	99.28	---	---	---
		標準偏差	13.0	7.86	12.07	---	---	---
		最小値	76	81.3	76.0	---	---	---
		中央値	98.0	98.67	98.00	---	---	---
		最大値	180	119.3	180.0	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	99.6	99.8	99.7	-0.1	1.54	0.27
		標準偏差	12.3	8.3	11.4	6.3	5.18	6.06

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		最小値	76	80	76	-22	-11.0	-22.0
		中央値	98.0	101.5	100.0	0.0	1.17	0.00
		最大値	168	116	168	19	16.7	19.0
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	98.7	100.4	99.1	-0.3	1.75	0.19
		標準偏差	10.5	7.1	9.8	5.5	4.71	5.35
		最小値	74	82	74	-24	-8.7	-24.0
		中央値	100.0	102.0	100.0	0.0	1.67	0.00
		最大値	131	114	131	12	13.7	13.7
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	100.2	98.8	99.9	1.2	0.09	0.96
		標準偏差	10.9	9.6	10.6	6.7	6.99	6.77
		最小値	76	67	67	-14	-29.7	-29.7
		中央値	101.0	100.5	101.0	0.0	0.33	0.00
		最大値	128	114	128	28	12.3	28.0
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	99.3	99.6	99.3	0.3	0.75	0.39
		標準偏差	9.6	8.3	9.3	7.1	5.40	6.73
		最小値	76	80	76	-22	-12.0	-22.0
		中央値	99.5	100.0	100.0	0.0	-0.67	0.00
		最大値	129	114	129	30	13.3	30.0
	治療期最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	99.7	99.3	99.6	0.2	0.58	0.31
		標準偏差	11.7	8.6	11.1	6.5	5.66	6.29
		最小値	76	80	76	-22	-12.0	-22.0
		中央値	99.0	100.0	99.0	0.0	-0.83	0.00
		最大値	168	116	168	30	13.7	30.0
	52	例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	99.1	99.5	99.2	0.1	0.71	0.26
		標準偏差	10.4	8.0	9.8	6.1	5.31	5.89
		最小値	80	82	80	-14	-11.7	-14.0
		中央値	98.0	102.0	100.0	0.0	1.00	0.00
		最大値	129	110	129	24	12.0	24.0
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	99.7	98.9	99.5	0.2	0.16	0.18
		標準偏差	12.0	8.1	11.3	6.1	5.15	5.93
		最小値	80	82	80	-14	-11.7	-14.0
		中央値	99.0	100.0	99.5	0.0	0.00	0.00
		最大値	168	116	168	26	12.0	26.0
QT 間隔 (msec)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	399.6	387.86	397.11	---	---	---
		標準偏差	27.3	28.31	27.86	---	---	---
		最小値	327	335.3	327.0	---	---	---
		中央値	400.0	386.33	397.00	---	---	---
		最大値	488	475.3	488.0	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	411.2	410.0	410.9	13.7	21.53	15.55
		標準偏差	30.2	32.4	30.6	22.7	27.84	24.17
		最小値	335	341	335	-60	-37.0	-60.0
		中央値	412.0	407.0	410.5	17.5	19.67	18.00
		最大値	540	494	540	78	84.7	84.7
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	410.1	411.6	410.4	12.6	23.62	15.25

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		標準偏差	30.8	26.4	29.7	26.8	21.07	25.91
		最小値	336	360	336	-58	-7.3	-58.0
		中央値	406.0	410.0	408.0	10.0	17.67	14.00
		最大値	470	474	474	72	71.7	72.0
	34	例数	97	32	129	97	7	104
		平均値	406.3	412.0	407.7	10.3	32	129
		標準偏差	29.4	31.7	30.0	22.6	23.93	13.69
		最小値	338	355	338	-38	26.45	24.21
		中央値	408.0	412.5	408.0	10.0	-18.0	-38.0
		最大値	480	494	494	66	23.17	14.00
	50	例数	94	29	123	94	82.7	82.7
		平均値	404.7	401.7	404.0	8.6	29	123
		標準偏差	28.4	27.0	28.0	24.7	12.45	9.54
		最小値	340	356	340	-58	24.05	24.54
		中央値	403.5	404.0	404.0	8.0	-31.0	-58.0
		最大値	474	484	484	60	10.67	8.00
	治療期最終観測時点	例数	146	40	186	146	57.3	60.0
		平均値	411.1	403.4	409.4	11.8	40	186
		標準偏差	31.4	33.6	32.0	26.4	17.05	12.96
		最小値	340	326	326	-58	27.28	26.61
		中央値	410.0	405.0	408.0	12.0	-34.7	-58.0
		最大値	540	494	540	78	15.17	12.00
	52	例数	95	29	124	95	71.7	78.0
		平均値	388.0	391.4	388.8	-8.2	29	124
		標準偏差	25.4	21.7	24.6	22.5	2.21	-5.73
		最小値	324	351	324	-64	20.17	22.37
		中央値	388.0	390.0	388.0	-10.0	-45.3	-64.0
		最大値	450	452	452	39	5.33	-6.50
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	36.0	39.0
		平均値	394.0	390.2	393.1	-5.3	40	186
		標準偏差	30.2	24.6	29.1	23.8	3.87	-3.31
		最小値	324	326	324	-72	22.12	23.67
		中央値	392.0	390.0	391.5	-4.5	-45.3	-72.0
		最大値	540	452	540	78	6.50	-3.00
QTcB (msec)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	413.4	414.85	413.68	---	---	---
		標準偏差	22.7	21.38	22.38	---	---	---
		最小値	357	353.7	353.7	---	---	---
		中央値	412.5	417.33	413.00	---	---	---
		最大値	473	465.3	473.0	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	401.8	407.3	403.1	-10.5	-9.01	-10.18
		標準偏差	21.9	26.5	23.1	17.7	20.10	18.27
		最小値	352	363	352	-55	-45.0	-55.0
		中央値	401.0	410.5	402.0	-8.5	-10.83	-9.00
		最大値	455	468	468	41	27.0	41.0
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	401.7	401.0	401.5	-10.2	-15.15	-11.38
		標準偏差	21.6	23.0	21.9	19.6	14.75	18.64
		最小値	360	353	353	-62	-43.0	-62.0
		中央値	401.0	401.0	401.0	-13.0	-16.33	-13.50
		最大値	456	448	456	49	18.3	49.0
	34	例数	97	32	129	97	32	129

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
		平均値	403.8	402.6	403.5	-8.2	-13.40	-9.50
		標準偏差	20.6	23.1	21.1	16.9	16.69	16.92
		最小値	360	362	360	-52	-46.7	-52.0
		中央値	402.0	400.5	402.0	-11.0	-11.67	-11.00
		最大値	464	469	469	50	26.0	50.0
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	402.6	403.9	403.0	-9.6	-11.68	-10.11
		標準偏差	23.8	26.3	24.3	18.5	22.21	19.34
		最小値	333	365	333	-70	-58.7	-70.0
		中央値	403.0	405.0	403.0	-10.0	-14.33	-12.00
		最大値	469	456	469	35	27.3	35.0
	治療期最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	403.4	404.2	403.5	-9.7	-10.56	-9.91
		標準偏差	23.6	24.2	23.6	17.5	21.42	18.38
		最小値	333	365	333	-70	-58.7	-70.0
		中央値	404.0	402.0	404.0	-9.5	-12.83	-10.50
		最大値	469	456	469	35	30.0	35.0
	52	例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	413.3	414.9	413.7	1.0	-0.68	0.61
		標準偏差	22.8	21.9	22.5	21.3	17.56	20.40
		最小値	355	364	355	-60	-62.7	-62.7
		中央値	412.0	419.0	413.0	0.0	0.33	0.00
		最大値	465	453	465	56	33.3	56.0
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	414.6	416.0	414.9	1.5	1.27	1.46
		標準偏差	22.8	22.2	22.6	19.5	17.47	19.02
		最小値	355	364	355	-60	-62.7	-62.7
		中央値	413.0	417.5	414.5	0.5	1.67	0.67
		最大値	476	453	476	56	33.3	56.0
QTcF (msec)	ベースライン	例数	150	41	191	---	---	---
		平均値	408.5	405.41	407.87	---	---	---
		標準偏差	20.4	19.80	20.23	---	---	---
		最小値	356	370.3	356.0	---	---	---
		中央値	409.0	405.33	407.33	---	---	---
		最大値	462	448.3	462.0	---	---	---
	10	例数	118	36	154	118	36	154
		平均値	404.6	407.8	405.4	-2.5	1.25	-1.60
		標準偏差	19.5	20.9	19.8	13.1	13.36	13.20
		最小値	357	366	357	-39	-22.7	-39.0
		中央値	403.5	404.5	403.5	-2.0	0.50	-2.00
		最大値	460	448	460	32	33.3	33.3
	22	例数	103	33	136	103	33	136
		平均値	404.2	404.4	404.3	-2.6	-1.91	-2.40
		標準偏差	20.0	20.3	20.0	14.9	10.67	13.99
		最小値	364	361	361	-45	-20.7	-45.0
		中央値	405.0	405.0	405.0	-4.0	-1.00	-4.00
		最大値	457	449	457	41	22.0	41.0
	34	例数	97	32	129	97	32	129
		平均値	404.3	405.4	404.6	-2.1	-0.83	-1.76
		標準偏差	18.3	22.3	19.3	12.3	11.34	12.06
		最小値	359	367	359	-32	-30.7	-32.0
		中央値	405.0	404.0	404.0	-3.0	-1.17	-3.00
		最大値	443	461	461	35	20.3	35.0

パラメータ	評価時点 (週)		測定値			ベースラインからの変化量		
			継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191	継続患者 [a] N=150	新規患者 [b] N=41	全体 N=191
	50	例数	94	29	123	94	29	123
		平均値	403.0	403.0	403.0	-3.6	-3.38	-3.52
		標準偏差	20.2	22.7	20.7	14.1	13.91	13.98
		最小値	349	362	349	-33	-36.0	-36.0
		中央値	403.0	406.0	404.0	-3.0	0.67	-2.33
		最大値	444	446	446	31	20.3	31.0
	治療期最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	405.6	403.6	405.1	-2.7	-1.21	-2.36
		標準偏差	20.7	21.0	20.7	14.1	14.76	14.22
		最小値	349	362	349	-40	-36.0	-40.0
		中央値	405.0	407.0	405.0	-3.0	0.83	-3.00
		最大値	461	446	461	43	29.7	43.0
	52	例数	95	29	124	95	29	124
		平均値	404.3	406.9	405.0	-2.2	0.55	-1.59
		標準偏差	17.9	19.5	18.3	14.9	12.40	14.33
		最小値	358	368	358	-52	-38.3	-52.0
		中央値	406.0	408.0	406.0	-5.0	1.67	-2.00
		最大値	445	449	449	37	26.0	37.0
	最終観測時点	例数	146	40	186	146	40	186
		平均値	407.3	407.2	407.2	-1.0	2.37	-0.25
		標準偏差	19.8	19.7	19.8	14.2	13.65	14.11
		最小値	358	368	358	-52	-38.3	-52.0
		中央値	407.5	408.5	408.0	-2.5	1.33	-1.00
		最大値	472	449	472	43	29.7	43.0

[a] プラセボ対照試験の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者
[b] 継続長期試験に新規登録された患者

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.3.4.6.2, Table 14.3.4.6.3]

2.7.4.7.25 体重区分別の有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-25 体重区分別の有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

用量調節期

	プラセボ		本剤	
器官別大分類	<50	>=50	<50	>=50
- 基本語	N=12	N=88	N=10	N=91
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例	8 (66.7)	39 (44.3)	10 (100.0)	67 (73.6)
感染症および寄生虫症	3 (25.0)	13 (14.8)	0	12 (13.2)
- 鼻咽頭炎	2 (16.7)	10 (11.4)	0	10 (11.0)
- インフルエンザ	1 (8.3)	1 (1.1)	0	2 (2.2)
- 胃腸炎	0	0	0	1 (1.1)
- 扁桃炎	0	0	0	1 (1.1)
- 結膜炎	1 (8.3)	0	0	0
- 毛包炎	0	1 (1.1)	0	0
- 麦粒腫	0	1 (1.1)	0	0
- 副鼻腔炎	0	1 (1.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	2 (2.2)
- 貧血	0	0	0	1 (1.1)
- リンパ球減少症	0	0	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	2 (2.3)	0	2 (2.2)
- 食欲減退	0	0	0	2 (2.2)
- 過食	0	1 (1.1)	0	0
- 食欲亢進	0	1 (1.1)	0	0
精神障害	0	1 (1.1)	3 (30.0)	7 (7.7)
- 不眠症	0	0	0	5 (5.5)
- 早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (10.0)	1 (1.1)
- 攻撃性	0	0	1 (10.0)	0
- 不安	0	0	1 (10.0)	0
- 中期不眠症	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
- 自殺企図	0	0	0	1 (1.1)
神経系障害	4 (33.3)	8 (9.1)	5 (50.0)	41 (45.1)
- 傾眠	3 (25.0)	5 (5.7)	3 (30.0)	30 (33.0)
- 体位性めまい	0	1 (1.1)	4 (40.0)	10 (11.0)
- 浮動性めまい	0	0	1 (10.0)	6 (6.6)
- 頭痛	1 (8.3)	4 (4.5)	0	3 (3.3)
- 味覚異常	0	0	0	1 (1.1)
- 頭部不快感	0	0	0	1 (1.1)
- 睡眠の質低下	0	0	0	1 (1.1)
- 片頭痛	1 (8.3)	0	0	0
- 失神	1 (8.3)	0	0	0
眼障害	0	1 (1.1)	0	0
- 硝子体浮遊物	0	1 (1.1)	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	2 (2.2)
- 回転性めまい	0	0	0	2 (2.2)
心臓障害	0	1 (1.1)	4 (40.0)	11 (12.1)
- 徐脈	0	0	3 (30.0)	5 (5.5)
- 洞性徐脈	0	0	0	4 (4.4)
- 動悸	0	0	0	2 (2.2)
- 頻脈	0	1 (1.1)	1 (10.0)	0
血管障害	0	0	1 (10.0)	8 (8.8)
- 起立性低血圧	0	0	0	5 (5.5)
- 低血圧	0	0	1 (10.0)	3 (3.3)
- 末梢冷感	0	0	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.1)	0	3 (3.3)

	プラセボ		本剤	
器官別大分類	<50	>=50	<50	>=50
- 基本語	N=12	N=88	N=10	N=91
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 鼻出血	0	0	0	1 (1.1)
- アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (1.1)
- 鼻漏	0	0	0	1 (1.1)
- 咳嗽	0	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	2 (16.7)	9 (10.2)	1 (10.0)	21 (23.1)
- 便秘	1 (8.3)	0	1 (10.0)	8 (8.8)
- 悪心	1 (8.3)	3 (3.4)	0	4 (4.4)
- 腹痛	0	0	0	3 (3.3)
- 下痢	0	2 (2.3)	0	3 (3.3)
- 齲歯	0	1 (1.1)	0	2 (2.2)
- 上腹部痛	0	0	0	1 (1.1)
- 消化不良	0	0	0	1 (1.1)
- 口内炎	1 (8.3)	0	0	1 (1.1)
- 舌障害	0	0	0	1 (1.1)
- 腹部不快感	0	1 (1.1)	0	0
- 腸炎	0	1 (1.1)	0	0
- 胃炎	0	1 (1.1)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	0
- 肝機能異常	0	1 (1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (3.4)	0	1 (1.1)
- 蕁麻疹	0	0	0	1 (1.1)
- 皮膚嚢腫	0	1 (1.1)	0	0
- アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0
- 異汗性湿疹	0	1 (1.1)	0	0
- 脂漏性皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.3)	1 (10.0)	1 (1.1)
- 背部痛	0	0	1 (10.0)	0
- 椎間板突出	0	0	0	1 (1.1)
- 顎関節症候群	0	1 (1.1)	0	0
- 筋骨格系胸痛	0	1 (1.1)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1.1)
- 月経前症候群	0	0	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (4.5)	2 (20.0)	21 (23.1)
- 口渇	0	0	2 (20.0)	18 (19.8)
- 冷感	0	0	0	2 (2.2)
- 胸部不快感	0	0	0	1 (1.1)
- 悪寒	0	0	0	1 (1.1)
- 疲労	0	0	0	1 (1.1)
- 倦怠感	0	2 (2.3)	0	1 (1.1)
- 発熱	0	2 (2.3)	0	1 (1.1)
臨床検査	1 (8.3)	4 (4.5)	3 (30.0)	19 (20.9)
- 血圧低下	1 (8.3)	1 (1.1)	3 (30.0)	16 (17.6)
- 心拍数減少	0	0	0	3 (3.3)
- 血中カリウム増加	0	0	0	1 (1.1)
- 血中尿素増加	0	0	0	1 (1.1)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.1)
- 尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (1.1)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	0
- 血中ビリルビン増加	0	2 (2.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1)	0	2 (2.2)
- 靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.1)
- 肉離れ	0	0	0	1 (1.1)

	プラセボ		本剤	
器官別大分類	<50	>=50	<50	>=50
- 基本語	N=12	N=88	N=10	N=91
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 熱中症	0	1 (1.1)	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.4.1j]

用量固定期

	プラセボ		本剤	
器官別大分類	<50	>=50	<50	>=50
- 基本語	N=11	N=84	N=5	N=78
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例	4 (36.4)	23 (27.4)	2 (40.0)	19 (24.4)
感染症および寄生虫症	3 (27.3)	13 (15.5)	1 (20.0)	7 (9.0)
- 鼻咽頭炎	3 (27.3)	9 (10.7)	1 (20.0)	6 (7.7)
- 急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.3)
- 胃腸炎	0	0	0	1 (1.3)
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (1.3)
- インフルエンザ	0	2 (2.4)	0	0
- 咽頭炎	0	1 (1.2)	0	0
- 皮膚感染	0	1 (1.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.2)	0	0
- 鉄欠乏性貧血	0	1 (1.2)	0	0
免疫系障害	0	1 (1.2)	0	0
- 家塵アレルギー	0	1 (1.2)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.3)
- 食欲減退	0	0	0	1 (1.3)
精神障害	0	2 (2.4)	0	2 (2.6)
- 不安	0	0	0	1 (1.3)
- 初期不眠症	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)
- 中期不眠症	0	1 (1.2)	0	0
神経系障害	0	1 (1.2)	1 (20.0)	4 (5.1)
- 浮動性めまい	0	0	1 (20.0)	1 (1.3)
- 傾眠	0	0	0	2 (2.6)
- 体位性めまい	0	0	0	1 (1.3)
- 睡眠の質低下	0	0	0	1 (1.3)
- 下肢静止不能症候群	0	1 (1.2)	0	0
眼障害	0	1 (1.2)	0	0
- 眼乾燥	0	1 (1.2)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.2)	0	0
- 耳鳴	0	1 (1.2)	0	0
心臓障害	0	1 (1.2)	0	0
- 洞性徐脈	0	1 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.3)
- 鼻閉	0	0	0	1 (1.3)
胃腸障害	0	2 (2.4)	1 (20.0)	4 (5.1)
- 便秘	0	0	1 (20.0)	1 (1.3)
- 下痢	0	1 (1.2)	0	2 (2.6)
- 腹部不快感	0	0	0	1 (1.3)
- 齲歯	0	0	0	1 (1.3)
- 腹痛	0	1 (1.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	1 (1.2)	0	0
- 皮膚乾燥	1 (9.1)	0	0	0
- 皮脂欠乏性湿疹	0	1 (1.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.3)
- 筋肉痛	0	0	0	1 (1.3)

	プラセボ		本剤	
器官別大分類 - 基本語	<50 N=11 n (%)	>=50 N=84 n (%)	<50 N=5 n (%)	>=50 N=78 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.2)	0	2 (2.6)
- 口渇	0	0	0	2 (2.6)
- 胸部不快感	0	1 (1.2)	0	0
臨床検査	0	1 (1.2)	1 (20.0)	4 (5.1)
- 血圧低下	0	0	1 (20.0)	1 (1.3)
- 心電図 QT 延長	0	0	0	1 (1.3)
- 心拍数増加	0	0	0	1 (1.3)
- 肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (1.3)
- 尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)
- 歯牙損傷	0	0	0	1 (1.3)
- 熱中症	0	1 (1.2)	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.4.2j]

2.7.4.7.26 体重区分別の有害事象の発現状況 [継続長期試験]

表 2.7.4.7-26 体重区分別の有害事象の発現状況 [継続長期試験]

治療期

器官別大分類 - 基本語	体重 (kg) <50 N=17 n (%)	 >=50 N=174 n (%)	全体 N=191 n (%)
有害事象発現例	16 (94.1)	161 (92.5)	177 (92.7)
感染症および寄生虫症	6 (35.3)	68 (39.1)	74 (38.7)
- 鼻咽頭炎	2 (11.8)	50 (28.7)	52 (27.2)
- インフルエンザ	2 (11.8)	8 (4.6)	10 (5.2)
- 胃腸炎	0	5 (2.9)	5 (2.6)
- 咽頭炎	1 (5.9)	2 (1.1)	3 (1.6)
- 結膜炎	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 外耳炎	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 急性副鼻腔炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 口角口唇炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 気管支炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 蜂巣炎	1 (5.9)	0	1 (0.5)
- 蓄膿	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 毛包炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 歯肉炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 中耳炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 耳下腺炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 副鼻腔炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 足部白癬	1 (5.9)	0	1 (0.5)
- 扁桃炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 尿路感染	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 細菌性胃腸炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- ウイルス性腸炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 口腔ヘルペス	1 (5.9)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 皮膚乳頭腫	0	1 (0.6)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 鉄欠乏性貧血	0	1 (0.6)	1 (0.5)
免疫系障害	0	5 (2.9)	5 (2.6)
- 季節性アレルギー	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 動物アレルギー	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- アトピー	0	1 (0.6)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (5.9)	5 (2.9)	6 (3.1)
- 食欲減退	1 (5.9)	2 (1.1)	3 (1.6)
- 高尿酸血症	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 脱水	0	1 (0.6)	1 (0.5)
精神障害	1 (5.9)	18 (10.3)	19 (9.9)
- 不眠症	1 (5.9)	5 (2.9)	6 (3.1)
- 初期不眠症	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 中期不眠症	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 睡眠障害	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 不安	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 依存	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 抑うつ気分	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 遺尿	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 故意の自傷行為	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 易刺激性	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- ストレス	0	1 (0.6)	1 (0.5)

器官別大分類 - 基本語	体重 (kg) <50 N=17 n (%)	 >=50 N=174 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 緊張	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 精神障害	0	1 (0.6)	1 (0.5)
神経系障害	11 (64.7)	99 (56.9)	110 (57.6)
- 傾眠	7 (41.2)	65 (37.4)	72 (37.7)
- 体位性めまい	6 (35.3)	30 (17.2)	36 (18.8)
- 浮動性めまい	2 (11.8)	16 (9.2)	18 (9.4)
- 頭痛	0	12 (6.9)	12 (6.3)
- 感覚鈍麻	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 肋間神経痛	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 構音障害	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 意識消失	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 片頭痛	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 末梢性ニューロパチー	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 肘部管症候群	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 起立不耐性	0	1 (0.6)	1 (0.5)
眼障害	2 (11.8)	5 (2.9)	7 (3.7)
- 眼精疲労	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- アレルギー性結膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 眼乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 眼出血	1 (5.9)	0	1 (0.5)
- 眼瞼浮腫	1 (5.9)	0	1 (0.5)
- 網膜剥離	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 正常眼圧緑内障	0	1 (0.6)	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	6 (3.4)	6 (3.1)
- 回転性めまい	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 耳鳴	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 難聴	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 頭位性回転性めまい	0	1 (0.6)	1 (0.5)
心臓障害	2 (11.8)	36 (20.7)	38 (19.9)
- 徐脈	1 (5.9)	32 (18.4)	33 (17.3)
- 洞性徐脈	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 動悸	1 (5.9)	0	1 (0.5)
- 洞性不整脈	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 上室性頻脈	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 頻脈	0	1 (0.6)	1 (0.5)
血管障害	0	10 (5.7)	10 (5.2)
- 起立性低血圧	0	6 (3.4)	6 (3.1)
- 低血圧	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 出血	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- ほてり	0	1 (0.6)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	14 (8.0)	16 (8.4)
- アレルギー性鼻炎	1 (5.9)	2 (1.1)	3 (1.6)
- 上気道の炎症	1 (5.9)	2 (1.1)	3 (1.6)
- 口腔咽頭痛	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 咳嗽	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 鼻出血	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 喘息	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 過換気	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 鼻閉	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 咽喉刺激感	0	1 (0.6)	1 (0.5)
胃腸障害	9 (52.9)	49 (28.2)	58 (30.4)
- 便秘	5 (29.4)	13 (7.5)	18 (9.4)
- 悪心	3 (17.6)	7 (4.0)	10 (5.2)
- 下痢	1 (5.9)	8 (4.6)	9 (4.7)

器官別大分類 - 基本語	体重 (kg) <50 N=17 n (%)	 >=50 N=174 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 口内乾燥	2 (11.8)	4 (2.3)	6 (3.1)
- 腹痛	0	5 (2.9)	5 (2.6)
- 腹部不快感	0	4 (2.3)	4 (2.1)
- 口内炎	1 (5.9)	3 (1.7)	4 (2.1)
- 上腹部痛	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 嘔吐	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 裂肛	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 齲歯	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 過敏性腸症候群	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 消化不良	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 腸炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 食中毒	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 胃潰瘍	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 胃炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 痔核	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 口唇乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 直腸炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 埋伏歯	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 心窩部不快感	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 軟便	1 (5.9)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 門脈血栓症	0	1 (0.6)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6)	13 (7.5)	16 (8.4)
- 湿疹	1 (5.9)	3 (1.7)	4 (2.1)
- ざ瘡	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 接触性皮膚炎	1 (5.9)	0	1 (0.5)
- 皮膚乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 紅斑	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 汗疹	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 発疹	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 全身性皮疹	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 脂漏性皮膚炎	1 (5.9)	0	1 (0.5)
- 皮膚亀裂	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 蕁麻疹	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 手皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 温熱蕁麻疹	0	1 (0.6)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	17 (9.8)	17 (8.9)
- 背部痛	0	10 (5.7)	10 (5.2)
- 関節痛	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 変形性関節症	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 弾発指	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 筋骨格硬直	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 四肢不快感	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 脊椎すべり症	0	1 (0.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 不規則月経	0	1 (0.6)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (41.2)	70 (40.2)	77 (40.3)
- 口渇	3 (17.6)	53 (30.5)	56 (29.3)
- 倦怠感	4 (23.5)	24 (13.8)	28 (14.7)
- 発熱	1 (5.9)	3 (1.7)	4 (2.1)
- 疲労	1 (5.9)	2 (1.1)	3 (1.6)

器官別大分類 - 基本語	体重 (kg) <50 N=17 n (%)	 >=50 N=174 n (%)	全体 N=191 n (%)
- 無力症	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 末梢性浮腫	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 胸痛	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- リバウンド効果	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 末梢腫脹	0	1 (0.6)	1 (0.5)
臨床検査	4 (23.5)	46 (26.4)	50 (26.2)
- 血圧低下	3 (17.6)	33 (19.0)	36 (18.8)
- 血中ビリルビン増加	0	4 (2.3)	4 (2.1)
- 体重増加	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 血圧上昇	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 心拍数減少	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 肝機能検査値上昇	1 (5.9)	1 (0.6)	2 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 心電図異常	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 心電図QT延長	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 子宮頚部スミア異常	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 白血球数減少	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 白血球数増加	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 好中球百分率減少	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- ヘリコバクター検査陽性	0	1 (0.6)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	15 (8.6)	15 (7.9)
- 挫傷	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 創傷	0	3 (1.7)	3 (1.6)
- 熱傷	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- 処置による疼痛	0	2 (1.1)	2 (1.0)
- アルコール中毒	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 裂傷	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 靭帯捻挫	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 引っかき傷	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 擦過傷	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 処置後合併症	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 歯牙破折	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 回避された薬剤誤投与	0	1 (0.6)	1 (0.5)
- 閉鎖性眼球損傷	0	1 (0.6)	1 (0.5)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 14.3.1.7.1j]

2.7.4.7.27 前治療薬の有無別の有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

表 2.7.4.7-27 前治療薬の有無別の有害事象の発現状況 [プラセボ対照試験]

器官別大分類 - 基本語	前治療薬の有無 有り		無し	
	プラセボ N=47 n (%)	本剤 N=44 n (%)	プラセボ N=53 n (%)	本剤 N=57 n (%)
有害事象発現例	29 (61.7)	35 (79.5)	33 (62.3)	47 (82.5)
感染症および寄生虫症	13 (27.7)	8 (18.2)	18 (34.0)	13 (22.8)
- 鼻咽頭炎	9 (19.1)	8 (18.2)	15 (28.3)	11 (19.3)
- 胃腸炎	1 (2.1)	1 (2.3)	0	2 (3.5)
- インフルエンザ	3 (6.4)	0	2 (3.8)	2 (3.5)
- 急性副鼻腔炎	0	1 (2.3)	0	0
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (1.8)
- 扁桃炎	0	0	0	1 (1.8)
- 結膜炎	1 (2.1)	0	0	0
- 毛包炎	1 (2.1)	0	0	0
- 麦粒腫	0	0	1 (1.9)	0
- 膿痂疹	0	0	1 (1.9)	0
- 咽頭炎	1 (2.1)	0	0	0
- 副鼻腔炎	0	0	1 (1.9)	0
- 皮膚感染	1 (2.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2.1)	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 貧血	0	1 (2.3)	0	0
- リンパ球減少症	0	0	0	1 (1.8)
- 鉄欠乏性貧血	1 (2.1)	0	0	0
免疫系障害	1 (2.1)	0	0	0
- 家塵アレルギー	1 (2.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.1)	2 (4.5)	1 (1.9)	1 (1.8)
- 食欲減退	0	2 (4.5)	0	1 (1.8)
- 過食	0	0	1 (1.9)	0
- 食欲亢進	1 (2.1)	0	0	0
精神障害	2 (4.3)	3 (6.8)	1 (1.9)	9 (15.8)
- 不眠症	0	0	0	5 (8.8)
- 不安	0	2 (4.5)	0	0
- 早朝覚醒型不眠症	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 攻撃性	0	0	0	1 (1.8)
- 初期不眠症	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
- 中期不眠症	1 (2.1)	0	1 (1.9)	1 (1.8)
- 自殺企図	0	0	0	1 (1.8)
- 睡眠障害	0	0	1 (1.9)	0
神経系障害	8 (17.0)	21 (47.7)	5 (9.4)	28 (49.1)
- 傾眠	3 (6.4)	14 (31.8)	5 (9.4)	21 (36.8)
- 体位性めまい	0	7 (15.9)	1 (1.9)	8 (14.0)
- 浮動性めまい	0	2 (4.5)	0	6 (10.5)
- 頭痛	5 (10.6)	2 (4.5)	0	1 (1.8)
- 睡眠の質低下	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 味覚異常	0	1 (2.3)	0	0
- 頭部不快感	0	0	0	1 (1.8)
- 片頭痛	1 (2.1)	0	0	0
- 失神	1 (2.1)	0	0	0
- 下肢静止不能症候群	1 (2.1)	0	0	0
眼障害	1 (2.1)	0	1 (1.9)	0
- 眼乾燥	0	0	1 (1.9)	0
- 硝子体浮遊物	1 (2.1)	0	0	0

器官別大分類 - 基本語	前治療薬の有無 有り プラセボ N=47 n (%)	 本剤 N=44 n (%)	 無し プラセボ N=53 n (%)	 本剤 N=57 n (%)
耳および迷路障害	1 (2.1)	0	0	2 (3.5)
- 回転性めまい	0	0	0	2 (3.5)
- 耳鳴	1 (2.1)	0	0	0
心臓障害	1 (2.1)	9 (20.5)	1 (1.9)	6 (10.5)
- 徐脈	0	7 (15.9)	0	1 (1.8)
- 洞性徐脈	0	1 (2.3)	1 (1.9)	3 (5.3)
- 動悸	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 頻脈	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
血管障害	0	5 (11.4)	0	4 (7.0)
- 起立性低血圧	0	3 (6.8)	0	2 (3.5)
- 低血圧	0	1 (2.3)	0	3 (5.3)
- 末梢冷感	0	1 (2.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	1 (2.3)	1 (1.9)	2 (3.5)
- 鼻出血	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
- 鼻閉	0	0	0	1 (1.8)
- アレルギー性鼻炎	0	1 (2.3)	0	0
- 鼻漏	0	0	0	1 (1.8)
- 咳嗽	0	0	1 (1.9)	0
胃腸障害	5 (10.6)	12 (27.3)	7 (13.2)	15 (26.3)
- 便秘	0	3 (6.8)	1 (1.9)	8 (14.0)
- 悪心	1 (2.1)	3 (6.8)	3 (5.7)	2 (3.5)
- 下痢	2 (4.3)	3 (6.8)	1 (1.9)	1 (1.8)
- 腹痛	0	1 (2.3)	1 (1.9)	2 (3.5)
- 齲歯	0	1 (2.3)	1 (1.9)	2 (3.5)
- 腹部不快感	1 (2.1)	1 (2.3)	0	0
- 上腹部痛	0	1 (2.3)	0	0
- 消化不良	0	0	0	1 (1.8)
- 口内炎	0	1 (2.3)	1 (1.9)	0
- 舌障害	0	0	0	1 (1.8)
- 腸炎	1 (2.1)	0	0	0
- 胃炎	0	0	1 (1.9)	0
- 嘔吐	1 (2.1)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.1)	0	0	0
- 肝機能異常	1 (2.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)	1 (2.3)	3 (5.7)	0
- 蕁麻疹	0	1 (2.3)	0	0
- 皮膚嚢腫	0	0	1 (1.9)	0
- アレルギー性皮膚炎	1 (2.1)	0	0	0
- 皮膚乾燥	0	0	1 (1.9)	0
- 異汗性湿疹	0	0	1 (1.9)	0
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (2.1)	0	0	0
- 脂漏性皮膚炎	1 (2.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.3)	1 (2.3)	0	2 (3.5)
- 背部痛	0	0	0	1 (1.8)
- 筋肉痛	0	0	0	1 (1.8)
- 椎間板突出	0	1 (2.3)	0	0
- 顎関節症候群	1 (2.1)	0	0	0
- 筋骨格系胸痛	1 (2.1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1.8)
- 月経前症候群	0	0	0	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.4)	12 (27.3)	3 (5.7)	13 (22.8)

器官別大分類 - 基本語	前治療薬の有無 有り		無し	
	プラセボ N=47 n (%)	本剤 N=44 n (%)	プラセボ N=53 n (%)	本剤 N=57 n (%)
- 口渇	0	10 (22.7)	0	12 (21.1)
- 冷感	0	2 (4.5)	0	0
- 胸部不快感	1 (2.1)	0	0	1 (1.8)
- 悪寒	0	0	0	1 (1.8)
- 疲労	0	1 (2.3)	0	0
- 倦怠感	0	1 (2.3)	3 (5.7)	0
- 発熱	2 (4.3)	1 (2.3)	0	0
臨床検査	3 (6.4)	11 (25.0)	3 (5.7)	16 (28.1)
- 血圧低下	1 (2.1)	9 (20.5)	1 (1.9)	12 (21.1)
- 心拍数減少	0	0	0	3 (5.3)
- 血中カリウム増加	0	1 (2.3)	0	0
- 血中尿素増加	0	0	0	1 (1.8)
- 心電図 QT 延長	0	0	0	1 (1.8)
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.3)	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
- 心拍数増加	0	1 (2.3)	0	0
- 体重増加	0	0	0	1 (1.8)
- 肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (1.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0
- 血中ビリルビン増加	2 (4.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (6.8)	4 (7.5)	2 (3.5)
- 靭帯捻挫	0	1 (2.3)	0	0
- 歯牙損傷	0	1 (2.3)	0	0
- 肉離れ	0	1 (2.3)	0	0
- 挫傷	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
- 眼挫傷	0	0	0	1 (1.8)
- 肋骨骨折	0	0	1 (1.9)	0
- 創傷	0	0	1 (1.9)	0
- 熱中症	0	0	3 (5.7)	0

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-06j]

2.7.4.7.28 前治療薬の有無別の有害事象の発現状況 [継続長期試験 (新規患者)]

表 2.7.4.7-28 前治療薬の有無別の有害事象の発現状況 [継続長期試験 (新規患者)]

器官別大分類 - 基本語	前治療薬の有無 有り N=19 n (%)	 無し N=22 n (%)
有害事象発現例	18 (94.7)	22 (100.0)
感染症および寄生虫症	5 (26.3)	11 (50.0)
- 鼻咽頭炎	4 (21.1)	10 (45.5)
- 胃腸炎	1 (5.3)	0
- 歯肉炎	1 (5.3)	0
- インフルエンザ	0	1 (4.5)
- 細菌性胃腸炎	0	1 (4.5)
免疫系障害	1 (5.3)	0
- 季節性アレルギー	1 (5.3)	0
精神障害	1 (5.3)	4 (18.2)
- 不安	0	2 (9.1)
- 不眠症	0	2 (9.1)
- 抑うつ気分	1 (5.3)	0
神経系障害	13 (68.4)	15 (68.2)
- 傾眠	10 (52.6)	9 (40.9)
- 体位性めまい	3 (15.8)	7 (31.8)
- 浮動性めまい	1 (5.3)	1 (4.5)
- 頭痛	0	2 (9.1)
- 感覚鈍麻	0	1 (4.5)
- 片頭痛	0	1 (4.5)
- 末梢性ニューロパチー	1 (5.3)	0
- 振戦	0	1 (4.5)
- 肘部管症候群	1 (5.3)	0
眼障害	0	1 (4.5)
- 網膜剥離	0	1 (4.5)
心臓障害	3 (15.8)	5 (22.7)
- 徐脈	2 (10.5)	5 (22.7)
- 上室性頻脈	1 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	3 (13.6)
- アレルギー性鼻炎	2 (10.5)	0
- 口腔咽頭痛	0	2 (9.1)
- 咳嗽	0	1 (4.5)
胃腸障害	5 (26.3)	9 (40.9)
- 便秘	2 (10.5)	4 (18.2)
- 腹部不快感	1 (5.3)	1 (4.5)
- 下痢	1 (5.3)	1 (4.5)
- 口内乾燥	0	2 (9.1)
- 悪心	1 (5.3)	1 (4.5)
- 上腹部痛	0	1 (4.5)
- 食中毒	0	1 (4.5)
- 過敏性腸症候群	0	1 (4.5)
- 口内炎	0	1 (4.5)
- 軟便	0	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	2 (9.1)
- 皮膚乾燥	0	1 (4.5)
- 発疹	1 (5.3)	0
- 皮膚亀裂	0	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (13.6)
- 背部痛	0	2 (9.1)
- 筋骨格硬直	0	1 (4.5)

器官別大分類 - 基本語	前治療薬の有無 有り N=19 n (%)	 無し N=22 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (31.6)	11 (50.0)
- 口渇	4 (21.1)	8 (36.4)
- 倦怠感	3 (15.8)	4 (18.2)
- 無力症	0	1 (4.5)
- 疲労	0	1 (4.5)
臨床検査	10 (52.6)	9 (40.9)
- 血圧低下	4 (21.1)	7 (31.8)
- 血中ビリルビン増加	2 (10.5)	0
- 尿中ブドウ糖陽性	0	2 (9.1)
- 体重増加	2 (10.5)	0
- 肝機能検査値上昇	1 (5.3)	1 (4.5)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0
- 心電図異常	0	1 (4.5)
- 心電図QT延長	1 (5.3)	0
- 白血球数増加	1 (5.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (13.6)
- 靭帯捻挫	0	1 (4.5)
- 擦過傷	0	1 (4.5)
- 処置による疼痛	0	1 (4.5)
- 閉鎖性眼球損傷	0	1 (4.5)

[出典：CTD 用解析 Table 2.7.4-07j]

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

塩野義製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

該当資料なし

インチュニブ錠 1mg, 同 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 8
2.7.6 個々の試験のまとめ 10
2.7.6.1 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3112) 11
2.7.6.1.1 試験方法 11
2.7.6.1.2 試験成績 15
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳 15
2.7.6.1.2.2 解析対象集団 15
2.7.6.1.2.3 被験者背景因子 15
2.7.6.1.2.4 薬物動態 17
2.7.6.1.2.4.1 血漿中薬物濃度プロファイル 17
2.7.6.1.2.4.2 用量比例性 18
2.7.6.1.2.4.3 用量依存性 20
2.7.6.1.2.5 安全性 24
2.7.6.1.2.5.1 投与期間の内訳 24
2.7.6.1.2.5.2 有害事象の要約 24
2.7.6.1.2.5.3 有害事象・副作用の一覧 25
2.7.6.1.2.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 26
2.7.6.1.2.5.5 重要な有害事象 28
2.7.6.1.2.5.6 特に注目すべき有害事象 28
2.7.6.1.2.5.7 臨床検査 29
2.7.6.1.2.5.8 血圧及び脈拍数 29
2.7.6.1.2.5.9 心電図 30
2.7.6.1.2.5.10 コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 30
2.7.6.1.3 結論 31
2.7.6.2 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験 (A3132) 32
2.7.6.2.1 試験方法 32
2.7.6.2.2 試験成績 38
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 38
2.7.6.2.2.2 解析対象集団 38
2.7.6.2.2.3 被験者の背景因子 39
2.7.6.2.2.4 有効性 40
2.7.6.2.2.4.1 主要評価項目 (ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコア) 40
2.7.6.2.2.4.2 副次評価項目 43
2.7.6.2.2.5 安全性 57
2.7.6.2.2.5.1 投与期間の内訳 57
2.7.6.2.2.5.2 有害事象の要約 57

2.7.6.2.2.5.3 有害事象・副作用の一覧 59
2.7.6.2.2.5.4 服薬時間帯 (午前，午後) 別の有害事象発現頻度 63
2.7.6.2.2.5.5 発現時期別の有害事象発現頻度 63
2.7.6.2.2.5.6 死亡及びその他の重篤な有害事象 63
2.7.6.2.2.5.7 重要な有害事象 64
2.7.6.2.2.5.8 特に注目すべき有害事象 67
2.7.6.2.2.5.9 臨床検査 68
2.7.6.2.2.5.10 血圧及び脈拍数 68
2.7.6.2.2.5.11 体重 70
2.7.6.2.2.5.12 心電図 71
2.7.6.2.2.5.13 薬剤に対する依存性 (D-2-A, D-2-B) 74
2.7.6.2.2.5.14 C-SSRS 75
2.7.6.2.3 結論 75
2.7.6.3 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験 (A3133) 76
2.7.6.3.1 試験方法 76
2.7.6.3.2 試験成績 84
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳 84
2.7.6.3.2.2 解析対象集団 85
2.7.6.3.2.3 被験者の背景因子 85
2.7.6.3.2.4 有効性 87
2.7.6.3.2.4.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 87
2.7.6.3.2.4.2 CAARS 日本語版の各サブスケールスコア 96
2.7.6.3.2.4.3 CGI-I 改善率 100
2.7.6.3.2.4.4 CGI-S の Normal/borderline mentally ill の割合 101
2.7.6.3.2.4.5 PGI-I 改善率 103
2.7.6.3.2.4.6 AAQoL 104
2.7.6.3.2.4.7 EQ-5D-5L 104
2.7.6.3.2.4.8 WPAI:GH 105
2.7.6.3.2.4.9 BRIEF-A 105
2.7.6.3.2.5 安全性 105
2.7.6.3.2.5.1 投与期間の内訳 105
2.7.6.3.2.5.2 有害事象の要約 106
2.7.6.3.2.5.3 有害事象・副作用の一覧 107
2.7.6.3.2.5.4 発現時期別の有害事象発現頻度 113
2.7.6.3.2.5.5 死亡及びその他の重篤な有害事象 114
2.7.6.3.2.5.6 重要な有害事象 117
2.7.6.3.2.5.7 特に注目すべき有害事象 122
2.7.6.3.2.5.8 臨床検査 127

2.7.6.3.2.5.9 血圧及び脈拍数 128
2.7.6.3.2.5.10 体重 130
2.7.6.3.2.5.11 心電図 131
2.7.6.3.2.5.12 薬剤に対する依存性 (D-2-A, D-2-B) 136
2.7.6.3.2.5.13 C-SSRS 136
2.7.6.3.3 結論 136

表

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表 10
表 2.7.6.1-1 試験方法の概要 11
表 2.7.6.1-2 実施スケジュール 14
表 2.7.6.1-3 被験者の内訳 15
表 2.7.6.1-4 安全性解析対象集団の被験者背景因子 16
表 2.7.6.1-5 S-877503 (2，4，6，7，8 mg) 反復投与 (5 日間) のグアンファシンの薬物動態パラメータの要約 18
表 2.7.6.1-6 グアンファシンの C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ の用量比例性 (線形回帰分析) 18
表 2.7.6.1-7 グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性 (ANOVA) 20
表 2.7.6.1-8 グアンファシンの CL/F 及び CL/F/kg の用量依存性 (ANOVA) 21
表 2.7.6.1-9 治験薬の服薬期間 (安全性解析対象集団) 24
表 2.7.6.1-10 服薬率 (安全性解析対象集団) 24
表 2.7.6.1-11 TEAE 及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団) 25
表 2.7.6.1-12 TEAE 及び副作用の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団) 26
表 2.7.6.1-13 重篤な TEAE 発現例の詳細 (急性精神病) 27
表 2.7.6.1-14 特に注目すべき TEAE 29
表 2.7.6.1-15 血圧及び心拍数の傾向の要約 30
表 2.7.6.1-16 心電図の傾向の要約 30
表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 32
表 2.7.6.2-2 実施スケジュール 37
表 2.7.6.2-3 完了例・未完了 (中止) 例の集計 (治療期以降) (全割付け症例) 38
表 2.7.6.2-4 被験者の背景因子 (FAS) 39
表 2.7.6.2-5 ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアのベースラインからの変化量及び効果サイズ (MMRM) (FAS) 40
表 2.7.6.2-6 ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの改善例数及び改善率 (FAS) 42
表 2.7.6.2-7 性別の ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 42
表 2.7.6.2-8 服薬時間帯 (午前，午後) 別の ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 43

表 2.7.6.2-9 ADHD-RS IV with adult prompts 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 44
表 2.7.6.2-10 ADHD-RS IV with adult prompts 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 44
表 2.7.6.2-11 CAARS サブスケールスコアの Week 10 におけるベースラインからの変化量 (共分散分析) (FAS) 45
表 2.7.6.2-12 CGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) 46
表 2.7.6.2-13 CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 (FAS) 47
表 2.7.6.2-14 CGI-S のベースライン及び最終観測時点でのカテゴリー別要約統計量 (FAS) 48
表 2.7.6.2-15 PGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) 48
表 2.7.6.2-16 AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 49
表 2.7.6.2-17 EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 50
表 2.7.6.2-18 WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 51
表 2.7.6.2-19 Worker 移行率及び non-worker 移行率 (FAS) 53
表 2.7.6.2-20 WPAI:GH スコアの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS) 53
表 2.7.6.2-21 BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 55
表 2.7.6.2-22 BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS) 56
表 2.7.6.2-23 治験薬の投与期間 (安全性解析対象集団) 57
表 2.7.6.2-24 TEAE 及び副作用の発現状況の要約 58
表 2.7.6.2-25 TEAE の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団) 59
表 2.7.6.2-26 副作用の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団) 62
表 2.7.6.2-27 重篤な TEAE の詳細 (自殺企図) 64
表 2.7.6.2-28 重要な TEAE の一覧 65
表 2.7.6.2-29 特に注目すべき TEAE 及び副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団) 67
表 2.7.6.2-30 血圧及び脈拍数の推移の要約 68
表 2.7.6.2-31 体重の推移の要約 71
表 2.7.6.2-32 心電図検査結果の推移の要約 72
表 2.7.6.3-1 試験方法の概要 76
表 2.7.6.3-2 継続患者の実施スケジュール 81
表 2.7.6.3-3 新規患者の実施スケジュール 82
表 2.7.6.3-4 症例構成 84
表 2.7.6.3-5 被験者の背景因子 (FAS) 85
表 2.7.6.3-6 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア及びそのベースラインか

らの変化量の要約統計量 (FAS) 87
表 2.7.6.3-7 性別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア及びそのベースラインからの変化量 (FAS) 90
表 2.7.6.3-8 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS) 93
表 2.7.6.3-9 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS) 95
表 2.7.6.3-10 CAARS サブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS) 97
表 2.7.6.3-11 CGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) 100
表 2.7.6.3-12 CGI-S が Normal/borderline mentally ill の例数及び割合 (FAS) 101
表 2.7.6.3-13 CGI-S のシフトテーブル (FAS) 102
表 2.7.6.3-14 PGI-I の改善例数及び改善率 (FAS) 103
表 2.7.6.3-15 治験薬の投与期間及び投与量 (安全性解析対象集団) 105
表 2.7.6.3-16 TEAE 及び副作用の発現状況の要約 106
表 2.7.6.3-17 TEAE の種類別発現率 (安全性解析対象集団) 107
表 2.7.6.3-18 副作用の種類別発現率 (安全性解析対象集団) 112
表 2.7.6.3-19 重篤な有害事象の詳細 (急性骨髄性白血病) 114
表 2.7.6.3-20 重篤な有害事象の詳細 (上室性頻脈) 116
表 2.7.6.3-21 重要な TEAE の一覧 118
表 2.7.6.3-22 特に注目すべき TEAE の発現率 (安全性解析対象集団) 122
表 2.7.6.3-23 特に注目すべき TEAE の重症度別発現率 (安全性解析対象集団) 122
表 2.7.6.3-24 特に注目すべき TEAE の転帰別発現率 (安全性解析対象集団) 123
表 2.7.6.3-25 特に注目すべき TEAE の発現時期別発現率 (安全性解析対象集団) 125
表 2.7.6.3-26 血圧及び脈拍数並びにそのベースラインからの変化量の要約統計量 128
表 2.7.6.3-27 体重及びそのベースラインからの変化量の要約統計量 131
表 2.7.6.3-28 心電図検査結果のベースラインからの変化量の要約統計量 132

図

図 2.7.6.1-1 治験デザイン 13
図 2.7.6.1-2 S-877503 (2，4，6，7，8 mg) 反復投与 (5 日間) 後の平均血漿中グアンファシン濃度推移 (線形目盛) 17
図 2.7.6.1-3 グアンファシンの C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ と用量との関係 19
図 2.7.6.1-4 グアンファシンの T_{max}，CL/F 及び CL/F/kg と用量との関係 22
図 2.7.6.2-1 治験デザイン 36
図 2.7.6.2-2 治験薬の投与スケジュール (例) 36
図 2.7.6.2-3 ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアのベースラインからの変化量の推

移 (調整平均値 ± 標準誤差) (MMRM) (FAS)..... 41
図 2.7.6.3-1 治験デザイン..... 80
図 2.7.6.3-2 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移 (Mean ± SD) (FAS)..... 89
図 2.7.6.3-3 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (Mean ± SD) (FAS)..... 89

略号及び用語定義一覧表

略号/用語	英語	日本語
AAQoL	adult ADHD quality of life questionnaire™	成人期 ADHD における生活の質の評価指標
ADHD	attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥／多動性障害
ADHD-RS IV with adult prompts	attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV with adult prompts	注意欠陥／多動性障害評価尺度
ANOVA	analysis of variance	分散分析
$AUC_{0-\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ	投与間隔時間あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BRIEF-A	behavior rating inventory of executive function-adult version ™	実行機能行動評価尺度－成人版
CAADID	Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV™	コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害診断面接
CAARS	Conners' adult ADHD rating scale™	(ADHD 症状の評価指標)
CGI-I	clinical global impression of improvement	臨床全般改善度
CGI-S	clinical global impression of severity	臨床全般重症度
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
D-2-A	dependency 2-A	薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価
D-2-B	dependency 2-B	離脱症状評価
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders	精神疾患の診断・統計マニュアル
DSM-IV	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
EQ-5D-5L	EuroQol - 5 dimension - 5 level	(疾患非特異的な生活の質の指標)
EQ VAS	EuroQol - visual analog scale	EQ 視覚的アナログスケール
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Free T4	free thyroxine	遊離チロキシン
HAM-A	Hamilton anxiety rating scale	ハミルトン不安評価尺度

略号/用語	英語	日本語
HAM-D	Hamilton depression rating scale	ハミルトンうつ病評価尺度
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed-effects model repeated measures	混合効果モデル反復測定
PGI-I	patient global impression of improvement	患者による改善に関する包括印象度
QOL	quality of life	生活の質
RS	rating scale	評価尺度
S-877503	---	塩野義製薬株式会社でのグアンファシン塩酸塩徐放性製剤の治験薬コード
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下の有害事象
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health	(健康上の問題が仕事及び日常の諸活動に及ぼす影響についての指標)

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧を表 2.7.6.1-1 に示す.

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	資料分類	試験報告書の添付資料番号
健康被験者における薬物動態 (PK) 及び初期忍容試験					
健康被験者における PK 試験	A3112	2.7.6.1	日本人健康成人における薬物動態試験	評価	5.3.3.1-01
申請する適応症に関する比較対照試験					
患者における有効性・安全性試験	A3132	2.7.6.2	日本人成人ADHD患者における第3相試験	評価	5.3.5.1-01
非対照試験					
患者における有効性・安全性試験	A3133	2.7.6.3	日本人成人ADHD患者における第3相継続投与試験	評価	5.3.5.2-01 5.3.5.2-02

2.7.6.1 日本人健康成人における薬物動態試験 (A3112)

[添付資料 5.3.3.1-01]

2.7.6.1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	A3112
実施地域	日本
種類	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照
目的	主要目的 日本人健康成人を対象として，S-877503 を 8 mg まで反復経口投与した際の安全性，忍容性を確認する． 副次目的 日本人健康成人を対象として，S-877503 を 8 mg まで反復経口投与した際の薬物動態を確認する．
治験デザイン	本治験は，単一施設のプラセボ対照無作為化二重盲検試験であり，スクリーニング期，投与期，漸減期，及び事後観察期で構成した．組み入れる被験者数は 12 例とし，9 例を S-877503 群に，3 例をプラセボ群に割付けた． スクリーニング期 同意取得後，Day −28〜−2 に被験者の適格性を確認し，Day −1 で再確認した．適格性が確認された被験者は，Day −1 の検査後に入院した．(Day 1：投与開始日) 投与期 Day 1 に被験者を S-877503 群又はプラセボ群に無作為に割付け，以下の用法用量で治験薬を投与した．ただし，個々の被験者について治験中止と判断した場合は，速やかに漸減期に移行させることとした．また，治験全体の継続が不可と判断した場合は，全ての被験者を速やかに漸減期に移行させることとした． Day 1〜5：S-877503 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 6〜10：S-877503 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 11〜15：S-877503 6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 16〜20：S-877503 7 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 21〜25：S-877503 8 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 漸減期 以下の用法用量で治験薬を投与した．ただし，漸減投与により被験者に有害事象が発現する恐れがあると治験責任 (分担) 医師が判断した場合，漸減投与は実施せず，速やかに治験を中止することとした．被験者は，Day 37 の最終評価終了後又は中止時の評価終了後に退院した．なお，投与期中に中止し 1 日投与量が 8 mg 未満である場合，中止時の用量よりも 1 段階低い用量から漸減を開始することとした．また，中止時の用量が 2 mg である場合，漸減投与は不要とした． Day 26〜28：S-877503 7 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 29〜31：S-877503 6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 32〜34：S-877503 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Day 35〜37：S-877503 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 事後観察期 退院から 7 日後 (±2 日) に来院又は電話による調査を行い，継続中の又は新たな有害事象，重篤な有害事象及び併用薬について確認した．
主な選択基準	1) 同意取得時に 20 歳以上 55 歳以下の男性又は女性． 2) Body mass index (BMI) が 18.5 (kg/m^2) 以上 25.0 (kg/m^2) 未満で，体重 50 kg 以

項目	内容
	上の者. 3) 両親及び祖父母が日本人である者.
主な除外基準	1) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある者. • 自殺企図の既往がある者 • 自殺念慮のある者，又はその既往がある者 • コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5，もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する者．ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る 2) 高血圧の既往がある者，もしくはスクリーニング時における安静時の座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の者．ただし，本基準を超えた場合, 10 分間安静後, 座位血圧を 1 回に限り再測定可とする. 3) 症候性又は臨床的に意味のある起立性低血圧，もしくは失神の既往があると治験責任 (分担) 医師が判断した者. 4) 臨床的に意味のある心電図異常又は臨床検査値異常を有する者. 5) S-877503 の薬理作用又は薬物動態に影響を及ぼす可能性がある，もしくは安全性評価又は臨床検査評価に影響を及ぼす可能性がある疾患又は再発性疾患を有する者.
目標症例数	12 例 (S-877503 群 9 例，プラセボ群 3 例)
治験薬	S-877503：2，3 又は 4 mg 錠 プラセボ錠
投与方法	割付けられた治験薬を 1 日 1 回経口投与した．S-877503 群では投与期に 2，4，6，7 及び 8 mg を 5 日間ずつ増量しながら投与し，続いて漸減期に 7，6，4，及び 2 mg を 3 日間ずつ減量しながら投与した．プラセボ群では，投与期及び漸減期を通してプラセボを投与した.
投与期間	37 日間
評価項目	<u>安全性評価項目</u> 診察，血圧，脈拍数，心電図，臨床検査，C-SSRS，有害事象 <u>薬物動態 (PK) 評価項目</u> 血漿中グアンファシン濃度に基づき，以下の薬物動態パラメータを算出した．最高血漿中薬物濃度 (C_{max})，最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})，台形法による投与時から投与間隔時間 (24 時間) までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$)，みかけの全身クリアランス (CL/F)，体重あたりのみかけの全身クリアランス (CL/F/kg)
主な解析方法	<u>安全性の解析</u> • 報告された有害事象は，ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 19.0 の用語に読み替えを行い，器官別大分類及び基本語別に集計した．治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を治験薬投与下の有害事象 (treatment-emergent adverse event, TEAE) と定義した．TEAE の発現例数，死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，重要な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現例数について投与群ごとに計数し，これらの TEAE の発現率と 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した．報告された件数もあわせて示した．治験薬と関連ありと判定された TEAE (副作用) について同様に要約した．器官別大分類と基本語による TEAE の要約について, 発現例数とその割合を投与群ごとに示した．さらに，重症度別，転帰別に要約した．治験薬の初回投与前に出現した有害事象を含めて，全ての有害事象を一覧表に示した. • 血圧及び脈拍数について，ベースライン時及び無作為化後に予定された測定時点の観測値と，ベースラインから各時点の変化量に対して，要約統計量を

項目	内容
	求めた. • 臨床検査の定量的データについて，ベースライン時及び無作為化後に予定された測定時点の観測値と，ベースラインから各時点の変化量に対して，要約統計量を求めた．また，定性的臨床検査データをベースラインと予定された観測時点で検査カテゴリーに分類した. • 心電図について，ベースライン時及び無作為化後の各測定時点の観測値と，各測定時点のベースラインからの変化量に対して，要約統計量を求めた. • C-SSRS について，観測された全ての値を被験者別の一覧表で示した. 薬物動態の解析 • C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性を，パワーモデルを用いた線形回帰分析により検討した．用量比例性が示されなかった場合は，分散分析 (ANOVA) により投与群間で C_{max} あるいは $AUC_{0-\tau}$ の用量依存性を評価した．また，CL/F 及び CL/F/kg について，ANOVA により用量依存性を評価した.
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

治験デザインを図 2.7.6.1-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示す.

図 2.7.6.1-1　治験デザイン

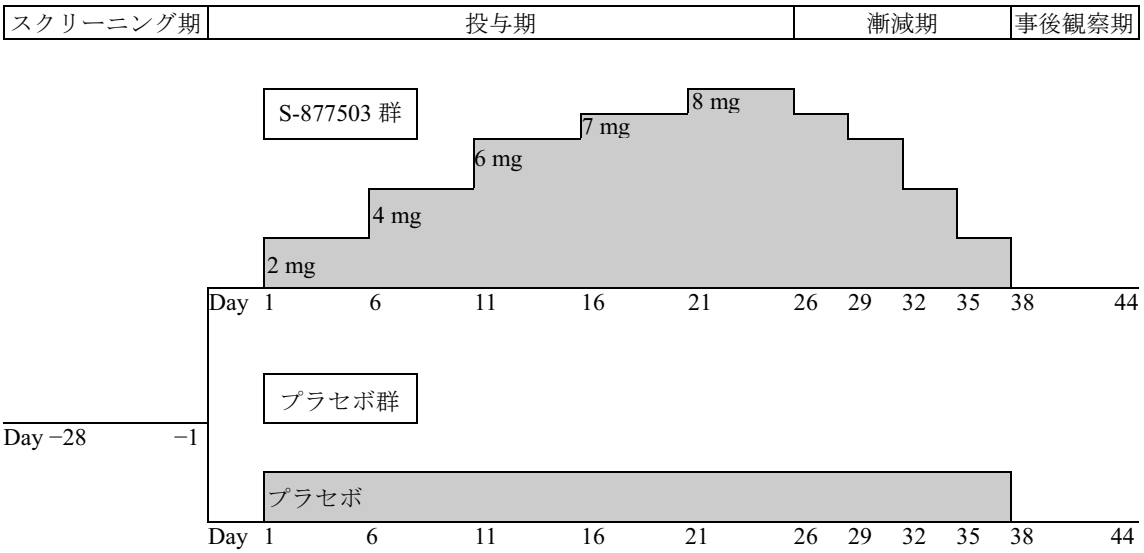


表 2.7.6.1-2 実施スケジュール

期間	スクリーニング期		投与期										漸減期		事後観察期[a]
Day	−28~−2	−1	1	2	3~4	5	6, 11, 16	7~9, 12~14, 17~19	10, 15, 20	21	22~24	25[b]	26~36	37[c]	44 (±2)
同意取得	✓														
選択/除外基準	✓	✓													
背景因子	✓	✓													
病歴	✓														
診察	✓	✓	✓				✓			✓		✓		✓	
身長，体重	✓	✓													
血圧, 脈拍数 (座位)	✓														
血圧，脈拍数 [d,e]		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
心電図 [e]	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	
臨床検査 [e]	✓	✓							✓[f]			✓		✓	
HIV 抗原･抗体, HBs 抗原，HCV 抗体	✓														
TSH，free T4*	✓														
妊娠検査 [g]	✓	✓												✓	
尿中薬物検査 [h]	✓	✓													
アルコール検査 [h]	✓	✓													
C-SSRS	✓	✓										✓[i]		✓[i]	
治験薬割付			✓												
治験薬投与			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
PK 用採血 [e]					✓	✓	✓	✓[j]	✓	✓	✓[j]	✓	✓[k]		
入院		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
退院														✓	
有害事象確認	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
前治療/併用薬確認	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

* TSH: thyroid stimulating hormone, free T4: free thyroxine

a 継続中又は新規の有害事象及び併用薬の変更を確認するため，退院後，7 (±2) 日間に来院又は電話連絡で実施する.

b 投与期中止の場合にも実施する.

c 漸減期中止の場合にも実施する.

d 仰臥位血圧及び脈拍数 (仰臥位を 5 分以上維持した後に測定) 並びに立位血圧及び脈拍数 (立位を 3 分以上維持した後に測定) を含む.

e 投与期以降の詳細な実施時期，実施回数については治験実施計画書 表 8 を参照.

f Day 15，Day 20 のみ実施する.

g 女性被験者 (閉経後である者を除く) のみ実施する.

h 偽陽性が疑われた場合，当日に限り 1 回のみ再検査可とする.

i Day 25，Day 37 の C-SSRS の実施時間は定めていない.

j Day 8, 9, 13, 14, 18, 19, 23, 24 のみ採血する.

k Day 26 のみ採血する.

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示す.

治験薬を割付けられたのは 12 例 (S-877503 群 9 例，プラセボ群 3 例) であった．そのうち 1 例 (S-877503 群，被験者 ID：[redacted]) が投与期 (Day 5) に治験を中止し，残りの 11 例は漸減期を経て治験を完了した．中止例の中止理由は，被験者による申し出 (長期入院がつらくなってきたため) であった.

表 2.7.6.1-3 被験者の内訳

			S-877503 N=9 n (%)	Placebo N=3 n (%)
Treatment period	Completed		8 (88.9)	3 (100.0)
	Withdrawn		1 (11.1)	0
	Reason for withdrawal			
		Ineligibility	0	0
		Adverse event	0	0
		Withdrawal by subject	1 (11.1)	0
		Lost to follow up	0	0
		Other	0	0
Taper period	Completed		8 (88.9)	3 (100.0)
	Withdrawn		0	0
	Reason for withdrawal			
		Ineligibility	0	0
		Adverse event	0	0
		Withdrawal by subject	0	0
		Lost to follow up	0	0
		Other	0	0

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 10.1-1]

2.7.6.1.2.2 解析対象集団

無作為に割付けられた 12 例の被験者全てが，割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けた．したがって，12 例全てを安全性解析対象集団に含めた．また，S-877503 群の 9 例の被験者全てが S-877503 の投与を 1 回以上受け，血漿中薬物濃度を 1 点以上測定された．したがって，S-877503 群の 9 例全てを PK 濃度集団に含めた．S-877503 群の 9 例のうち，Day 5 投与以降の血漿中薬物濃度データのない 1 例 (被験者 ID：[redacted]，Day 5 投与前の採血後に治験を中止) を除く 8 例を PK パラメータ集団に含めた.

2.7.6.1.2.3 被験者背景因子

安全性解析対象集団における被験者の背景因子を表 2.7.6.1-4 に示す.

被験者は全員男性であった．年齢，身長，体重及び BMI の平均値は投与群間で同程度であった.

表 2.7.6.1-4 安全性解析対象集団の被験者背景因子

		S-877503 N=9 n (%)	Placebo N=3 n (%)
Sex	Male	9 (100.0)	3 (100.0)
	Female	0	0
Age (years)	n	9	3
	Mean	28.4	29.7
	SD	3.7	6.4
	Min	24	26
	Median	27.0	26.0
	Max	33	37
Height (cm)	n	9	3
	Mean	169.44	167.27
	SD	6.15	4.04
	Min	157.2	163.6
	Median	169.90	166.60
	Max	176.5	171.6
Weight (kg)	n	9	3
	Mean	59.00	61.77
	SD	2.42	2.07
	Min	53.7	59.9
	Median	59.20	61.40
	Max	62.5	64.0
BMI (kg/m^2)	n	9	3
	Mean	20.60	22.07
	SD	1.51	0.35
	Min	19.0	21.7
	Median	20.20	22.10
	Max	24.1	22.4
Race	Asian	9 (100.0)	3 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0
	Black or African American	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	0	0
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0
	Not Hispanic or Latino	9 (100.0)	3 (100.0)
Blood donation history	Yes	0	0
	No	9 (100.0)	3 (100.0)
Prior therapy	Yes	0	0
	No	9 (100.0)	3 (100.0)
Prior drug	Yes	0	0
	No	9 (100.0)	3 (100.0)
Drinking habit	Yes	2 (22.2)	2 (66.7)
	No	7 (77.8)	1 (33.3)
Smoking habit	Yes	3 (33.3)	2 (66.7)
	No	6 (66.7)	1 (33.3)
Medical history	Yes	2 (22.2)	0
	No	7 (77.8)	3 (100.0)

Abbreviation: SD, standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 11.2-1]

2.7.6.1.2.4 薬物動態

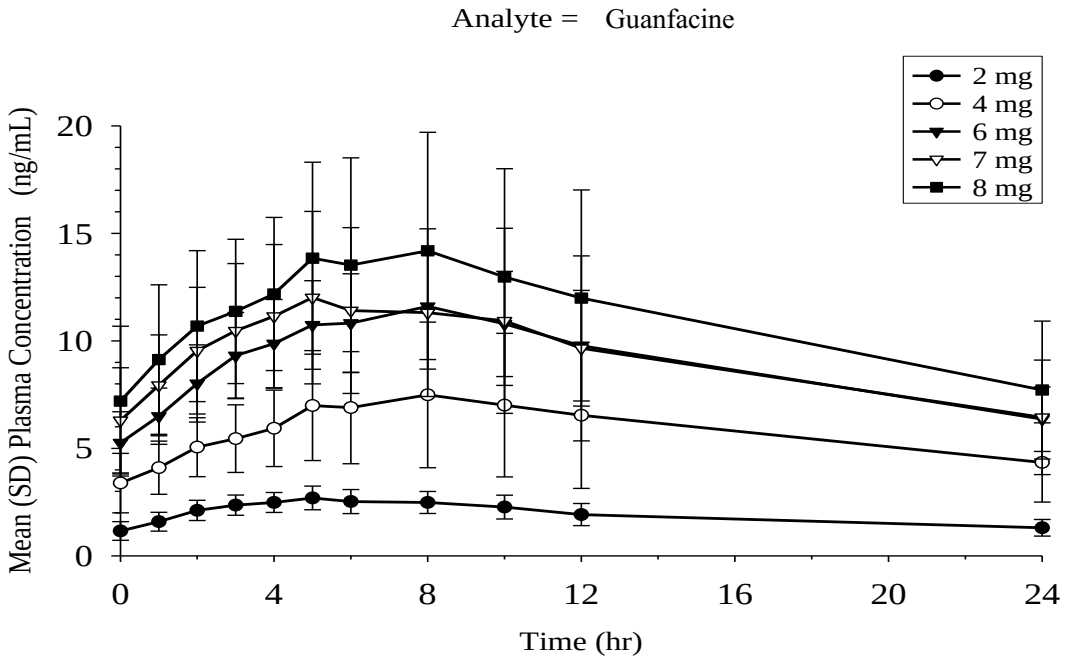
2.7.6.1.2.4.1 血漿中薬物濃度プロファイル

2，4，6，7，8 mg の S-877503 を反復投与 (5 日間) した時の平均血漿中グアンファシン濃度推移を図 2.7.6.1-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 に示す.

平均血漿中グアンファシン濃度は，2～8 mg の範囲で用量の増加に伴い増大した．個々の被験者での血漿中グアンファシン濃度推移では，4～8 mg の漸増投与で用量に依存した血漿中グアンファシン濃度の増大がみられない被験者が存在した．これは，グアンファシンの PK のバラツキ (4～8 mg 投与時の C_{max} の幾何変動係数は 26.7%～48.6%, $AUC_{0-\tau}$ の幾何変動係数は 26.0%～47.9%) に対し，各用量間の用量比が小さかったため (1.14～2.0 倍) と考えられた.

2～8 mg の S-877503 を反復投与した時の T_{max} の中央値は 5.00～8.00 時間であった．用量と T_{max} との間に明らかな相関は認められなかった．トラフ濃度の推移から，血漿中グアンファシン濃度は，投与開始後 5 日以内に定常状態に達すると考えられた.

図 2.7.6.1-2　S-877503 (2，4，6，7，8 mg) 反復投与 (5 日間) 後の平均血漿中グアンファシン濃度推移 (線形目盛)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01　Figure 11.4-1]

表 2.7.6.1-5　S-877503 (2，4，6，7，8 mg) 反復投与 (5 日間) のグアンファシンの薬物動態パラメータの要約

	Plasma guanfacine				
	2 mg	4 mg	6 mg	7 mg	8 mg
N	8	8	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	2.64 (22.9)	7.06 (48.6)	11.4 (26.7)	11.6 (33.4)	13.6 (42.4)
T_{max} (hr)	5.00 (5.00, 8.00)	6.50 (5.00, 12.00)	8.00 (5.00, 8.00)	5.00 (5.00, 8.00)	6.50 (5.00, 8.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	44.98 (24.4)	128.0 (47.9)	207.7 (26.0)	207.9 (37.6)	245.4 (44.0)
CL/F (L/hr)	44.5 (24.4)	31.2 (47.9)	28.9 (26.0)	33.7 (37.6)	32.6 (44.0)
CL/F/kg (L/hr/kg)	0.746 (23.0)	0.524 (45.8)	0.484 (24.4)	0.564 (36.3)	0.547 (42.5)

幾何平均値 (幾何平均値の変動係数)
ただし，T_{max} のみ中央値 (最小値，最大値)

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　Table 11.4-1]

2.7.6.1.2.4.2 用量比例性

C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性をパワーモデルを用いた線形回帰分析により検討した結果を表 2.7.6.1-6 に，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と用量との関係を図 2.7.6.1-3 に示す.

2～8 mg の用量範囲での C_{max} の傾き (95%信頼区間) は 1.18 (1.02, 1.35) であり，$AUC_{0-\tau}$ については 1.22 (1.05, 1.40) であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ ともに傾きは 1 に近い値であるものの，95%信頼区間の下限がそれぞれ 1 を超えたことから，グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，2～8 mg の用量範囲で用量比よりもやや増大することが示唆された.

このことから，ANOVA による用量間での C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比較を行った．その結果を表 2.7.6.1-7 に示す.

2 mg とその他の用量間では，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は用量比を含まず，用量比以上に増大する傾向がみられたが，4～8 mg の用量範囲では用量比を含んだ.

以上，2～8 mg の用量範囲で統計解析を行った結果，グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比よりもやや増大する傾向がみられた．しかしながら，4～8 mg の用量範囲では用量比を含んでおり，このことから，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はほぼ用量に比例するものと考えられた.

表 2.7.6.1-6　グアンファシンの C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ の用量比例性 (線形回帰分析)

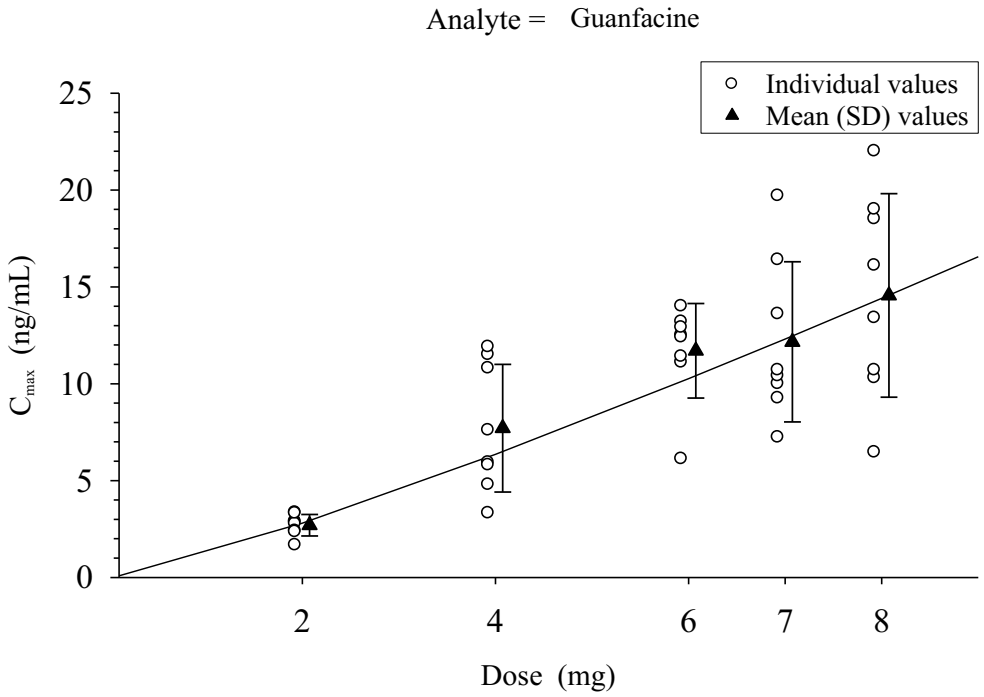
Dose Range	Equations of PK Parameters	95% CI of Slope	
		Lower	Upper
2 - 8 mg	$\ln(C_{max}) = 0.214 + 1.18 \times \ln(Dose)$	1.02	1.35
	$\ln(AUC_{0-\tau}) = 3.03 + 1.22 \times \ln(Dose)$	1.05	1.40

ln(Parameter) = Intercept + Slope × ln(Dose) + Random error
CI : confidence interval. N=8.

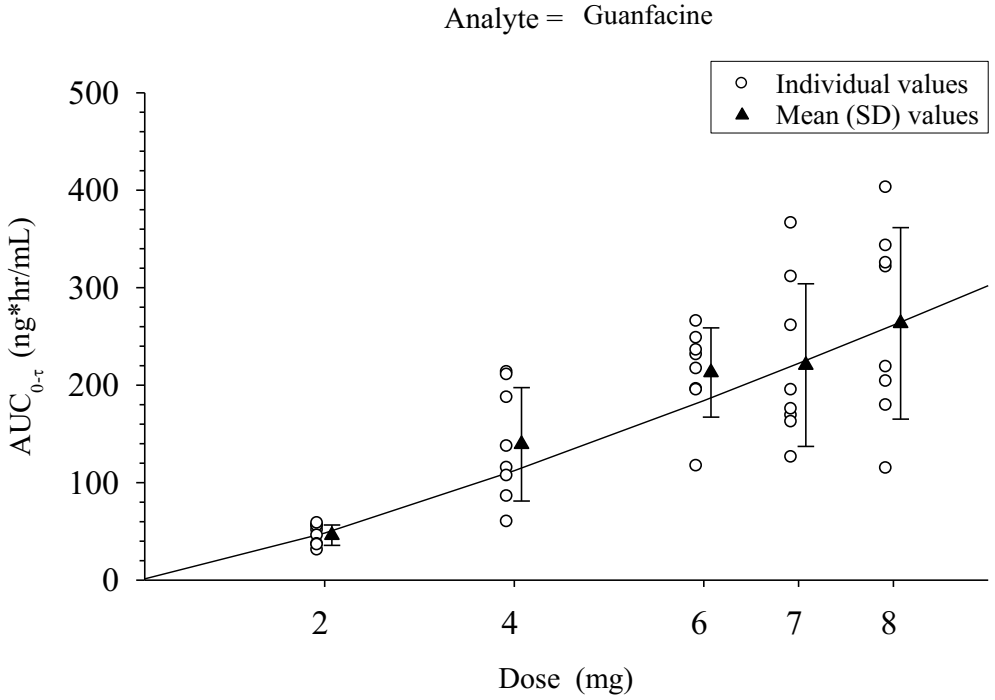
[出典：添付資料 5.3.3.1-01　Table 11.4-2]

図 2.7.6.1-3　グアンファシンの C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ と用量との関係

(a) C_{max} (ng/mL)



(b) $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01　Figure 11.4-2]

表 2.7.6.1-7　グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性 (ANOVA)

(a) C_{max} (ng/mL)

Dose (mg) (A)	GLS Mean (A)	Dose (mg) (B)	GLS Mean (B)	Dose ratio (B/A)	GLS Mean Ratio (B/A)	90% CI of Ratio Lower	Upper
2	2.64	4	7.06	2	2.6694	2.1624	3.2953
2	2.64	6	11.4	3	4.3146	3.4951	5.3262
2	2.64	7	11.6	3.5	4.3871	3.5539	5.4158
2	2.64	8	13.6	4	5.1547	4.1757	6.3633
4	7.06	6	11.4	1.5	1.6163	1.3093	1.9953
4	7.06	7	11.6	1.75	1.6435	1.3313	2.0288
4	7.06	8	13.6	2	1.9310	1.5643	2.3838
6	11.4	7	11.6	1.17	1.0168	0.8237	1.2552
6	11.4	8	13.6	1.33	1.1947	0.9678	1.4748
7	11.6	8	13.6	1.14	1.1750	0.9518	1.4504

GLS Mean: geometric least squares mean from ANOVA. CI: confidence interval. N=8.

(b) $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)

Dose (mg) (A)	GLS Mean (A)	Dose (mg) (B)	GLS Mean (B)	Dose ratio (B/A)	GLS Mean Ratio (B/A)	90% CI of Ratio Lower	Upper
2	44.98	4	128.0	2	2.8464	2.2719	3.5664
2	44.98	6	207.7	3	4.6175	3.6854	5.7853
2	44.98	7	207.9	3.5	4.6225	3.6894	5.7916
2	44.98	8	245.4	4	5.4557	4.3544	6.8355
4	128.0	6	207.7	1.5	1.6222	1.2947	2.0325
4	128.0	7	207.9	1.75	1.6240	1.2961	2.0347
4	128.0	8	245.4	2	1.9167	1.5298	2.4014
6	207.7	7	207.9	1.17	1.0011	0.7990	1.2543
6	207.7	8	245.4	1.33	1.1815	0.9430	1.4804
7	207.9	8	245.4	1.14	1.1802	0.9420	1.4788

GLS Mean: geometric least squares mean from ANOVA. CI: confidence interval. N=8.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　Table 11.4-3]

2.7.6.1.2.4.3 用量依存性

ANOVA により CL/F 及び CL/F/kg の用量依存性を評価した結果を表 2.7.6.1-8 に，用量と T_{max}，CL/F 及び CL/F/kg との関係を図 2.7.6.1-4 に示す．

用量と T_{max} との間に明らかな相関は認められなかった．

CL/F 及び CL/F/kg は，2 mg 投与時に，4～8 mg 投与時と比較してやや高値を示したものの，いずれの用量でも被験者間のバラツキが大きく，範囲は重複しており，用量間で大きな差はないことが示唆された．

表 2.7.6.1-8 グアンファシンの CL/F 及び CL/F/kg の用量依存性 (ANOVA)

(a) CL/F (L/hr)

Dose (mg) (A)	GLS Mean (A)	Dose (mg) (B)	GLS Mean (B)	GLS Mean Ratio (B/A)	90% CI of Ratio Lower	Upper
2	44.5	4	31.2	0.7026	0.5608	0.8803
2	44.5	6	28.9	0.6497	0.5186	0.8140
2	44.5	7	33.7	0.7572	0.6043	0.9487
2	44.5	8	32.6	0.7332	0.5852	0.9186
4	31.2	6	28.9	0.9247	0.7380	1.1585
4	31.2	7	33.7	1.0776	0.8601	1.3502
4	31.2	8	32.6	1.0435	0.8328	1.3074
6	28.9	7	33.7	1.1654	0.9302	1.4602
6	28.9	8	32.6	1.1285	0.9007	1.4139
7	33.7	8	32.6	0.9683	0.7729	1.2132

GLS Mean: geometric least squares mean from ANOVA. CI: confidence interval. N=8.

(b) CL/F/kg (L/hr/kg)

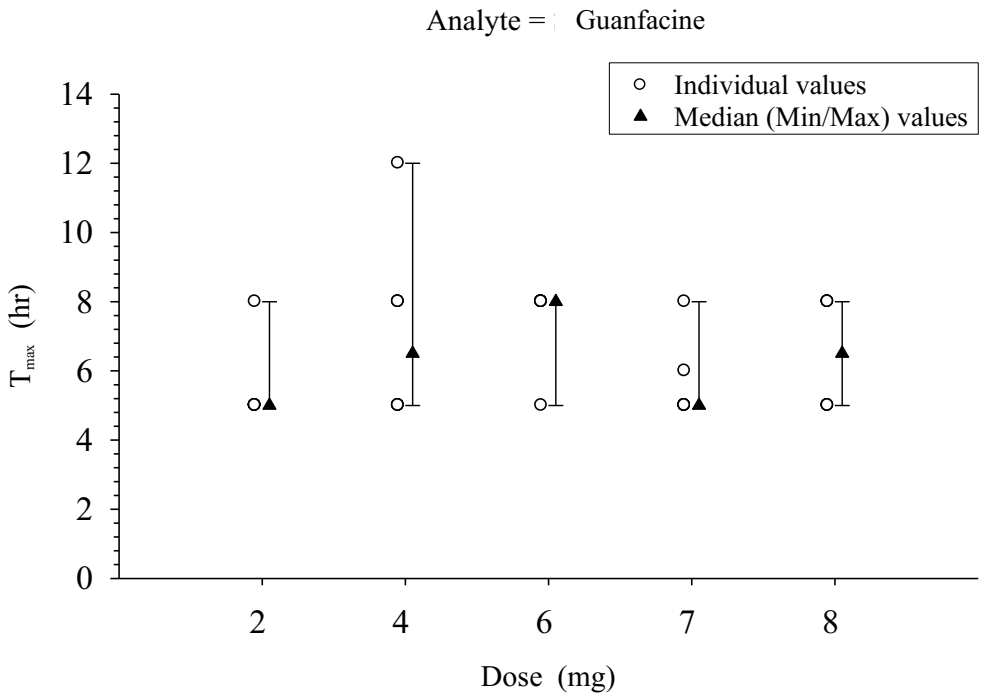
Dose (mg) (A)	GLS Mean (A)	Dose (mg) (B)	GLS Mean (B)	GLS Mean Ratio (B/A)	90% CI of Ratio Lower	Upper
2	0.746	4	0.524	0.7026	0.5608	0.8803
2	0.746	6	0.484	0.6497	0.5186	0.8140
2	0.746	7	0.564	0.7572	0.6043	0.9487
2	0.746	8	0.547	0.7332	0.5852	0.9186
4	0.524	6	0.484	0.9247	0.7380	1.1585
4	0.524	7	0.564	1.0776	0.8601	1.3502
4	0.524	8	0.547	1.0435	0.8328	1.3074
6	0.484	7	0.564	1.1654	0.9302	1.4602
6	0.484	8	0.547	1.1285	0.9007	1.4139
7	0.564	8	0.547	0.9683	0.7729	1.2132

GLS Mean: geometric least squares mean from ANOVA. CI: confidence interval. N=8.

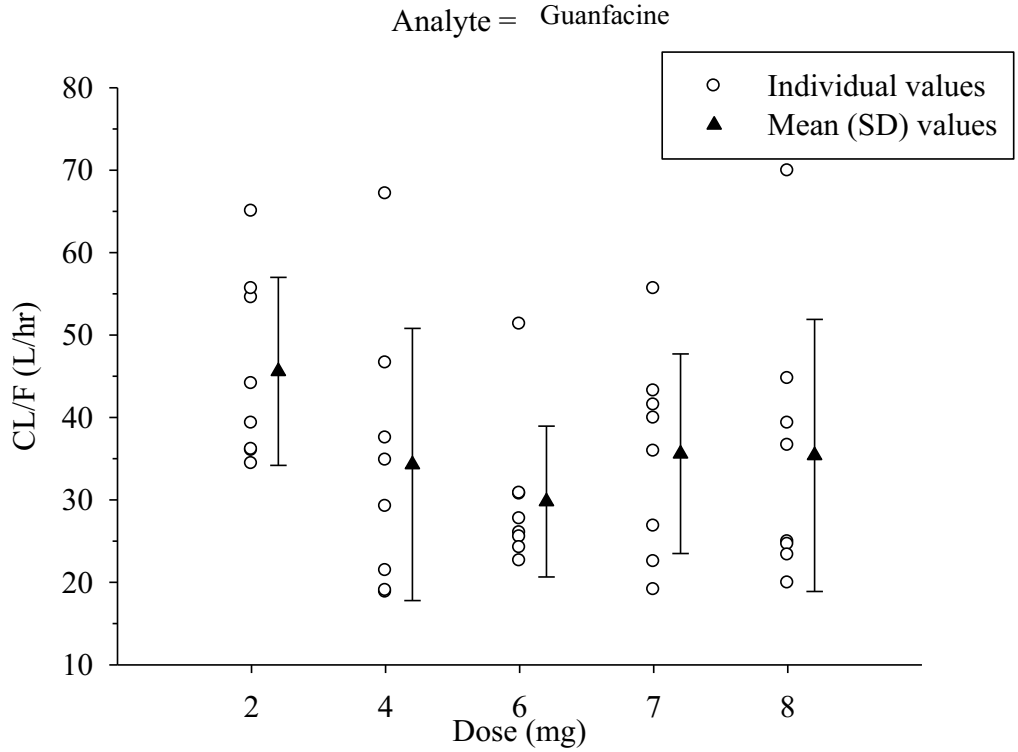
[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 11.4-4]

図 2.7.6.1-4 グアンファシンの T_{max}，CL/F 及び CL/F/kg と用量との関係

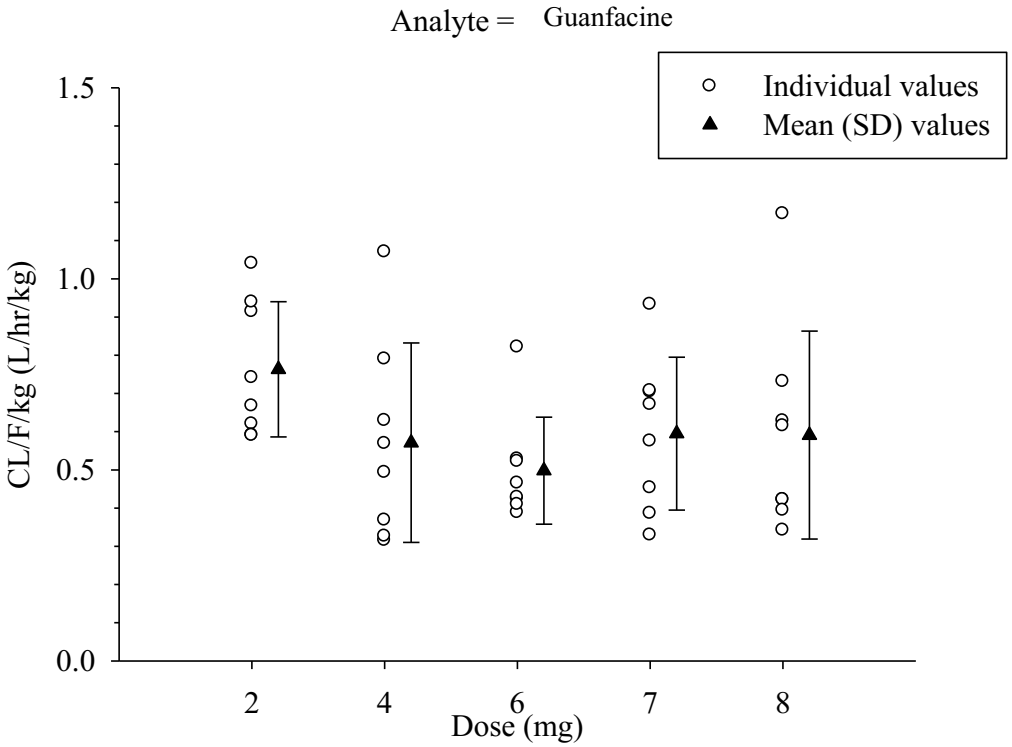
(a) T_{max} (hr)



(b) CL/F (L/hr)



(c) CL/F/kg (L/hr/kg)



[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Figure 11.4-3]

2.7.6.1.2.5 安全性

2.7.6.1.2.5.1 投与期間の内訳

治験薬は 12 例 (S-877503 9 例，プラセボ 3 例) に投与された.

治験薬の服薬期間及び服薬率を表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示す.

投与期間は漸減期を含めて 37 日間であり，規定の投与スケジュールに従って S-877503 2 mg/日～8 mg/日又はプラセボを投与された．S-877503 群の 1 例が 4 日間の服薬後，Day 5 に治験を中止した (服薬期間 4 日，服薬率 80%) 以外は，全員が Day 37 (漸減期終了日) まで規定通りに治験薬を服薬した.

表 2.7.6.1-9 治験薬の服薬期間 (安全性解析対象集団)

		S-877503 N=9	Placebo N=3
Duration of study drug administration (days) [a]	n	9	3
	Mean	33.3	37.0
	SD	11.0	0.0
	Min	4	37
	Median	37.0	37.0
	Max	37	37

[a] Duration of study drug administration (days) = (Date of last dose) - (Date of first dose) + 1.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 12.1-1]

表 2.7.6.1-10 服薬率 (安全性解析対象集団)

		S-877503 N=9
Drug compliance (%)	n	9
	Mean	97.8
	SD	6.7
	Min	80
	Median	100.0
	Max	100

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 12.1-2]

2.7.6.1.2.5.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1-11 に示す.

TEAE は，S-877503 群では 9 例中 7 例 (77.8%) に 20 件，プラセボ群では 3 例中 2 例 (66.7%) に 3 件発現した.

治験期間中の死亡はなかった．重篤な TEAE は S-877503 群の 1 例に 1 件 (急性精神病) 発現した.

重要な TEAE (高度な有害事象又は治験薬投与中止の原因となった TEAE のうち，重篤でないもの) 及び中止に至った TEAE はなかった.

副作用は，S-877503 群では 9 例中 5 例 (55.6%) に 11 件発現したが，プラセボ群では発現しなかった.

表 2.7.6.1-11 TEAE 及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	S-877503 N=9	Placebo N=3
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)		
- Number of subjects	7	2
- (Number of events)	(20)	(3)
- Percentage of subjects (%)	77.8	66.7
- 95% Confidence interval (%)	(40.0, 97.2)	(9.4, 99.2)
Deaths		
- Number of subjects	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 33.6)	(0.0, 70.8)
Serious TEAEs		
- Number of subjects	1	0
- (Number of events)	(1)	(0)
- Percentage of subjects (%)	11.1	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.3, 48.2)	(0.0, 70.8)
Significant TEAEs		
- Number of subjects	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 33.6)	(0.0, 70.8)
TEAEs leading to withdrawal of study drug		
- Number of subjects	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of subjects (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 33.6)	(0.0, 70.8)
Treatment-emergent adverse drug reactions (TEADRs)		
- Number of subjects	5	0
- (Number of events)	(11)	(0)
- Percentage of subjects (%)	55.6	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(21.2, 86.3)	(0.0, 70.8)

Note: The confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 12.2-1]

2.7.6.1.2.5.3 有害事象・副作用の一覧

TEAE 及び副作用の種類別発現頻度を表 2.7.6.1-12 に示す.

2 例以上に発現した TEAE は，体位性めまい (2 例)，耳鳴 (2 例)，起立性低血圧 (3 例)，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (2 例) であり，全て S-877503 群であった．このうち耳鳴 (1 例) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (1 例) を除く全ての TEAE について，治験薬との因果関係はありと判定された.

プラセボ群に発現した TEAE は全て治験薬との因果関係が否定された.

表 2.7.6.1-12 TEAE 及び副作用の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 - 基本語	TEAE		副作用	
	S-877503 N=9 n (%)	Placebo N=3 n (%)	S-877503 N=9 n (%)	Placebo N=3 n (%)
Subjects with any TEAEs/TEADRs	7 (77.8)	2 (66.7)	5 (55.6)	0
精神障害	2 (22.2)	0	0	0
- 急性精神病	1 (11.1)	0	0	0
- 睡眠障害	1 (11.1)	0	0	0
神経系障害	3 (33.3)	0	3 (33.3)	0
- 体位性めまい	2 (22.2)	0	2 (22.2)	0
- 頭痛	1 (11.1)	0	0	0
- 傾眠	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0
耳および迷路障害	2 (22.2)	0	1 (11.1)	0
- 耳鳴	2 (22.2)	0	1 (11.1)	0
血管障害	3 (33.3)	0	3 (33.3)	0
- 起立性低血圧	3 (33.3)	0	3 (33.3)	0
胃腸障害	2 (22.2)	2 (66.7)	0	0
- 便秘	1 (11.1)	1 (33.3)	0	0
- 消化不良	1 (11.1)	0	0	0
- 下痢	0	1 (33.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0	0	0
- 倦怠感	1 (11.1)	0	0	0
臨床検査	2 (22.2)	0	1 (11.1)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	0	1 (11.1)	0
- 白血球数増加	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3)	0	0
- 挫傷	0	1 (33.3)	0	0

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 12.2-2, Table 12.2-3]

2.7.6.1.2.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった.

重篤な TEAE 発現例の詳細を表 2.7.6.1-13 に示す. 重篤な TEAE は 1 例に 1 件 (急性精神病) 発現した. 本事象は Day 3 (発現時用量 2 mg) に発現し, 投与量を変更せず治験薬投与を継続したが, Day 5 に治験中止となった (最終投与は Day 4). 中止理由は被験者による申し出 (長期入院がつらくなってきたため) であった. 当該被験者は治験参加以前よりコミュニケーションがうまく取れないなど社会適応性が悪く, 治験参加による長期入院に対する強い精神的ストレスを感じていた. 当該事象は上記の要因により発現したものと考えられたため, 治験薬との因果関係は否定された.

表 2.7.6.1-13　重篤な TEAE 発現例の詳細 (急性精神病)

被験者 ID/ 投与群	性別/ 年齢 (歳)/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現時期/ 発現までの日数 [a]/ 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]	重症度/ 重篤度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
[redacted]/ S-877503	Male/ 26/ 4	急性精神病 (急性一過性精神病性障害)	Treatment 3 2 mg 34	Severe Yes Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT 上昇)	Treatment 5 --- 4	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved
		白血球数増加 (白血球数増加)	Treatment 5 --- 4	Mild No Related	Not applicable No Recovered/resolved

[既往歴]
なし
[合併症]
なし

[併用薬・併用療法] [d]
なし

[経過]
投与開始 17 日前　　同意取得の上，スクリーニング検査実施
投与開始前日　　治験スケジュールに従い，治験実施施設入院
投与 1 日目　投与開始
投与 4 日目　治験薬最終服薬
投与 5 日目 (中止日) 自己都合 (「長期入院がつらくなってきたため」) にて治験中止．自覚症状の訴えなく，診察上異常所見認めず退院可とした．
中止 2 日後　S 病院精神科担当医より以下のように報告あり．
- 当該被験者が救急車で搬送されて来た．自ら救急車を呼んだようだが，落ち着きがなく呼吸が荒く過呼吸気味で質問に対する返答がほとんどできない状態である．
- 治験薬投与 3 日目頃より幻聴が聴こえるようになり今も聞こえている．また，以前から他人とコミュニケーションを取るのが苦手で少し前に仕事を辞め働いていないと話している．問診等からは (症状発現からの経過が短く診断基準は満たさないが) 統合失調症のような感じがする．
- 同院にて入院させ経過観察を行う．

中止 6 日後　S 病院精神科担当医より以下の内容を聴取．
- 現時点での診断名は「急性一過性精神病性障害」である．
- 処置としては入院日 (治験中止 2 日後) よりリスパダールのみを処方している．中止 2 日後～5 日後までは 1 mg/日 (1 日 1 回就寝前)，中止 6 日後より 2 mg/日 (1 日 1 回就寝前) へ増量する予定である．
- 症状は少し落ち着いてきており会話はかなりできるようになってきたが，「幻聴」は続いており，「考想化声」「考想伝播」といった症状の訴えがあり「疎通性障害」がみられる．
- 過去に明らかな精神神経系疾患の既往はなく，通院歴などはない．
- 入院期間としては現時点では 2 ヵ月を目安としている．
- 今回の精神障害の原因としては，入院していなくてはいけないという心理的負担 (ストレス) が大きかったからではないかと思われるが，発症の原因として治験薬が影響していないとは断言することは難しいと考える．

中止 32 日後　S 病院精神科担当医より以下の内容の情報提供を受けた．
- 診断名に変更なし．
- 処置としては予定通り中止 6 日後から 2 mg/日 (1 日 1 回就寝前) へ増量し，現在も継続中．
- 症状は幻聴 (投与 3 日目～中止 20 日後)，落ち着きのなさ・過呼吸様症状 (中止 2 日後～3 日後)，考想化声・考想伝播・関係妄想 (中止 2 日後～20 日後)，疎通性障害 (中止 2 日後～継続中) が発現．中止 15 日後頃には幻聴は改善傾向を示し，疎通性障害を除く他症状は認

めず. • 中止 20 日後，疎通性障害を除く他症状の寛解を確認し退院. • 退院後は 2 週間毎の通院にて経過観察予定. 因果関係が否定された点および S 病院精神科にて適切な治療が施されている点より，本事象における調査・報告は終了.
[治験担当医師コメント] 治験参加以前よりコミュニケーションがうまく取れないなど社会適応性が悪かったこと，今回の治験参加による長期間の入院に対する強い精神的ストレスを感じていたことを聴取していることから，これらの内因性 (被験者背景) および心因性 (強い精神的ストレス) が要因となり発現した事象と判断することが合理的と考えられる．また，治験薬投与開始後に発現した事象であるが，治験薬中止後に症状の顕著な悪化が見られていること，精神科病院に入院後薬物治療開始し，改善傾向がみられたものの，軽快するまでに数週間を要していることなどの時間的経緯もあわせて，治験薬との因果関係は否定的と考える.
[治験依頼者の見解] 本剤投与前より他人とのコミュニケーションがうまく取れず仕事も辞めていたなど社会適応性が悪かったこと，治験参加にて入院していなくてはいけないという強い心理的ストレスを感じていた事から患者側要因にて説明可能と考える．本事象と治験薬の間に reasonable possibility はない.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] "---": 投与中止後に発現.
[c] 転帰確認日−発現日
[d] 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 12.3-3]

2.7.6.1.2.5.5 重要な有害事象

重要な TEAE (高度な TEAE 又は治験薬投与中止の原因となった TEAE のうち，重篤でないもの) の発現はなかった.

2.7.6.1.2.5.6 特に注目すべき有害事象

本治験では，以下に関連する有害事象を特に注目すべき有害事象とした．該当する TEAE の一覧を表 2.7.6.1-14 に示す.

- 低血圧，徐脈及び失神
- 鎮静及び傾眠
- QT 延長

起立性低血圧が 3 例に 3 件，傾眠が 1 例に 3 件発現した (全て S-877503 群). いずれも投与量を変更せず規定通りの漸増又は漸減投与を行って治験薬投与を継続し，その他の処置を要することなく回復した. 起立性低血圧 1 件が中等度であったが, その他の事象は全て軽度であった. 全て治験薬との因果関係はありと判定された.

表 2.7.6.1-14 特に注目すべき TEAE

被験者 ID/投与群	性別/年齢 (歳)/人種/曝露期間 (日)	有害事象名(報告事象名)	発現時期[a]/発現時用量	発現までの日数[b]/持続日数 [c]	重症度/重篤度/治験薬との因果関係	治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰
[redacted]/S-877503	Male/27/アジア人/37	起立性低血圧(症候性起立性低血圧)	Treatment/7 mg	19 14	Mild No Related	Dose not changed No Recovered/resolved
[redacted]/S-877503	Male/25/アジア人/37	起立性低血圧(起立性低血圧)	Treatment/2 mg	4 0	Moderate No Related	Dose not changed No Recovered/resolved
[redacted]/S-877503	Male/25/アジア人/37	起立性低血圧(症候性起立性低血圧)	Treatment/6 mg	14 2	Mild No Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		傾眠(眠気)	Treatment/7 mg	16 0	Mild No Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		傾眠(眠気)	Treatment/8 mg	23 0	Mild No Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		傾眠(眠気)	Taper/6 mg	29 2	Mild No Related	Dose not changed No Recovered/resolved

[a] Treatment：投与期，Taper：漸減期
[b] 発現日 − 治験薬の投与開始日 ＋1
[c] 転帰日 − 発現日

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 Table 12.3-2]

2.7.6.1.2.5.7 臨床検査

いずれの項目でも治験薬の投与前後で大きな変動は認められなかった．また，S-877503 群に特有の傾向もみられなかった．

2.7.6.1.2.5.8 血圧及び脈拍数

仰臥位収縮期血圧，仰臥位拡張期血圧，仰臥位脈拍数，立位収縮期血圧，及び立位拡張期血圧は，S-877503 群でプラセボ群と比べ低値を示す傾向にあった．立位脈拍数は，両投与群の間に大きな差は認められなかった (表 2.7.6.1-15 参照). 血圧及び脈拍数に関連する TEAE として，起立性低血圧が 3 例に 3 件発現した [2.7.6.1.2.5.6 項参照].

表 2.7.6.1-15　血圧及び心拍数の傾向の要約

項目	S-877503 群の傾向	プラセボ群の傾向	BL からの変化量の群間差
仰臥位収縮期血圧	Day 1～Day 33 の間 BL と比べ低値の傾向	特定の傾向なし	大きな差なし
仰臥位拡張期血圧	Day 1～Day 33 間 BL と比べ低値の傾向	特定の傾向なし	ほとんどの評価時点で S-877503 群が低値
仰臥位脈拍数	Day 1～Day 33 の全ての評価時点で BL と比べ低値	特定の傾向なし	Day 2～Day 33 の全ての評価時点で S-877503 群が低値
立位収縮期血圧 立位拡張期血圧	Day 1～Day 36 の全ての評価時点で BL と比べ低値 用量相関あり	特定の傾向なし	Day 1～Day 34 までの全ての評価時点で S-877503 群が低値
立位脈拍数	特定の傾向なし	特定の傾向なし	大きな差なし

BL：ベースライン

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　Table 14.3.4.7.1，Table 14.3.4.7.2]

2.7.6.1.2.5.9 心電図

心拍数は，S-877503 群でプラセボ群と比べ低値を示す傾向にあった．RR 間隔及び QT 間隔は，S-877503 群でプラセボ群と比べ高値を示す傾向にあった．その他の心電図パラメータ (PR 間隔，QRS 間隔，QTcB，QTcF) についても，プラセボ群と異なる傾向が S-877503 群でみられた (表 2.7.6.1-16 参照).

心電図の正異判定の結果，全ての評価時点で全ての被験者について正常と判定された．

心電図に関連する TEAE の発現はなかった．

表 2.7.6.1-16　心電図の傾向の要約

項目	S-877503 群の傾向	プラセボ群の傾向	BL からの変化量の群間差
心拍数	Day 2～Day 35 の全ての評価時点で BL と比べ低値	Day 5～Day 37 のほとんどの評価時点で BL と比べ高値	Day 2～Day 36 の全ての評価時点で S-877503 群が低値
RR 間隔	Day 2～Day 34 の全ての評価時点で BL と比べ高値	Day 5～Day 37 のほとんどの評価時点で BL と比べ低値	Day 2～Day 36 の全ての評価時点で S-877503 群が高値
PR 間隔	Day 2～Day 34 の間 BL と比べ高値の傾向	特定の傾向なし	大きな差なし
QRS 間隔	Day 5～Day 37 の間 BL と比べ低値の傾向	特定の傾向なし	大きな差なし
QT 間隔	Day 2～Day 35 の全ての評価時点で BL と比べ高値 用量相関あり	特定の傾向なし	Day 2～Day 35 の全ての評価時点で S-877503 群が高値
QTcB	Day 2～Day 25 の間 BL と比べ低値の傾向	Day 5～Day 37 の間 BL と比べ高値の傾向	大きな差なし
QTcF	Day 2～Day 37 の間 BL と比べ高値の傾向	Day 2～Day 37 の間 BL と比べ高値の傾向	Day 6～Day 32 の間 S-877503 群が高値の傾向

BL：ベースライン

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　Table 12.5-3]

2.7.6.1.2.5.10 コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)

C-SSRS の調査の結果に異常は認められず，自殺企図又は自殺念慮に関連する TEAE の報告はなかった．

2.7.6.1.3 結論

- S-877503 2～8 mg の用量範囲での 1 日 1 回反復 (漸増及び漸減, 37 日間) 経口投与時の安全性及び忍容性に問題は認められなかった.
- 血漿中グアンファシン濃度は，投与開始後 5 日以内に定常状態に達すると考えられた.
- 2～8 mg の用量範囲で統計解析を行った結果，グアンファシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比よりもやや増大する傾向がみられたが, 4～8 mg の用量範囲で比例性が示された. このことから, C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はほぼ用量に比例するものと考えられた.

2.7.6.2 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相試験 (A3132)

[添付資料 5.3.5.1-01]

2.7.6.2.1 試験方法

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	A3132
実施地域	日本 (71 医療機関)
種類	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，固定用量
目的	成人 ADHD 患者を対象に，S-877503 の有効性及び安全性を評価する． 【主要目的】 注意欠如・多動症評価尺度 [ADHD-Rating Scale (RS) IV with adult prompts 日本語版] を指標として，S-877503 群のプラセボ群に対する優越性を検証し，成人 ADHD 患者における S-877503 の有効性を評価する． 【副次目的】 1) 以下の副次評価項目を指標として，S-877503 群とプラセボ群を比較し，S-877503 の有効性を評価する． • Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) 日本語版 • 臨床全般改善度 (CGI-I) • 臨床全般重症度 (CGI-S) • 患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I) • 成人期 ADHD における生活の質の評価指標 (AAQoL) • EuroQol - 5 Dimension - 5 Level (EQ-5D-5L) • Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH) • 実行機能行動評価尺度－成人版 (BRIEF-A) 2) 以下の項目を指標として，S-877503 の安全性を評価する． • 有害事象・副作用の有無及び発現頻度 • 薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価 (D-2-A) • 離脱症状評価 (D-2-B)
治験デザイン	本治験は，1～4 週間のスクリーニング期，5 週間の治療期 (用量調節期)，5 週間の治療期 (用量固定期)，2 週間の漸減期，及び 1 週間の事後観察期の 5 期 (計 14～17 週間) で構成した． 被験者の適格性を確認し (Visit 1)，1～4 週間のスクリーニング期終了後，再び適格性を確認した (Visit 2)．適格性が確認された被験者を，ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上) 及び ADHD の病型を因子とする最小化法を用い，S-877503 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比率で割付けた． 割付け後，治療期 (用量調節期及び用量固定期) には二重盲検下で S-877503 の 2～6 mg (開始用量 2 mg，維持用量 4～6 mg) 又はプラセボを 1 日 1 回 10 週間経口投与した (Visit 2～10).
主な選択基準	1) 同意取得時に 18 歳以上の日本人男女外来患者 2) Visit 1 において，Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview For DSM-IV™ (CAADID) 日本語版を用いて面接を行い，現在及び小児期の両方で精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) による主診断*が ADHD である患者 * 外来の状況で複数の診断が下されたとき，通院医療を受ける主な要因となる疾患 3) Visit 2 時点の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版による評価において，不注意症状サブスケール又は多動性-衝動性症状サブスケールのうち，2 点以上が 5 項目以上であること，かつ合計評点が 24 点以上である患者 4) Visit 2 時点で，CGI-S スコアが 4 点 (中等度の疾患) 以上である患者 5) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (Free T4) が基準値範囲内である患者．甲状腺機能異常に対する治療薬を使用し，TSH 及び Free T4 が

項目	内容
	基準値範囲内である場合は，用法・用量を Visit 1 (仮登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者
主な除外基準	1) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害の精神疾患を有する患者 2) パーソナリティ障害，知的能力障害がある患者 3) その他，中等度以上 [薬剤や療法 (カウンセリングを除く) による治療的介入を要する等] の DSM-5 で規定された精神疾患がある患者 4) ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A) の総スコアが 17 点以上を示す患者 5) ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の総スコアが 12 点以上を示す患者 6) 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重度なチック障害 (トウレット障害を含む) の合併または既往がある患者，あるいはトウレット障害の家族歴がある患者 7) QTc (Fridericia 補正) が 450 msec 超の患者 8) 起立性低血圧の患者 9) 持続性徐脈*の患者 *:「失神の診断・治療ガイドライン 2012 年改訂版」Rubenstein の分類 (心拍数 50 回/分未満) 参考 10) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中, あるいは治験参加後に服用が必要となる患者 11) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 • 自殺企図の既往がある患者 • 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者 • コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5, もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者．ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る
目標症例数	190 例 (各群 95 例)
治験薬	S-877503　2，3 又は 4 mg 錠 プラセボ錠
投与方法	S-877503 群の治療期 (用量調節期) では，本剤 2 mg/日から投与を開始し (Visit 2)，Visit 4 の 4 mg への増量時までは強制増量し，それ以降 Visit 7 までの治療期 (用量調節期) には, 治験実施計画書で定めた増量・減量規定に従って用量を調節した．治療期 (用量固定期) には Visit 7 時点の用量を維持した (1 日用量 4～6 mg)．治療期終了後又は治療期中止後の漸減期では，維持用量に応じたスケジュールで 2 週間かけて 1 mg ずつ 2 mg まで漸減し，Visit 11 に投与を終了した．プラセボ群では治療期，漸減期を通じてプラセボ錠を投与した．
投与期間	治療期 (用量調節期) 5 週間 治療期 (用量固定期) 5 週間 漸減期 2 週間
評価項目	【有効性の主要評価項目】 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア 主要評価指標： ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 副次評価指標： • ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの各評価時点に対するベースラインからの変化量 • ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアの各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) * 「改善」は，ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアがベースライン値に比べて 25%以上改善することと定義した． 【有効性の副次評価項目】 評価指標： • ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版の奇数項目の合計スコア (不注意

項目	内容
	サブスケール合計スコア)，及び偶数項目の合計スコア (多動性-衝動性サブスケール合計スコア) の各評価時点に対するベースラインからの変化量 • CAARS 日本語版の各サブスケール (不注意/記憶の問題，多動性/落ち着きのなさ，衝動性/情緒不安定，自己概念の問題，DSM-IV 不注意型症状，DSM-IV 多動性-衝動性型症状，DSM-IV 総合 ADHD 症状，ADHD 指標) の合計スコアに対する各評価時点のベースラインからの変化量 • CGI-I の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) • CGI-S の各評価時点の Normal/borderline mentally ill** の割合 (Normal/borderline mentally ill と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) • PGI-I の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) • AAQoL の合計スコア，及び各サブスケール (生活面の見通しサブスケールスコア，生活上の生産性サブスケールスコア，心の健康サブスケールスコア，対人関係サブスケールスコア) の合計スコアに対する各評価時点のベースラインからの変化量 • EQ-5D-5L の各領域 (移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み/不快感，不安/ふさぎ込み) のスコアから算出される効用値，及び EQ 視覚的アナログスケール (EQ VAS) スコアに対する各評価時点のベースラインからの変化量 • WPAI:GH の各スコアから算出されるスコア (Work time missed due to health, Impairment while working due to health, Overall work impairment due to health, Activity impairment due to health) に対する各評価時点のベースラインからの変化量 • BRIEF-A の各サブスケール (Inhibit Section Score, Shift Section Score, Emotional Control Section Score, Self-Monitor Section Score, Behavioral Regulation Index Score, Initiate Section Score, Working Memory Section Score, Plan/Organize Section Score, Task Monitor Section Score, Organization of Materials Section Score, Metacognition Index Score, GEC Index Score) の Raw スコア及び T スコアに対する各評価時点のベースラインからの変化量 * 「改善」は，CGI-I の評価で「著明改善」又は「中等度改善」と判定されることと定義した. **「Normal/borderline mentally ill」は，CGI-S の評価で「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定されることと定義した. 【安全性の評価項目】 有害事象・副作用の有無及び発現頻度，臨床検査値，体重，血圧・脈拍数，心電図，依存性調査，C-SSRS
主な解析方法	1. 有効性 (1) 主要評価項目の主要解析 主要解析では，反復測定値に対する混合効果モデル (MMRM) の下で，最終評価時 (Week 10) の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量について，S-877503 群とプラセボ群間で比較した．Visit 3～10 の各時点で得られた利用可能なデータを全て用い，ベースラインからの変化量を応答として，投与群，時点，投与群 × 時点交互作用を固定効果，ベースラインの ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア (30 未満，30 以上)，ADHD の病型 (314.01 混合して存在，314.00 不注意優勢に存在，314.01 多動・衝動優勢に存在) を共変量とする MMRM をあてはめた．MMRM では誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった. (2) 主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版について，主要解析と同じモデル上で，男性，女性別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した．また，評価時点別に各投与群の改善例数と改善率 (ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版が 25%以上改善した被験者の解析対象集団に占める割合) を求めた．S-

項目	内容
	877503 群とプラセボ群の改善率を Fisher の直接確率検定により比較した． ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア，不注意サブスケール合計スコア (奇数項目の合計スコア)，多動性-衝動性サブスケール合計スコア (偶数項目の合計スコア) について，各評価時点のベースラインからの変化量を応答として，主要解析と同様の MMRM をあてはめた．共変量は各項目のベースライン，ADHD の病型を用いた．このモデル上で，評価時点別に，S-877503 群とプラセボ群の比較を行った． CAARS 日本語版の各サブスケールの合計スコアについて，最終評価時点 (Week 10，または中止時) のベースラインからの変化量を応答とし，ベースラインの CAARS 日本語版の各サブスケールの合計スコア, ADHD の病型を共変量として組み入れた共分散分析モデルのもとで，S-877503 群とプラセボ群とを比較した． 各評価時点の CGI-I の各判定を投与群別に集計し，各投与群の改善例数と改善率を求めた．評価時点別に，S-877503 群とプラセボ群の改善率を Fisher の直接確率検定により比較した． 各評価時点の CGI-S の各判定を投与群別に集計し，各投与群の Normal/borderline mentally ill の例数とその割合を求めた．評価時点別に，S-877503 群とプラセボ群の Normal/borderline mentally ill の割合について, Fisher の直接確率検定により比較した． 各評価時点の PGI-I の各判定を投与群別に集計し，各投与群の改善例数と改善率を求めた．評価時点別に，S-877503 群とプラセボ群の改善率を Fisher の直接確率検定により比較した． AAQoL の合計スコア，及び各サブスケールの合計スコアについて，各評価時点におけるベースラインからの変化量を応答とし，主要解析と同様の MMRM をあてはめた．共変量は，合計スコア又は各サブスケールのベースラインの値，及び ADHD の病型を用いた．このモデル上で，評価時点別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した． EQ-5D-5L の効用値について，各評価時点におけるベースラインからの変化量を応答とし，主要解析と同様の MMRM をあてはめた．共変量は，効用値のベースライン値，及び ADHD の病型を用いた．このモデル上で，評価時点別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した．EQ VAS スコアに対しても同様の解析を行った． WPAI:GH の各スコアについて，各評価時点におけるベースラインからの変化量を応答とし，主要解析と同様の MMRM をあてはめた．共変量は，各スコアのベースラインの値，及び ADHD の病型を用いた．このモデル上で，worker，non-worker それぞれについて評価時点別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した． BRIEF-A の各サブスケールの Raw スコア及び T スコアについて，各評価時点におけるベースラインからの変化量を応答とし，主要解析と同様の MMRM をあてはめた．共変量は，各サブスケールのベースラインの値，及び ADHD の病型を用いた．このモデル上で，評価時点別に S-877503 群とプラセボ群とを比較した． 2. 安全性 報告された有害事象は，ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Version 19.0 の用語に読み替えを行い，器官別大分類及び基本語別に集計した．TEAE の発現例数及び発現頻度を，投与群ごとに要約した．死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，重要な TEAE，及び治験薬と関連ありと判定された TEAE (副作用) が発現した被験者数について, これらの有害事象が発現した被験者の割合とともに投与群ごとに示した．報告された有害事象の件数もあわせて示した．器官別大分類及び基本語による TEAE の要約について，有害事象が発現した被験者数とその割合を投与群ごとに示した．また，重症度別に要約した．副作用についても同様に集計した．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験デザインを図 2.7.6.2-1 に，治験薬の投与スケジュール (例) を図 2.7.6.2-2 に，実施スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す.

図 2.7.6.2-1　治験デザイン

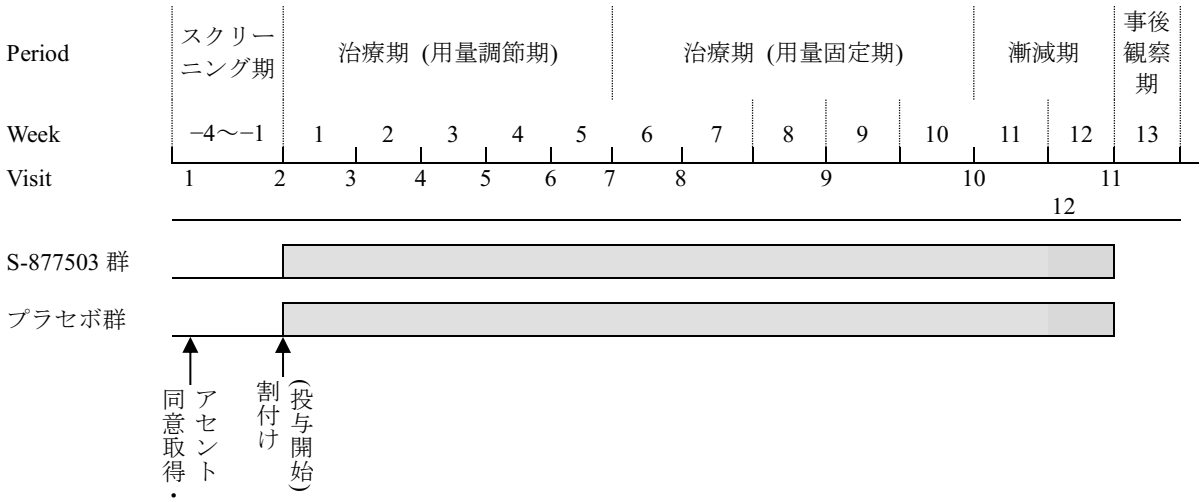


図 2.7.6.2-2　治験薬の投与スケジュール (例)

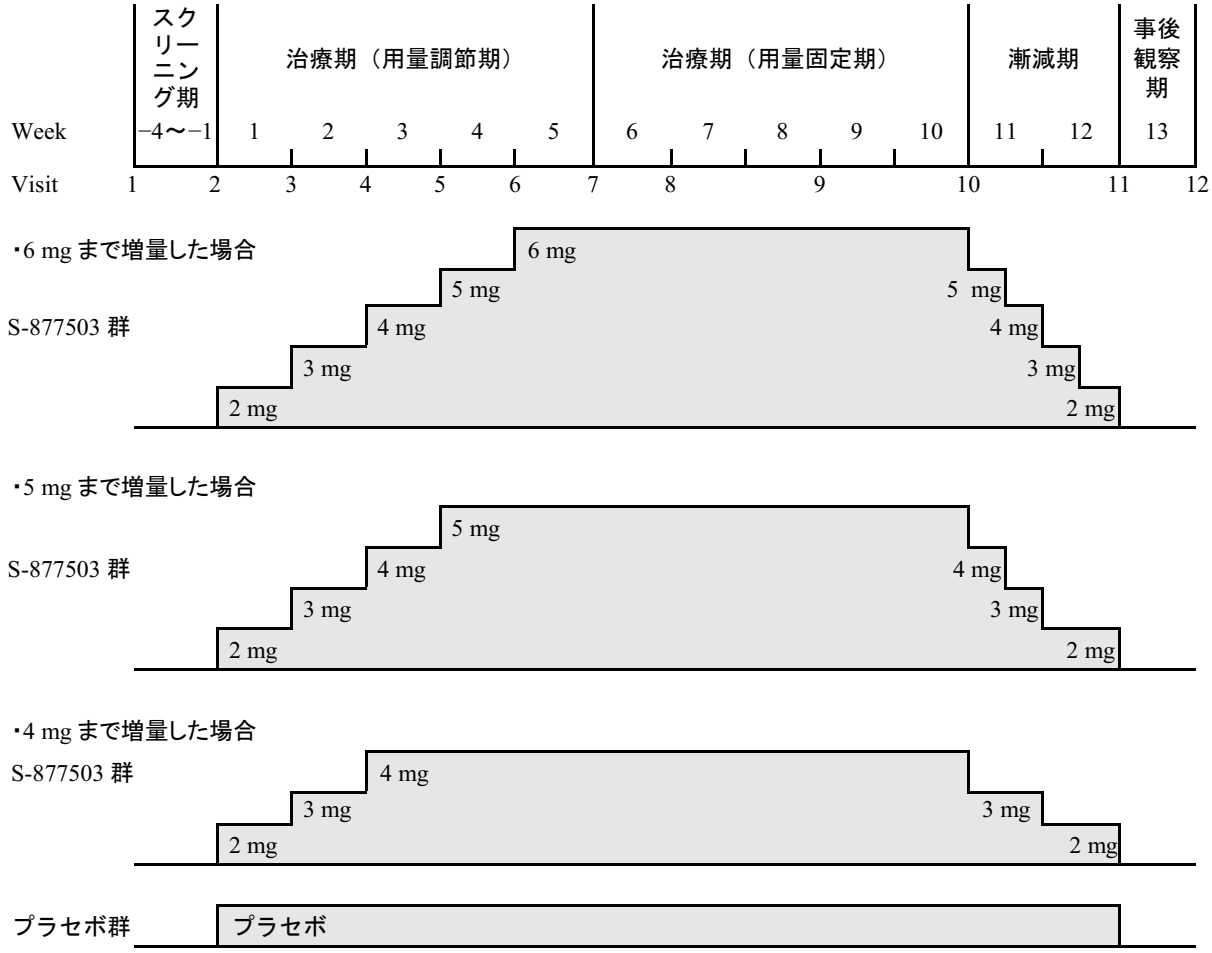


表 2.7.6.2-2 実施スケジュール

	スクリーニング期		治療期									漸減期		事後観察期
			用量調節期					用量固定期						
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	治療期中止	11	漸減期中止	12
Week	-4~-1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	-	12	-	13
同意	X													
被験者背景・病歴確認	X													
身長	X													
体重	X	X					X			X	X	X	X	
C-SSRS[a)]	X	X[b)]												
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図		X					X			X	X	X	X	
臨床検査	X						X			X	X	X	X	
甲状腺機能検査	X													
妊娠検査[c)]	X						X			X	X	X	X	
尿中薬物検査	X													
有害事象	X													X[d)]
適格性確認・登録	X	X												
治験薬割付け		X												
治験薬処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CAADID	X													
HAM-A		X[e)]												
HAM-D		X[f)]												
ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CAARS 日本語版		X								X	X			
CGI-I			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
PGI-I			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
AAQoL		X					X			X	X			
EQ-5D-5L		X					X			X	X			
WPAI:GH		X					X			X	X			
BRIEF-A		X					X			X	X			
D-2-A										X[g)]	X[g)]	X	X	
D-2-B														X[d)]

a) Visit 1 では「ベースライン評価」，Visit 2 以降では「前回の評価以来」の調査票を使用.
b) 必要時に実施.
c) 女性被験者のみ実施．なお，閉経後である (2 年以上月経がなく卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) 又は外科的手術 (子宮摘出，両側卵巣摘出など) により不妊であることが文書で確認できる場合は実施しなくてもよい.
d) 継続長期試験 (A3133) に移行しない被験者 (中止例を含む) のみ実施.
e) 抗不安薬の最終服薬から 2 週間以上経過してから実施．抗不安薬の使用歴がない場合，あるいは Visit 1 の時点で抗不安薬の最終服薬から 2 週間以上経過している場合，Visit 1 に実施することも可.
f) 抗うつ薬の最終服薬から 2 週間以上経過してから実施．抗うつ薬の使用歴がない場合，あるいは Visit 1 の時点で抗うつ薬の最終服薬から 2 週間以上経過している場合，Visit 1 に実施することも可.
g) 治療期の治験薬投与を完了又は中止し，漸減投与を行わない場合のみ実施.

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

本治験の完了例・未完了 (中止) 例の集計を表 2.7.6.2-3 に示す.

治療期に登録された 201 例 (S-877503 群 101 例，プラセボ群 100 例) のうち 29 例 (S-877503 群 22 例，プラセボ群 7 例) が治療期に治験を中止した．S-877503 群の中止理由のほとんどが有害事象であった．172 例 (S-877503 群 79 例，プラセボ群 93 例) が治療期を完了した.

治療期を完了又は中止して漸減期に移行した症例は 182 例 (S-877503 群 88 例, プラセボ群 94 例) であり，そのうち漸減期を完了したのは 180 例 (S-877503 群 86 例，プラセボ群 94 例)，漸減期中に中止したのは 2 例 (S-877503 群 2 例) であった．漸減期中止の理由は，被験者の申し出及び有害事象であった.

表 2.7.6.2-3 完了例・未完了 (中止) 例の集計 (治療期以降) (全割付け症例)

			Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=101 n (%)
Treatment period	Completed		93 (93.0)	79 (78.2)
	Withdrawn		7 (7.0)	22 (21.8)
	Reason for withdrawal	Lost to follow-up	0	0
		Withdrawal by subject	1 (1.0)	2 (2.0)
		Adverse event	3 (3.0)	20 (19.8)
		Lack of efficacy	3 (3.0)	0
		Protocol violation	0	0
		Other	0	0
Proceeded to taper period			94 (94.0)	88 (87.1)
Taper period	Completed		94 (100.0)	86 (97.7)
	Withdrawn		0	2 (2.3)
	Reason for withdrawal	Lost to follow-up	0	0
		Withdrawal by subject	0	1 (1.1)
		Adverse event	0	1 (1.1)
		Lack of efficacy	0	0
		Protocol violation	0	0
		Other	0	0
Enrolled in A3133 [a]			88 (88.0)	62 (61.4)

[a] 本治験に続いて継続長期試験 (A3133) に組み入れられた被験者数.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 10.1-1]

2.7.6.2.2.2 解析対象集団

(1) 有効性解析対象集団

治療期に登録された 201 例のうち，未観測例 1 例を除いた 200 例 (S-877503 群 100 例，プラセボ群 100 例) を，最大の解析対象集団 (FAS) とし，FAS を有効性解析対象集団とした.

(2) 安全性解析対象集団

治療期に登録された 201 例全例 (S-877503 群 101 例，プラセボ群 100 例) を安全性解析対象集団とした.

2.7.6.2.2.3 被験者の背景因子

主要解析対象集団である FAS の被験者背景因子を表 2.7.6.2-4 に示す.

年齢及び前治療法の有無に関して, 投与群間で分布に偏りが認められた (有意水準:両側 0.15).

表 2.7.6.2-4 被験者の背景因子 (FAS)

		Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=100 n (%)	P-value [a]
Sex	Male	63 (63.0)	66 (66.0)	Pe=0.7677
	Female	37 (37.0)	34 (34.0)	
Age (years)	>=18 to <30	39 (39.0)	47 (47.0)	
	>=30 to <40	34 (34.0)	36 (36.0)	
	>=40	27 (27.0)	17 (17.0)	
	n	100	100	Pw=0.0371
	Mean	33.8	31.1	
	SD	10.2	8.1	
	Min	18	18	
	Median	32.0	30.0	
	Max	69	49	
Height (cm)	n	100	100	Pw=0.3565
	Mean	167.8	166.6	
	SD	9.0	8.9	
	Min	145	148	
	Median	168.8	168.3	
	Max	188	186	
Weight (kg)	<50	12 (12.0)	9 (9.0)	
	>=50 to <63	36 (36.0)	41 (41.0)	
	>=63 to <75	29 (29.0)	29 (29.0)	
	>=75	23 (23.0)	21 (21.0)	
	n	100	100	Pw=0.7234
	Mean	66.1	65.3	
	SD	15.1	13.2	
	Min	42	43	
	Median	64.4	63.2	
	Max	117	105	
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	---
	Asian	100 (100.0)	100 (100.0)	
	Black or African American	0	0	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	
	White	0	0	
	Other	0	0	
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0	---
	Not Hispanic or Latino	100 (100.0)	100 (100.0)	
	Not reported	0	0	
	Unknown	0	0	
Previous disease	Yes	50 (50.0)	45 (45.0)	Pe=0.5712
	No	50 (50.0)	55 (55.0)	
Concurrent disease	Yes	80 (80.0)	74 (74.0)	Pe=0.4010
	No	20 (20.0)	26 (26.0)	
Prior drug	Yes	47 (47.0)	43 (43.0)	Pe=0.6699
	No	53 (53.0)	57 (57.0)	
Prior therapy	Yes	0	5 (5.0)	Pe=0.0594
	No	100 (100.0)	95 (95.0)	

		Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=100 n (%)	P-value [a]
ADHD subtype	Combined subtype	49 (49.0)	51 (51.0)	Pe=0.9570
	Predominately inattentive	49 (49.0)	47 (47.0)	
	Predominately hyperactive-impulsive	2 (2.0)	2 (2.0)	
ADHD-RS IV with adult prompts total score at baseline	<30	48 (48.0)	49 (49.0)	
	>=30	52 (52.0)	51 (51.0)	
	n	100	100	Pw=0.7823
	Mean	31.7	31.5	
	SD	6.8	5.9	
	Min	24	24	
	Median	30.0	30.5	
	Max	52	46	

[a] Pw, Welch's t-test;　Pe, Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.2-1]

2.7.6.2.2.4 有効性

2.7.6.2.2.4.1 主要評価項目 (ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコア)

(1)　ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

FAS における，ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアのベースラインからの変化量及び効果サイズを表 2.7.6.2-5 に，変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) を図 2.7.6.2-3 に示す.

主要評価指標である，最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，S-877503 群で−11.55 (1.10) であり，プラセボ群 [−7.27 (1.07)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (P=0.0005). Week 1～Week 10 の全ての評価時点で，ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して S-877503 群で低値であり (すなわち S-877503 群の方がより改善しており)，Week 4～Week 10 の全ての評価時点で，投与群間に統計的有意差が認められた (P≤0.0048). また，MMRM のもとで，Week 10 でのプラセボに対する効果サイズは 0.52 であった.

表 2.7.6.2-5　ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアのベースラインからの変化量及び効果サイズ (MMRM) (FAS)

Time Point (Week)	Treatment Group	n	Baseline Mean (Standard Deviation)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
1	Placebo			100	29.45 (7.75)	−1.18 (0.79)		
	S-877503			100	28.53 (6.63)	−1.87 (0.79)	−0.69 [−1.88, 0.51]	0.2578
2	Placebo			99	27.30 (8.86)	−3.38 (0.86)		
	S-877503			97	26.23 (6.83)	−4.17 (0.86)	−0.79 [−2.29, 0.71]	0.2999
3	Placebo			98	26.07 (9.29)	−4.62 (0.92)		
	S-877503			91	24.37 (7.41)	−6.14 (0.93)	−1.52 [−3.31, 0.27]	0.0957
4	Placebo			98	25.48 (9.36)	−5.21 (0.99)		
	S-877503			87	22.14 (8.15)	−8.21 (1.01)	−3.00 [−5.08, −0.92]	0.0048
5	Placebo			95	24.57 (9.97)	−6.05 (1.05)		
	S-877503			84	21.27 (8.92)	−9.73 (1.06)	−3.67 [−5.95, −1.40]	0.0017
6	Placebo			93	24.38 (10.22)	−6.41 (1.07)		
	S-877503			83	20.46 (9.18)	−10.70 (1.09)	−4.29 [−6.65, −1.94]	0.0004

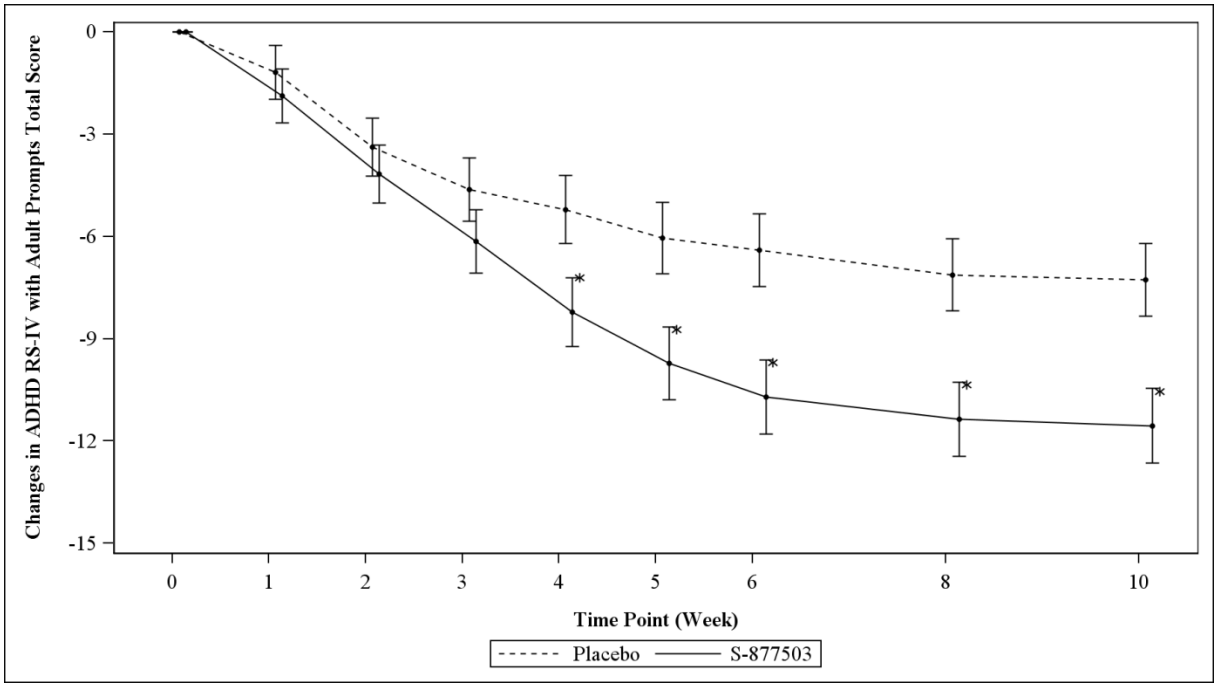
Time Point (Week)	Treatment Group	n	Baseline Mean (Standard Deviation)	n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
8	Placebo			93	23.69 (9.96)	−7.12 (1.06)		
	S-877503			79	19.65 (9.18)	−11.36 (1.08)	−4.24 [−6.57, −1.91]	0.0004
10	Placebo	100	31.70 (6.83)	93	23.55 (10.29)	−7.27 (1.07)		
	S-877503	100	31.45 (5.92)	79	19.53 (9.45)	−11.55 (1.10)	−4.28 [−6.67, −1.88]	0.0005

	Effect Size vs Placebo	Standard Deviation under MMRM at Week 10
S-877503	0.52	8.26

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD-RS IV with Adult Prompts Total Score (<30, >=30), ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-1]

図 2.7.6.2-3　ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (MMRM) (FAS)



MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD-RS IV with Adult Prompts Total Score (<30, >=30), ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.
* 投与群間に有意差あり.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Figure 11.4-1]

(2)　ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの改善例数及び改善率 (FAS)

FAS における, ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの改善例数及び改善率を表 2.7.6.2-6

に示す.

S-877503 群では，Week 4～Week 10 及び最終観測時点で，プラセボ群と比較して統計的に有意に改善率が高かった (P≤0.0226).

表 2.7.6.2-6　ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの改善例数及び改善率 (FAS)

Time Point (Week)	Treatment Group	n	Observed Value Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval] [a]	P-value [b]
1	Placebo	100	9 (9.0)		
	S-877503	100	8 (8.0)	−1.00 [−15.25, 13.28]	1.0000
2	Placebo	99	27 (27.3)		
	S-877503	97	28 (28.9)	1.59 [−12.44, 15.46]	0.8741
3	Placebo	98	33 (33.7)		
	S-877503	91	38 (41.8)	8.08 [−6.27, 22.23]	0.2935
4	Placebo	98	37 (37.8)		
	S-877503	87	50 (57.5)	19.72 [5.26, 33.55]	0.0082
5	Placebo	95	39 (41.1)		
	S-877503	84	50 (59.5)	18.47 [3.76, 32.59]	0.0167
6	Placebo	93	41 (44.1)		
	S-877503	83	55 (66.3)	22.18 [7.42, 36.20]	0.0040
8	Placebo	93	44 (47.3)		
	S-877503	79	54 (68.4)	21.04 [6.12, 35.28]	0.0084
10	Placebo	93	45 (48.4)		
	S-877503	79	55 (69.6)	21.23 [6.31, 35.45]	0.0055
Last observation	Placebo	100	47 (47.0)		
	S-877503	100	64 (64.0)	17.00 [2.68, 30.81]	0.0226

Improvement is defined as that ADHD-RS IV with adult prompts total score improves higher than or equal to 25% compared to baseline.
[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-2]

(3)　性別の ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

FAS における，性別の ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-7 に示す.

男性・女性ともに，S-877503 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた (男性：P=0.0070，女性：P=0.0280).

表 2.7.6.2-7　性別の ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

Sex	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
Male	Placebo	63	32.22 (7.37)	58	24.71 (10.26)	−6.88 (1.34)		
	S-877503	66	31.74 (5.65)	56	20.52 (9.05)	−10.86 (1.31)	−3.98 [−6.86, −1.11]	0.0070
Female	Placebo	37	30.81 (5.78)	35	21.63 (10.19)	−8.10 (1.86)		
	S-877503	34	30.88 (6.45)	23	17.13 (10.16)	−13.03 (2.09)	−4.92 [−9.30, −0.55]	0.0280

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD-RS IV with Adult Prompts Total Score (<30, >=30), ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured (Male), Unstructured (Female).

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-21]

(4)　服薬時間帯 (午前，午後) 別の ADHD-RS-IV with adult prompts 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

FAS における，服薬時間帯 (午前，午後) 別の ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-8 に示す.

午前投与・午後投与ともに，S-877503 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた (午前投与：P=0.0094，午後投与：P=0.0330).

表 2.7.6.2-8　服薬時間帯 (午前，午後) 別の ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアの最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

Time	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
AM	Placebo	43	32.65 (7.61)	41	25.29 (10.34)	−6.43 (1.65)		
	S-877503	43	31.63 (5.99)	33	20.06 (9.25)	−11.68 (1.73)	−5.25 [−9.18, −1.32]	0.0094
PM	Placebo	57	30.98 (6.15)	52	22.17 (10.13)	−7.17 (1.41)		
	S-877503	57	31.32 (5.91)	46	19.15 (9.67)	−10.51 (1.43)	−3.34 [−6.41, −0.27]	0.0330

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD-RS IV with Adult Prompts Total Score (<30, >=30), ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured (AM), Unstructured (PM).

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-22]

2.7.6.2.2.4.2 副次評価項目

(1)　ADHD-RS IV with adult prompts 不注意サブスケールスコア

FAS における，ADHD-RS IV with adult prompts 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-9 に示す.

最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，S-877503 群で−7.39 (0.79) であり，プラセボ群 [−4.89 (0.76)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (P=0.0032). Week 1～Week 10 の全ての評価時点で，ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して S-877503 群で低値であり (すなわち S-877503 群の方がより改善しており)，Week 4～Week 10 の全ての評価時点で，投与群間に統計的有意差が認められた (P≤0.0047).

表 2.7.6.2-9　ADHD-RS IV with adult prompts 不注意サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
1	Placebo			100	20.56 (4.22)	−0.99 (0.57)		
	S-877503			100	19.48 (4.02)	−1.50 (0.59)	−0.50 [−1.28, 0.28]	0.2059
2	Placebo			99	19.12 (5.23)	−2.44 (0.62)		
	S-877503			97	17.92 (4.63)	−2.99 (0.64)	−0.55 [−1.61, 0.52]	0.3112
3	Placebo			98	18.16 (5.71)	−3.38 (0.66)		
	S-877503			91	16.71 (4.88)	−4.14 (0.68)	−0.76 [−1.99, 0.46]	0.2215
4	Placebo			98	17.97 (5.83)	−3.57 (0.70)		
	S-877503			87	15.20 (5.45)	−5.60 (0.72)	−2.03 [−3.43, −0.63]	0.0047
5	Placebo			95	17.33 (6.42)	−4.10 (0.75)		
	S-877503			84	14.58 (6.10)	−6.49 (0.78)	−2.39 [−3.99, −0.78]	0.0038
6	Placebo			93	17.15 (6.58)	−4.33 (0.76)		
	S-877503			83	14.10 (5.94)	−7.07 (0.79)	−2.74 [−4.37, −1.11]	0.0011
8	Placebo			93	16.84 (6.32)	−4.67 (0.75)		
	S-877503			79	13.76 (6.26)	−7.37 (0.78)	−2.70 [−4.32, −1.09]	0.0012
10	Placebo	100	21.88 (3.53)	93	16.62 (6.46)	−4.89 (0.76)		
	S-877503	100	21.24 (3.42)	79	13.82 (6.39)	−7.39 (0.79)	−2.51 [−4.16, −0.85]	0.0032

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD-RS IV with Adult Prompts Inattention Subscale Score, ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-3]

(2)　ADHD-RS IV with adult prompts 多動性-衝動性サブスケールスコア

FAS における，ADHD-RS IV with adult prompts 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-10 に示す.

最終評価時 (Week 10) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は，S-877503 群で−3.84 (0.54) であり，プラセボ群 [−2.10 (0.52)] と比較して統計的に有意な改善が認められた (P=0.0021). Week 1～Week 10 の全ての評価時点で，ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して S-877503 群で低値であり (すなわち S-877503 群の方がより改善しており)，Week 5～Week 10 の全ての評価時点で，投与群間に統計的有意差が認められた (P≤0.0116).

表 2.7.6.2-10　ADHD-RS IV with adult prompts 多動性-衝動性サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
1	Placebo			100	8.89 (5.91)	0.08 (0.42)		
	S-877503			100	9.05 (5.35)	−0.10 (0.42)	−0.18 [−0.80, 0.44]	0.5681

Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
2	Placebo			99	8.18 (5.96)	−0.67 (0.44)		
	S-877503			97	8.31 (5.34)	−0.89 (0.45)	−0.23 [−0.97, 0.51]	0.5476
3	Placebo			98	7.91 (5.77)	−0.98 (0.47)		
	S-877503			91	7.66 (5.32)	−1.73 (0.48)	−0.75 [−1.62, 0.12]	0.0889
4	Placebo			98	7.51 (5.72)	−1.37 (0.50)		
	S-877503			87	6.94 (5.31)	−2.35 (0.51)	−0.98 [−1.98, 0.02]	0.0543
5	Placebo			95	7.24 (5.68)	−1.67 (0.50)		
	S-877503			84	6.69 (5.34)	−2.95 (0.51)	−1.28 [−2.27, −0.29]	0.0116
6	Placebo			93	7.23 (5.76)	−1.80 (0.52)		
	S-877503			83	6.36 (5.41)	−3.33 (0.53)	−1.54 [−2.60, −0.47]	0.0051
8	Placebo			93	6.85 (5.60)	−2.18 (0.52)		
	S-877503			79	5.89 (5.33)	−3.69 (0.54)	−1.51 [−2.61, −0.42]	0.0072
10	Placebo	100	9.82 (5.84)	93	6.92 (5.84)	−2.10 (0.52)		
	S-877503	100	10.21 (5.60)	79	5.71 (5.03)	−3.84 (0.54)	−1.74 [−2.84, −0.64]	0.0021

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline ADHD-RS IV with Adult Prompts Hyperactivity-Impulsivity Subscale Score, ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-4]

(3)　CAARS サブスケールスコア

FAS における，CAARS サブスケールスコアの最終評価時 (Week 10) におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-11 に示す.

全てのサブスケールスコアで，ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して S-877503 群で低値であり (すなわち S877503 群の方がより改善しており)，そのうち多動性/落ち着きのなさ (Score B)，DSM-IV 不注意型症状 (Score E)，DSM-IV 多動性-衝動性型症状 (Score F)，DSM-IV 総合 ADHD 症状 (Score G)，ADHD 指標 (Score H) の各サブスケールスコアについては，投与群間に統計的有意差が認められた (P≤0.0184)．不注意/記憶の問題 (Score A)，衝動性/情緒不安定 (Score C)，自己概念の問題 (Score D) の各サブスケールスコアについては，投与群間に統計的有意差は認められなかった.

表 2.7.6.2-11　CAARS サブスケールスコアの Week 10 におけるベースラインからの変化量 (共分散分析) (FAS)

Subscale	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value (LOCF) n	Observed Value (LOCF) Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
Score A	Placebo	100	26.78 (5.32)	98	23.35 (7.66)	−2.87 (1.19)		
	S-877503	100	25.18 (5.26)	96	20.25 (7.52)	−4.52 (1.21)	−1.65 [−3.48, 0.18]	0.0772
Score B	Placebo	100	16.05 (7.96)	98	12.79 (7.83)	−0.68 (0.95)		
	S-877503	100	16.68 (7.49)	96	11.64 (7.01)	−2.37 (0.96)	−1.69 [−3.09, −0.29]	0.0184
Score C	Placebo	100	15.76 (7.36)	98	13.48 (7.90)	−0.01 (0.96)		
	S-877503	100	15.91 (7.35)	96	12.71 (7.57)	−0.97 (0.96)	−0.96 [−2.40, 0.48]	0.1918

Subscale	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value (LOCF) n	Observed Value (LOCF) Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
Score D	Placebo	100	11.88 (4.15)	98	10.94 (4.00)	−0.20 (0.59)		
	S-877503	100	10.72 (4.68)	96	9.77 (4.73)	−0.60 (0.59)	−0.40 [−1.30, 0.49]	0.3765
Score E	Placebo	100	20.75 (4.23)	98	17.42 (5.76)	−2.96 (0.94)		
	S-877503	100	19.98 (3.83)	96	14.84 (5.82)	−4.85 (0.96)	−1.89 [−3.31, −0.47]	0.0092
Score F	Placebo	100	9.44 (6.00)	98	7.23 (5.71)	−1.04 (0.62)		
	S-877503	100	9.84 (5.17)	96	6.38 (4.48)	−2.21 (0.63)	−1.18 [−2.09, −0.26]	0.0118
Score G	Placebo	100	30.19 (8.19)	98	24.65 (9.59)	−4.24 (1.35)		
	S-877503	100	29.82 (6.41)	96	21.22 (8.46)	−7.35 (1.35)	−3.11 [−5.15, −1.08]	0.0029
Score H	Placebo	100	20.72 (5.01)	98	18.60 (6.03)	−0.62 (0.90)		
	S-877503	100	20.25 (4.87)	96	15.95 (5.79)	−2.93 (0.89)	−2.31 [−3.65, −0.97]	0.0008

Score A : Inattention/Memory Problems, Score B : Hyperactivity/Restlessness, Score C : Impulsivity/Emotional Lability
Score D : Problems with Self-Concept, Score E : DSM-IV Inattentive Symptoms,
Score F : DSM-IV Hyperactive-Impulsive Symptoms, Score G : DSM-IV Total ADHD Symptoms, Score H : ADHD Index
Analysis of Covariance.
Fixed Effect : Treatment Group.
Covariate : Baseline Each Subscale Score, ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-5]

(4)　CGI-I 改善率

FAS における，CGI-I の改善例数 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者数) 及び改善率 (改善例の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.2-12 に示す.

最終評価時 (Week 10) の改善率は，S-877503 群で 48.1%であり，プラセボ群 (22.6%) と比較して統計的に有意に高かった (P=0.0007). Week 2～Week 10 の全ての評価時点で，改善率はプラセボ群と比較して S-877503 群で高く，Week 4～Week 10 の全ての評価時点及び最終観測時点で，投与群間に統計的有意差が認められた (P≤0.0103).

表 2.7.6.2-12　CGI-I の改善例数及び改善率 (FAS)

Time Point (Week)	Treatment Group	n	Observed Value Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval] [a]	P-value [b]
1	Placebo	100	4 (4.0)		
	S-877503	100	2 (2.0)	−2.00 [−16.24, 12.30]	0.6827
2	Placebo	99	6 (6.1)		
	S-877503	97	9 (9.3)	3.22 [−10.69, 17.41]	0.4327
3	Placebo	98	7 (7.1)		
	S-877503	91	15 (16.5)	9.34 [−4.96, 23.44]	0.0677
4	Placebo	98	9 (9.2)		
	S-877503	87	25 (28.7)	19.55 [5.13, 33.30]	0.0010
5	Placebo	95	17 (17.9)		
	S-877503	84	30 (35.7)	17.82 [3.15, 31.89]	0.0103
6	Placebo	93	18 (19.4)		
	S-877503	83	35 (42.2)	22.81 [8.09, 36.79]	0.0016
8	Placebo	93	24 (25.8)		
	S-877503	79	36 (45.6)	19.76 [4.83, 34.07]	0.0099
10	Placebo	93	21 (22.6)		

Time Point (Week)	Treatment Group	n	Observed Value Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval] [a]	P-value [b]
	S-877503	79	38 (48.1)	25.52 [10.69, 39.53]	0.0007
Last observation	Placebo	100	21 (21.0)		
	S-877503	100	45 (45.0)	24.00 [9.77, 37.51]	0.0005

Improvement is defined as CGI-I score of 1 (Very much improved) or 2 (Much improved).
[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-6]

(5)　CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合

FAS において，CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合を表 2.7.6.2-13 に，ベースライン及び最終観測時点でのカテゴリー別要約統計量を表 2.7.6.2-14 に示す.

ベースライン及び Week 1 では，CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数は両投与群ともに 0 例であった．Week 2～Week 10 の全ての評価時点で，CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者数及びその割合は，投与群間で同程度であり，特定の傾向はみられなかった.

「軽度の疾患 (Mildly ill)」と判定された被験者数 (割合) は，ベースラインでは両投与群ともに 0 例であったのに対し，最終観測時点では S-877503 群が 34 例 (34.0%)，プラセボ群が 17 例 (17.0%) であり，S-877503 群の方がプラセボ群と比較して改善傾向にあったと考えられる.

表 2.7.6.2-13　CGI-S が「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定された被験者の割合 (FAS)

Time Point (Week)	Treatment Group	n	Observed Value Number and Percentage of Normal/borderline mentally ill (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval] [a]	P-value [b]
Baseline	Placebo	100	0		
	S-877503	100	0	---	---
1	Placebo	100	0		
	S-877503	100	0	---	---
2	Placebo	99	1 (1.0)		
	S-877503	97	0	−1.01 [−15.16, 13.20]	1.0000
3	Placebo	98	2 (2.0)		
	S-877503	91	2 (2.2)	0.16 [−14.15, 14.38]	1.0000
4	Placebo	98	1 (1.0)		
	S-877503	87	2 (2.3)	1.28 [−13.11, 15.60]	0.6017
5	Placebo	95	2 (2.1)		
	S-877503	84	4 (4.8)	2.66 [−11.96, 17.24]	0.4214
6	Placebo	93	2 (2.2)		
	S-877503	83	3 (3.6)	1.46 [−13.26, 16.18]	0.6677
8	Placebo	93	4 (4.3)		
	S-877503	79	3 (3.8)	−0.50 [−15.43, 14.37]	1.0000
10	Placebo	93	4 (4.3)		
	S-877503	79	3 (3.8)	−0.50 [−15.43, 14.37]	1.0000
Last observation	Placebo	100	4 (4.0)		
	S-877503	100	4 (4.0)	0.00 [−14.27, 14.27]	1.0000

Normal/borderline mentally ill is defined as CGI-S score of 1 (Normal, not at all ill) or 2 (Borderline mentally ill).

[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-7]

表 2.7.6.2-14 CGI-S のベースライン及び最終観測時点でのカテゴリー別要約統計量 (FAS)

Time Point (Week)		Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=100 n (%)
Baseline	Normal, not at all ill	0	0
	Borderline mentally ill	0	0
	Mildly ill	0	0
	Moderately ill	48 (48.0)	41 (41.0)
	Markedly ill	35 (35.0)	43 (43.0)
	Severely ill	17 (17.0)	15 (15.0)
	Among the most extremely ill patients	0	1 (1.0)
	Total	100 (100.0)	100 (100.0)
Last observation	Normal, not at all ill	1 (1.0)	0
	Borderline mentally ill	3 (3.0)	4 (4.0)
	Mildly ill	17 (17.0)	34 (34.0)
	Moderately ill	53 (53.0)	44 (44.0)
	Markedly ill	16 (16.0)	17 (17.0)
	Severely ill	10 (10.0)	1 (1.0)
	Among the most extremely ill patients	0	0
	Total	100 (100.0)	100 (100.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-8]

(6) PGI-I 改善率

FAS における，PGI-I の改善例数 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者数) 及び改善率 (改善例の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.2-15 に示す.

最終評価時 (Week 10) の改善率は，S-877503 群で 25.3%であり，プラセボ群 (11.8%) と比較して統計的に有意に高かった (P=0.0283). Week 4～Week 10 の全ての評価時点で，改善率はプラセボ群と比較して S-877503 群で高く，Week 6, Week 10 及び最終観測時点で，投与群間に統計的有意差が認められた (P≤0.0411).

表 2.7.6.2-15 PGI-I の改善例数及び改善率 (FAS)

Time Point (Week)	Treatment Group	n	Observed Value Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval] [a]	P-value [b]
1	Placebo	100	6 (6.0)		
	S-877503	100	5 (5.0)	−1.00 [−15.25, 13.28]	1.0000
2	Placebo	99	9 (9.1)		
	S-877503	97	9 (9.3)	0.19 [−13.60, 14.43]	1.0000
3	Placebo	98	11 (11.2)		
	S-877503	91	10 (11.0)	−0.24 [−14.46, 14.08]	1.0000
4	Placebo	98	12 (12.2)		
	S-877503	87	14 (16.1)	3.85 [−10.58, 18.12]	0.5272
5	Placebo	95	16 (16.8)		
	S-877503	84	17 (20.2)	3.40 [−11.28, 17.90]	0.5691
6	Placebo	93	10 (10.8)		
	S-877503	83	19 (22.9)	12.14 [−2.72, 26.53]	0.0411

Time Point (Week)	Treatment Group	n	Observed Value Number and Percentage of Patients with Improvement (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval] [a]	P-value [b]
8	Placebo	93	11 (11.8)		
	S-877503	79	18 (22.8)	10.96 [−4.02, 25.61]	0.0670
10	Placebo	93	11 (11.8)		
	S-877503	79	20 (25.3)	13.49 [−1.50, 28.04]	0.0283
Last observation	Placebo	100	11 (11.0)		
	S-877503	100	24 (24.0)	13.00 [−1.35, 26.96]	0.0246

Improvement is defined as PGI-I score of 1 (Very much better) or 2 (Much better).
[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-9]

(7)　AAQoL

FAS における，AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-16 に示す.

Week 5，Week 10 ともに，AAQoL 合計スコア及び全てのサブスケールスコアについて，ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して S-877503 群で高く，そのうち生活上の生産性サブスケール (Life productivity) は Week 5 及び Week 10 で，対人関係サブスケール (Relationships) は Week 5 で，投与群間に統計的有意差が認められた (生活上の生産性: P≤0.0485, 対人関係: P=0.0154)．合計スコア (Total，Week 5 及び Week 10)，心の健康サブスケール (Psychological health，Week 5 及び Week 10)，生活面の見通しサブスケール (Life outlook，Week 5 及び Week 10) 及び対人関係サブスケール (Relationships，Week 10) については，投与群間に統計的有意差は認められなかった.

表 2.7.6.2-16　AAQoL 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

Score	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
Total	5	Placebo			95	46.66 (16.15)	2.25 (2.41)		
		S-877503			84	53.41 (16.79)	6.05 (2.42)	3.80 [−0.22, 7.82]	0.0638
	10	Placebo	100	42.14 (12.66)	92	46.51 (15.29)	2.35 (2.41)		
		S-877503	100	46.09 (16.44)	79	53.40 (18.64)	6.09 (2.43)	3.74 [−0.30, 7.77]	0.0691
Life productivity	5	Placebo			95	47.58 (20.24)	2.94 (2.93)		
		S-877503			84	56.85 (19.21)	7.99 (2.96)	5.05 [0.03, 10.06]	0.0485
	10	Placebo	100	41.93 (16.91)	92	47.53 (19.51)	3.07 (2.90)		
		S-877503	100	47.50 (18.61)	79	58.34 (19.44)	9.85 (2.94)	6.78 [1.86, 11.71]	0.0072
Psychological health	5	Placebo			95	48.77 (21.59)	0.44 (3.36)		
		S-877503			84	51.88 (23.42)	1.37 (3.38)	0.94 [−4.68, 6.55]	0.7424
	10	Placebo	100	43.29 (19.94)	92	47.06 (21.48)	−0.99 (3.37)		
		S-877503	100	46.38 (24.17)	79	52.32 (25.41)	1.43 (3.41)	2.42 [−3.31, 8.15]	0.4056
Life outlook	5	Placebo			95	43.23 (18.29)	2.18 (2.35)		
		S-877503			84	48.82 (17.37)	5.19 (2.40)	3.01 [−1.25, 7.27]	0.1647
	10	Placebo	100	40.20 (15.21)	92	42.71 (16.02)	1.97 (2.27)		

Score	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
		S-877503	100	44.03 (16.94)	79	46.10 (18.85)	2.29 (2.31)	0.32 [−3.57, 4.22]	0.8696
Relationships	5	Placebo			95	46.89 (21.44)	1.10 (3.15)		
		S-877503			84	54.11 (22.00)	7.59 (3.19)	6.49 [1.25, 11.73]	0.0154
	10	Placebo	100	43.95 (18.79)	92	48.91 (19.72)	3.20 (3.15)		
		S-877503	100	45.55 (23.49)	79	54.05 (23.83)	7.68 (3.20)	4.48 [−0.79, 9.76]	0.0954

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Each Scale Score, ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-10]

(8) EQ-5D-5L

FAS における，EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-17 に示す.

Week 5 及び Week 10 における EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は，両投与群ともに，いずれも負の値又は 0.00 であり，改善は認められなかった.

表 2.7.6.2-17 EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

Index	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
QOL Value	5	Placebo			95	0.84 (0.14)	0.00 (0.02)		
		S-877503			84	0.80 (0.15)	−0.05 (0.02)	−0.05 [−0.08, −0.02]	0.0029
	10	Placebo	100	0.83 (0.14)	93	0.84 (0.12)	0.00 (0.02)		
		S-877503	100	0.84 (0.12)	79	0.83 (0.14)	−0.03 (0.02)	−0.03 [−0.06, 0.01]	0.1444
EQ VAS	5	Placebo			95	71.01 (17.79)	−1.07 (2.73)		
		S-877503			84	68.87 (18.03)	−2.34 (2.79)	−1.28 [−6.05, 3.49]	0.5972
	10	Placebo	100	71.50 (16.25)	93	70.42 (18.28)	−1.52 (2.72)		
		S-877503	100	69.65 (15.64)	79	70.53 (17.69)	−0.55 (2.79)	0.97 [−3.81, 5.75]	0.6894

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Each Index Score, ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-11]

(9) WPAI:GH

FAS における，WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量を，worker，non-worker (ベース

ライン時) 別に表 2.7.6.2-18 に，worker 移行率 (ベースライン時に non-worker であった被験者のうち治験薬服用後に一度でも worker になった被験者の割合) 及び non-worker 移行率 (ベースライン時に worker であった被験者のうち治験薬服用後に一度でも non-worker になった被験者の割合) を表 2.7.6.2-19 に示す.

Worker における，Week 5 及び Week 10 での WPAI:GH スコア (低い値ほど症状が軽いことを示す) のベースラインからの変化量の調整平均値は全て正の値であり，改善は認められなかった．Non-worker の Activity impairment due to health については，Week 5 の S-877503 群のみ，ベースラインからの変化量の調整平均値が負の値 (−1.19) であったが，プラセボ群 (3.80) との間に統計的有意差は認められなかった.

表 2.7.6.2-18　WPAI:GH スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

Score	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
			n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
Worker									
Work time missed due to health	5	Placebo			69	3.66 (12.90)	5.12 (2.84)		
		S-877503			63	5.30 (16.26)	7.97 (3.06)	2.85 [−2.01, 7.71]	0.2479
	10	Placebo	76	5.06 (13.77)	63	0.91 (4.01)	2.79 (2.62)		
		S-877503	77	3.71 (14.57)	60	2.94 (14.01)	6.11 (2.84)	3.33 [−0.41, 7.06]	0.0806
Impairment while working due to health	5	Placebo			69	38.41 (31.61)	2.82 (6.03)		
		S-877503			62	41.61 (30.74)	10.12 (6.49)	7.30 [−2.62, 17.22]	0.1477
	10	Placebo	76	47.11 (32.24)	63	43.49 (29.63)	8.55 (5.92)		
		S-877503	76	41.58 (33.11)	59	35.93 (27.24)	3.19 (6.36)	−5.36 [−14.76, 4.04]	0.2609
Overall work impairment due to health	5	Placebo			69	39.39 (31.10)	3.61 (6.08)		
		S-877503			62	42.83 (31.00)	11.11 (6.54)	7.50 [−2.45, 17.45]	0.1383
	10	Placebo	76	48.30 (33.13)	63	43.74 (29.85)	8.63 (5.98)		
		S-877503	76	42.70 (33.20)	59	36.43 (27.56)	3.58 (6.42)	−5.05 [−14.53, 4.42]	0.2932
Activity impairment due to health	5	Placebo			71	37.04 (29.34)	1.14 (5.62)		
		S-877503			64	41.25 (29.73)	9.15 (5.99)	8.00 [−1.28, 17.29]	0.0906
	10	Placebo	76	47.63 (30.06)	69	41.74 (26.06)	6.00 (5.52)		
		S-877503	78	41.54 (30.07)	62	36.13 (27.72)	4.60 (5.89)	−1.40 [−10.27, 7.46]	0.7547
Non-worker									
Activity impairment due to health	5	Placebo			23	46.52 (27.90)	3.80 (7.69)		
		S-877503			20	44.50 (23.73)	−1.19 (6.80)	−5.00 [−20.38, 10.38]	0.5149
	10	Placebo	24	41.25 (28.94)	24	46.67 (30.02)	3.67 (8.37)		
		S-877503	22	43.64 (30.48)	17	51.18 (27.81)	8.28 (8.03)	4.61 [−14.38, 23.60]	0.6265

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Each WPAI:GH Score, ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-12]

Worker 移行率の投与群間差 (S-877503 群 − プラセボ群) は 0.76，non-worker 移行率の投与群間差 (S-877503 群 − プラセボ群) は−1.42 であり，S-877503 群ではプラセボ群と比較して worker 移行率が高く，non-worker 移行率が低い傾向がみられたが，いずれも投与群間に統計的有意差

は認められなかった.

表 2.7.6.2-19　Worker 移行率及び non-worker 移行率 (FAS)

Population	Change	Treatment Group	Baseline n	Number and Percentage of Patients with Change (%)	vs Placebo Difference of Incidence [95% Confidence Interval] [a]	P-value [b]
Worker	to non-worker	Placebo	76	4 (5.3)		
		S-877503	78	3 (3.8)	−1.42 [−17.48, 14.47]	0.7175
Non-worker	to worker	Placebo	24	2 (8.3)		
		S-877503	22	2 (9.1)	0.76 [−27.88, 29.99]	1.0000

[a] Exact unconditional confidence interval.
[b] Fisher's exact test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 11.4-13]

表 2.7.6.2-18 で示した解析結果について，ベースラインと観測値の値から算出される変化量の標本平均値と MMRM モデルから得られる変化量の調整平均値との間に乖離が生じたため，要約統計量によるベースラインからの変化量の結果を以下に提示する (表 2.7.6.2-20).

Worker の Impairment while working due to health スコアのベースラインからの変化量の平均値は，最終観測時点で S-877503 群 (−3.14) の方がプラセボ群 (−0.68) と比較して大きく，worker の Overall work impairment due to health スコアについても同様に S-877503 群の方がより改善した (最終観測時点での変化量の平均値：S-877503 群−3.36，プラセボ群−1.68).

表 2.7.6.2-20　WPAI:GH スコアの要約統計量及びベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS)

Population/Score	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=100	
			測定値	変化量	測定値	変化量
Worker/ Work time missed due to health	Baseline	n	76	---	77	---
		Mean	5.06	---	3.71	---
		SD	13.77	---	14.57	---
	5	n	69	69	63	62
		Mean	3.66	−1.16	5.30	2.71
		SD	12.90	12.63	16.26	17.76
	10	n	63	63	60	59
		Mean	0.91	−3.11	2.94	2.02
		SD	4.01	10.44	14.01	14.52
	Last observation	n	73	73	72	71
		Mean	1.89	−3.37	4.78	2.23
		SD	8.36	11.69	18.61	19.02
Worker/ Impairment while working due to health	Baseline	n	76	---	76	---
		Mean	47.11	---	41.58	---
		SD	32.24	---	33.11	---
	5	n	69	69	62	61
		Mean	38.41	−6.52	41.61	4.92
		SD	31.61	31.24	30.74	37.31
	10	n	63	63	59	58
		Mean	43.49	−1.59	35.93	−1.72
		SD	29.63	31.58	27.24	34.80
	Last observation	n	73	73	71	70
		Mean	45.89	−0.68	37.61	−3.14
		SD	30.95	31.15	28.05	35.29
Worker/	Baseline	n	76	---	76	---

Population/Score	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=100	
			測定値	変化量	測定値	変化量
Overall work impairment due to health		Mean	48.30	---	42.70	---
		SD	33.13	---	33.20	---
	5	n	69	69	62	61
		Mean	39.39	−6.78	42.83	4.82
		SD	31.10	32.13	31.00	38.06
	10	n	63	63	59	58
		Mean	43.74	−2.44	36.43	−1.90
		SD	29.85	32.13	27.56	35.03
	Last observation	n	73	73	71	70
		Mean	46.13	−1.68	38.59	−3.36
		SD	31.15	31.54	29.24	36.41
Worker/ Activity impairment due to health	Baseline	n	76	---	78	---
		Mean	47.63	---	41.54	---
		SD	30.06	---	30.07	---
	5	n	71	71	64	64
		Mean	37.04	−9.44	41.25	3.59
		SD	29.34	32.02	29.73	32.48
	10	n	69	69	62	62
		Mean	41.74	−4.49	36.13	−0.16
		SD	26.06	31.04	27.72	33.41
	Last observation	n	75	75	75	75
		Mean	42.80	−4.93	40.13	−0.80
		SD	27.14	30.37	28.07	32.04
Non-worker/ Activity impairment due to health	Baseline	n	24	---	22	---
		Mean	41.25	---	43.64	---
		SD	28.94	---	30.48	---
	5	n	23	23	20	20
		Mean	46.52	5.65	44.50	−2.50
		SD	27.90	26.60	23.73	32.75
	10	n	24	24	17	17
		Mean	46.67	5.42	51.18	5.29
		SD	30.02	29.34	27.81	42.44
	Last observation	n	24	24	22	22
		Mean	46.67	5.42	49.55	5.91
		SD	30.02	29.34	29.52	45.32

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-14]

(10) BRIEF-A

FAS における，BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-21 に，T スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2-22 に示す.

Raw スコアについては，Week 5，Week 10 ともに全てのサブスケールで，ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して S-877503 群で低値であり (すなわち S-877503 群の方がより改善しており)，そのうち Week 5 の Plan/organize，Organization of materials 及び Metacognition index，並びに Week 10 の Inhibit，Initiate 及び Plan/organize では，投与群間に統計的有意差が認められた (P≤0.0496).

T スコアについても，Week 5，Week 10 ともに全てのサブスケールで，ベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ群と比較して S-877503 群で低値であり (すなわち S-877503 群の

方がより改善しており)，そのうち Week 5 の Inhibi，Plan/organize，Organization of materials，Metacognition index 及び GEC index，並びに Week 10 の Inhibit，Initiate，Plan/organize 及び GEC index では，投与群間に統計的有意差が認められた (P≤0.0497).

表 2.7.6.2-21 BRIEF-A の Raw スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

Raw Score Subscale	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline		Observed Value		Change from Baseline	vs Placebo	
			n	Mean (Standard Deviation)	n	Mean (Standard Deviation)	LS Mean (Standard Error)	Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
Inhibit	5	Placebo			95	13.82 (3.31)	−0.94 (0.41)		
		S-877503			84	12.57 (2.69)	−1.56 (0.40)	−0.62 [−1.28, 0.04]	0.0666
	10	Placebo	100	14.77 (3.46)	93	13.63 (3.41)	−1.19 (0.41)		
		S-877503	100	13.89 (3.31)	79	12.24 (2.82)	−1.98 (0.41)	−0.80 [−1.49, −0.10]	0.0257
Shift	5	Placebo			95	12.85 (2.77)	−0.67 (0.39)		
		S-877503			84	11.74 (2.79)	−0.96 (0.39)	−0.29 [−0.94, 0.37]	0.3911
	10	Placebo	100	13.67 (2.61)	93	12.89 (2.97)	−0.66 (0.39)		
		S-877503	100	12.59 (2.85)	79	11.86 (2.96)	−0.93 (0.40)	−0.27 [−0.97, 0.43]	0.4453
Emotional control	5	Placebo			95	18.02 (4.35)	0.04 (0.56)		
		S-877503			84	16.79 (4.31)	−0.46 (0.57)	−0.50 [−1.43, 0.42]	0.2858
	10	Placebo	100	18.94 (4.32)	93	17.89 (4.59)	−0.20 (0.57)		
		S-877503	100	18.37 (4.51)	79	16.51 (4.48)	−0.79 (0.57)	−0.59 [−1.55, 0.37]	0.2244
Self-monitor	5	Placebo			95	11.38 (3.19)	−0.75 (0.40)		
		S-877503			84	10.40 (2.98)	−1.24 (0.40)	−0.49 [−1.15, 0.17]	0.1458
	10	Placebo	100	12.21 (2.94)	93	11.25 (3.21)	−0.94 (0.41)		
		S-877503	100	11.35 (3.47)	79	10.38 (3.05)	−1.34 (0.42)	−0.40 [−1.12, 0.31]	0.2699
Behavioral regulation index	5	Placebo			95	56.07 (11.34)	−2.58 (1.45)		
		S-877503			84	51.50 (10.43)	−4.33 (1.44)	−1.75 [−4.11, 0.62]	0.1472
	10	Placebo	100	59.59 (10.75)	93	55.67 (11.90)	−3.25 (1.47)		
		S-877503	100	56.20 (11.45)	79	50.99 (11.17)	−5.16 (1.47)	−1.91 [−4.40, 0.57]	0.1308
Initiate	5	Placebo			95	17.45 (3.53)	−0.64 (0.49)		
		S-877503			84	15.50 (3.53)	−1.30 (0.49)	−0.66 [−1.48, 0.15]	0.1091
	10	Placebo	100	18.53 (3.13)	93	17.00 (3.91)	−1.12 (0.51)		
		S-877503	100	16.86 (3.98)	79	14.90 (3.79)	−2.07 (0.52)	−0.95 [−1.89, 0.00]	0.0496
Working memory	5	Placebo			95	17.87 (3.12)	−1.10 (0.47)		
		S-877503			84	16.33 (3.62)	−1.59 (0.47)	−0.48 [−1.24, 0.28]	0.2125
	10	Placebo	100	19.34 (2.83)	93	17.72 (3.79)	−1.30 (0.51)		
		S-877503	100	18.04 (3.85)	79	15.91 (4.26)	−2.10 (0.52)	−0.80 [−1.75, 0.16]	0.1009
Plan/organize	5	Placebo			95	21.76 (4.40)	−1.11 (0.60)		
		S-877503			84	19.11 (4.63)	−2.43 (0.59)	−1.33 [−2.29, −0.36]	0.0074
	10	Placebo	100	23.06 (4.02)	93	21.38 (4.93)	−1.56 (0.63)		
		S-877503	100	21.41 (4.80)	79	18.62 (5.04)	−2.92 (0.63)	−1.36 [−2.49, −0.24]	0.0180
Task monitor	5	Placebo			95	13.55 (2.73)	−0.78 (0.39)		
		S-877503			84	12.25 (2.95)	−1.39 (0.40)	−0.61 [−1.26, 0.04]	0.0667
	10	Placebo	100	14.40 (2.59)	93	13.28 (3.16)	−1.07 (0.41)		
		S-877503	100	13.55 (2.74)	79	12.10 (3.04)	−1.61 (0.41)	−0.55 [−1.27, 0.18]	0.1369
Organization of materials	5	Placebo			95	18.05 (2.94)	−1.42 (0.43)		
		S-877503			84	15.69 (3.87)	−2.21 (0.44)	−0.79 [−1.51, −0.07]	0.0320
	10	Placebo	100	19.20 (2.95)	93	17.76 (3.33)	−1.71 (0.46)		
		S-877503	100	17.58 (3.42)	79	15.54 (3.78)	−2.44 (0.47)	−0.73 [−1.60, 0.14]	0.0993
Metacognition index	5	Placebo			95	88.68 (14.92)	−5.51 (2.04)		
		S-877503			84	78.88 (16.50)	−8.86 (2.04)	−3.35 [−6.68, −0.02]	0.0483
	10	Placebo	100	94.53 (13.33)	93	87.14 (17.30)	−7.22 (2.18)		

Raw Score Subscale	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
		S-877503	100	87.44 (16.47)	79	77.08 (18.03)	−11.13 (2.20)	−3.91 [−7.91, 0.09]	0.0554
GEC index	5	Placebo			95	144.76 (24.13)	−8.30 (3.34)		
		S-877503			84	130.38 (25.64)	−13.53 (3.32)	−5.23 [−10.67, 0.21]	0.0594
	10	Placebo	100	154.12 (21.88)	93	142.81 (26.95)	−10.68 (3.49)		
		S-877503	100	143.64 (26.34)	79	128.06 (27.66)	−16.62 (3.50)	−5.94 [−12.13, 0.24]	0.0595

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Each BRIEF-A Raw Score, ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-15]

表 2.7.6.2-22 BRIEF-A の T スコアのベースラインからの変化量 (MMRM) (FAS)

T-Score Subscale	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	P-value
Inhibit	5	Placebo			95	57.14 (11.02)	−2.95 (1.38)		
		S-877503			84	52.57 (9.16)	−5.30 (1.37)	−2.35 [−4.61, −0.09]	0.0421
	10	Placebo	100	60.30 (11.57)	93	56.52 (11.50)	−3.79 (1.41)		
		S-877503	100	57.02 (11.17)	79	51.46 (9.52)	−6.70 (1.40)	−2.91 [−5.30, −0.52]	0.0173
Shift	5	Placebo			95	68.77 (11.92)	−2.88 (1.67)		
		S-877503			84	63.73 (12.07)	−4.22 (1.67)	−1.34 [−4.19, 1.50]	0.3527
	10	Placebo	100	72.33 (11.31)	93	68.96 (12.77)	−2.84 (1.70)		
		S-877503	100	67.38 (12.29)	79	64.19 (12.88)	−4.17 (1.72)	−1.33 [−4.34, 1.68]	0.3850
Emotional control	5	Placebo			95	57.17 (9.92)	0.05 (1.30)		
		S-877503			84	54.10 (9.97)	−1.18 (1.31)	−1.24 [−3.40, 0.93]	0.2607
	10	Placebo	100	59.48 (10.12)	93	56.94 (10.58)	−0.43 (1.32)		
		S-877503	100	57.77 (10.48)	79	53.34 (10.25)	−2.00 (1.33)	−1.57 [−3.79, 0.66]	0.1667
Self-monitor	5	Placebo			95	60.84 (13.88)	−3.29 (1.78)		
		S-877503			84	56.54 (13.17)	−5.38 (1.78)	−2.09 [−5.00, 0.82]	0.1586
	10	Placebo	100	64.54 (12.82)	93	60.34 (14.01)	−4.02 (1.82)		
		S-877503	100	60.58 (15.22)	79	56.41 (13.41)	−5.82 (1.84)	−1.80 [−4.93, 1.33]	0.2584
Behavioral regulation index	5	Placebo			95	62.34 (11.33)	−2.65 (1.48)		
		S-877503			84	57.39 (10.65)	−4.54 (1.47)	−1.90 [−4.31, 0.52]	0.1228
	10	Placebo	100	66.03 (11.02)	93	62.00 (12.01)	−3.26 (1.50)		
		S-877503	100	62.14 (11.70)	79	56.80 (11.46)	−5.42 (1.50)	−2.17 [−4.72, 0.38]	0.0949
Initiate	5	Placebo			95	69.08 (11.69)	−2.03 (1.62)		
		S-877503			84	62.12 (11.71)	−4.46 (1.63)	−2.42 [−5.16, 0.31]	0.0824
	10	Placebo	100	72.68 (10.39)	93	67.56 (13.20)	−3.66 (1.71)		
		S-877503	100	66.62 (13.07)	79	60.11 (12.57)	−6.98 (1.74)	−3.32 [−6.49, −0.14]	0.0406
Working memory	5	Placebo			95	73.59 (10.54)	−3.84 (1.59)		
		S-877503			84	67.98 (12.37)	−5.63 (1.62)	−1.79 [−4.39, 0.81]	0.1764
	10	Placebo	100	78.74 (9.94)	93	73.12 (12.92)	−4.47 (1.73)		
		S-877503	100	73.79 (13.14)	79	66.51 (14.52)	−7.39 (1.78)	−2.92 [−6.19, 0.34]	0.0791
Plan/organize	5	Placebo			95	71.07 (11.84)	−3.07 (1.64)		
		S-877503			84	63.51 (12.59)	−6.77 (1.63)	−3.70 [−6.35, −1.05]	0.0066
	10	Placebo	100	74.81 (11.15)	93	70.03 (13.49)	−4.30 (1.72)		

T-Score Subscale	Time Point (Week)	Treatment Group	Baseline n	Baseline Mean (Standard Deviation)	Observed Value n	Observed Value Mean (Standard Deviation)	Change from Baseline LS Mean (Standard Error)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% Confidence Interval]	vs Placebo P-value
		S-877503	100	69.76 (12.97)	79	62.19 (13.69)	−8.06 (1.74)	−3.76 [−6.85, −0.67]	0.0174
Task monitor	5	Placebo			95	71.79 (12.65)	−3.64 (1.82)		
		S-877503			84	65.50 (13.59)	−6.48 (1.83)	−2.84 [−5.85, 0.17]	0.0647
	10	Placebo	100	75.78 (12.01)	93	70.58 (14.67)	−4.95 (1.88)		
		S-877503	100	71.40 (12.42)	79	64.75 (13.85)	−7.55 (1.90)	−2.59 [−5.92, 0.74]	0.1259
Organization of materials	5	Placebo			95	65.83 (8.25)	−4.02 (1.24)		
		S-877503			84	58.55 (11.12)	−6.54 (1.26)	−2.52 [−4.60, −0.44]	0.0179
	10	Placebo	100	69.17 (8.67)	93	65.02 (9.58)	−4.86 (1.33)		
		S-877503	100	63.94 (9.70)	79	58.08 (10.68)	−7.23 (1.36)	−2.38 [−4.88, 0.13]	0.0632
Metacognition index	5	Placebo			95	73.44 (11.30)	−4.24 (1.57)		
		S-877503			84	65.51 (12.65)	−6.86 (1.57)	−2.62 [−5.20, −0.03]	0.0470
	10	Placebo	100	78.04 (10.28)	93	72.31 (13.28)	−5.51 (1.67)		
		S-877503	100	71.96 (12.36)	79	64.13 (13.65)	−8.55 (1.69)	−3.04 [−6.11, 0.03]	0.0519
GEC index	5	Placebo			95	70.17 (11.13)	−3.81 (1.59)		
		S-877503			84	63.01 (12.18)	−6.42 (1.58)	−2.61 [−5.22, 0.00]	0.0497
	10	Placebo	100	74.66 (10.38)	93	69.31 (12.63)	−4.87 (1.65)		
		S-877503	100	69.16 (12.35)	79	61.82 (12.97)	−7.93 (1.66)	−3.06 [−5.99, −0.14]	0.0404

MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline Each BRIEF-A T-Score, ADHD Subtype (Combined subtype, Predominately inattentive, Predominately hyperactive-impulsive).
Covariance Structure : Unstructured.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 11.4-16]

2.7.6.2.2.5 安全性

2.7.6.2.2.5.1 投与期間の内訳

治験薬の投与期間を表 2.7.6.2-23 に示す.

投与期間の平均値は，S-877503 群で 59.4 日，プラセボ群で 66.4 日であった.

表 2.7.6.2-23 治験薬の投与期間 (安全性解析対象集団)

		Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=101 n (%)
Duration of study drug for treatment period (days)	n	100	101
	Mean	66.4	59.4
	SD	11.5	20.7
	Min	6	1
	Median	70.0	69.0
	Max	73	72

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.1-2]

2.7.6.2.2.5.2 有害事象の要約

治験薬投与下の有害事象 (TEAE) 及び治験薬との因果関係があると判定された TEAE (副作用) の発現状況の要約を表 2.7.6.2-24 に示す.

治験期間中の死亡例はなかった．重篤な TEAE は S-877503 群の 1 例に 1 件 (自殺企図) 発現した．

TEAE は S-877503 群で 101 例中 82 例 (81.2%) に 255 件, プラセボ群で 100 例中 62 例 (62.0%) に 117 件発現した．S-877503 群の TEAE 発現頻度は，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．

重要な TEAE (高度な TEAE 又は治験薬投与中止の原因となった TEAE のうち，重篤でないもの) は，S-877503 群で 101 例中 19 例 (18.8%) に 23 件，プラセボ群で 100 例中 3 例 (3.0%) に 3 件発現した．S-877503 群の重要な TEAE 発現頻度は，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．

治験薬投与中止の原因となった TEAE は，S-877503 群で 101 例中 20 例 (19.8%) に 24 件，プラセボ群で 100 例中 3 例 (3.0%) に 3 件発現した．S-877503 群の治験薬投与中止の原因となった TEAE 発現頻度は，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．

治験薬との因果関係があると治験責任医師により判定された TEAE (副作用) は，S-877503 群で 101 例中 72 例 (71.3%) に 168 件，プラセボ群で 100 例中 19 例 (19.0%) に 27 件発現した．S-877503 群の副作用発現頻度は，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった．

表 2.7.6.2-24 TEAE 及び副作用の発現状況の要約

	Placebo N=100	S-877503 N=101
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)		
- Number of patients	62	82
- (Number of events)	(117)	(255)
- Percentage of patients (%)	62.0	81.2
- 95% Confidence interval (%)	(51.7, 71.5)	(72.2, 88.3)
Fisher's exact test		
- vs. Placebo		0.0029
Deaths		
- Number of patients	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 3.6)	(0.0, 3.6)
Fisher's exact test		
- vs. Placebo		---
Serious TEAEs		
- Number of patients	0	1
- (Number of events)	(0)	(1)
- Percentage of patients (%)	0.0	1.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 3.6)	(0.0, 5.4)
Fisher's exact test		
- vs. Placebo		1.0000
Significant TEAEs		
- Number of patients	3	19
- (Number of events)	(3)	(23)
- Percentage of patients (%)	3.0	18.8
- 95% Confidence interval (%)	(0.6, 8.5)	(11.7, 27.8)
Fisher's exact test		
- vs. Placebo		0.0004

	Placebo N=100	S-877503 N=101
TEAEs leading to withdrawal from the study		
- Number of patients	3	20
- (Number of events)	(3)	(24)
- Percentage of patients (%)	3.0	19.8
- 95% Confidence interval (%)	(0.6, 8.5)	(12.5, 28.9)
Fisher's exact test		
- vs. Placebo		0.0002
Treatment-related adverse events		
- Number of patients	19	72
- (Number of events)	(27)	(168)
- Percentage of patients (%)	19.0	71.3
- 95% Confidence interval (%)	(11.8, 28.1)	(61.4, 79.9)
Fisher's exact test		
- vs. Placebo		<.0001

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.2-1]

2.7.6.2.2.5.3 有害事象・副作用の一覧

TEAE の種類別発現頻度を表 2.7.6.2-25 に，副作用の種類別発現頻度を表 2.7.6.2-26 に示す．

いずれかの投与群で発現頻度 10%以上であった TEAE は，傾眠，口渇，血圧低下，体位性めまい，便秘，及び鼻咽頭炎であった．このうち鼻咽頭炎は全て治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されたが，その他の事象はほとんどの症例 (S-877503 群では傾眠：35 例中 33 例，口渇：22 例中 20 例，血圧低下：21 例全例，体位性めまい：15 例全例，便秘：11 例中 9 例) で治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された．

いずれかの投与群で発現頻度 5%以上 (10%以上を除く) であった TEAE は，浮動性めまい，徐脈，不眠症，起立性低血圧，悪心，頭痛，及びインフルエンザであった．このうちインフルエンザは全て治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されたが，その他の事象は多くの症例 (S-877503 群では浮動性めまい：8 例全例，徐脈：8 例全例，不眠症：5 例中 2 例，起立性低血圧：5 例全例，悪心：5 例中 3 例，頭痛：3 例全例) で治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された．

表 2.7.6.2-25 TEAE の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 - 基本語	Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=101 n (%)
有害事象発現例数	62 (62.0)	82 (81.2)
感染症および寄生虫症	31 (31.0)	21 (20.8)
- 鼻咽頭炎	24 (24.0)	19 (18.8)
- 胃腸炎	1 (1.0)	3 (3.0)
- インフルエンザ	5 (5.0)	2 (2.0)
- 急性副鼻腔炎	0	1 (1.0)
- 帯状疱疹	0	1 (1.0)
- 扁桃炎	0	1 (1.0)
- 結膜炎	1 (1.0)	0
- 毛包炎	1 (1.0)	0
- 麦粒腫	1 (1.0)	0
- 膿痂疹	1 (1.0)	0

器官別大分類 - 基本語	Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=101 n (%)
- 咽頭炎	1 (1.0)	0
- 副鼻腔炎	1 (1.0)	0
- 皮膚感染	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	2 (2.0)
- 貧血	0	1 (1.0)
- リンパ球減少症	0	1 (1.0)
- 鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	0
免疫系障害	1 (1.0)	0
- 家塵アレルギー	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	2 (2.0)	3 (3.0)
- 食欲減退	0	3 (3.0)
- 過食	1 (1.0)	0
- 食欲亢進	1 (1.0)	0
精神障害	3 (3.0)	12 (11.9)
- 不眠症	0	5 (5.0)
- 不安	0	2 (2.0)
- 早朝覚醒型不眠症	0	2 (2.0)
- 攻撃性	0	1 (1.0)
- 初期不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)
- 中期不眠症	2 (2.0)	1 (1.0)
- 自殺企図	0	1 (1.0)
- 睡眠障害	1 (1.0)	0
神経系障害	13 (13.0)	49 (48.5)
- 傾眠	8 (8.0)	35 (34.7)
- 体位性めまい	1 (1.0)	15 (14.9)
- 浮動性めまい	0	8 (7.9)
- 頭痛	5 (5.0)	3 (3.0)
- 睡眠の質低下	0	2 (2.0)
- 味覚異常	0	1 (1.0)
- 頭部不快感	0	1 (1.0)
- 片頭痛	1 (1.0)	0
- 失神	1 (1.0)	0
- 下肢静止不能症候群	1 (1.0)	0
眼障害	2 (2.0)	0
- 眼乾燥	1 (1.0)	0
- 硝子体浮遊物	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	1 (1.0)	2 (2.0)
- 回転性めまい	0	2 (2.0)
- 耳鳴	1 (1.0)	0
心臓障害	2 (2.0)	15 (14.9)
- 徐脈	0	8 (7.9)
- 洞性徐脈	1 (1.0)	4 (4.0)
- 動悸	0	2 (2.0)
- 頻脈	1 (1.0)	1 (1.0)
血管障害	0	9 (8.9)
- 起立性低血圧	0	5 (5.0)
- 低血圧	0	4 (4.0)
- 末梢冷感	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)	3 (3.0)
- 鼻出血	1 (1.0)	1 (1.0)
- 鼻閉	0	1 (1.0)
- アレルギー性鼻炎	0	1 (1.0)
- 鼻漏	0	1 (1.0)
- 咳嗽	1 (1.0)	0

器官別大分類 - 基本語	Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=101 n (%)
胃腸障害	12 (12.0)	27 (26.7)
- 便秘	1 (1.0)	11 (10.9)
- 悪心	4 (4.0)	5 (5.0)
- 下痢	3 (3.0)	4 (4.0)
- 腹痛	1 (1.0)	3 (3.0)
- 齲歯	1 (1.0)	3 (3.0)
- 腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)
- 上腹部痛	0	1 (1.0)
- 消化不良	0	1 (1.0)
- 口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)
- 舌障害	0	1 (1.0)
- 腸炎	1 (1.0)	0
- 胃炎	1 (1.0)	0
- 嘔吐	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	0
- 肝機能異常	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (4.0)	1 (1.0)
- 蕁麻疹	0	1 (1.0)
- 皮膚嚢腫	1 (1.0)	0
- アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	0
- 皮膚乾燥	1 (1.0)	0
- 異汗性湿疹	1 (1.0)	0
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (1.0)	0
- 脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.0)	3 (3.0)
- 背部痛	0	1 (1.0)
- 筋肉痛	0	1 (1.0)
- 椎間板突出	0	1 (1.0)
- 顎関節症候群	1 (1.0)	0
- 筋骨格系胸痛	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)
- 月経前症候群	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.0)	25 (24.8)
- 口渇	0	22 (21.8)
- 冷感	0	2 (2.0)
- 胸部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)
- 悪寒	0	1 (1.0)
- 疲労	0	1 (1.0)
- 倦怠感	3 (3.0)	1 (1.0)
- 発熱	2 (2.0)	1 (1.0)
臨床検査	6 (6.0)	27 (26.7)
- 血圧低下	2 (2.0)	21 (20.8)
- 心拍数減少	0	3 (3.0)
- 血中カリウム増加	0	1 (1.0)
- 血中尿素増加	0	1 (1.0)
- 心電図 QT 延長	0	1 (1.0)
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	1 (1.0)
- 心拍数増加	0	1 (1.0)
- 体重増加	0	1 (1.0)
- 肝機能検査値上昇	0	1 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0
- 血中ビリルビン増加	2 (2.0)	0

器官別大分類 - 基本語	Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=101 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.0)	5 (5.0)
- 靭帯捻挫	0	1 (1.0)
- 歯牙損傷	0	1 (1.0)
- 肉離れ	0	1 (1.0)
- 挫傷	1 (1.0)	1 (1.0)
- 眼挫傷	0	1 (1.0)
- 肋骨骨折	1 (1.0)	0
- 創傷	1 (1.0)	0
- 熱中症	3 (3.0)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.2-2]

表 2.7.6.2-26 副作用の種類別発現頻度 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 - 基本語	Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=101 n (%)
副作用発現例数	19 (19.0)	72 (71.3)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	2 (2.0)
- 食欲減退	0	2 (2.0)
- 食欲亢進	1 (1.0)	0
精神障害	1 (1.0)	7 (6.9)
- 不眠症	0	2 (2.0)
- 早朝覚醒型不眠症	0	2 (2.0)
- 攻撃性	0	1 (1.0)
- 初期不眠症	0	1 (1.0)
- 中期不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)
- 睡眠障害	1 (1.0)	0
神経系障害	9 (9.0)	49 (48.5)
- 傾眠	7 (7.0)	33 (32.7)
- 体位性めまい	1 (1.0)	15 (14.9)
- 浮動性めまい	0	8 (7.9)
- 頭痛	2 (2.0)	3 (3.0)
- 睡眠の質低下	0	2 (2.0)
- 味覚異常	0	1 (1.0)
- 頭部不快感	0	1 (1.0)
- 片頭痛	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.0)
- 回転性めまい	0	1 (1.0)
心臓障害	1 (1.0)	14 (13.9)
- 徐脈	0	8 (7.9)
- 洞性徐脈	1 (1.0)	4 (4.0)
- 動悸	0	1 (1.0)
- 頻脈	0	1 (1.0)
血管障害	0	9 (8.9)
- 起立性低血圧	0	5 (5.0)
- 低血圧	0	4 (4.0)
- 末梢冷感	0	1 (1.0)
胃腸障害	4 (4.0)	13 (12.9)
- 便秘	1 (1.0)	9 (8.9)
- 悪心	3 (3.0)	3 (3.0)
- 腹痛	0	1 (1.0)
- 上腹部痛	0	1 (1.0)
- 消化不良	0	1 (1.0)

器官別大分類 - 基本語	Placebo N=100 n (%)	S-877503 N=101 n (%)
- 口内炎	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	0
- 肝機能異常	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)
- 月経前症候群	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.0)	22 (21.8)
- 口渇	0	20 (19.8)
- 悪寒	0	1 (1.0)
- 疲労	0	1 (1.0)
- 冷感	0	1 (1.0)
- 倦怠感	3 (3.0)	1 (1.0)
臨床検査	3 (3.0)	23 (22.8)
- 血圧低下	2 (2.0)	21 (20.8)
- 心拍数減少	0	3 (3.0)
- 体重増加	0	1 (1.0)
- 肝機能検査値上昇	0	1 (1.0)
- 血中ビリルビン増加	1 (1.0)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.2-3]

2.7.6.2.2.5.4 服薬時間帯 (午前，午後) 別の有害事象発現頻度

S-877503 群の TEAE 発現頻度は，午前投与で 72.7% (44 例中 32 例)，午後投与で 87.7% (57 例中 50 例), プラセボ群の TEAE 発現頻度は, 午前投与で 58.1% (43 例中 25 例), 午後投与で 64.9% (57 例中 37 例) であった．両投与群ともに，服薬時間帯による TEAE 発現頻度に大きな差はなかった.

2.7.6.2.2.5.5 発現時期別の有害事象発現頻度

用量調節期にあたる 5 週未満までの TEAE 発現頻度は，S-877503 群では 24.1%～35.6%，プラセボ群では 9.2%～16.0%の間で推移し，両投与群ともに時期によって TEAE 発現頻度が増減する傾向はなかった．用量固定期にあたる 5 週以上 10 週未満での TEAE 発現頻度は，S-877503 群で 38.1% (84 例中 32 例)，プラセボ群で 30.2% (96 例中 29 例) であり，投与群間に大きな差はなかった．用量固定期の 10 週以上での TEAE 発現頻度は，S-877503 群で 6.3% (64 例中 4 例)，プラセボ群で 3.0% (67 例中 2 例) であった.

2.7.6.2.2.5.6 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中の死亡例はなかった.

重篤な TEAE は S-877503 群の 1 例に 1 件 (自殺企図) 発現した．その詳細を表 2.7.6.2-27 に示す.

本事象は投与 14 日目 (用量調節期) に発現した．救急搬送され入院となり，そのまま治験中止となった．発現の 5 日後には回復し退院した．治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判定された.

表 2.7.6.2-27　重篤な TEAE の詳細 (自殺企図)

投与群	被験者 ID	性別 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 / 持続日数 [b] / 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
S-877503	[redacted]	Male 25 Asian [redacted] 14	胸部不快感 (胸部不快感)	1 2 mg 3 Optimization	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			傾眠 (眠気)	8 3 mg 7 Optimization	Mild Not serious Related	Dose not changed No Recovered/resolved
			自殺企図 (自殺企図)	14 3 mg 5 Optimization	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			不眠症 (不眠)	16 3 mg 11 Optimization	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
合併症：花粉症

[併用薬・併用療法]*
なし

[経過]

投与 1 日目	治験薬 (2 mg) 投与開始.
投与 8 日目	治験薬増量 (2 mg ⇒ 3 mg)
投与 14 日目	治験薬増量 (3 mg ⇒ 4 mg) 定期受診終了後，仕事のストレスから全てを投げ出したい気分，自暴自棄になって治験薬，市販薬 (コンタック 40 錠，プレコール 20 錠，パブロン 48 錠) を過量服用 (自殺企図). 救急搬送され，他院へ入院. JCS III-200，体温 38.1 度，血圧 150/94，脈拍 163 処置して，ハルトマンを静脈内投与 (～投与 17 日目)
投与 16 日目	JCS 1 桁まで改善
投与 17 日目	独歩可能
投与 19 日目	他院を退院．退院時点で自殺企図の恐れはないことから，重篤な有害事象「自殺企図」が回復したと判断．11 時頃に他院での診療情報提供書を持参して治験実施医療機関を受診し，診察の結果，治験中止と判断.

[担当医師コメント]
治験薬との因果関係については職場でのストレスを抱えていたこと，治験薬の薬理作用や既知の副作用等より合理的に説明できないことから関連なしと判断する．重症度は高度と判断する.

[治験依頼者の見解]
治験薬と事象の間に合理的な因果関係は認められないとする報告医の意見に同意する．職場でのストレスと背景疾患から説明可能な事象と考える.

[a] 発現までの日数 = 発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 +1
[b] 持続日数 = 転帰日 − 発現日
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 12.3-12]

2.7.6.2.2.5.7 重要な有害事象

重要な TEAE (高度な TEAE 又は治験薬投与中止の原因となった TEAE のうち，重篤でないも

の) の一覧を表 2.7.6.2-28 に示す.

重要な TEAE の内訳は, S-877503 群では傾眠及び血圧低下が各 5 件, 徐脈及び口渇が各 2 件, 洞性徐脈, 起立性低血圧, 体位性めまい, 浮動性めまい, 不安, 睡眠の質低下, 不眠症, 上腹部痛及び動悸が各 1 件であり, プラセボ群では傾眠, 洞性徐脈及び倦怠感が各 1 件であった. 浮動性めまいは高度であったが, 処置を要することなく軽快した. その他は全て中等度又は軽度であり, このうち傾眠及び口渇の各 1 件は処置により回復, 不安 1 件は処置により軽快, その他は全て処置を要することなく回復した. 不安以外は全て治験薬との因果関係があると治験責任医師により判定された.

表 2.7.6.2-28 重要な TEAE の一覧

投与群/ 被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 / 持続日数 [b] / 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
S-877503/ [redacted]	Female/18 Asian [redacted] 27	血圧低下 (Blood pressure decreased)	21 4 mg 14 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/38 Asian [redacted] 35	洞性徐脈 (洞性徐脈)	35 4 mg 21 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/37 Asian [redacted] 21	徐脈 (徐脈)	14 3 mg 16 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Male/34 Asian [redacted] 26	口渇 (口渇)	1 2 mg 27 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Male/33 Asian [redacted] 21	起立性低血圧 (起立性低血圧)	16 4 mg 20 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Male/23 Asian [redacted] 18	傾眠 (眠気)	5 2 mg 15 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Male/26 Asian [redacted] 27	傾眠 (傾眠)	23 5 mg 19 Optimization	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
		口渇 (口渇感)	23 5 mg 19 Optimization	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
		血圧低下 (血圧低下)	23 5 mg 19 Optimization	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

投与群/ 被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 / 持続日数 [b] / 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
S-877503/ [redacted]	Female/21 Asian [redacted] 13	血圧低下 (血圧低下)	14 3 mg 8 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/21 Asian [redacted] 15	体位性めまい (体位性めまい)	15 4 mg 17 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Male/38 Asian [redacted] 51	浮動性めまい (浮動性めまい)	8 3 mg --- Optimization	Severe Not serious Related	Drug withdrawn No Recovering/resolving
S-877503/ [redacted]	Male/30 Asian [redacted] 11	傾眠 (眠気)	1 2 mg 12 Optimization	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/19 Asian [redacted] 7	血圧低下 (Blood pressure decreased)	8 2 mg 7 Optimization	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/24 Asian [redacted] 1	不安 (不安感の悪化)	1 2 mg --- Optimization	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving
S-877503/ [redacted]	Female/44 Asian [redacted] 47	血圧低下 (血圧低下)	36 4 mg 21 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/35 Asian [redacted] 48	睡眠の質低下 (浅眠)	9 3 mg 62 Optimization	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Male/37 Asian [redacted] 42	不眠症 (不眠)	2 2 mg 48 Optimization	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/45 Asian [redacted] 9	傾眠 (眠気)	9 3 mg 10 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
		上腹部痛 (胃痛)	9 3 mg 10 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/39 Asian [redacted] 11	傾眠 (眠気)	10 3 mg 2 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

投与群/ 被験者 ID	性別 / 年齢 (歳) / 人種 / 体重 (kg) / 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a] / 発現時用量 / 持続日数 [b] / 発現時期	重症度 / 重篤度 / 治験薬との因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置 / 転帰
		動悸 (動悸)	11 3 mg 1 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-877503/ [redacted]	Female/23 Asian [redacted] 26	徐脈 (徐脈)	26 5 mg 9 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
プラセボ/ [redacted]	Male/51 Asian [redacted] 6	倦怠感 (倦怠感)	1 --- 7 Optimization	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
プラセボ/ [redacted]	Female/28 Asian [redacted] 26	傾眠 (眠気)	19 --- 19 Optimization	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
プラセボ/ [redacted]	Male/27 Asian [redacted] 42	洞性徐脈 (洞性徐脈)	43 --- 14 Maintenance	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

[a] 発現までの日数 = 発現日 − 治療期治験薬の投与開始日 +1
[b] 持続日数 = 転帰日 − 発現日
転帰が「回復したが後遺症あり」「未回復」「軽快」「不明」「未定」の場合は "---" と表示.
[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.3-2]

2.7.6.2.2.5.8 特に注目すべき有害事象

以下に関連する TEAE を，特に注目すべき TEAE とした.

- 低血圧，徐脈及び失神
- 鎮静及び傾眠
- QT 延長

特に注目すべき TEAE 及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.2-29 に示す.

特に注目すべき TEAE では，失神 (プラセボ群のみに発現) 以外の全ての事象が，S-877503 群のみの発現，又は S-877503 群での発現頻度がプラセボ群の 2 倍以上であった．また，多くの事象が用量調節期に発現した．また，S-877503 群では傾眠 2 例及び心電図 QT 延長 1 例，プラセボ群では傾眠 1 例及び失神 1 例について，治験薬との因果関係が治験責任医師により否定された.

表 2.7.6.2-29 特に注目すべき TEAE 及び副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団)

- 基本語	Placebo N=100 n (%)		S-877503 N=101 n (%)	
	TEAE	副作用	TEAE	副作用
- 傾眠	8 (8.0)	7 (7.0)	35 (34.7)	33 (32.7)
- 失神	1 (1.0)	0	0	0

- 基本語	Placebo N=100 n (%)		S-877503 N=101 n (%)	
	TEAE	副作用	TEAE	副作用
- 徐脈	0	0	8 (7.9)	8 (7.9)
- 洞性徐脈	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	4 (4.0)
- 起立性低血圧	0	0	5 (5.0)	5 (5.0)
- 低血圧	0	0	4 (4.0)	4 (4.0)
- 血圧低下	2 (2.0)	2 (2.0)	21 (20.8)	21 (20.8)
- 心拍数減少	0	0	3 (3.0)	3 (3.0)
- 心電図 QT 延長	0	0	1 (1.0)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 12.3-3]

2.7.6.2.2.5.9 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，いずれも投与前後で大きな変動はみられなかった．

2.7.6.2.2.5.10 血圧及び脈拍数

血圧及び脈拍数の推移の要約を表 2.7.6.2-30 に示す．

収縮期血圧及び拡張期血圧は，プラセボ群では治験期間を通して大きな変化がなかったのに対して，S-877503 群では Week 1～Week 10 (治療期) に約 10 mmHg 低下し，Week 12 (漸減期終了時) にはベースラインと同程度に回復した．S-877503 群での血圧の変化量に，用量調節期 (Week 1～Week 5) と用量固定期 (Week 6～Week 10) との間で大きな差はなかった．

脈拍数は，プラセボ群では治験期間を通して大きな変化がなかったのに対して，S-877503 群では Week 1～Week 3 にかけて約 10 回/分低下し，Week 5 まで同程度で推移した後，用量固定期にあたる Week 6～Week 10 には 5～9 回/分の低下で推移した．Week 12 (漸減期終了時) にはベースラインと同程度に回復した．S-877503 群の脈拍数は，強制的に増量となる Week 3 まで徐々に低下し，用量調節期 (Week 1～Week 5) の間は値を維持するが，用量固定期 (Week 6～Week 10) にはやや回復する傾向にあると思われた．

表 2.7.6.2-30　血圧及び脈拍数の推移の要約

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
収縮期血圧 (mmHg)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	114.67	---	116.21	---
		SD	14.30	---	12.13	---
	1	n	100	100	100	100
		Mean	116.20	1.53	107.12	−9.20
		SD	13.17	7.57	13.19	9.05
	2	n	99	99	97	97
		Mean	114.97	0.49	107.09	−9.10
		SD	14.56	8.66	12.48	9.87
	3	n	98	98	91	91
		Mean	114.84	0.44	105.90	−11.05
		SD	15.29	8.80	14.04	10.58

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
	4	n	98	98	87	87
		Mean	115.21	0.81	106.80	−10.24
		SD	14.23	9.07	14.84	12.44
	5	n	95	95	84	84
		Mean	114.05	−0.90	106.26	−11.27
		SD	14.10	9.12	14.15	11.00
	6	n	93	93	83	83
		Mean	114.33	−0.23	108.61	−8.76
		SD	13.25	9.94	14.75	11.87
	8	n	93	93	79	79
		Mean	113.97	−1.02	108.03	−9.56
		SD	13.34	9.17	15.95	12.59
	10	n	93	93	79	79
		Mean	114.78	−0.21	107.07	−10.31
		SD	13.65	7.61	13.51	11.69
	Last observation in treatment period	n	100	100	100	100
		Mean	114.53	−0.14	106.93	−9.39
		SD	13.99	7.64	14.54	11.77
	12	n	91	91	76	76
		Mean	114.43	−0.41	117.98	0.76
		SD	14.33	10.59	13.39	11.48
	Last observation	n	100	100	100	100
		Mean	114.40	−0.27	116.18	−0.14
		SD	14.73	10.50	14.52	11.56
拡張期血圧 (mmHg)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	73.44	---	73.24	---
		SD	11.07	---	10.74	---
	1	n	100	100	100	100
		Mean	74.51	1.07	65.13	−8.02
		SD	10.25	6.53	10.60	7.71
	2	n	99	99	97	97
		Mean	72.92	−0.46	65.12	−8.10
		SD	10.44	7.16	10.05	8.74
	3	n	98	98	91	91
		Mean	72.12	−1.08	64.53	−9.12
		SD	10.42	7.43	11.20	9.39
	4	n	98	98	87	87
		Mean	72.04	−1.15	64.76	−9.07
		SD	10.32	7.87	11.51	10.33
	5	n	95	95	84	84
		Mean	71.63	−1.86	64.47	−9.80
		SD	10.15	6.88	11.76	9.96
	6	n	93	93	83	83
		Mean	71.97	−1.63	66.79	−7.32
		SD	9.54	8.20	11.20	10.22
	8	n	93	93	79	79
		Mean	72.14	−1.70	65.82	−8.26
		SD	9.81	8.58	11.94	10.15
	10	n	93	93	79	79
		Mean	73.35	−0.48	65.79	−8.21
		SD	10.36	7.02	10.51	10.30
	Last observation in treatment period	n	100	100	100	100
		Mean	73.15	−0.29	65.47	−7.68

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
		SD	10.40	7.23	11.44	9.81
	12	n	91	91	76	76
		Mean	72.03	−1.67	74.71	0.72
		SD	10.43	7.85	10.69	9.00
	Last observation	n	100	100	100	100
		Mean	72.01	−1.43	73.21	0.06
		SD	10.44	7.96	11.78	8.79
脈拍数 (beats/min)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	76.06	---	74.86	---
		SD	10.00	---	9.80	---
	1	n	100	100	100	100
		Mean	78.36	2.30	70.81	−4.01
		SD	9.77	9.52	11.16	8.97
	2	n	99	99	97	97
		Mean	76.85	0.59	67.52	−7.32
		SD	9.18	9.21	10.68	9.31
	3	n	98	98	91	91
		Mean	77.73	1.47	65.54	−9.53
		SD	10.26	10.54	10.68	10.07
	4	n	98	98	87	87
		Mean	77.29	1.03	65.13	−9.61
		SD	10.19	10.40	11.21	11.31
	5	n	95	95	84	84
		Mean	75.17	−1.03	64.59	−10.52
		SD	7.97	9.86	11.66	11.31
	6	n	93	93	83	83
		Mean	77.28	1.10	67.86	−7.32
		SD	9.96	10.65	11.25	11.07
	8	n	93	93	79	79
		Mean	75.92	−0.40	69.81	−5.14
		SD	10.28	11.00	11.46	11.62
	10	n	93	93	79	79
		Mean	74.51	−1.81	66.18	−8.64
		SD	8.88	9.71	10.70	12.22
	Last observation in treatment period	n	100	100	100	100
		Mean	74.44	−1.62	66.11	−8.72
		SD	9.32	9.75	10.79	11.95
	12	n	91	91	76	76
		Mean	74.05	−2.12	73.48	−1.32
		SD	9.29	9.63	10.96	9.73
	Last observation	n	100	100	100	100
		Mean	74.07	−1.99	73.10	−1.73
		SD	9.58	9.64	10.77	9.71

Mean: 平均値，SD: 標準偏差

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　Table 12.5-1]

2.7.6.2.2.5.11 体重

体重の推移の要約を表 2.7.6.2-31 に示す.

S-877503 群，プラセボ群ともに，Week 5，Week 10，Week 12 の全ての測定時点でベースラインよりも高値 (変化量の範囲：S-877503 群 0.19～0.59 kg，プラセボ群 0.67～0.97 kg) であった

が，投与期間と変化量との間に相関はなく，両投与群間で変化量に大きな差はなかった．

表 2.7.6.2-31 体重の推移の要約

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
Body Weight (kg)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	66.05	---	65.10	---
		SD	15.06	---	13.37	---
	5	n	95	95	84	84
		Mean	66.33	0.67	66.76	0.51
		SD	15.05	1.35	13.14	1.30
	10	n	93	93	79	79
		Mean	66.43	0.97	67.24	0.59
		SD	14.62	1.64	13.00	1.81
	Last observation in treatment period	n	99	99	97	97
		Mean	66.81	0.93	66.06	0.49
		SD	14.90	1.60	13.06	1.68
	12	n	91	91	76	76
		Mean	66.30	0.94	66.99	0.19
		SD	15.22	1.70	13.14	1.99
	Last observation	n	99	99	98	98
		Mean	66.83	0.95	65.57	0.20
		SD	15.35	1.68	13.13	1.82

Mean: 平均値，SD: 標準偏差

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.5-2]

2.7.6.2.2.5.12 心電図

心電図検査結果の推移の要約を表 2.7.6.2-32 に示す．

心拍数は，プラセボ群では治験期間を通して 2～3 回/分の減少があったものの大きな変化ではなかったのに対して，S-877503 群では治療期 (Week 5, Week 10) には約 10 回/分減少し，漸減期終了時 (Week 12) にはプラセボ群と同程度の減少にまで回復した．

RR 間隔は，プラセボ群では治験期間を通して 25～40 msec の増加があったものの大きな変化ではなかったのに対して，S-877503 群では治療期 (Week 5, Week 10) には 140～200 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 12) にはプラセボ群と同程度の増加にまで回復した．

PR 間隔及び QRS 間隔は，両投与群ともに治験期間を通して一定の傾向はなく推移した．

QT 間隔は，プラセボ群では治験期間を通して大きな変化がなかったのに対して，S-877503 群では治療期 (Week 5, Week 10) には 20～30 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 12) には約 10 msec の増加にまで回復した．

QTcB 間隔は，プラセボ群では治験期間を通して大きな変化がなかったのに対して，S-877503 群では治療期 (Week 5, Week 10) には 7～10 msec 減少し，漸減期終了時 (Week 12) にはベースラインと同程度にまで回復した．

QTcF 間隔は，プラセボ群では治験期間を通してベースラインと比較してやや減少し，S-877503 群ではベースラインと比較してやや増加したものの，いずれも大きな変化ではなかった．

心電図の正異判定の結果，ベースラインでは全症例 (S-877503 群 98 例，プラセボ群 99 例) が

正常であり，最終観測時点では S-877503 群の 2 例が異常，その他 (S-877503 群 96 例，プラセボ群 99 例) は正常であった．最終観測時点で異常と判定された 2 例はそれぞれ TEAE (洞性徐脈，心電図 QT 延長) として報告された (表 2.7.6.2-25 参照)．洞性徐脈は中等度であり，治験薬との因果関係があると治験責任医師により判定され治験薬投与は中止となり，その後回復した．心電図 QT 延長は軽度であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により否定され，用量を変更することなく治験を継続した (転帰：未定)．

表 2.7.6.2-32 心電図検査結果の推移の要約

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
Heart rate (beats/min)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	68.44	---	67.93	---
		SD	9.40	---	9.28	---
	5	n	95	95	84	84
		Mean	66.5	−2.08	56.5	−11.67
		SD	8.3	8.79	10.3	10.58
	10	n	93	93	79	79
		Mean	66.2	−2.45	58.9	−8.81
		SD	8.7	9.25	9.1	10.83
	Last observation in treatment period	n	99	99	97	97
		Mean	66.0	−2.56	58.6	−9.43
		SD	8.8	9.14	9.7	10.61
	12	n	91	91	76	76
		Mean	65.7	−2.80	64.2	−3.49
		SD	8.7	8.36	9.6	10.49
	Last observation	n	99	99	98	98
		Mean	65.6	−2.93	63.8	−4.26
		SD	8.9	8.23	9.6	10.40
RR interval (msec)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	891.61	---	898.97	---
		SD	118.60	---	118.99	---
	5	n	95	95	84	84
		Mean	914.5	25.49	1096.8	200.59
		SD	111.9	110.47	205.7	189.94
	10	n	93	93	79	79
		Mean	919.5	31.63	1041.5	140.10
		SD	118.8	117.36	168.8	165.44
	Last observation in treatment period	n	99	99	97	97
		Mean	922.8	33.42	1050.5	152.80
		SD	122.0	116.48	180.1	168.21
	12	n	91	91	76	76
		Mean	926.9	36.82	954.2	51.66
		SD	118.3	103.33	141.8	140.26
	Last observation	n	99	99	98	98
		Mean	928.2	38.74	959.4	62.28
		SD	121.2	102.29	139.9	140.63
PR interval (msec)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	152.17	---	151.59	---
		SD	21.19	---	19.25	---
	5	n	95	95	84	84

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
		Mean	152.0	−0.80	154.0	2.50
		SD	21.4	9.54	20.7	11.05
	10	n	93	93	79	79
		Mean	154.1	0.76	153.6	1.57
		SD	21.6	7.30	23.1	13.46
	Last observation in treatment period	n	99	99	97	97
		Mean	153.4	1.13	153.2	1.63
		SD	21.3	7.75	22.3	12.61
	12	n	91	91	76	76
		Mean	152.9	−0.73	150.3	−1.68
		SD	20.2	9.82	19.5	10.21
	Last observation	n	99	99	98	98
		Mean	152.0	−0.18	150.6	−0.93
		SD	19.7	10.07	19.5	10.36
QRS interval (msec)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	99.03	---	99.70	---
		SD	10.65	---	13.80	---
	5	n	95	95	84	84
		Mean	98.6	−0.15	100.1	−0.05
		SD	10.4	4.56	13.7	5.38
	10	n	93	93	79	79
		Mean	99.2	0.46	99.7	−0.60
		SD	10.9	3.93	13.2	5.83
	Last observation in treatment period	n	99	99	97	97
		Mean	99.4	0.48	99.3	−0.80
		SD	10.9	3.97	13.4	5.68
	12	n	91	91	76	76
		Mean	98.3	−0.56	99.4	−0.92
		SD	10.7	3.95	15.5	5.77
	Last observation	n	99	99	98	98
		Mean	98.6	−0.36	99.0	−1.15
		SD	10.8	4.13	14.8	5.77
QT interval (msec)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	391.48	---	391.02	---
		SD	29.08	---	23.24	---
	5	n	95	95	84	84
		Mean	393.5	1.89	418.8	28.83
		SD	27.0	19.62	33.5	25.98
	10	n	93	93	79	79
		Mean	395.1	3.84	412.2	21.41
		SD	28.9	22.25	31.4	27.11
	Last observation in treatment period	n	99	99	97	97
		Mean	394.5	3.58	413.2	22.22
		SD	29.2	22.73	31.1	26.28
	12	n	91	91	76	76
		Mean	396.6	4.77	402.3	10.77
		SD	29.9	18.65	24.4	21.00
	Last observation	n	99	99	98	98
		Mean	395.7	4.81	402.0	11.06
		SD	30.2	19.42	23.1	20.59
QTcB (msec)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	415.90	---	414.11	---
		SD	19.85	---	19.25	---

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Placebo N=100		S-877503 N=101	
			測定値	変化量	測定値	変化量
	5	n	95	95	84	84
		Mean	412.8	−3.84	402.6	−10.90
		SD	24.3	17.19	23.5	18.36
	10	n	93	93	79	79
		Mean	413.2	−3.28	405.8	−7.39
		SD	22.6	13.49	21.3	16.40
	Last observation in treatment period	n	99	99	97	97
		Mean	411.9	−3.87	405.3	−8.97
		SD	23.4	14.76	21.4	16.47
	12	n	91	91	76	76
		Mean	413.1	−3.52	413.9	0.13
		SD	23.2	15.27	20.6	15.88
	Last observation	n	99	99	98	98
		Mean	411.9	−3.84	412.5	−1.89
		SD	23.6	16.22	21.2	16.01
QTcF (msec)	Baseline	n	100	---	101	---
		Mean	407.39	---	406.08	---
		SD	19.83	---	16.25	---
	5	n	95	95	84	84
		Mean	406.1	−1.84	407.6	2.29
		SD	22.4	13.63	20.4	12.48
	10	n	93	93	79	79
		Mean	407.0	−0.73	407.7	2.37
		SD	21.7	11.64	19.8	12.62
	Last observation in treatment period	n	99	99	97	97
		Mean	405.9	−1.20	407.7	1.55
		SD	22.2	13.01	18.9	12.24
	12	n	91	91	76	76
		Mean	407.4	−0.63	409.7	3.75
		SD	22.6	12.11	16.5	10.13
	Last observation	n	99	99	98	98
		Mean	406.3	−0.82	408.8	2.52
		SD	22.8	13.38	16.5	10.04

Mean: 平均値，SD: 標準偏差

[出典：添付資料 5.3.5.1-01 Table 12.5-3]

2.7.6.2.2.5.13 薬剤に対する依存性 (D-2-A, D-2-B)

独立安全性評価委員による検討の結果，全委員が「依存性を疑う所見はない」とコメントした．

D-2-A は，プラセボ群，S-877503 群ともに「いいえ」以外の回答のある項目があった．そのほとんどが，治験薬の効果を実感したため服薬の継続を希望するというものであり，薬物依存を疑わせる理由によるものではなく，薬物依存及び薬物乱用に関する TEAE の報告はなかった．

D-2-B は，プラセボ群が全て「いいえ」の回答であるのに対し，S-877503 群では「いいえ」以外の回答のある項目があった．そのほとんどが，治験薬の効果を実感したため再度服薬したいというものであり，離脱症状を疑わせる理由によるものではなく，離脱症状に関する TEAE の報告はなかった．

以上より，本剤の 12 週間投与では依存性を示す明らかな徴候はないと判断した．

2.7.6.2.2.5.14 C-SSRS

C-SSRS の調査の結果，異常は認められなかったため，本調査による自殺企図又は自殺念慮に関連する TEAE の報告はなかった.

2.7.6.2.3 結論

有効性については，ADHD-RS IV with adult prompts 合計スコアを指標とした S-877503 のプラセボ群に対する優越性が検証され，18 歳以上の ADHD 患者に対する S-877503 の有効性が示された．また，安全性については，S-877503 と因果関係のある重篤な TEAE の発現はなく，重篤な転帰をとった TEAE もなかった．本治験で発現した主な TEAE は，これまでに実施した 6 歳以上 18 歳未満の ADHD 患者を対象とした国内臨床試験 (小児プラセボ対照試験 : A3122，小児継続長期試験 : A3131) でも認められたものであり，安全性プロファイルは概ねこれらの臨床試験と同様であった．したがって，S-877503 を 4～6 mg の範囲で 18 歳以上の ADHD 患者に投与することに，安全性上の大きな懸念はないと考えられた.

2.7.6.3 日本人成人 ADHD 患者における第 3 相継続投与試験 (A3133)

[添付資料 5.3.5.2-01，5.3.5.2-02]

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要

項目	内容
Protocol No.	A3133
実施地域	日本 (71 医療機関)
種類	多施設共同，用量調節 (可変用量)，非盲検，非対照，長期投与試験
目的	成人 ADHD 患者を対象に, S-877503 長期投与時の安全性及び有効性を検討する. 【主要目的】 成人 ADHD 患者における S-877503 長期投与時の安全性を検討する. 【副次目的】 1) 以下の項目を指標として，S-877503 の長期投与時の有効性を検討する. • ADHD-Rating Scale (RS) IV with adult prompts 日本語版 • Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) 日本語版 • 臨床全般改善度 (CGI-I) • 臨床全般重症度 (CGI-S) • 患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I) • 成人期 ADHD における生活の質の評価指標 (AAQoL) • EuroQol - 5 Dimension - 5 Level (EQ-5D-5L) • Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH) • 実行機能行動評価尺度－成人版 (BRIEF-A) 2) 以下の項目を指標として，S-877503 の安全性を検討する. • 薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価 (D-2-A) • 離脱症状評価 (D-2-B)
治験デザイン	本治験は，50 週間の治療期，2 週間の漸減期及び 1 週間の事後観察期の 3 期 (計 53 週間) で構成した. 対象とする被験者は，本治験に先行する第 3 相臨床試験 (A3132) の治験薬投与を完了し，継続投与を希望した患者 (以下，継続患者と称する) 及び新規登録された 18 歳以上の ADHD 患者 (以下，新規患者と称する) とした. 継続患者は Visit 1 で適格性を確認した．新規患者は Visit pre で適格性を確認し，1～4 週間のスクリーニング終了後，再び適格性を確認した (Visit 1)．継続患者，新規患者ともに，適格性が確認された被験者は 2 mg から投与を開始し，4 mg まで 1 mg ずつ強制増量した後は，4～6 mg の用量範囲で 1 日 1 回 50 週間経口投与した (Visit 1～18).
主な選択基準	[継続患者] 1) S-877503 の成人 ADHD 患者を対象とした第 3 相臨床試験 (A3132) で 12 週間の投与を完了した患者 2) 先行試験から継続して S-877503 の投与を希望している患者 [新規患者] 3) 同意取得時に 18 歳以上の日本人男女外来患者 4) Visit pre において，Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV™ (CAADID) 日本語版を用いて面接を行い，現在及び小児期の両方で精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) による主診断*が ADHD である患者 * 外来の状況で複数の診断が下されたとき，通院医療を受ける主な要因となる疾患 5) Visit 1 時点の ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版による評価において，不注意症状サブスケール又は多動性-衝動性症状サブスケールのうち，2 点以上が 5 項目以上であること，かつ合計スコアが 24 点以上である患者 6) Visit 1 時点で，CGI-S スコアが 4 点 (中等度の疾患) 以上である患者

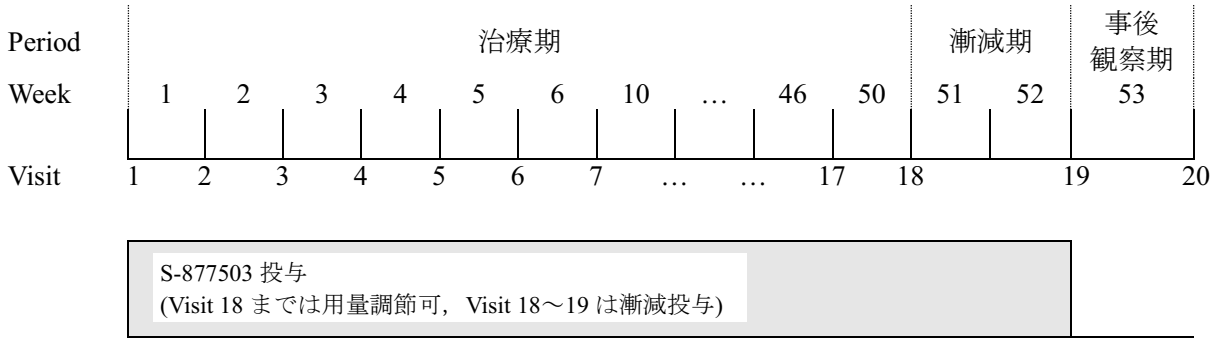
項目	内容
	7) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (Free T4) が基準値範囲内である患者．甲状腺機能異常に対する治療薬を使用し，TSH 及び Free T4 が基準値範囲内である場合は，用法・用量を Visit pre (仮登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者
主な除外基準	[継続患者] 1) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 • 自殺企図の既往がある患者 • 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者 • コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5, もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者．ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る [新規患者] 2) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害の精神疾患を有する患者 3) パーソナリティ障害，知的能力障害がある患者 4) その他，中等度以上 [薬剤や療法 (カウンセリングを除く) による治療的介入を要する等] の DSM-5 で規定された精神疾患がある患者 5) ハミルトン不安評価尺度 (HAM-A) の総スコアが 17 点以上を示す患者 6) ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の総スコアが 12 点以上を示す患者 7) 痙攣 (熱性痙攣を除く) 又は重度なチック障害 (トウレット障害を含む) の合併または既往がある患者，あるいはトウレット障害の家族歴がある患者 8) QTc (Fridericia 補正) が 450 msec 超の患者 9) 起立性低血圧の患者 10) 持続性徐脈*の患者 *:「失神の診断・治療ガイドライン 2012 年改訂版」Rubenstein の分類 (心拍数 50 回/分未満) 参考 11) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中, あるいは治験参加後に服用が必要となる患者 12) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 • 自殺企図の既往がある患者 • 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者 • コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 1 から 5, もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者．ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は，それが過去 6 ヵ月以内の事象であった場合に限る
目標症例数	190 例
治験薬	S-877503　2，3 又は 4 mg 錠
投与方法	本剤 2 mg/日から投与を開始し (Visit 1)，4 mg までは 1 mg ずつ強制増量し，それ以降 Visit 18 までの治療期中は，治験実施計画書で定めた増量・減量規定に従って 1 日用量 4～6 mg の用量範囲で投与した．治療期終了後又は治療期中止後の漸減期では，3 日間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ減量し，2 週間で漸減投与を終了した.
投与期間	治療期 50 週間 漸減期 2 週間
評価項目	【有効性の評価項目】 • ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版 (合計スコア，不注意サブスケールスコア，多動性-衝動性サブスケールスコア) の各評価時点の値及びベースラインからの変化量 • CAARS 日本語版の各サブスケール (不注意/記憶の問題，多動性/落ち着きのなさ，衝動性/情緒不安定，自己概念の問題，DSM-IV 不注意型症状，DSM-IV 多動性-衝動性型症状，DSM-IV 総合 ADHD 症状，ADHD 指標) の各評価時点の合計スコア及びベースラインからの変化量

項目	内容
	• CGI-I の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) • CGI-S の各評価時点の Normal/borderline mentally ill の割合 (Normal/borderline mentally ill**と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) • PGI-I の各評価時点の改善率 (改善*と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) • AAQoL の合計スコア, 及び各サブスケール (生活面の見通しサブスケールスコア，生活上の生産性サブスケールスコア，心の健康サブスケールスコア，対人関係サブスケールスコア) の各評価時点の合計スコア及びベースラインからの変化量 • EQ-5D-5L の各領域 (移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み/不快感，不安/ふさぎ込み) のスコアから算出される効用値，及び EQ 視覚的アナログスケール (EQ VAS) スコアに対する各評価時点の値及びベースラインからの変化量 • WPAI:GH に対する各評価時点のスコア (Work time missed due to health, Impairment while working due to health, Overall work impairment due to health, Activity impairment due to health)，及びベースラインからの変化量 • BRIEF-A の各サブスケール (Inhibit, Shift, Emotional Control, Self-Monitor, Behavioral Regulation Index, Initiate, Working Memory, Plan/Organize, Task Monitor, Organization of Materials, Metacognition Index, GEC Index) の Raw スコア及び T スコアに対する各評価時点のベースラインからの変化量 * 「改善」は，CGI-I の評価で「著明改善」及び「中等度改善」のいずれかに判定されること，PGI-I では「とても良くなった」,「良くなった」のいずれかに判定されることと定義した. **「Normal/borderline mentally ill」は，CGI-S の評価で「正常」又は「ほとんど異常なし」と判定されることと定義した. 【安全性の評価項目】 有害事象・副作用の有無及び発現頻度，臨床検査値，体重，血圧及び脈拍数，心電図，D-2-A，D-2-B，C-SSRS
主な解析方法	1. 有効性 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア及びベースラインからの変化量について，評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した．また，ベースラインからの変化量に対して対応のある t 検定を実施して，P 値を算出した．これらの解析は，各評価時点，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) で観測された ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版合計スコア，及びベースラインからの変化量を対象として実施した．不注意サブスケール合計スコア，多動性-衝動性サブスケール合計スコアに対しても同様の集計を実施した. CAARS 日本語版の各サブスケールの合計スコア及びベースラインからの変化量について，評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した．また，ベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を実施して P 値を算出した．これらの解析は各評価時点，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) で観測された値，及びベースラインからの変化量を対象として実施した. CGI-I について，評価時点ごとに各カテゴリの例数及び割合を算出した．また，評価時点ごとに，改善例数と改善率，及び改善率の 95%信頼区間を求めた．改善率の信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．同様に，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の改善例数と改善率，及び改善率の 95%信頼区間を算出した. CGI-S について, 評価時点ごとに, 各カテゴリーの例数及び割合を算出した．また，評価時点ごとに，Normal/borderline mentally ill の例数とその割合，及び割合の 95%信頼区間を求めた．信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．同様に，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の例数と割合，及び割合の 95%信頼区間を算出した. PGI-I について，評価時点ごとに各カテゴリの例数及び割合を算出した．ま

項目	内容
	た，評価時点ごとに，改善例数と改善率，及び改善率の 95%信頼区間を求めた．改善率の信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた．同様に，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の改善例数と改善率，及び改善率の 95%信頼区間を算出した． AAQoL の合計スコア及びベースラインからの変化量，各サブスケールの合計スコア及びベースラインからの変化量について，評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した．また，ベースラインからの変化量に対して対応のある t 検定を実施して P 値を算出した．これらの解析は，各評価時点，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の観測された値，及びベースラインからの変化量を対象として実施した． EQ-5D-5L の効用値及びベースラインからの変化量について，評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した．また，ベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を実施して P 値を算出した．これらの解析は，各評価時点，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の観測された値，及びベースラインからの変化量を対象として実施した．同様の解析を EQ VAS スコアに対しても実施した． WPAI:GH の各スコア及びベースラインからの変化量について，評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した．またベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を実施して P 値を算出した．これらは各評価時点で観測された全ての値を対象として実施した．同様に，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の値及びベースラインからの変化量に対しても同様の解析を実施した． BRIEF-A の各サブスケールの Raw スコア及び T スコアにおいて，その合計スコア及びベースラインからの変化量について，評価時点ごとに要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した．またベースラインからの変化量に対して，対応のある t 検定を実施して P 値を算出した．これらの解析は，各評価時点，各被験者の最終観測時点 (中止時含む) の観測された値，及びベースラインからの変化量を対象として実施した． 2. 安全性 報告された有害事象は，MedDRA Version 19.0 の用語に読み替えを行い，器官別大分類及び基本語別に集計した．先行試験から継続している先行試験の治験薬服薬後の有害事象 (継続患者のみ) 及び本治験での規定された治験薬投与開始日以降に発現した有害事象を TEAE とし，発現例数と発現件数を計数し，発現率とその 95%信頼区間を算出した．死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，重要な TEAE，中止に至った TEAE，及び治験薬と関連ありと判定された TEAE (副作用) に対しても同様に集計を行った．
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験デザインを図 2.7.6.3-1 に，実施スケジュールを表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示す.

図 2.7.6.3-1　治験デザイン



[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Figure 9.1-1]

表 2.7.6.3-2 継続患者の実施スケジュール

	治療期																			漸減期		事後観察期
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	治療期中止	19	漸減期中止	20
Week	0	1	2	3	4	5	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	–	52	–	53
同意	X[a)]																					
身長	X																					
体重	X[b)]				X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[c)]	X	X[d)]																				
血圧・脈拍数	X[b)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図	X[b)]							X			X			X				X	X	X	X	
臨床検査	X[b)]							X			X			X				X	X	X	X	
妊娠検査[e)]	X							X			X			X				X	X	X	X	
有害事象	X																					
適格性確認・登録	X																					
治験薬処方	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CAARS 日本語版	X										X							X	X			
CGI-I		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
PGI-I		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
AAQoL	X							X			X			X				X	X			
EQ-5D-5L	X							X			X			X				X	X			
WPAI:GH	X							X			X			X				X	X			
BRIEF-A	X							X			X			X				X	X			
D-2-A											X							X[f)]	X[f)]	X	X	
D-2-B																						X

a) 先行試験 (A3132) の Visit 11 までに実施. b) 先行試験 (A3132) の Visit 11 時点の値を使用することも可とした.

c) Visit 1 では「ベースライン評価」, Visit 2 以降では「前回の評価以来」の調査票を使用. d) 必要時のみ実施.

e) 女性患者のみ実施. なお, 閉経後である (2 年以上月経がなく卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) 又は外科的手術 (子宮摘出, 両側卵巣摘出など) により不妊であることが文書で確認できる場合は実施しなくてもよいこととした.

f) 治療期の治験薬投与を完了又は中止し，漸減投与を行わない場合のみ実施.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 9.5-1]

表 2.7.6.3-3 新規患者の実施スケジュール

	Pre (スクリーニング)	治療期																			漸減期		事後観察期
Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	治療期中止	19	漸減期中止	20
Week	-4 ~ -1	0	1	2	3	4	5	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	–	52	–	53
同意	X																						
身長	X																						
体重	X	X				X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[a)]	X	X[b)]																					
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図		X							X			X			X				X	X	X	X	
臨床検査	X								X			X			X				X	X	X	X	
甲状腺機能検査	X																						
妊娠検査[c)]	X								X			X			X				X	X	X	X	
尿中薬物検査	X																						
有害事象	X																						
適格性確認・登録	X	X																					
治験薬処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CAADID	X																						
HAM-A		X[d)]																					
HAM-D		X[e)]																					
ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CAARS 日本語版		X										X							X	X			
CGI-I			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
PGI-I			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

	Pre (スクリーニング)	治療期																			漸減期		事後観察期
Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	治療期中止	19	漸減期中止	20
Week	-4 ~ -1	0	1	2	3	4	5	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	–	52	–	53
AAQoL		X							X			X			X				X	X			
EQ-5D-5L		X							X			X			X				X	X			
WPAI:GH		X							X			X			X				X	X			
BRIEF-A		X							X			X			X				X	X			
D-2-A												X							X[f)]	X[f)]	X	X	
D-2-B																							X

a) Visit pre では「ベースライン評価」，Visit 1 以降では「前回の評価以来」の調査票を使用．
b) 必要時に実施．
c) 女性患者のみ実施．なお，閉経後である (2 年以上月経がなく卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) 又は外科的手術 (子宮摘出，両側卵巣摘出など) により不妊であることが文書で確認できる場合は実施しなくてもよいこととした．
d) 抗不安薬の最終服薬から 2 週間以上経過してから実施．抗不安薬の使用歴がない場合，あるいは Visit pre の時点で抗不安薬の最終服薬から 2 週間以上経過している場合，Visit pre に実施することも可．
e) 抗うつ薬の最終服薬から 2 週間以上経過してから実施．抗うつ薬の使用歴がない場合，あるいは Visit pre の時点で抗うつ薬の最終服薬から 2 週間以上経過している場合，Visit pre に実施することも可．
f) 治療期の治験薬投与を完了又は中止し，漸減投与を行わない場合のみ実施．

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 9.5-2]

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

症例構成 (新規患者+継続患者) を表 2.7.6.3-4 に示す.

治験に組み入れられた症例数 (登録例) は 191 例であり，全例に治験薬が投与された．このうち 124 例 (継続患者 95 例，新規患者 29 例) が治験を完了し，治療期中止例は 67 例 (継続患者 55 例，新規患者 12 例) であった．中止理由の内訳は，有害事象発現が 38 例 (継続患者 28 例，新規患者 10 例)，効果不十分が 15 例 (継続患者 14 例，新規患者 1 例)，被験者による治験中止の申し出が 10 例 (継続患者 9 例，新規患者 1 例)，その他が 4 例 (継続患者 4 例) であった．漸減期には 167 例 (継続患者 132 例，新規患者 35 例) が移行し，全例が漸減期を完了した.

表 2.7.6.3-4 症例構成

			Continuing Patients [a]				
			Placebo N=88 n (%)	S-877503 N=62 n (%)	All Continuing Patients N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Treatment period	Completed		49 (55.7)	46 (74.2)	95 (63.3)	29 (70.7)	124 (64.9)
	Withdrawn		39 (44.3)	16 (25.8)	55 (36.7)	12 (29.3)	67 (35.1)
	Reason for withdrawal	Lost to follow up	0	0	0	0	0
		Withdrawal by subject	6 (6.8)	3 (4.8)	9 (6.0)	1 (2.4)	10 (5.2)
		Adverse event	22 (25.0)	6 (9.7)	28 (18.7)	10 (24.4)	38 (19.9)
		Lack of efficacy	9 (10.2)	5 (8.1)	14 (9.3)	1 (2.4)	15 (7.9)
		Protocol violation	0	0	0	0	0
		Other	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
Proceeded to taper period			76 (86.4)	56 (90.3)	132 (88.0)	35 (85.4)	167 (87.4)
Taper period	Completed		76 (100.0)	56 (100.0)	132 (100.0)	35 (100.0)	167 (100.0)
	Withdrawn		0	0	0	0	0
	Reason for withdrawal	Lost to follow up	0	0	0	0	0
		Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
		Adverse event	0	0	0	0	0
		Lack of efficacy	0	0	0	0	0
		Protocol violation	0	0	0	0	0
		Other	0	0	0	0	0

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
For the summary in treatment period and the row of 'Proceeded to taper period', N is used as the denominator of percentage.
For the summary in taper period, the number of patients for the row of 'Proceeded to taper period' is used as the denominator of percentage.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 10.1-1]

2.7.6.3.2.2 解析対象集団

(1) 有効性の解析対象集団

FAS を有効性の解析対象集団とした．FAS は，登録例から重大な GCP 不遵守例，未投与例及び未観測例を除いた集団とした．FAS は 191 例 (継続患者 150 例，新規患者 41 例) であり，FAS から除外された症例はなかった．

(2) 安全性解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬が投与された 191 例全例 (継続患者 150 例，新規患者 41 例) を安全性解析対象集団とした．

2.7.6.3.2.3 被験者の背景因子

FAS の被験者背景因子を表 2.7.6.3-5 に示す．

FAS 全体, 継続患者, 及び新規患者の年齢の平均値 (範囲) は, それぞれ 33.1 歳 (18～69 歳)，32.7 歳 (18～69 歳)，及び 34.3 歳 (19～53 歳)であった．FAS 全体，継続患者，及び新規患者の体重の平均値 (範囲) は 66.84 kg (42.1～117.0 kg)，66.41 kg (42.1～117.0 kg)，及び 68.40 kg (42.5～94.4 kg) であった．新規患者と比較して継続患者では 50 kg 以上 63 kg 未満の被験者の割合が高く (継続患者：38.7%，新規患者：17.1%)，50 kg 未満及び 75 kg 以上の被験者の割合が低かった (50 kg 未満：継続患者で 8.0%，新規患者で 17.1%，75 kg 以上：継続患者で 22.0%，新規患者で 34.1%).

なお，継続患者における被験者の背景情報及び病歴は，先行試験で得られた情報を本治験の情報とした．

表 2.7.6.3-5 被験者の背景因子 (FAS)

		Continuing Patients [a]				
		Placebo N=88 n (%)	S-877503 N=62 n (%)	All Continuing Patients N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Sex	Male	56 (63.6)	47 (75.8)	103 (68.7)	27 (65.9)	130 (68.1)
	Female	32 (36.4)	15 (24.2)	47 (31.3)	14 (34.1)	61 (31.9)
Age (years)	>=18 to <30	32 (36.4)	32 (51.6)	64 (42.7)	15 (36.6)	79 (41.4)
	>=30 to <40	31 (35.2)	18 (29.0)	49 (32.7)	13 (31.7)	62 (32.5)
	>=40	25 (28.4)	12 (19.4)	37 (24.7)	13 (31.7)	50 (26.2)
	n	88	62	150	41	191
	Mean	34.2	30.6	32.7	34.3	33.1
	SD	10.1	8.2	9.5	9.2	9.4
	Min	20	18	18	19	18
	Median	33.0	28.5	31.0	34.0	31.0
	Max	69	49	69	53	69
Height (cm)	n	88	62	150	41	191
	Mean	167.46	167.62	167.52	167.29	167.47
	SD	8.79	8.58	8.67	8.26	8.57
	Min	145.0	148.0	145.0	150.4	145.0
	Median	168.25	169.05	168.35	169.20	168.70
	Max	187.2	185.5	187.2	182.2	187.2

		Continuing Patients [a]				
		Placebo N=88 n (%)	S-877503 N=62 n (%)	All Continuing Patients N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Weight (kg)	<50	10 (11.4)	2 (3.2)	12 (8.0)	7 (17.1)	19 (9.9)
	>=50 to <63	32 (36.4)	26 (41.9)	58 (38.7)	7 (17.1)	65 (34.0)
	>=63 to <75	28 (31.8)	19 (30.6)	47 (31.3)	13 (31.7)	60 (31.4)
	>=75	18 (20.5)	15 (24.2)	33 (22.0)	14 (34.1)	47 (24.6)
	n	88	62	150	41	191
	Mean	65.92	67.11	66.41	68.40	66.84
	SD	14.83	12.74	13.97	15.15	14.22
	Min	42.1	45.5	42.1	42.5	42.1
	Median	64.40	64.60	64.45	70.00	65.00
	Max	117.0	104.8	117.0	94.4	117.0
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
	Asian	88 (100.0)	62 (100.0)	150 (100.0)	41 (100.0)	191 (100.0)
	Black or African American	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
	White	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	88 (100.0)	62 (100.0)	150 (100.0)	41 (100.0)	191 (100.0)
	Not reported	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0
Previous disease	Yes	46 (52.3)	29 (46.8)	75 (50.0)	16 (39.0)	91 (47.6)
	No	42 (47.7)	33 (53.2)	75 (50.0)	25 (61.0)	100 (52.4)
Concurrent disease*	Yes	70 (79.5)	44 (71.0)	114 (76.0)	33 (80.5)	147 (77.0)
	No	18 (20.5)	18 (29.0)	36 (24.0)	8 (19.5)	44 (23.0)
Prior drug	Yes	42 (47.7)	30 (48.4)	72 (48.0)	19 (46.3)	91 (47.6)
	No	46 (52.3)	32 (51.6)	78 (52.0)	22 (53.7)	100 (52.4)
Prior therapy	Yes	0	5 (8.1)	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
	No	88 (100.0)	57 (91.9)	145 (96.7)	40 (97.6)	185 (96.9)
ADHD subtype	Combined subtype	46 (52.3)	31 (50.0)	77 (51.3)	20 (48.8)	97 (50.8)
	Predominately inattentive	40 (45.5)	29 (46.8)	69 (46.0)	21 (51.2)	90 (47.1)
	Predominately hyperactive-impulsive	2 (2.3)	2 (3.2)	4 (2.7)	0	4 (2.1)
ADHD-RS-IV with adult prompts total score at baseline	<30	41 (46.6)	30 (48.4)	71 (47.3)	12 (29.3)	83 (43.5)
	>=30	47 (53.4)	32 (51.6)	79 (52.7)	29 (70.7)	108 (56.5)
	n	88	62	150	41	191
	Mean	32.0	31.7	31.9	32.8	32.1
	SD	7.1	6.0	6.6	5.9	6.5
	Min	24	24	24	25	24
	Median	30.0	30.5	30.0	32.0	31.0
	Max	52	46	52	46	52

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.

[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

Note '*' of the right side of demographics and baseline characteristics means data from A3133 study. Other demographics and baseline characteristics are from A3132 study for continuing patients and are from A3133 study for new patients.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.2-1]

2.7.6.3.2.4 有効性

2.7.6.3.2.4.1 ADHD-RS IV with adult prompts 日本語版

2.7.6.3.2.4.1.1 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア

評価時点ごとの ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-6 に，ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移を図 2.7.6.3-2 に，変化量の推移を図 2.7.6.3-3 に示す.

患者全体における ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアは，Week 1 から Week 50 までの全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) した (全て $P < 0.0001$). Week 50 の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの平均値 (95%信頼区間) は 13.90 (12.18, 15.62)，ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は−11.28 (−12.96, −9.61) であった．また，最終観測時点の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの平均値 (95%信頼区間) は 16.85 (15.37, 18.33)，ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は−8.84 (−10.13, −7.56) であった.

表 2.7.6.3-6 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS)

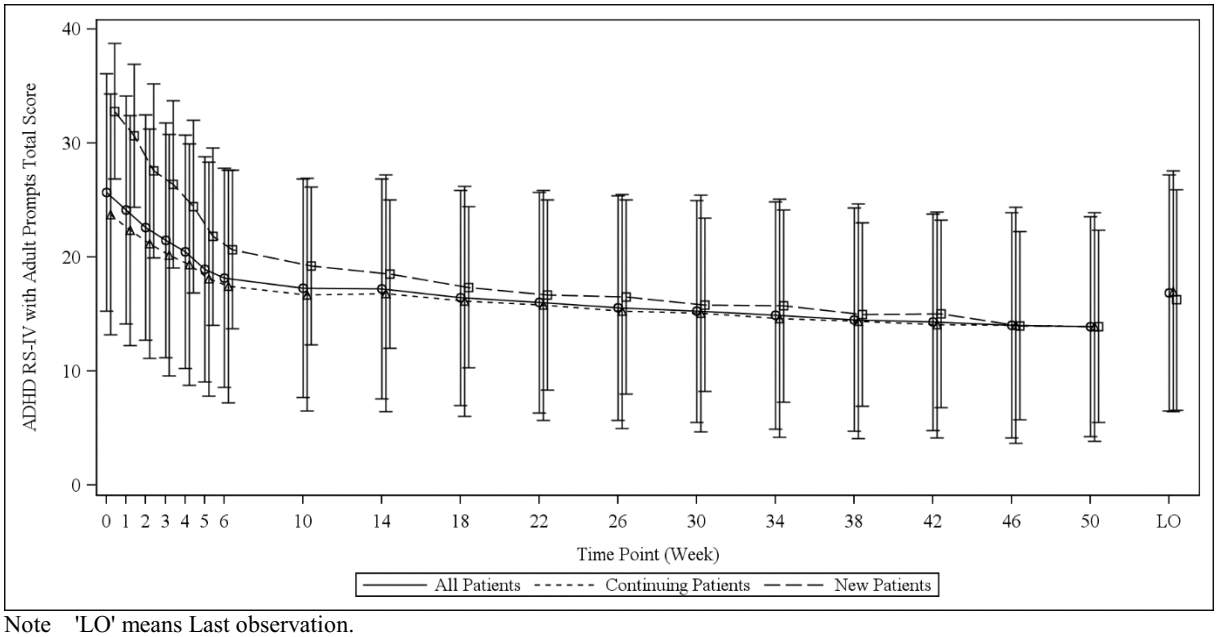
Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
		All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
Baseline	n	150	41	191	---	---	---
	Mean	23.75	32.80	25.69	---	---	---
	SD	10.54	5.94	10.42	---	---	---
	95% Confidence interval [c]	(22.05, 25.45)	(30.93, 34.68)	(24.20, 27.18)	---	---	---
1	n	150	41	191	150	41	191
	Mean	22.35	30.66	24.14	-1.39	-2.15	-1.55
	SD	10.09	6.25	9.99	3.10	2.66	3.02
	95% Confidence interval [c]	(20.73, 23.98)	(28.69, 32.63)	(22.71, 25.56)	(-1.89, -0.89)	(-2.99, -1.31)	(-1.99, -1.12)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
2	n	144	41	185	144	41	185
	Mean	21.19	27.56	22.60	-2.44	-5.24	-3.06
	SD	10.03	7.62	9.89	4.08	5.34	4.53
	95% Confidence interval [c]	(19.54, 22.84)	(25.16, 29.97)	(21.17, 24.03)	(-3.11, -1.77)	(-6.93, -3.56)	(-3.72, -2.40)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
3	n	141	38	179	141	38	179
	Mean	20.16	26.39	21.48	-3.36	-6.71	-4.07
	SD	10.59	7.35	10.30	4.21	5.54	4.71
	95% Confidence interval [c]	(18.39, 21.92)	(23.98, 28.81)	(19.96, 23.00)	(-4.06, -2.66)	(-8.53, -4.89)	(-4.77, -3.38)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
4	n	131	37	168	131	37	168
	Mean	19.36	24.46	20.48	-4.30	-8.65	-5.26
	SD	10.60	7.58	10.22	4.87	6.55	5.56
	95% Confidence interval [c]	(17.53, 21.19)	(21.93, 26.99)	(18.93, 22.04)	(-5.14, -3.46)	(-10.83, -6.46)	(-6.10, -4.41)

Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
		All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
5	n	130	37	167	130	37	167
	Mean	18.11	21.81	18.93	-5.13	-11.30	-6.50
	SD	10.26	7.78	9.86	5.33	6.98	6.26
	95% Confidence interval [c]	(16.33, 19.89)	(19.22, 24.41)	(17.42, 20.44)	(-6.06, -4.21)	(-13.62, -8.97)	(-7.45, -5.54)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
6	n	123	37	160	123	37	160
	Mean	17.44	20.68	18.19	-5.46	-12.65	-7.13
	SD	10.19	6.94	9.62	5.70	6.99	6.72
	95% Confidence interval [c]	(15.62, 19.26)	(18.36, 22.99)	(16.69, 19.69)	(-6.48, -4.45)	(-14.98, -10.32)	(-8.17, -6.08)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
10	n	118	36	154	118	36	154
	Mean	16.70	19.22	17.29	-6.18	-13.89	-7.98
	SD	10.21	6.91	9.58	6.33	7.97	7.48
	95% Confidence interval [c]	(14.84, 18.57)	(16.88, 21.56)	(15.77, 18.82)	(-7.33, -5.02)	(-16.59, -11.19)	(-9.17, -6.79)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
22	n	103	33	136	103	33	136
	Mean	15.80	16.70	16.01	-7.08	-16.73	-9.42
	SD	10.09	8.33	9.67	6.77	9.52	8.57
	95% Confidence interval [c]	(13.82, 17.77)	(13.74, 19.65)	(14.37, 17.65)	(-8.40, -5.75)	(-20.10, -13.35)	(-10.87, -7.97)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
34	n	97	32	129	97	32	129
	Mean	14.63	15.72	14.90	-7.92	-17.75	-10.36
	SD	10.44	8.43	9.95	7.05	9.53	8.80
	95% Confidence interval [c]	(12.53, 16.73)	(12.68, 18.76)	(13.17, 16.63)	(-9.34, -6.50)	(-21.19, -14.31)	(-11.89, -8.82)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
50	n	94	29	123	94	29	123
	Mean	13.89	13.93	13.90	-8.69	-19.69	-11.28
	SD	10.03	8.42	9.64	7.70	9.63	9.41
	95% Confidence interval [c]	(11.84, 15.95)	(10.73, 17.13)	(12.18, 15.62)	(-10.27, -7.11)	(-23.35, -16.03)	(-12.96, -9.61)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Last observation	n	150	41	191	150	41	191
	Mean	17.01	16.27	16.85	-6.74	-16.54	-8.84
	SD	10.55	9.68	10.35	7.38	10.23	9.00
	95% Confidence interval [c]	(15.30, 18.71)	(13.21, 19.32)	(15.37, 18.33)	(-7.93, -5.55)	(-19.77, -13.31)	(-10.13, -7.56)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
[c] Confidence intervals are based on t-distribution.
[d] Paired t-test

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-1]

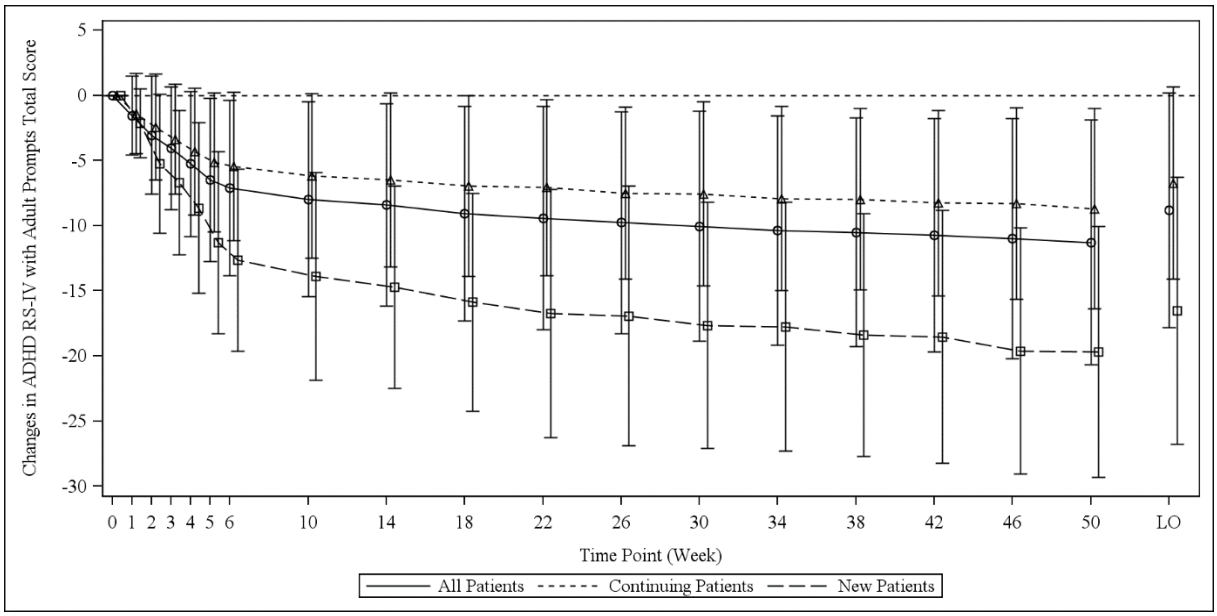
図 2.7.6.3-2 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移 (Mean ± SD) (FAS)



Note 'LO' means Last observation.

[出典：添付資料5.3.5.2-02 Figure 11.4-1]

図 2.7.6.3-3 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (Mean ± SD) (FAS)



Note 'LO' means Last observation.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Figure 11.4-2]

2.7.6.3.2.4.1.2 性別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア

ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアのベースラインからの変化量の要約統計量 (男女別) を表 2.7.6.3-7 に示す.

患者全体における性別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアは，男性・女性ともに Week 1 から Week 50 の全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) した (男女ともに P＜0.0001)．男性・女性で変化量に差は認められなかった．

表 2.7.6.3-7　性別の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコア及びそのベースラインからの変化量 (FAS)

Sex	Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
Male	Baseline	n	103	27	130	---	---	---
		Mean	24.34	33.07	26.15	---	---	---
		SD	10.75	6.52	10.61	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(22.24, 26.44)	(30.50, 35.65)	(24.31, 28.00)	---	---	---
	1	n	103	27	130	103	27	130
		Mean	23.20	30.93	24.81	-1.14	-2.15	-1.35
		SD	10.30	7.08	10.19	2.81	2.61	2.79
		95% Confidence interval [c]	(21.19, 25.22)	(28.13, 33.73)	(23.04, 26.58)	(-1.68, -0.59)	(-3.18, -1.11)	(-1.83, -0.86)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0002	<.0001
	2	n	100	27	127	100	27	127
		Mean	22.06	27.93	23.31	-2.13	-5.15	-2.77
		SD	10.17	8.05	10.02	3.95	5.91	4.59
		95% Confidence interval [c]	(20.04, 24.08)	(24.74, 31.11)	(21.55, 25.07)	(-2.91, -1.35)	(-7.49, -2.81)	(-3.58, -1.97)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0001	<.0001
	3	n	100	27	127	100	27	127
		Mean	20.90	27.04	22.20	-3.29	-6.04	-3.87
		SD	10.71	7.70	10.43	4.17	5.77	4.67
		95% Confidence interval [c]	(18.77, 23.03)	(23.99, 30.08)	(20.37, 24.04)	(-4.12, -2.46)	(-8.32, -3.76)	(-4.69, -3.05)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	4	n	95	27	122	95	27	122
		Mean	19.94	25.07	21.07	-4.24	-8.00	-5.07
		SD	10.42	7.81	10.10	4.72	6.77	5.44
		95% Confidence interval [c]	(17.81, 22.06)	(21.98, 28.16)	(19.26, 22.88)	(-5.20, -3.28)	(-10.68, -5.32)	(-6.05, -4.10)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	5	n	94	27	121	94	27	121
		Mean	19.07	21.89	19.70	-4.81	-11.19	-6.23
		SD	10.48	7.93	10.00	5.26	7.25	6.32
		95% Confidence interval [c]	(16.93, 21.22)	(18.75, 25.03)	(17.90, 21.50)	(-5.89, -3.73)	(-14.05, -8.32)	(-7.37, -5.09)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	6	n	90	27	117	90	27	117
		Mean	18.19	20.33	18.68	-5.31	-12.74	-7.03
		SD	10.36	6.93	9.69	5.68	7.21	6.80
		95% Confidence interval [c]	(16.02, 20.36)	(17.59, 23.07)	(16.91, 20.46)	(-6.50, -4.12)	(-15.59, -9.89)	(-8.27, -5.78)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	10	n	86	25	111	86	25	111
		Mean	17.31	18.92	17.68	-6.09	-14.16	-7.91

Sex	Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
		SD	10.47	7.09	9.81	6.38	8.67	7.70
		95% Confidence interval [c]	(15.07, 19.56)	(15.99, 21.85)	(15.83, 19.52)	(-7.46, -4.72)	(-17.74, -10.58)	(-9.36, -6.46)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	22	n	76	23	99	76	23	99
		Mean	15.97	17.48	16.32	-7.22	-16.00	-9.26
		SD	10.41	7.67	9.82	6.86	9.89	8.48
		95% Confidence interval [c]	(13.60, 18.35)	(14.16, 20.80)	(14.36, 18.28)	(-8.79, -5.66)	(-20.28, -11.72)	(-10.95, -7.57)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	34	n	72	22	94	72	22	94
		Mean	15.01	15.86	15.21	-7.90	-17.68	-10.19
		SD	10.68	8.09	10.10	7.02	10.32	8.89
		95% Confidence interval [c]	(12.51, 17.52)	(12.28, 19.45)	(13.14, 17.28)	(-9.55, -6.25)	(-22.26, -13.11)	(-12.01, -8.37)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	n	69	19	88	69	19	88
		Mean	14.33	14.21	14.31	-8.65	-19.58	-11.01
		SD	10.58	7.91	10.03	7.68	10.50	9.45
		95% Confidence interval [c]	(11.79, 16.88)	(10.40, 18.02)	(12.18, 16.43)	(-10.50, -6.81)	(-24.64, -14.52)	(-13.01, -9.01)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	Last observation	n	103	27	130	103	27	130
		Mean	17.05	15.85	16.80	-7.29	-17.22	-9.35
		SD	10.70	9.52	10.44	7.46	10.27	9.04
		95% Confidence interval [c]	(14.96, 19.14)	(12.09, 19.62)	(14.99, 18.61)	(-8.75, -5.83)	(-21.28, -13.16)	(-10.92, -7.79)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Female	Baseline	n	47	14	61	---	---	---
		Mean	22.45	32.29	24.70	---	---	---
		SD	10.06	4.83	10.00	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(19.49, 25.40)	(29.50, 35.07)	(22.14, 27.27)	---	---	---
	1	n	47	14	61	47	14	61
		Mean	20.49	30.14	22.70	-1.96	-2.14	-2.00
		SD	9.46	4.44	9.47	3.64	2.85	3.45
		95% Confidence interval [c]	(17.71, 23.27)	(27.58, 32.70)	(20.28, 25.13)	(-3.02, -0.89)	(-3.79, -0.50)	(-2.88, -1.12)
		P-Value [d]	---	---	---	0.0006	0.0147	<.0001
	2	n	44	14	58	44	14	58
		Mean	19.20	26.86	21.05	-3.14	-5.43	-3.69
		SD	9.52	6.94	9.50	4.32	4.20	4.37
		95% Confidence interval [c]	(16.31, 22.10)	(22.85, 30.86)	(18.55, 23.55)	(-4.45, -1.82)	(-7.85, -3.00)	(-4.84, -2.54)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0003	<.0001
	3	n	41	11	52	41	11	52
		Mean	18.34	24.82	19.71	-3.54	-8.36	-4.56
		SD	10.18	6.48	9.83	4.35	4.76	4.82
		95% Confidence interval [c]	(15.13, 21.56)	(20.47, 29.17)	(16.97, 22.45)	(-4.91, -2.16)	(-11.56, -5.17)	(-5.90, -3.22)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0002	<.0001
	4	n	36	10	46	36	10	46
		Mean	17.83	22.80	18.91	-4.44	-10.40	-5.74

Sex	Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
		SD	11.07	7.04	10.47	5.30	5.89	5.92
		95% Confidence interval [c]	(14.09, 21.58)	(17.77, 27.83)	(15.80, 22.02)	(-6.24, -2.65)	(-14.61, -6.19)	(-7.50, -3.98)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0003	<.0001
	5	n	36	10	46	36	10	46
		Mean	15.58	21.60	16.89	-5.97	-11.60	-7.20
		SD	9.34	7.78	9.29	5.50	6.54	6.13
		95% Confidence interval [c]	(12.42, 18.74)	(16.04, 27.16)	(14.13, 19.65)	(-7.83, -4.11)	(-16.28, -6.92)	(-9.02, -5.38)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0003	<.0001
	6	n	33	10	43	33	10	43
		Mean	15.39	21.60	16.84	-5.88	-12.40	-7.40
		SD	9.57	7.24	9.39	5.83	6.72	6.58
		95% Confidence interval [c]	(12.00, 18.79)	(16.42, 26.78)	(13.95, 19.73)	(-7.95, -3.81)	(-17.21, -7.59)	(-9.42, -5.37)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0002	<.0001
	10	n	32	11	43	32	11	43
		Mean	15.06	19.91	16.30	-6.41	-13.27	-8.16
		SD	9.44	6.76	9.01	6.29	6.45	6.95
		95% Confidence interval [c]	(11.66, 18.47)	(15.37, 24.45)	(13.53, 19.08)	(-8.68, -4.14)	(-17.61, -8.94)	(-10.30, -6.02)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	22	n	27	10	37	27	10	37
		Mean	15.30	14.90	15.19	-6.67	-18.40	-9.84
		SD	9.31	9.89	9.34	6.62	8.87	8.90
		95% Confidence interval [c]	(11.61, 18.98)	(7.82, 21.98)	(12.08, 18.30)	(-9.28, -4.05)	(-24.75, -12.05)	(-12.80, -6.87)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0001	<.0001
	34	n	25	10	35	25	10	35
		Mean	13.52	15.40	14.06	-7.96	-17.90	-10.80
		SD	9.83	9.57	9.66	7.28	8.03	8.68
		95% Confidence interval [c]	(9.46, 17.58)	(8.55, 22.25)	(10.74, 17.37)	(-10.97, -4.95)	(-23.65, -12.15)	(-13.78, -7.82)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	50	n	25	10	35	25	10	35
		Mean	12.68	13.40	12.89	-8.80	-19.90	-11.97
		SD	8.40	9.73	8.66	7.92	8.27	9.39
		95% Confidence interval [c]	(9.21, 16.15)	(6.44, 20.36)	(9.91, 15.86)	(-12.07, -5.53)	(-25.81, -13.99)	(-15.20, -8.75)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	Last observation	n	47	14	61	47	14	61
		Mean	16.91	17.07	16.95	-5.53	-15.21	-7.75
		SD	10.32	10.30	10.23	7.13	10.42	8.91
		95% Confidence interval [c]	(13.88, 19.95)	(11.12, 23.02)	(14.33, 19.57)	(-7.63, -3.44)	(-21.23, -9.20)	(-10.04, -5.47)
			---	---	---	<.0001	0.0001	<.0001

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.

[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[c] Confidence intervals are based on t-distribution.

[d] Paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-9]

2.7.6.3.2.4.1.3 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコア

評価時点ごとの ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-8 に示す.

患者全体における ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアは, Week 1 から Week 50 の全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少(改善)した (全て P<0.0001). Week 50 の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアの平均値 (95%信頼区間) は 9.94 (8.82, 11.07), ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は−7.18 (−8.29, −6.07) であった. また, 最終観測時点の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコアの平均値 (95%信頼区間) は 12.12 (11.14, 13.09), ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は−5.53 (−6.39, −4.67) であった.

表 2.7.6.3-8 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版不注意サブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS)

Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
		All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
Baseline	n	150	41	191	---	---	---
	Mean	16.54	21.68	17.64	---	---	---
	SD	6.67	4.94	6.67	---	---	---
	95% Confidence interval [c]	(15.46, 17.62)	(20.12, 23.24)	(16.69, 18.60)	---	---	---
1	n	150	41	191	150	41	191
	Mean	15.63	20.15	16.60	-0.91	-1.54	-1.05
	SD	6.48	5.49	6.54	2.52	2.32	2.49
	95% Confidence interval [c]	(14.58, 16.67)	(18.41, 21.88)	(15.66, 17.53)	(-1.32, -0.51)	(-2.27, -0.80)	(-1.40, -0.69)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0001	<.0001
2	n	144	41	185	144	41	185
	Mean	14.93	18.41	15.70	-1.45	-3.27	-1.85
	SD	6.32	5.88	6.38	3.01	3.32	3.17
	95% Confidence interval [c]	(13.89, 15.97)	(16.56, 20.27)	(14.78, 16.63)	(-1.95, -0.95)	(-4.32, -2.22)	(-2.31, -1.39)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
3	n	141	38	179	141	38	179
	Mean	14.05	17.63	14.81	-2.26	-3.89	-2.61
	SD	6.69	5.22	6.56	3.22	3.67	3.38
	95% Confidence interval [c]	(12.94, 15.16)	(15.92, 19.35)	(13.84, 15.78)	(-2.80, -1.73)	(-5.10, -2.69)	(-3.11, -2.11)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
4	n	131	37	168	131	37	168
	Mean	13.43	16.14	14.02	-2.86	-5.24	-3.39
	SD	6.76	5.16	6.52	3.79	4.25	4.01
	95% Confidence interval [c]	(12.26, 14.60)	(14.41, 17.86)	(13.03, 15.02)	(-3.52, -2.21)	(-6.66, -3.83)	(-4.00, -2.78)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
5	n	130	37	167	130	37	167
	Mean	12.83	14.73	13.25	-3.26	-6.65	-4.01
	SD	6.65	5.33	6.42	3.98	4.98	4.44

Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
		All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
	95% Confidence interval [c]	(11.68, 13.99)	(12.95, 16.51)	(12.27, 14.23)	(-3.95, -2.57)	(-8.31, -4.99)	(-4.69, -3.33)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
6	n	123	37	160	123	37	160
	Mean	12.25	14.22	12.71	-3.53	-7.59	-4.47
	SD	6.54	4.96	6.25	4.24	5.07	4.75
	95% Confidence interval [c]	(11.09, 13.42)	(12.56, 15.87)	(11.73, 13.68)	(-4.29, -2.77)	(-9.28, -5.90)	(-5.21, -3.73)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
10	n	118	36	154	118	36	154
	Mean	11.69	13.17	12.04	-4.03	-8.33	-5.04
	SD	6.49	4.95	6.18	4.55	5.78	5.18
	95% Confidence interval [c]	(10.51, 12.88)	(11.49, 14.84)	(11.05, 13.02)	(-4.86, -3.20)	(-10.29, -6.38)	(-5.86, -4.21)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
22	n	103	33	136	103	33	136
	Mean	11.14	11.73	11.28	-4.57	-9.94	-5.88
	SD	6.83	5.06	6.44	4.65	6.41	5.61
	95% Confidence interval [c]	(9.80, 12.47)	(9.93, 13.52)	(10.19, 12.37)	(-5.48, -3.66)	(-12.21, -7.67)	(-6.83, -4.92)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
34	n	97	32	129	97	32	129
	Mean	10.43	10.97	10.57	-5.15	-10.88	-6.57
	SD	6.81	4.96	6.39	4.55	6.58	5.67
	95% Confidence interval [c]	(9.06, 11.81)	(9.18, 12.76)	(9.45, 11.68)	(-6.07, -4.24)	(-13.25, -8.50)	(-7.56, -5.59)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
50	n	94	29	123	94	29	123
	Mean	10.00	9.76	9.94	-5.66	-12.10	-7.18
	SD	6.64	5.17	6.31	5.20	6.83	6.23
	95% Confidence interval [c]	(8.64, 11.36)	(7.79, 11.73)	(8.82, 11.07)	(-6.73, -4.59)	(-14.70, -9.51)	(-8.29, -6.07)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Last observation	n	150	41	191	150	41	191
	Mean	12.24	11.66	12.12	-4.30	-10.02	-5.53
	SD	6.95	6.35	6.82	5.07	7.16	6.04
	95% Confidence interval [c]	(11.12, 13.36)	(9.65, 13.66)	(11.14, 13.09)	(-5.12, -3.48)	(-12.28, -7.76)	(-6.39, -4.67)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
[c] Confidence intervals are based on t-distribution.
[d] Paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-2]

2.7.6.3.2.4.1.4 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコア

評価時点ごとの ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-9 に示す.

患者全体における ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコアは，Week 1 から Week 50 の全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に

減少 (改善) した (全て P<0.0001). Week 50 の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値 (95%信頼区間) は 3.96 (3.18, 4.74), ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は−4.11 (−4.97, −3.24) であった. また, 最終観測時点の ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコアの平均値 (95%信頼区間) は 4.73 (4.07, 5.40), ベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は−3.31 (−3.94, −2.69) であった.

表 2.7.6.3-9 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版多動性-衝動性サブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS)

Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
		All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
Baseline	n	150	41	191	---	---	---
	Mean	7.21	11.12	8.05	---	---	---
	SD	5.71	5.12	5.80	---	---	---
	95% Confidence interval [c]	(6.29, 8.13)	(9.50, 12.74)	(7.22, 8.88)	---	---	---
1	n	150	41	191	150	41	191
	Mean	6.73	10.51	7.54	-0.48	-0.61	-0.51
	SD	5.46	5.04	5.58	1.47	1.74	1.53
	95% Confidence interval [c]	(5.85, 7.61)	(8.92, 12.10)	(6.74, 8.34)	(-0.72, -0.24)	(-1.16, -0.06)	(-0.73, -0.29)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	0.0309	<.0001
2	n	144	41	185	144	41	185
	Mean	6.26	9.15	6.90	-0.99	-1.98	-1.21
	SD	5.47	4.75	5.44	1.85	2.61	2.07
	95% Confidence interval [c]	(5.36, 7.16)	(7.65, 10.64)	(6.11, 7.69)	(-1.29, -0.68)	(-2.80, -1.15)	(-1.51, -0.90)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
3	n	141	38	179	141	38	179
	Mean	6.11	8.76	6.67	-1.10	-2.82	-1.46
	SD	5.59	4.63	5.50	2.01	3.03	2.36
	95% Confidence interval [c]	(5.18, 7.04)	(7.24, 10.29)	(5.86, 7.48)	(-1.43, -0.76)	(-3.81, -1.82)	(-1.81, -1.12)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
4	n	131	37	168	131	37	168
	Mean	5.93	8.32	6.46	-1.44	-3.41	-1.87
	SD	5.48	4.60	5.38	2.26	3.70	2.76
	95% Confidence interval [c]	(4.98, 6.88)	(6.79, 9.86)	(5.64, 7.28)	(-1.83, -1.04)	(-4.64, -2.17)	(-2.29, -1.45)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
5	n	130	37	167	130	37	167
	Mean	5.28	7.08	5.68	-1.87	-4.65	-2.49
	SD	5.14	4.29	5.01	2.55	3.88	3.11
	95% Confidence interval [c]	(4.39, 6.17)	(5.65, 8.51)	(4.91, 6.44)	(-2.31, -1.43)	(-5.94, -3.35)	(-2.96, -2.01)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
6	n	123	37	160	123	37	160
	Mean	5.19	6.46	5.48	-1.93	-5.05	-2.66
	SD	5.13	4.24	4.96	2.71	4.01	3.32

Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
		All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
	95% Confidence interval [c]	(4.27, 6.10)	(5.05, 7.87)	(4.71, 6.26)	(-2.42, -1.45)	(-6.39, -3.72)	(-3.17, -2.14)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
10	n	118	36	154	118	36	154
	Mean	5.01	6.06	5.25	-2.14	-5.56	-2.94
	SD	5.05	4.02	4.84	2.83	4.42	3.56
	95% Confidence interval [c]	(4.09, 5.93)	(4.70, 7.42)	(4.48, 6.02)	(-2.66, -1.63)	(-7.05, -4.06)	(-3.51, -2.37)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
22	n	103	33	136	103	33	136
	Mean	4.66	4.97	4.74	-2.50	-6.79	-3.54
	SD	4.65	4.15	4.52	3.52	5.82	4.56
	95% Confidence interval [c]	(3.75, 5.57)	(3.50, 6.44)	(3.97, 5.50)	(-3.19, -1.82)	(-8.85, -4.72)	(-4.32, -2.77)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
34	n	97	32	129	97	32	129
	Mean	4.20	4.75	4.33	-2.76	-6.88	-3.78
	SD	4.78	4.10	4.61	3.84	5.85	4.74
	95% Confidence interval [c]	(3.23, 5.16)	(3.27, 6.23)	(3.53, 5.14)	(-3.54, -1.99)	(-8.98, -4.77)	(-4.61, -2.96)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
50	n	94	29	123	94	29	123
	Mean	3.89	4.17	3.96	-3.03	-7.59	-4.11
	SD	4.55	3.78	4.37	3.95	5.84	4.85
	95% Confidence interval [c]	(2.96, 4.82)	(2.73, 5.61)	(3.18, 4.74)	(-3.84, -2.22)	(-9.81, -5.36)	(-4.97, -3.24)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Last observation	n	150	41	191	150	41	191
	Mean	4.77	4.61	4.73	-2.44	-6.51	-3.31
	SD	4.77	4.17	4.64	3.59	5.50	4.39
	95% Confidence interval [c]	(4.00, 5.54)	(3.29, 5.93)	(4.07, 5.40)	(-3.02, -1.86)	(-8.25, -4.78)	(-3.94, -2.69)
	P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
[c] Confidence intervals are based on t-distribution.
[d] Paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-3]

2.7.6.3.2.4.2 CAARS 日本語版の各サブスケールスコア

Week 50 及び最終評価時点のサブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-10 に示す.

患者全体における CAARS サブスケールスコアは，全てのサブスケールスコアが全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に減少 (改善) した (P <0.0001).

表 2.7.6.3-10 CAARS サブスケールスコア及びそのベースラインからの変化量の要約統計量 (FAS)

Subscale	Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
Score A	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	22.47	26.27	23.29	---	---	---
		SD	7.86	7.59	7.94	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(21.20, 23.74)	(23.87, 28.66)	(22.15, 24.42)	---	---	---
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	16.67	15.34	16.36	-5.19	-10.86	-6.53
		SD	8.30	6.68	7.94	7.01	7.93	7.60
		95% Confidence interval [c]	(14.97, 18.37)	(12.80, 17.88)	(14.94, 17.78)	(-6.63, -3.76)	(-13.88, -7.85)	(-7.89, -5.17)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	Last observation	n	145	40	185	145	40	185
		Mean	18.83	17.13	18.46	-3.66	-9.23	-4.86
		SD	8.40	7.89	8.31	6.29	8.37	7.15
		95% Confidence interval [c]	(17.45, 20.21)	(14.60, 19.65)	(17.26, 19.67)	(-4.69, -2.62)	(-11.90, -6.55)	(-5.90, -3.82)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score B	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	13.56	18.68	14.66	---	---	---
		SD	7.88	6.66	7.91	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(12.29, 14.83)	(16.58, 20.79)	(13.53, 15.79)	---	---	---
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	9.96	10.38	10.06	-3.83	-7.79	-4.76
		SD	6.64	3.79	6.08	5.85	6.42	6.20
		95% Confidence interval [c]	(8.60, 11.32)	(8.94, 11.82)	(8.97, 11.14)	(-5.03, -2.63)	(-10.24, -5.35)	(-5.87, -3.66)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	Last observation	n	145	40	185	145	40	185
		Mean	10.70	11.05	10.77	-3.08	-7.90	-4.12
		SD	6.94	5.27	6.60	5.36	7.35	6.16
		95% Confidence interval [c]	(9.56, 11.84)	(9.36, 12.74)	(9.82, 11.73)	(-3.96, -2.20)	(-10.25, -5.55)	(-5.01, -3.23)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score C	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	13.38	16.17	13.98	---	---	---
		SD	8.20	5.31	7.74	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(12.06, 14.70)	(14.50, 17.85)	(12.87, 15.08)	---	---	---
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	9.52	10.17	9.67	-3.46	-5.52	-3.94
		SD	7.14	5.54	6.78	6.10	4.66	5.85
		95% Confidence interval [c]	(8.06, 10.98)	(8.07, 12.28)	(8.46, 10.89)	(-4.71, -2.21)	(-7.29, -3.74)	(-4.99, -2.90)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	Last observation	n	145	40	185	145	40	185

Subscale	Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
		Mean	10.80	11.78	11.01	-2.62	-4.55	-3.04
		SD	7.77	7.18	7.64	5.40	6.26	5.64
		95% Confidence interval [c]	(9.52, 12.08)	(9.48, 14.07)	(9.90, 12.12)	(-3.51, -1.73)	(-6.55, -2.55)	(-3.86, -2.22)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score D	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	9.96	10.83	10.15	---	---	---
		SD	4.96	4.75	4.91	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(9.16, 10.76)	(9.33, 12.33)	(9.45, 10.85)	---	---	---
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	8.23	7.93	8.16	-1.53	-2.79	-1.83
		SD	4.83	4.13	4.66	4.24	3.04	4.01
		95% Confidence interval [c]	(7.24, 9.22)	(6.36, 9.50)	(7.33, 8.99)	(-2.40, -0.66)	(-3.95, -1.64)	(-2.55, -1.11)
		P-Value [d]	---	---	---	0.0007	<.0001	<.0001
	Last observation	n	145	40	185	145	40	185
		Mean	8.83	8.70	8.81	-1.21	-1.95	-1.37
		SD	4.82	4.74	4.79	3.80	3.96	3.83
		95% Confidence interval [c]	(8.04, 9.63)	(7.18, 10.22)	(8.11, 9.50)	(-1.84, -0.59)	(-3.22, -0.68)	(-1.93, -0.82)
		P-Value [d]	---	---	---	0.0002	0.0035	<.0001
Score E	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	16.63	20.39	17.44	---	---	---
		SD	6.21	6.07	6.35	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(15.63, 17.63)	(18.48, 22.30)	(16.53, 18.35)	---	---	---
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	11.48	10.00	11.13	-4.65	-11.00	-6.15
		SD	6.69	4.45	6.25	5.55	6.67	6.41
		95% Confidence interval [c]	(10.11, 12.85)	(8.31, 11.69)	(10.01, 12.25)	(-5.79, -3.51)	(-13.54, -8.46)	(-7.29, -5.00)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	Last observation	n	145	40	185	145	40	185
		Mean	13.12	11.45	12.76	-3.58	-9.15	-4.78
		SD	6.86	5.81	6.67	5.28	7.25	6.19
		95% Confidence interval [c]	(12.00, 14.25)	(9.59, 13.31)	(11.79, 13.73)	(-4.45, -2.71)	(-11.47, -6.83)	(-5.68, -3.89)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score F	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	7.48	10.93	8.22	---	---	---
		SD	5.89	4.95	5.86	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(6.53, 8.43)	(9.36, 12.49)	(7.38, 9.06)	---	---	---
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	4.65	4.52	4.62	-2.63	-6.31	-3.50
		SD	4.46	2.97	4.14	4.36	4.89	4.74
		95% Confidence interval [c]	(3.74, 5.56)	(3.39, 5.65)	(3.88, 5.36)	(-3.52, -1.74)	(-8.17, -4.45)	(-4.34, -2.65)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

Subscale	Time Point (Week)	Statistics	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients	All Continuing Patients [a]	New Patients [b]	All Patients
	Last observation	n	145	40	185	145	40	185
		Mean	5.40	5.23	5.36	-2.15	-5.93	-2.97
		SD	4.85	3.93	4.65	3.97	5.10	4.50
		95% Confidence interval [c]	(4.60, 6.20)	(3.97, 6.48)	(4.69, 6.04)	(-2.80, -1.50)	(-7.56, -4.29)	(-3.62, -2.31)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score G	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	24.11	31.32	25.66	---	---	---
		SD	10.35	8.47	10.38	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(22.44, 25.78)	(28.64, 33.99)	(24.18, 27.14)	---	---	---
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	16.13	14.52	15.75	-7.28	-17.31	-9.64
		SD	10.05	6.65	9.36	8.36	9.40	9.58
		95% Confidence interval [c]	(14.07, 18.19)	(11.99, 17.05)	(14.08, 17.42)	(-8.99, -5.56)	(-20.89, -13.73)	(-11.35, -7.93)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	Last observation	n	145	40	185	145	40	185
		Mean	18.52	16.68	18.12	-5.73	-15.08	-7.75
		SD	10.55	8.86	10.22	7.92	10.69	9.39
		95% Confidence interval [c]	(16.79, 20.26)	(13.84, 19.51)	(16.64, 19.61)	(-7.03, -4.43)	(-18.49, -11.66)	(-9.11, -6.39)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
Score H	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	17.87	20.54	18.45	---	---	---
		SD	7.05	4.38	6.65	---	---	---
		95% Confidence interval [c]	(16.74, 19.01)	(19.15, 21.92)	(17.50, 19.39)	---	---	---
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	12.85	12.97	12.88	-4.53	-7.28	-5.18
		SD	6.85	4.80	6.41	6.19	4.88	6.01
		95% Confidence interval [c]	(11.45, 14.25)	(11.14, 14.79)	(11.73, 14.02)	(-5.80, -3.26)	(-9.13, -5.42)	(-6.25, -4.11)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001
	Last observation	n	145	40	185	145	40	185
		Mean	14.68	14.28	14.59	-3.30	-6.25	-3.94
		SD	7.16	6.29	6.97	5.71	5.92	5.87
		95% Confidence interval [c]	(13.50, 15.85)	(12.26, 16.29)	(13.58, 15.60)	(-4.24, -2.37)	(-8.14, -4.36)	(-4.79, -3.09)
		P-Value [d]	---	---	---	<.0001	<.0001	<.0001

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.

[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[c] Confidence intervals are based on t-distribution.

[d] Paired t-test.

Score A : Inattention/Memory Problems, Score B : Hyperactivity/Restlessness, Score C : Impulsivity/Emotional Lability,
Score D : Problems with Self-Concept, Score E : DSM-IV Inattentive Symptoms,
Score F : DSM-IV Hyperactive-Impulsive Symptoms, Score G : DSM-IV Total ADHD Symptoms, Score H : ADHD Index.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-4]

2.7.6.3.2.4.3 CGI-I 改善率

評価時点ごとの CGI-I の改善例数 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者数) 及び改善率 (改善例の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.3-11 に示す.

患者全体の Week 50 におけるカテゴリ別の被験者数は,「著明改善」が 30.1% (123 例中 37 例),「中等度改善」が 32.5% (123 例中 40 例),「軽度改善」が 22.0% (123 例中 27 例),「不変」が 14.6% (123 例中 18 例),「やや悪化」が 0%,「悪化」が 0.8% (123 例中 1 例),「重篤に悪化」が 0%であった. また, 最終観測時点におけるカテゴリ別の被験者数は,「著明改善」が 20.4% (191 例中 39 例),「中等度改善」が 27.2% (191 例中 52 例),「軽度改善」が 24.1% (191 例中 46 例),「不変」が 26.7% (191 例中 51 例),「やや悪化」が 1.0% (191 例中 2 例),「悪化」が 0.5% (191 例中 1 例),「重篤に悪化」が 0%であった.

ベースラインがなく, ベースラインとの比較ができないため検定は行わなかったが, 患者全体における CGI-I 改善率は, Week 1 (3.1%) から Week 50 (62.6%) まで増加する傾向が認められた. Week 50 及び最終観測時点の CGI-I 改善率 (95%信頼区間) は, それぞれ 62.6% (53.4, 71.2) 及び 47.6% (40.4, 55.0) であった.

表 2.7.6.3-11 CGI-I の改善例数及び改善率 (FAS)

Time Point (Week)		All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
1	Number and percentage of patients with improvement [c]	6/150 (4.0%)	0/41 (0.0%)	6/191 (3.1%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(1.5, 8.5)	(0.0, 8.6)	(1.2, 6.7)
2	Number and percentage of patients with improvement [c]	10/144 (6.9%)	4/41 (9.8%)	14/185 (7.6%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(3.4, 12.4)	(2.7, 23.1)	(4.2, 12.4)
3	Number and percentage of patients with improvement [c]	18/141 (12.8%)	5/38 (13.2%)	23/179 (12.8%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(7.7, 19.4)	(4.4, 28.1)	(8.3, 18.7)
4	Number and percentage of patients with improvement [c]	24/131 (18.3%)	9/37 (24.3%)	33/168 (19.6%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(12.1, 26.0)	(11.8, 41.2)	(13.9, 26.5)
5	Number and percentage of patients with improvement [c]	35/130 (26.9%)	13/37 (35.1%)	48/167 (28.7%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(19.5, 35.4)	(20.2, 52.5)	(22.0, 36.2)
6	Number and percentage of patients with improvement [c]	40/123 (32.5%)	16/37 (43.2%)	56/160 (35.0%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(24.4, 41.6)	(27.1, 60.5)	(27.6, 42.9)
10	Number and percentage of patients with improvement [c]	46/118 (39.0%)	19/36 (52.8%)	65/154 (42.2%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(30.1, 48.4)	(35.5, 69.6)	(34.3, 50.4)
22	Number and percentage of patients with improvement [c]	52/103 (50.5%)	23/33 (69.7%)	75/136 (55.1%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(40.5, 60.5)	(51.3, 84.4)	(46.4, 63.7)
34	Number and percentage of patients with improvement [c]	55/97 (56.7%)	23/32 (71.9%)	78/129 (60.5%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(46.3, 66.7)	(53.3, 86.3)	(51.5, 69.0)
50	Number and percentage of patients with improvement [c]	54/94 (57.4%)	23/29 (79.3%)	77/123 (62.6%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(46.8, 67.6)	(60.3, 92.0)	(53.4, 71.2)
Last observation	Number and percentage of patients with improvement [c]	64/150 (42.7%)	27/41 (65.9%)	91/191 (47.6%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(34.6, 51.0)	(49.4, 79.9)	(40.4, 55.0)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
[c] Improvement is defined as CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).
[d] The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.
Note The percentage of patients is calculated by the proportion of the number of patients in each category for the total number of each column by time point.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 11.4-5]

2.7.6.3.2.4.4 CGI-S の Normal/borderline mentally ill の割合

評価時点ごとの Normal/borderline mentally ill の例数とその割合 (Normal/borderline mentally ill と判断された被験者の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.3-12 に，ベースライン及び最終観測時点における CGI-S のシフトテーブルを表 2.7.6.3-13 に示す.

患者全体の Week 50 におけるカテゴリ別の被験者数は，「正常」が 4.9% (123 例中 6 例)，「ほとんど異常なし」が 15.4% (123 例中 19 例)，「軽度の疾患」が 53.7% (123 例中 66 例)，「中等度の疾患」が 21.1% (123 例中 26 例)，「やや重度の疾患」が 2.4% (123 例中 3 例)，「重度の疾患」が 2.4% (123 例中 3 例)，「最も重度な疾患」が 0%であった．また，最終観測時点におけるカテゴリ別の被験者数は，「正常」が 3.1% (191 例中 6 例)，「ほとんど異常なし」が 11.5% (191 例中 22 例)，「軽度の疾患」が 45.5% (191 例中 87 例)，「中等度の疾患」が 29.8% (191 例中 57 例)，「やや重度の疾患」が 7.9% (191 例中 15 例)，「重度の疾患」が 2.1% (191 例中 4 例)，「最も重度な疾患」が 0%であった．ベースラインと比較して最終観測時点に CGI-S が悪化した被験者は 1 例 (やや重度の疾患→重度の疾患) のみであった.

患者全体における Normal/borderline mentally ill の割合は Week 2 (1.6%) から Week 50 (20.3%) まで増加する傾向が認められた．Week 50 及び最終観測時点の Normal/borderline mentally ill の割合 (95%信頼区間) は，それぞれ 20.3% (13.6, 28.5) 及び 14.7% (10.0, 20.5) であった.

表 2.7.6.3-12　CGI-S が Normal/borderline mentally ill の例数及び割合 (FAS)

Time Point (Week)		All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Baseline	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	0/150 (0.0%)	0/41 (0.0%)	0/191 (0.0%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(0.0, 2.4)	(0.0, 8.6)	(0.0, 1.9)
1	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	0/150 (0.0%)	0/41 (0.0%)	0/191 (0.0%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(0.0, 2.4)	(0.0, 8.6)	(0.0, 1.9)
2	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	3/144 (2.1%)	0/41 (0.0%)	3/185 (1.6%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(0.4, 6.0)	(0.0, 8.6)	(0.3, 4.7)
3	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	3/141 (2.1%)	1/38 (2.6%)	4/179(2.2%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(0.4, 6.1)	(0.1, 13.8)	(0.6, 5.6)
4	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	2/131 (1.5%)	1/37 (2.7%)	3/168 (1.8%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(0.2, 5.4)	(0.1, 14.2)	(0.4, 5.1)
5	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	7/130 (5.4%)	3/37 (8.1%)	10/167 (6.0%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(2.2, 10.8)	(1.7, 21.9)	(2.9, 10.7)
6	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	7/123 (5.7%)	3/37 (8.1%)	10/160 (6.3%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(2.3, 11.4)	(1.7, 21.9)	(3.0, 11.2)

Time Point (Week)		All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
10	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	10/118 (8.5%)	3/36 (8.3%)	13/154 (8.4%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(4.1, 15.0)	(1.8, 22.5)	(4.6, 14.0)
22	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	11/103 (10.7%)	4/33 (12.1%)	15/136 (11.0%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(5.5, 18.3)	(3.4, 28.2)	(6.3, 17.5)
34	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	18/97 (18.6%)	4/32 (12.5%)	22/129 (17.1%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(11.4, 27.7)	(3.5, 29.0)	(11.0, 24.7)
50	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	19/94 (20.2%)	6/29 (20.7%)	25/123 (20.3%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(12.6, 29.8)	(8.0, 39.7)	(13.6, 28.5)
Last observation	Number and percentage of patients with Normal/borderline mentally ill [c]	21/150 (14.0%)	7/41 (17.1%)	28/191 (14.7%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(8.9, 20.6)	(7.2, 32.1)	(10.0, 20.5)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.

[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[c] Normal/borderline mentally ill is defined as CGI-S score of 1 (normal, not at all ill) or 2 (borderline mentally ill).

[d] The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.

Note The percentage of patients is calculated by the proportion of the number of patients in each category for the total number of each column by time point.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-6]

表 2.7.6.3-13 CGI-S のシフトテーブル (FAS)

Time Point	Group		Baseline						
			Normal, not at all ill	Borderline mentally ill	Mildly ill	Moderately ill	Markedly ill	Severely ill	Among the most extremely ill patients
Last observation	All Continuing Patients [a] N=150	Normal, not at all ill	0	0	4 (10.8)	1 (1.5)	1 (3.0)	0	0
		Borderline mentally ill	0	0	7 (18.9)	4 (5.9)	4 (12.1)	0	0
		Mildly ill	0	0	26 (70.3)	27 (39.7)	10 (30.3)	3 (25.0)	0
		Moderately ill	0	0	0	36 (52.9)	9 (27.3)	4 (33.3)	0
		Markedly ill	0	0	0	0	8 (24.2)	2 (16.7)	0
		Severely ill	0	0	0	0	1 (3.0)	3 (25.0)	0
		Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0	0	0
		Total	0	0	37 (100.0)	68 (100.0)	33 (100.0)	12 (100.0)	0
	New Patients [b] N=41	Normal, not at all ill	0	0	0	0	0	0	0
		Borderline mentally ill	0	0	0	2 (11.1)	3 (17.6)	2 (33.3)	0
		Mildly ill	0	0	0	12 (66.7)	6 (35.3)	3 (50.0)	0
		Moderately ill	0	0	0	4 (22.2)	4 (23.5)	0	0
		Markedly ill	0	0	0	0	4 (23.5)	1 (16.7)	0
		Severely ill	0	0	0	0	0	0	0
		Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0	0	0
		Total	0	0	0	18 (100.0)	17 (100.0)	6 (100.0)	0
	All Patients N=191	Normal, not at all ill	0	0	4 (10.8)	1 (1.2)	1 (2.0)	0	0
		Borderline mentally ill	0	0	7 (18.9)	6 (7.0)	7 (14.0)	2 (11.1)	0
		Mildly ill	0	0	26 (70.3)	39 (45.3)	16 (32.0)	6 (33.3)	0
		Moderately ill	0	0	0	40 (46.5)	13 (26.0)	4 (22.2)	0
		Markedly ill	0	0	0	0	12 (24.0)	3 (16.7)	0
		Severely ill	0	0	0	0	1 (2.0)	3 (16.7)	0

Time Point	Group	Baseline						
		Normal, not at all ill	Borderline mentally ill	Mildly ill	Moderately ill	Markedly ill	Severely ill	Among the most extremely ill patients
	Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	0	37 (100.0)	86 (100.0)	50 (100.0)	18 (100.0)	0

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
Note The number of patients whose CGI-S were observed at both Baseline and Last observation is output on 'N'.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 11.4-7]

2.7.6.3.2.4.5 PGI-I 改善率

評価時点ごとの PGI-I の改善例数 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者数の解析対象集団に占める割合) 及び改善率 (改善例の解析対象集団に占める割合) を表 2.7.6.3-14 に示す.

患者全体の Week 50 におけるカテゴリ別の被験者数は,「とても良くなった」が 8.9% (123 例中 11 例),「良くなった」が 26.8% (123 例中 33 例),「少し良くなった」が 39.8% (123 例中 49 例),「変化なし」が 22.0% (123 例中 27 例),「少し悪くなった」が 1.6% (123 例中 2 例),「悪くなった」が 0.8% (123 例中 1 例),「とても悪くなった」が 0%であった. また, 最終観測時点におけるカテゴリ別の被験者数は,「とても良くなった」が 6.3% (191 例中 12 例),「良くなった」が 20.4% (191 例中 39 例),「少し良くなった」が 40.3% (191 例中 77 例),「変化なし」が 26.7% (191 例中 51 例),「少し悪くなった」が 5.2% (191 例中 10 例),「悪くなった」が 1.0% (191 例中 2 例),「とても悪くなった」が 0%であった.

ベースラインがなく, ベースラインとの比較ができないため検定は行わなかったが, 患者全体における PGI-I 改善率は Week 1 (8.9%) から Week 14 (30.1%) まで増加し, それ以降も改善率は維持される傾向が認められた. Week 50 及び最終観測時点の PGI-I 改善率 (95%信頼区間) は, それぞれ 35.8% (27.3, 44.9) 及び 26.7% (20.6, 33.6) であった.

表 2.7.6.3-14 PGI-I の改善例数及び改善率 (FAS)

Time Point (Week)		All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
1	Percentage of patients with improvement [c]	13/150 (8.7%)	4/41 (9.8%)	17/191 (8.9%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(4.7, 14.4)	(2.7, 23.1)	(5.3, 13.9)
2	Percentage of patients with improvement [c]	16/144 (11.1%)	7/41 (17.1%)	23/185 (12.4%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(6.5, 17.4)	(7.2, 32.1)	(8.0, 18.1)
3	Percentage of patients with improvement [c]	22/141 (15.6%)	3/38 (7.9%)	25/179 (14.0%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(10.0, 22.7)	(1.7, 21.4)	(9.2, 19.9)
4	Percentage of patients with improvement [c]	27/131 (20.6%)	4/37 (10.8%)	31/168 (18.5%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(14.0, 28.6)	(3.0, 25.4)	(12.9, 25.2)
5	Percentage of patients with improvement [c]	29/130 (22.3%)	4/37 (10.8%)	33/167 (19.8%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(15.5, 30.4)	(3.0, 25.4)	(14.0, 26.6)
6	Percentage of patients with improvement [c]	27/123 (22.0%)	6/37 (16.2%)	33/160 (20.6%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(15.0, 30.3)	(6.2, 32.0)	(14.6, 27.7)

Time Point (Week)		All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
10	Percentage of patients with improvement [c]	35/118 (29.7%)	7/36 (19.4%)	42/154 (27.3%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(21.6, 38.8)	(8.2, 36.0)	(20.4, 35.0)
22	Percentage of patients with improvement [c]	29/103 (28.2%)	10/33 (30.3%)	39/136 (28.7%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(19.7, 37.9)	(15.6, 48.7)	(21.3, 37.1)
34	Percentage of patients with improvement [c]	32/97 (33.0%)	11/32 (34.4%)	43/129 (33.3%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(23.8, 43.3)	(18.6, 53.2)	(25.3, 42.2)
50	Percentage of patients with improvement [c]	33/94 (35.1%)	11/29 (37.9%)	44/123 (35.8%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(25.5, 45.6)	(20.7, 57.7)	(27.3, 44.9)
Last observation	Percentage of patients with improvement [c]	38/150 (25.3%)	13/41 (31.7%)	51/191 (26.7%)
	95% Confidence interval (%) [d]	(18.6, 33.1)	(18.1, 48.1)	(20.6, 33.6)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
[c] Improvement is defined as PGI-I score of 1 (very much better) or 2 (much better).
[d] The Clopper-Pearson method is used to calculate the confidence intervals.
Note　The percentage of patients is calculated by the proportion of the number of patients in each category for the total number of each column by time point.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 11.4-8]

2.7.6.3.2.4.6 AAQoL

患者全体における AAQoL 合計スコアは，全評価時点及び最終観測時点でベースラインと比較して有意に増加 (改善) した (P≤0.0025)．Week 50 及び最終観測時点の AAQoL 合計スコア (95%信頼区間) は，それぞれ 56.36 (53.27, 59.45) 及び 52.82 (50.17, 55.47)，ベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は，それぞれ 6.22 (3.72, 8.72) 及び 4.59 (2.70, 6.48) であった．各サブスケールスコアについて，生活上の生産性サブスケール (Life productivity) 及び対人関係サブスケール (Relationships) は，全評価時点でベースラインと比較して有意に増加した (P≤0.0053)．心の健康サブスケール (Psychological health) は，Week 22，Week 50，及び最終観測時点においてベースラインと比較して有意に増加した (P≤0.0260)．生活面の見通しサブスケール (Life outlook) に，有意な増加は認められなかった．

2.7.6.3.2.4.7 EQ-5D-5L

EQ-5D-5L 効用値及び EQ VAS スコアのベースラインからの変化量について，いずれの評価時点及び最終観測時点においても負の値，又は正の値であっても有意な改善は認められなかった．

Week 50 の EQ-5D-5L 効用値 (95%信頼区間) 及びそのベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は，それぞれ 0.87 (0.85, 0.89) 及び 0.02 (−0.01, 0.04)，EQ VAS スコア (95%信頼区間) 及びそのベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は，それぞれ 70.93 (67.90, 73.95) 及び−1.67 (−4.53, 1.18) であった．また，最終観測時点の EQ-5D-5L 効用値 (95%信頼区間) 及びそのベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は，それぞれ 0.83 (0.81, 0.86) 及び−0.01 (−0.03, 0.01)，EQ VAS スコア (95%信頼区間) 及びそのベースラインからの変化量 (95%信頼区間) は，それぞれ 67.53 (64.83, 70.23) 及び−3.75 (−6.34, −1.15) であった．

2.7.6.3.2.4.8 WPAI:GH

患者全体における WPAI:GH スコアについて，いずれの評価時点及び最終観測時点，評価項目においても有意な減少 (改善) は認められなかった．しかしながら，Worker の Work time missed due to health (Week 10, 22, 34, 50)，Impairment while working due to health (Week 22)，Overall work impairment due to health (Week 22)，Activity impairment due to health (Week 22, 34)，及び Non-worker の Activity impairment due to health (Week 50，最終観測時点) のベースラインからの変化量は負の値 (低い値ほど症状が軽いことを示す) であった．

2.7.6.3.2.4.9 BRIEF-A

患者全体での Raw スコア及び T スコアについて，全評価時点及び最終観測時点で全てのサブスケール及び合計スコアが有意に減少 (改善) した (Raw スコア : P≦0.0042, T スコア : P ≦ 0.0041).

2.7.6.3.2.5 安全性

2.7.6.3.2.5.1 投与期間の内訳

治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.6.3-15 に示す.

安全性解析対象集団全体の投与期間の平均値 (範囲) は，254.9 日 (5～357 日) であった．治療期に最も長期間投与された用量をベースラインの体重で除した体重換算用量別の被験者数は，0.04 mg/kg 以下が 10 例 (5.2%)，0.04 mg/kg 超 0.08 mg/kg 以下が 114 例 (59.7%)，0.08 mg/kg 超 0.12 mg/kg 以下が 64 例 (33.5%)，0.12 mg/kg 超が 3 例 (1.6%) であった．

表 2.7.6.3-15 治験薬の投与期間及び投与量 (安全性解析対象集団)

		All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
Duration of study drug for treatment period (days)	n	150	41	191
	Mean	247.6	281.7	254.9
	SD	140.1	120.3	136.5
	Min	5	10	5
	Median	346.5	349.0	348.0
	Max	357	356	357
Maximum term actual dose [c] for treatment period	2 mg	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
	3 mg	8 (5.3)	0	8 (4.2)
	4 mg	57 (38.0)	10 (24.4)	67 (35.1)
	5 mg	24 (16.0)	9 (22.0)	33 (17.3)
	6 mg	53 (35.3)	20 (48.8)	73 (38.2)
Maximum term weight-adjusted dose [d] for treatment period (mg/kg)	>0.00 to <=0.04	10 (6.7)	0	10 (5.2)
	>0.04 to <=0.08	90 (60.0)	24 (58.5)	114 (59.7)
	>0.08 to <=0.12	47 (31.3)	17 (41.5)	64 (33.5)
	>0.12	3 (2.0)	0	3 (1.6)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
[c] Maximum term actual dose is decided based on the most frequently taken dose in the treatment period. If there are a number of maximum term doses, the highest dose is selected.
[d] Maximum term weight-adjusted dose is the value obtained by dividing the maximum term actual dose by body weight at

baseline.
If the date of final dose is missing for some patient, the data cut date is used as the date of final dose.
[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.1-2]

2.7.6.3.2.5.2 有害事象の要約

TEAE 及び治験薬との因果関係があると判定された TEAE (副作用) の発現状況の要約を表 2.7.6.3-16 に示す.

治験期間中の死亡例はなかった. 重篤な TEAE は, 急性骨髄性白血病, 上室性頻脈が各 1 例 (1 件) にみられた.

TEAE は 191 例中 180 例 (94.2%) に 830 件発現した.

重要な TEAE (高度な TEAE 又は治験薬投与中止の原因となった TEAE のうち, 重篤でないもの) は, 191 例中 38 例 (19.9%) に 52 件発現した. 特に注目すべき TEAE (低血圧, 徐脈及び失神, 鎮静及び傾眠, QT 延長に関連する TEAE) は, 191 例中 118 例 (61.8%) に 186 件発現した. 治験薬投与中止の原因となった TEAE は, 191 例中 38 例 (19.9%) に 52 件発現した.

治験薬との因果関係があると治験責任医師により判定された TEAE (副作用) は, 191 例中 160 例 (83.8%) に 434 件発現した.

表 2.7.6.3-16 TEAE 及び副作用の発現状況の要約

	Continuing Patients [a]				
	Placebo N=88	S-877503 N=62	All Continuing Patients N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)					
- Number of patients	82	58	140	40	180
- (Number of events)	(393)	(270)	(663)	(167)	(830)
- Percentage of patients (%)	93.2	93.5	93.3	97.6	94.2
- 95% Confidence interval (%)	(85.7, 97.5)	(84.3, 98.2)	(88.1, 96.8)	(87.1, 99.9)	(89.9, 97.1)
Deaths					
- Number of patients	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 4.1)	(0.0, 5.8)	(0.0, 2.4)	(0.0, 8.6)	(0.0, 1.9)
Serious TEAEs					
- Number of patients	0	1	1	1	2
- (Number of events)	(0)	(1)	(1)	(1)	(2)
- Percentage of patients (%)	0.0	1.6	0.7	2.4	1.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.0, 4.1)	(0.0, 8.7)	(0.0, 3.7)	(0.1, 12.9)	(0.1, 3.7)
Significant TEAEs					
- Number of patients	23	6	29	9	38
- (Number of events)	(35)	(8)	(43)	(9)	(52)
- Percentage of patients (%)	26.1	9.7	19.3	22.0	19.9
- 95% Confidence interval (%)	(17.3, 36.6)	(3.6, 19.9)	(13.3, 26.6)	(10.6, 37.6)	(14.5, 26.3)
TEAEs of special interest					
- Number of patients	53	37	90	28	118

	Continuing Patients [a]				
	Placebo N=88	S-877503 N=62	All Continuing Patients N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
- (Number of events)	(86)	(59)	(145)	(41)	(186)
- Percentage of patients (%)	60.2	59.7	60.0	68.3	61.8
- 95% Confidence interval (%)	(49.2, 70.5)	(46.4, 71.9)	(51.7, 67.9)	(51.9, 81.9)	(54.5, 68.7)
TEAEs leading to withdrawal from the study					
- Number of patients	22	6	28	10	38
- (Number of events)	(34)	(8)	(42)	(10)	(52)
- Percentage of patients (%)	25.0	9.7	18.7	24.4	19.9
- 95% Confidence interval (%)	(16.4, 35.4)	(3.6, 19.9)	(12.8, 25.8)	(12.4, 40.3)	(14.5, 26.3)
Treatment-related adverse events					
- Number of patients	74	49	123	37	160
- (Number of events)	(219)	(118)	(337)	(97)	(434)
- Percentage of patients (%)	84.1	79.0	82.0	90.2	83.8
- 95% Confidence interval (%)	(74.8, 91.0)	(66.8, 88.3)	(74.9, 87.8)	(76.9, 97.3)	(77.8, 88.7)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 12.2-1]

2.7.6.3.2.5.3 有害事象・副作用の一覧

TEAE の種類別発現頻度を表 2.7.6.3-17 に，副作用の種類別発現頻度を表 2.7.6.3-18 に示す．

安全性解析対象集団全体で発現率 10%以上であった TEAE (発現率) は，傾眠 (41.9%)，口渇 (30.9%)，鼻咽頭炎 (27.7%)，血圧低下 (19.9%)，体位性めまい (18.8%)，徐脈 (17.3%)，倦怠感 (15.7%)，便秘 (11.0%)，浮動性めまい (10.5%) であった．このうち鼻咽頭炎は 1 例を除き治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されたが，その他の事象はほとんどの症例 (傾眠：80 例中 77 例，口渇：59 例中 58 例，血圧低下：38 例全例，体位性めまい：36 例中 34 例，徐脈：33 例全例，倦怠感：30 例中 29 例，便秘：21 例中 18 例，浮動性めまい 20 例中 17 例) で治験薬との因果関係がある (副作用) と判定された．

表 2.7.6.3-17　TEAE の種類別発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Patients with any TEAEs	140 (93.3)	40 (97.6)	180 (94.2)
感染症および寄生虫症	62 (41.3)	16 (39.0)	78 (40.8)
- 鼻咽頭炎	39 (26.0)	14 (34.1)	53 (27.7)
- インフルエンザ	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
- 胃腸炎	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
- 咽頭炎	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 副鼻腔炎	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 結膜炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- ウイルス性胃腸炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 外耳炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 中耳炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 口腔ヘルペス	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 口角口唇炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
- 気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蜂巣炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蓄膿	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 毛包炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 歯肉炎	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 膿痂疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 耳下腺炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 足部白癬	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 扁桃炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 尿路感染	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 細菌性胃腸炎	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- ウイルス性腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 急性骨髄性白血病	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 鉄欠乏性貧血	2 (1.3)	0	2 (1.0)
免疫系障害	5 (3.3)	1 (2.4)	6 (3.1)
- 季節性アレルギー	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 動物アレルギー	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- アトピー	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 家塵アレルギー	1 (0.7)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	6 (4.0)	0	6 (3.1)
- 食欲減退	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 高尿酸血症	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 脱水	1 (0.7)	0	1 (0.5)
精神障害	20 (13.3)	5 (12.2)	25 (13.1)
- 不眠症	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
- 初期不眠症	5 (3.3)	0	5 (2.6)
- 睡眠障害	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 中期不眠症	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 不安	0	2 (4.9)	2 (1.0)
- 依存	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 抑うつ気分	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 遺尿	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 故意の自傷行為	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 易刺激性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ストレス	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 緊張	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 精神障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
神経系障害	88 (58.7)	28 (68.3)	116 (60.7)
- 傾眠	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 体位性めまい	26 (17.3)	10 (24.4)	36 (18.8)
- 浮動性めまい	18 (12.0)	2 (4.9)	20 (10.5)
- 頭痛	12 (8.0)	2 (4.9)	14 (7.3)
- 感覚鈍麻	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 肋間神経痛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 味覚異常	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 構音障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 意識消失	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 片頭痛	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 末梢性ニューロパチー	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 振戦	0	1 (2.4)	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
- 肘部管症候群	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 下肢静止不能症候群	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 起立不耐性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
眼障害	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
- 眼精疲労	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼出血	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼瞼浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 羞明	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 網膜剥離	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 硝子体浮遊物	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 正常眼圧緑内障	1 (0.7)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	7 (4.7)	0	7 (3.7)
- 耳鳴	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 回転性めまい	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 難聴	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 頭位性回転性めまい	1 (0.7)	0	1 (0.5)
心臓障害	32 (21.3)	8 (19.5)	40 (20.9)
- 徐脈	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 動悸	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 洞性徐脈	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 洞性不整脈	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 上室性頻脈	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 頻脈	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血管障害	12 (8.0)	0	12 (6.3)
- 起立性低血圧	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 出血	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ほてり	1 (0.7)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (8.0)	5 (12.2)	17 (8.9)
- アレルギー性鼻炎	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 上気道の炎症	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 口腔咽頭痛	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 咳嗽	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 鼻出血	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 喘息	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 過換気	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 鼻閉	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 咽喉刺激感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
胃腸障害	51 (34.0)	14 (34.1)	65 (34.0)
- 便秘	15 (10.0)	6 (14.6)	21 (11.0)
- 悪心	13 (8.7)	2 (4.9)	15 (7.9)
- 下痢	7 (4.7)	2 (4.9)	9 (4.7)
- 口内乾燥	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
- 腹痛	5 (3.3)	0	5 (2.6)
- 腹部不快感	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 齲歯	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 口内炎	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 嘔吐	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 上腹部痛	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 裂肛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 消化不良	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胃炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)

System Organ Class - Preferred Term	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
- 過敏性腸症候群	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 食中毒	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 胃潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 痔核	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 口唇乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 直腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 埋伏歯	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 心窩部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 軟便	0	1 (2.4)	1 (0.5)
肝胆道系障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 脂肪肝	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 門脈血栓症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
- 湿疹	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- ざ瘡	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 皮膚乾燥	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 皮脂欠乏性湿疹	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 発疹	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 接触性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 汗疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 全身性皮疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 皮膚亀裂	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 蕁麻疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 手皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 温熱蕁麻疹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	15 (10.0)	3 (7.3)	18 (9.4)
- 背部痛	8 (5.3)	2 (4.9)	10 (5.2)
- 関節痛	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 筋痙縮	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 変形性関節症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 弾発指	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 椎間板突出	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 筋骨格硬直	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 四肢不快感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 脊椎すべり症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 不規則月経	1 (0.7)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (42.0)	17 (41.5)	80 (41.9)
- 口渇	47 (31.3)	12 (29.3)	59 (30.9)
- 倦怠感	23 (15.3)	7 (17.1)	30 (15.7)
- 発熱	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 無力症	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 疲労	2 (1.3)	1 (2.4)	3 (1.6)
- 薬剤離脱症候群	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 末梢性浮腫	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胸痛	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 悪寒	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- リバウンド効果	1 (0.7)	0	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
- 末梢腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.5)
臨床検査	39 (26.0)	19 (46.3)	58 (30.4)
- 血圧低下	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 血中ビリルビン増加	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
- 肝機能検査値上昇	2 (1.3)	2 (4.9)	4 (2.1)
- 血圧上昇	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 体重増加	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 心電図 QT 延長	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 心拍数減少	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 心電図異常	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 子宮頚部スミア異常	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 白血球数減少	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 白血球数増加	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 好中球百分率減少	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- ヘリコバクター検査陽性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	14 (9.3)	3 (7.3)	17 (8.9)
- 挫傷	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 創傷	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 靭帯捻挫	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 熱傷	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 処置による疼痛	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- アルコール中毒	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 節足動物咬傷	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 裂傷	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 肋骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 引っかき傷	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 擦過傷	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 処置後合併症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 歯牙破折	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 回避された薬剤誤投与	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 閉鎖性眼球損傷	0	1 (2.4)	1 (0.5)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.

[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.2-2]

表 2.7.6.3-18 副作用の種類別発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	All Continuing Patients N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Patients with any treatment-related AEs	123 (82.0)	37 (90.2)	160 (83.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 鼻咽頭炎	1 (0.7)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 食欲減退	1 (0.7)	0	1 (0.5)
精神障害	10 (6.7)	1 (2.4)	11 (5.8)
- 不眠症	3 (2.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
- 睡眠障害	4 (2.7)	0	4 (2.1)
- 中期不眠症	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 初期不眠症	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 易刺激性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
神経系障害	82 (54.7)	27 (65.9)	109 (57.1)
- 傾眠	58 (38.7)	19 (46.3)	77 (40.3)
- 体位性めまい	24 (16.0)	10 (24.4)	34 (17.8)
- 浮動性めまい	15 (10.0)	2 (4.9)	17 (8.9)
- 頭痛	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 感覚鈍麻	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 味覚異常	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 振戦	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 起立不耐性	1 (0.7)	0	1 (0.5)
眼障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 眼乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 回転性めまい	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 耳鳴	1 (0.7)	0	1 (0.5)
心臓障害	31 (20.7)	8 (19.5)	39 (20.4)
- 徐脈	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 動悸	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 洞性徐脈	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 洞性不整脈	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 上室性頻脈	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 頻脈	1 (0.7)	0	1 (0.5)
血管障害	11 (7.3)	0	11 (5.8)
- 起立性低血圧	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- ほてり	1 (0.7)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 鼻出血	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 鼻閉	1 (0.7)	0	1 (0.5)
胃腸障害	27 (18.0)	9 (22.0)	36 (18.8)
- 便秘	12 (8.0)	6 (14.6)	18 (9.4)
- 悪心	8 (5.3)	1 (2.4)	9 (4.7)
- 口内乾燥	4 (2.7)	2 (4.9)	6 (3.1)
- 腹部不快感	1 (0.7)	2 (4.9)	3 (1.6)
- 下痢	3 (2.0)	0	3 (1.6)
- 腹痛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 消化不良	1 (0.7)	0	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	All Continuing Patients N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
- 軟便	0	1 (2.4)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 四肢不快感	1 (0.7)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 不規則月経	1 (0.7)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (38.7)	16 (39.0)	74 (38.7)
- 口渇	46 (30.7)	12 (29.3)	58 (30.4)
- 倦怠感	23 (15.3)	6 (14.6)	29 (15.2)
- 無力症	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 薬剤離脱症候群	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 末梢性浮腫	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 胸痛	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 疲労	0	1 (2.4)	1 (0.5)
臨床検査	31 (20.7)	14 (34.1)	45 (23.6)
- 血圧低下	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 血圧上昇	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 心拍数減少	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 血中ビリルビン増加	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 心電図異常	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 心電図 QT 延長	0	1 (2.4)	1 (0.5)
- 体重増加	0	1 (2.4)	1 (0.5)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.2-3]

2.7.6.3.2.5.4 発現時期別の有害事象発現頻度

発現時期別 TEAE 発現率は，1 週未満が 23.6% (191 例中 45 例)，1 週以上 2 週未満が 28.4% (190 例中 54 例)，2 週以上 3 週未満が 34.8% (184 例中 64 例)，3 週以上 4 週未満が 24.4% (180 例中 44 例)，4 週以上 5 週未満が 22.9% (170 例中 39 例)，5 週以上 11 週未満が 41.7% (168 例中 70 例)，11 週以上 19 週未満が 33.6% (149 例中 50 例)，19 週以上 27 週未満が 33.1% (139 例中 46 例)，27 週以上 35 週未満が 30.3% (132 例中 40 例)，35 週以上 43 週未満が 24.0% (129 例中 31 例)，43 週以降が 26.4% (125 例中 33 例) であった.

発現率が最も高かった傾眠の発現時期別の発現率は，1 週未満が 9.4% (191 例中 18 例)，1 週以上 2 週未満が 5.8% (190 例中 11 例)，2 週以上 3 週未満が 9.8% (184 例中 18 例)，3 週以上 4 週未満が 5.0% (180 例中 9 例)，4 週以上 5 週未満が 4.7% (170 例中 8 例)，5 週以上 11 週未満が 3.0% (168 例中 5 例)，11 週以上 19 週未満が 2.7% (149 例中 4 例)，19 週以上 27 週未満が 2.2% (139 例中 3 例)，27 週以上 35 週未満が 0.8% (132 例中 1 例)，35 週以上 43 週未満が 0.8% (129 例 1 例，43 週以降が 0%であり，3 週未満に多く発現しその後減少する傾向がみられた.

発現率が次に高かった口渇の発現時期別の発現率は，1 週未満が 9.4% (191 例中 18 例)，1 週以上 2 週未満が 3.2% (190 例中 6 例)，2 週以上 3 週未満が 8.2% (184 例中 15 例)，3 週以上 4 週未満が 3.3% (180 例中 6 例)，4 週以上 5 週未満が 4.1% (170 例中 7 例)，5 週以上 11 週未満が

1.8% (168 例中 3 例)，11 週以上 19 週未満が 1.3% (149 例中 2 例)，19 週以上 27 週未満が 0.7% (139 例中 1 例)，27 週以上 35 週未満が 0.8% (132 例中 1 例)，35 週以上 43 週未満が 1.6% (129 例中 2 例)，43 週以降が 0%であり，3 週未満に多く発現しその後減少する傾向がみられた．

2.7.6.3.2.5.5 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中の死亡例はなかった．

重篤な TEAE は継続患者 1 例に 1 件 (急性骨髄性白血病)，新規患者 1 例に 1 件 (上室性頻脈) 発現した．急性骨髄性白血病の 1 例 (表 2.7.6.3-19) は投与開始後 380 日目 (漸減期終了後 81 日目) に発現し，治験薬との因果関係はないと治験責任医師により判定された．転帰は未回復であったが，治験薬との因果関係は否定されており治験としての追跡は不要であると判断されて漸減期終了後 155 日目に追跡調査を終了した．上室性頻脈の 1 例 (表 2.7.6.3-20) は，投与開始後 255 日目に発現し，治験薬投与中止及びその他の処置により回復した．治験責任医師は「治験薬との因果関係は否定できないと考える」とコメントした．

表 2.7.6.3-19 重篤な有害事象の詳細 (急性骨髄性白血病)

被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a]/ 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]/ 発現時期	重症度/ 重篤度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置[d]/ 治験薬以外の処置 [e]/ 転帰
[redacted]	Male/24 Asian [redacted] 285	傾眠 (Sleepiness)	-83 --- 377 ---	Mild Not serious Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		口渇 (Thirst)	-83 --- 271 ---	Mild Not serious Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		血圧低下 (Blood pressure decreased)	41 4 mg 203 Treatment	Mild Not serious Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		咽頭炎 (Pharyngitis)	153 4 mg 15 Treatment	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		体位性めまい (Dizziness on standing up)	154 4 mg 141 Treatment	Mild Not serious Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		白血球数減少 (White blood cell decreased)	244 4 mg --- Treatment	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn No Not recovered/not resolved
		好中球百分率減少 (Neutrophil percentage decreased)	286 3mg --- Treatment	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn No Not recovered/not resolved

		急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia(M2))	380 --- --- Follow-up	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
[病歴 既往歴：発熱					
[併用薬・併用療法] コンサータ					

[経過]

継続長期投与試験開始 83 日前	先行試験の治験薬投与開始
継続長期投与試験開始前日	先行試験の治験薬投与終了
投与 1 日目	継続長期投与試験用治験薬 (2mg) 投与開始
投与 6 日目	継続長期投与試験用治験薬増量 (2mg→3mg)
投与 13 日目	継続長期投与試験用治験薬増量 (3mg→4mg)
投与 37 日目	継続長期投与試験用治験薬増量 (4mg→5mg)
投与 41 日目	有害事象「Sleepiness」,「Blood pressure decreased」のため継続長期投与試験用治験薬減量 (4mg)
投与 247 日目	投与 244 日目の臨床検査結果より，有害事象「White blood cell decreased」発現と判断.
投与 286 日目	有害事象「White blood cell decreased」の精査を優先させるため，治験を中止したいとの被験者申し出により，治験中止を判断. (その後再考の結果，中止理由は有害事象「White blood cell decreased」であったと判定を変更) 継続長期投与試験用治験薬漸減期投与開始 (3mg).
投与 289 日目	投与 286 日目の臨床検査結果より，有害事象「Neutrophil percentage decreased」発現と判断.
投与 293 日目	継続長期投与試験用治験薬漸減 (2mg)
投与 299 日目	継続長期投与試験用治験薬漸減投与終了
漸減期終了後 15 日目	白血球数低下のため血液内科受診. 末梢血芽球の出現や血小板減少は認められず，薬剤性白血病を疑い経過観察となる.
漸減期終了後 81 日目 (発現日)	白血球数改善ないため，骨髄検査施行.
漸減期終了後 86 日目	骨髄検査の結果,「急性骨髄性白血病 (M2)」と診断.
漸減期終了後 92 日目	寛解導入療法として Ara-C+IDR 療法を開始.
漸減期終了後 106 日目	有害事象「Acute myeloid leukemia (M2)」のため他院に入院していることを確認. Visit20 終了以降に判明した事象であるが，追跡調査中であった有害事象「White blood cell decreased」及び有害事象「Neutrophil percentage decreased」に関連した事象であることから，SAE として報告.
漸減期終了後 138 日目	骨髄移植実施のため他院へ転院となったと被験者より連絡.
漸減期終了後 155 日目	SAE「急性骨髄性白血病 (M2)」について，治験薬との因果関係は否定できること，また被験者の状態から長期的な入院加療を要すると推測され，回復の目途は立たないものの入院先で専門的な治療を継続されていることから，これ以上治験としての追跡は不要であると判断され，追跡調査を終了となったことを確認.
漸減期終了後 169 日目	有害事象「White blood cell decreased」及び有害事象「Neutrophil percentage decreased」について，治験薬との因果関係は否定されており，SAE での入院先にて専門的治療を継続されフォローできることから，治験としてはこれ以上の追跡は不要と判断され，未回復にて追跡調査を終了となったことを確認.

[担当医師コメント]
有害事象「White blood cell decreased」が発現したため，速やかに治験薬を中止したが，中止後も改善が認められなかった.
本剤の薬理作用からも，急性骨髄性白血病を発現するとは考えにくく，偶発的なものと考え，治験薬との因果関係を「否定できる」と判断した.

[治験依頼者の見解]
本剤の合理的因果は認められず，偶発的に併発した事象と考える.

This listing includes all TEAEs in patients with serious adverse events.
[a] Day = (Date of assessment) - (Date of planned initial dose of S-877503 in A3133 study) +1. For time point of screening, Day = (Date of assessment) - (Date of planned initial dose of S-877503 in A3133 study).

[b] '---' means that the TEAE have continued since the preceding study (A3132) or occurred during Follow-up phase.
[c] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset). '---' shows that the outcome is one of the following: Not recovered/not resolved, Recovering/resolving, Unknown or Not determined.
[d] Action Taken = Action taken with study drug.
[e] Other Action Taken = Action taken with other than study drug.
Phase at Onset is displayed '---' when the TEAE was preceded from A3132 study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.3-12]

表 2.7.6.3-20 重篤な有害事象の詳細 (上室性頻脈)

被験者 ID	性別/年齢 (歳)/ 人種/ 体重 (kg)/ 曝露期間 (日)	有害事象名 (報告事象名)	発現までの日数 [a]/ 発現時用量 [b]/ 持続日数 [c]/ 発現時期	重症度/ 重篤度/ 治験薬との 因果関係	治験薬の処置[d]/ 治験薬以外の処置 [e]/ 転帰
[redacted]*	男/30/ Asian/ [redacted]/ 254	口渇 (口渇)	9 3 mg 252 Treatment	Mild Not serious Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		鼻咽頭炎 (感冒)	64 6 mg 5 Treatment	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (GPT 上昇)	73 6 mg 54 Treatment	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		血中ビリルビン増加 (ビリルビン上昇)	73 6 mg 54 Treatment	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		歯肉炎 (歯肉炎)	115 6 mg 43 Treatment	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		上室性頻脈 (上室性頻拍)	255 6mg 0 Treatment	Moderate Serious Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
[病歴] 既往歴：男性生殖器手術 合併症：不整脈，花粉症					
[併用薬・併用療法] 併用薬：安中散，フロモックス 併用療法：デイケア					

[経過]	
20[redacted] (投与 1 日目)	治療期治験薬投与開始(2mg)
投与 8 日目	治験薬増量(3mg)
投与 15 日目	治験薬増量(4mg)
投与 22 日目	治験薬増量(5mg)
投与 29 日目	治験薬増量(6mg)
投与開始後 255 日	頻脈による動悸を自覚．被験者自身で息こらえを実施するも，改善が認められず，過去に処方されていたベラパミルを服用したが，動悸発作が治まらなかったため，他院の救急救命センターを受診． 来院時，独歩で入室したが動悸発作(HR170）は継続，心電図でも PSVT 様波形を確認． 救急救命センターにてバルサルバ手技を 2 度試みたが，動悸発作改善しなかったため，アデホス 10mg 急速静注． 投与後すぐに頻脈改善し，心電図上も同調律となり，回復と判断．しばらく経過観察を行い，再発が認められなかったため入院はせず，帰宅． 治験責任医師は上室性頻拍のため処置したことを救急救命センター担当医より TEL にて確認し，治験中止を判断．治験薬の投与中止を救急救命センター担当医経由で被験者へ指示． 治験責任医師は,「上室性頻拍」が救急救命センターにて緊急を要する処置が必要であったことや心拍数が 170bpm を示していたことから，医学的に重大な状態であるため SAE に該当すると判断し，SAE「上室性頻拍」として報告．
投与開始後 258 日	被験者当院受診し，治験中止時検査実施． 被験者の安全性を考慮し，治験責任医師の判断により漸減期投与は未実施．
[担当医師コメント]	
救急を受診する程度の症状であったことから，重篤な有害事象と判断する． 治験薬の循環器系に与える影響を考慮すると，本事象については治験薬との因果関係は否定できないと考える．	
[治験依頼者の見解]	
本剤の合理的因果は認められず，偶発的に併発した事象と考える．	

This listing includes all TEAEs in patients with serious adverse events.
[a] Day = (Date of assessment) - (Date of planned initial dose of S-877503 in A3133 study) +1. For time point of screening, Day = (Date of assessment) - (Date of planned initial dose of S-877503 in A3133 study).
[b] '---' means that the TEAE have continued since the preceding study (A3132) or occurred during Follow-up phase.
[c] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset). '---' shows that the outcome is one of the following: Not recovered/not resolved, Recovering/resolving, Unknown or Not determined.
[d] Action Taken = Action taken with study drug.
[e] Other Action Taken = Action taken with other than study drug.
Phase at Onset is displayed '---' when the TEAE was preceded from A3132 study.
Note '*' of the right side of Patient ID means that he/she is a newly-enrolled patient.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.3-11]

2.7.6.3.2.5.6 重要な有害事象

重要な TEAE (高度な TEAE 又は治験薬投与中止の原因となった TEAE のうち，重篤でないもの) の一覧を表 2.7.6.3-21 に示す．

重要な TEAE の内訳は，傾眠が 9 件，血圧低下が 8 件，倦怠感が 6 件，徐脈が 4 件，体位性めまい及び浮動性めまいが各 3 件，口渇及び中期不眠症が各 2 件，便秘，インフルエンザ，頭痛，腹痛，下痢，心拍数減少，鼻咽頭炎，心電図異常，白血球数減少，好中球百分率減少，抑うつ気分，悪心，起立不耐性，末梢腫脹，及び依存が各 1 件であった．このうち依存 1 件 (投与 256 日目に発現, 発現時投与量は 4 mg) は治験薬及びその他の処置を要することなく軽快した．依存の 1 例以外は治験薬投与を中止した．

治験薬投与を中止した症例のうち，徐脈 1 件 (投与 70 日目に発現，発現時投与量は 6 mg) は高度だったが処置を要することなく回復した．その他の重症度は全て軽度又は中等度であり，

このうち便秘，インフルエンザ，鼻咽頭炎の各 1 件は処置により回復，中期不眠症，末梢腫脹，抑うつ気分の各 1 件は処置により軽快，心電図異常，白血球数減少，好中球百分率減少の各 1 件は未回復，その他は全て処置を要することなく回復又は軽快した．

インフルエンザ，白血球数減少，好中球百分率減少，抑うつ気分，倦怠感，末梢腫脹，及び依存の各 1 件を除く重要な TEAE は，治験薬との因果関係があると治験責任医師により判定された．また，重要な TEAE の発現時投与量の内訳は，2 mg が 14 件，3 mg が 15 件，4 mg が 14 件，5 mg が 4 件，6 mg が 4 件であり，2 mg での投与開始後，3 mg への増量時，4 mg への増量時に同程度の件数で発現した．

表 2.7.6.3-21　重要な TEAE の一覧

Patient ID	Sex / Age (years) / Race	Weight / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset [b] / Duration [c] / Phase at Onset	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
[redacted]	Female 35 Asian	[redacted] 9	浮動性めまい (頭部ふらつき感)	8 3 3 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			倦怠感 (倦怠感)	8 3 3 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 30 Asian	[redacted] 78	血圧低下 (血圧低下)	74 5 6 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted] *	Female 27 Asian	[redacted] 10	血圧低下 (血圧低下)	5 2 7 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted] *	Male 32 Asian	[redacted] 267	傾眠 (眠気)	113 6 171 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Female 49 Asian	[redacted] 34	傾眠 (眠気)	7 3 48 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			中期不眠症 (中途覚醒)	8 3 47 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			便秘 (便秘症の悪化)	15 4 42 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
[redacted]	Male 33 Asian	[redacted] 21	インフルエンザ (B型インフルエンザウイルス感染)	19 4 5 Treatment	Mild Not serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
[redacted]	Male 33 Asian	[redacted] 21	頭痛 (頭痛)	16 4 18 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

Patient ID	Sex / Age (years) / Race	Weight / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset [b] / Duration [c] / Phase at Onset	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
[redacted]	Female 29 Asian	[redacted] 12	腹痛 (腹痛)	9 3 5 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			下痢 (下痢)	10 3 2 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			血圧低下 (血圧低下)	14 3 7 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 26 Asian	[redacted] 7	血圧低下 (血圧低下)	8 2 3 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			心拍数減少 (脈拍低下)	8 2 3 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Female 48 Asian	[redacted] 13	血圧低下 (血圧低下)	8 3 21 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted] *	Female 43 Asian	[redacted] 73	徐脈 (徐脈)	17 3 72 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 30 Asian	[redacted] 5	血圧低下 (血圧低下)	6 2 7 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 45 Asian	[redacted] 111	鼻咽頭炎 (感冒の悪化)	111 4 12 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
[redacted] *	Male 22 Asian	[redacted] 153	心電図異常 (ブルガダ型心電図)	153 4 --- Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Not recovered/not resolved
[redacted] *	Female 23 Asian	[redacted] 27	傾眠 (眠気)	2 2 26 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 24 Asian	[redacted] 285	白血球数減少 (White blood cell decreased)	244 4 --- Treatment	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn No Not recovered/not resolved
			好中球百分率減少 (Neutrophil percentage decreased)	286 3 --- Treatment	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn No Not recovered/not resolved
[redacted]	Male 40 Asian	[redacted] 42	血圧低下 (Blood pressure decreased)	14 3 50 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			体位性めまい (Dizziness on standing up)	23 5 34 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

Patient ID	Sex / Age (years) / Race	Weight / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset [b] / Duration [c] / Phase at Onset	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
[redacted]	Male 41 Asian	[redacted] 25	傾眠 (眠気)	2 2 34 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted] *	Male 28 Asian	[redacted] 308	抑うつ気分 (抑うつ気分)	308 6 --- Treatment	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving
[redacted] *	Male 34 Asian	[redacted] 124	倦怠感 (倦怠感)	106 6 37 Treatment	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 42 Asian	[redacted] 151	徐脈 (徐脈)	19 4 149 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			体位性めまい (たちくらみ)	127 4 40 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Female 52 Asian	[redacted] 77	倦怠感 (全身倦怠感)	63 4 16 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 22 Asian	[redacted] 42	倦怠感 (倦怠感)	-13 --- 82 ---	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Female 27 Asian	[redacted] 7	傾眠 (Sleepiness)	4 2 7 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			倦怠感 (Malaise)	4 2 7 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			悪心 (Queasy)	6 2 5 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			口渇 (Thirst)	6 2 5 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 27 Asian	[redacted] 69	徐脈 (徐脈)	70 6 7 Treatment	Severe Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Female 49 Asian	[redacted] 21	倦怠感 (倦怠感)	10 3 21 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 20 Asian	[redacted] 351	依存 (ゲーム依存症)	256 4 ---	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovering/resolving
[redacted]	Male 32 Asian	[redacted] 21	傾眠 (眠気)	2 2 --- Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovering/resolving

Patient ID	Sex / Age (years) / Race	Weight / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Dose at Onset [b] / Duration [c] / Phase at Onset	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
[redacted]	Female 35 Asian	[redacted] 26	中期不眠症 (中期不眠症)	2 2 --- Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving
[redacted]	Male 43 Asian	[redacted] 126	傾眠 (眠気)	16 4 128 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 24 Asian	[redacted] 140	起立不耐性 (orthostatic dysregulation)	98 5 61 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Female 25 Asian	[redacted] 10	口渇 (口渇)	2 2 10 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			浮動性めまい (浮動性めまい)	9 3 3 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Female 37 Asian	[redacted] 23	体位性めまい (立ちくらみ)	20 4 11 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			徐脈 (徐脈)	24 4 7 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Male 37 Asian	[redacted] 252	末梢腫脹 (左小指の腫脹)	199 5 --- Treatment	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving
[redacted]	Female 43 Asian	[redacted] 20	浮動性めまい (浮動性めまい)	20 4 2 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted] *	Female 37 Asian	[redacted] 12	血圧低下 (血圧低下)	9 3 5 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted]	Female 27 Asian	[redacted] 20	傾眠 (眠気)	13 3 10 Treatment	Mild Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
[redacted] *	Male 43 Asian	[redacted] 70	傾眠 (眠気)	3 2 75 Treatment	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

This listing includes all TEAEs leading to withdrawal of study drug.

[a] Day = (Date of assessment) - (Date of planned initial dose of S-877503 in A3133 study) +1. For time point of screening, Day = (Date of assessment) - (Date of planned initial dose of S-877503 in A3133 study).

[b] '---' means that the TEAE have continued since the preceding study (A3132) or occurred during Follow-up phase.

[c] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset). '---' shows that the outcome is one of the following: Not recovered/not resolved, Recovering/resolving, Unknown or Not determined.

[d] Action Taken = Action taken with study drug.

[e] Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

Note '*' of the right side of Patient ID means that he/she is a newly-enrolled patient.

Phase at Onset is displayed '---' when the TEAE was preceded from A3132 study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.3-2]

2.7.6.3.2.5.7 特に注目すべき有害事象

これまでに実施された臨床試験で比較的高頻度に発現した TEAE を中心に，治験実施計画書及び解析計画書で，以下に関連する TEAE を特に注目すべき TEAE と定めた．

- 低血圧，徐脈及び失神 (PT：徐脈性不整脈，徐脈，心拍数減少，洞性徐脈，失神，失神寸前の状態，血圧低下，低血圧，起立性低血圧)
- 鎮静及び傾眠 (PT：鎮静，傾眠)
- QT 延長 (PT：心電図 QT 延長，QT 延長症候群)

特に注目すべき TEAE の発現率を表 2.7.6.3-22 に示す．また，重症度別発現率を表 2.7.6.3-23 に，転帰別発現率を表 2.7.6.3-24 に，発現時期別発現率を表 2.7.6.3-25 に示す．

安全性解析対象集団全体における特に注目すべき TEAE の発現率は，傾眠 41.9% (191 例中 80 例)，血圧低下 19.9% (191 例中 38 例)，徐脈 17.3% (191 例中 33 例)，起立性低血圧 4.2% (191 例中 8 例)，洞性徐脈，低血圧，心拍数減少，心電図 QT 延長各 1.0% (191 例中 2 例) であった．このうち傾眠 3 例と心電図 QT 延長 1 例を除き全て治験薬との因果関係があると治験責任医師により判定された．

重症度別では，徐脈 1 件を除いて軽度又は中等度であった．転帰別では，未回復 1 例 (傾眠 1 件) を除いて回復又は軽快であった．発現時期別でみると，傾眠の発現率は 2～3 週未満が 9.8%と最も高く，3 週以降は発現率が減少する傾向が認められた．血圧低下は 3～4 週未満が 5.0%と最も高かった．徐脈は 5～11 週未満が 5.4%と最も高かった．

表 2.7.6.3-22 特に注目すべき TEAE の発現率 (安全性解析対象集団)

- Preferred Term	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Patients with any TEAEs of special interest	90 (60.0)	28 (68.3)	118 (61.8)
- 傾眠	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 徐脈	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 洞性徐脈	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 起立性低血圧	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 血圧低下	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 心拍数減少	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 心電図QT延長	2 (1.3)	0	2 (1.0)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.3-3]

表 2.7.6.3-23 特に注目すべき TEAE の重症度別発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Patients with any TEAEs of	Severe	1 (0.7)	0	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
special interest	Moderate	20 (13.3)	8 (19.5)	28 (14.7)
	Mild	69 (46.0)	20 (48.8)	89 (46.6)
	Total	90 (60.0)	28 (68.3)	118 (61.8)
- 傾眠	Severe	0	0	0
	Moderate	11 (7.3)	5 (12.2)	16 (8.4)
	Mild	50 (33.3)	14 (34.1)	64 (33.5)
	Total	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 徐脈	Severe	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	Moderate	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	Mild	22 (14.7)	5 (12.2)	27 (14.1)
	Total	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 洞性徐脈	Severe	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Mild	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	Total	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 起立性低血圧	Severe	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	Mild	7 (4.7)	0	7 (3.7)
	Total	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	Severe	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Mild	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	Total	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 血圧低下	Severe	0	0	0
	Moderate	5 (3.3)	2 (4.9)	7 (3.7)
	Mild	22 (14.7)	9 (22.0)	31 (16.2)
	Total	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 心電図QT延長	Severe	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Mild	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	Total	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 心拍数減少	Severe	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	Mild	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	Total	2 (1.3)	0	2 (1.0)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
For patients experiencing the same coded event more than once, the severest category was reported.
[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.3-4]

表 2.7.6.3-24 特に注目すべき TEAE の転帰別発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Patients with any TEAEs of special interest	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	Recovering/resolving	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	Recovered/resolved	86 (57.3)	28 (68.3)	114 (59.7)
	Unknown	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
	Not determined	0	0	0
	Total	90 (60.0)	28 (68.3)	118 (61.8)
- 傾眠	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	Recovering/resolving	3 (2.0)	0	3 (1.6)
	Recovered/resolved	57 (38.0)	19 (46.3)	76 (39.8)
	Unknown	0	0	0
	Not determined	0	0	0
	Total	61 (40.7)	19 (46.3)	80 (41.9)
- 徐脈	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0
	Recovered/resolved	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
	Unknown	0	0	0
	Not determined	0	0	0
	Total	26 (17.3)	7 (17.1)	33 (17.3)
- 洞性徐脈	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0
	Recovered/resolved	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	Unknown	0	0	0
	Not determined	0	0	0
	Total	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 起立性低血圧	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0
	Recovered/resolved	8 (5.3)	0	8 (4.2)
	Unknown	0	0	0
	Not determined	0	0	0
	Total	8 (5.3)	0	8 (4.2)
- 低血圧	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0
	Recovered/resolved	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	Unknown	0	0	0
	Not determined	0	0	0
	Total	2 (1.3)	0	2 (1.0)
- 血圧低下	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0
	Recovered/resolved	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
	Unknown	0	0	0
	Not determined	0	0	0
	Total	27 (18.0)	11 (26.8)	38 (19.9)
- 心電図QT延長	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0
	Recovered/resolved	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	Unknown	0	0	0
	Not determined	0	0	0
	Total	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
- 心拍数減少	Fatal	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	0
	Recovered/resolved	2 (1.3)	0	2 (1.0)
	Unknown	0	0	0
	Not determined	0	0	0
	Total	2 (1.3)	0	2 (1.0)

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.
For patients experiencing the same coded event more than once, the severest category was reported.
[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.3-5]

表 2.7.6.3-25 特に注目すべき TEAE の発現時期別発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (week)	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
Number of patients	>=0 to <1	150	41	191
	>=1 to <2	149	41	190
	>=2 to <3	144	40	184
	>=3 to <4	141	39	180
	>=4 to <5	131	39	170
	>=5 to <11	130	38	168
	>=11 to <19	115	34	149
	>=19 to <27	106	33	139
	>=27 to <35	100	32	132
	>=35 to <43	97	32	129
	>=43	95	30	125
Patients with any TEAEs of special interest	>=0 to <1	13 (8.7)	6 (14.6)	19 (9.9)
	>=1 to <2	14 (9.4)	3 (7.3)	17 (8.9)
	>=2 to <3	20 (13.9)	7 (17.5)	27 (14.7)
	>=3 to <4	15 (10.6)	6 (15.4)	21 (11.7)
	>=4 to <5	13 (9.9)	3 (7.7)	16 (9.4)
	>=5 to <11	19 (14.6)	3 (7.9)	22 (13.1)
	>=11 to <19	6 (5.2)	1 (2.9)	7 (4.7)
	>=19 to <27	9 (8.5)	3 (9.1)	12 (8.6)
	>=27 to <35	5 (5.0)	3 (9.4)	8 (6.1)
	>=35 to <43	0	4 (12.5)	4 (3.1)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (week)	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
	>=43	4 (4.2)	1 (3.3)	5 (4.0)
- 傾眠	>=0 to <1	13 (8.7)	5 (12.2)	18 (9.4)
	>=1 to <2	9 (6.0)	2 (4.9)	11 (5.8)
	>=2 to <3	13 (9.0)	5 (12.5)	18 (9.8)
	>=3 to <4	7 (5.0)	2 (5.1)	9 (5.0)
	>=4 to <5	6 (4.6)	2 (5.1)	8 (4.7)
	>=5 to <11	5 (3.8)	0	5 (3.0)
	>=11 to <19	3 (2.6)	1 (2.9)	4 (2.7)
	>=19 to <27	1 (0.9)	2 (6.1)	3 (2.2)
	>=27 to <35	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=43	0	0	0
- 徐脈	>=0 to <1	0	0	0
	>=1 to <2	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	5 (3.5)	2 (5.0)	7 (3.8)
	>=3 to <4	2 (1.4)	1 (2.6)	3 (1.7)
	>=4 to <5	0	0	0
	>=5 to <11	8 (6.2)	1 (2.6)	9 (5.4)
	>=11 to <19	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	6 (5.7)	1 (3.0)	7 (5.0)
	>=27 to <35	4 (4.0)	2 (6.3)	6 (4.5)
	>=35 to <43	0	0	0
	>=43	4 (4.2)	1 (3.3)	5 (4.0)
- 洞性徐脈	>=0 to <1	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0
	>=3 to <4	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	>=4 to <5	0	0	0
	>=5 to <11	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=11 to <19	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0
	>=43	0	0	0
- 起立性低血圧	>=0 to <1	0	0	0
	>=1 to <2	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=2 to <3	2 (1.4)	0	2 (1.1)
	>=3 to <4	0	0	0
	>=4 to <5	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	2 (1.5)	0	2 (1.2)
	>=11 to <19	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0
	>=43	0	0	0
- 低血圧	>=0 to <1	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0
	>=4 to <5	1 (0.8)	0	1 (0.6)
	>=5 to <11	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0
	>=19 to <27	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (week)	All Continuing Patients [a] N=150 n (%)	New Patients [b] N=41 n (%)	All Patients N=191 n (%)
	>=35 to <43	0	0	0
	>=43	0	0	0
- 血圧低下	>=0 to <1	1 (0.7)	1 (2.4)	2 (1.0)
	>=1 to <2	3 (2.0)	2 (4.9)	5 (2.6)
	>=2 to <3	3 (2.1)	0	3 (1.6)
	>=3 to <4	6 (4.3)	3 (7.7)	9 (5.0)
	>=4 to <5	5 (3.8)	1 (2.6)	6 (3.5)
	>=5 to <11	5 (3.8)	2 (5.3)	7 (4.2)
	>=11 to <19	2 (1.7)	0	2 (1.3)
	>=19 to <27	1 (0.9)	0	1 (0.7)
	>=27 to <35	0	0	0
	>=35 to <43	0	3 (9.4)	3 (2.3)
	>=43	0	0	0
- 心拍数減少	>=0 to <1	0	0	0
	>=1 to <2	2 (1.3)	0	2 (1.1)
	>=2 to <3	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0
	>=27 to <35	0	0	0
	>=35 to <43	0	0	0
	>=43	0	0	0
- 心電図QT延長	>=0 to <1	0	0	0
	>=1 to <2	0	0	0
	>=2 to <3	0	0	0
	>=3 to <4	0	0	0
	>=4 to <5	0	0	0
	>=5 to <11	0	0	0
	>=11 to <19	0	0	0
	>=19 to <27	0	0	0
	>=27 to <35	0	1 (3.1)	1 (0.8)
	>=35 to <43	0	0	0
	>=43	0	0	0

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.

[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

When a patient experiences a TEAE more than once during a period, the patient is counted only once during the period.

When a patient experiences a TEAE more than once during separate study periods each, the patient is counted once each at corresponding periods.

Number of patients is defined as the numbers of patients receiving study drug during each category, and it is used as denominators for calculating incidence in each category.

If the date of final dose is missing for some patient, the data cut date is used as the date of final dose.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.3-6]

2.7.6.3.2.5.8 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査のいずれにおいても投与前後で大きな変動はみられなかった.

2.7.6.3.2.5.9 血圧及び脈拍数

血圧及び脈拍数とそのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-26 に示す.

治療期 (Week 1～Week 50) における収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は，それぞれ−9.54～−3.82 mmHg 及び−8.37～−2.93 mmHg で推移した．治療期の最終観測時点におけるベースラインからの変化量の平均値は収縮期血圧が−7.00 mmHg，拡張期血圧が−5.53 mmHg であり，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した.

治療期 (Week 1～Week 50) における脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は，−9.04～−2.12 回/分で推移した．治療期の最終観測時点におけるベースラインからの変化量の平均値は−5.81 回/分であった．漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した.

表 2.7.6.3-26 血圧及び脈拍数並びにそのベースラインからの変化量の要約統計量

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
Systolic blood pressure (mmHg)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	116.29	119.54	116.99	---	---	---
		SD	13.82	16.86	14.54	---	---	---
	1	n	150	41	191	150	41	191
		Mean	111.69	111.95	111.75	-4.60	-7.59	-5.24
		SD	13.87	17.67	14.72	9.81	7.39	9.41
	2	n	144	41	185	144	41	185
		Mean	108.25	110.84	108.82	-7.87	-8.71	-8.06
		SD	14.66	14.96	14.72	10.70	10.48	10.63
	3	n	141	38	179	141	38	179
		Mean	106.99	113.85	108.44	-9.61	-6.54	-8.96
		SD	13.94	16.87	14.83	10.20	11.53	10.53
	4	n	131	37	168	131	37	168
		Mean	107.21	112.29	108.33	-9.75	-8.82	-9.54
		SD	13.87	16.31	14.54	11.33	10.22	11.07
	5	n	130	37	167	130	37	167
		Mean	107.84	111.69	108.70	-9.17	-9.41	-9.22
		SD	13.83	16.34	14.46	11.62	12.80	11.85
	6	n	123	37	160	123	37	160
		Mean	108.27	113.50	109.48	-8.92	-7.07	-8.49
		SD	13.31	18.26	14.71	10.86	13.17	11.42
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	108.58	115.08	110.10	-8.75	-5.56	-8.01
		SD	11.83	16.29	13.24	11.70	9.94	11.36
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	108.81	115.06	110.32	-8.91	-5.95	-8.19
		SD	16.36	20.09	17.47	11.90	11.26	11.77
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	111.43	114.46	112.18	-6.05	-7.16	-6.33
		SD	13.83	16.47	14.52	12.79	10.40	12.21
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	111.51	110.47	111.27	-5.88	-10.57	-6.99
		SD	13.86	17.45	14.71	12.08	14.21	12.71
		n	150	41	191	150	41	191

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
	Last observation in treatment period	Mean	109.64	111.28	109.99	-6.65	-8.27	-7.00
		SD	14.60	16.87	15.08	11.79	14.67	12.44
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	121.74	125.71	122.67	4.32	4.67	4.40
		SD	13.52	21.01	15.59	12.32	11.12	12.01
	Last observation	n	150	41	191	150	41	191
		Mean	118.77	124.46	119.99	2.48	4.92	3.00
		SD	14.02	19.46	15.47	11.45	11.84	11.55
Diastolic blood pressure (mmHg)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	73.26	75.06	73.65	---	---	---
		SD	10.82	13.98	11.55	---	---	---
	1	n	150	41	191	150	41	191
		Mean	69.21	68.08	68.97	-4.05	-6.98	-4.68
		SD	11.83	13.51	12.18	8.55	7.77	8.46
	2	n	144	41	185	144	41	185
		Mean	66.52	67.02	66.63	-6.53	-8.04	-6.87
		SD	11.45	13.75	11.96	8.38	7.14	8.13
	3	n	141	38	179	141	38	179
		Mean	65.07	68.11	65.72	-8.27	-7.36	-8.08
		SD	10.44	15.17	11.62	8.64	9.32	8.77
	4	n	131	37	168	131	37	168
		Mean	65.89	67.19	66.18	-7.64	-8.95	-7.93
		SD	11.28	13.05	11.66	9.94	7.33	9.42
	5	n	130	37	167	130	37	167
		Mean	65.19	67.41	65.69	-8.26	-8.73	-8.37
		SD	10.36	12.97	10.99	9.02	9.93	9.20
	6	n	123	37	160	123	37	160
		Mean	66.16	69.23	66.87	-7.28	-6.26	-7.04
		SD	10.80	14.69	11.84	9.01	10.04	9.23
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	66.94	71.56	68.02	-6.85	-4.32	-6.26
		SD	10.50	14.85	11.78	8.56	9.75	8.88
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	66.70	70.13	67.53	-7.07	-5.70	-6.74
		SD	11.42	15.62	12.59	9.98	8.14	9.56
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	68.60	70.84	69.16	-5.23	-5.39	-5.27
		SD	10.38	13.80	11.31	9.55	8.79	9.33
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	69.13	67.70	68.79	-4.61	-7.80	-5.36
		SD	11.95	13.25	12.23	10.79	9.80	10.61
	Last observation in treatment period	n	150	41	191	150	41	191
		Mean	68.00	68.54	68.12	-5.26	-6.52	-5.53
		SD	11.82	13.86	12.25	10.35	10.77	10.43
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	77.00	79.33	77.54	3.20	3.83	3.35
		SD	12.44	17.51	13.75	10.13	8.65	9.77
	Last observation	n	150	41	191	150	41	191
		Mean	75.39	79.48	76.27	2.13	4.42	2.62

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
		SD	12.31	16.76	13.44	9.80	9.00	9.65
Pulse rate (beats/min)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	73.30	77.22	74.14	---	---	---
		SD	9.95	11.69	10.44	---	---	---
	1	n	150	41	191	150	41	191
		Mean	71.78	70.64	71.54	-1.52	-6.58	-2.60
		SD	10.70	11.14	10.78	10.70	10.14	10.76
	2	n	144	41	185	144	41	185
		Mean	67.73	69.11	68.04	-5.54	-8.11	-6.11
		SD	10.39	12.98	10.99	10.79	11.18	10.90
	3	n	141	38	179	141	38	179
		Mean	66.32	66.66	66.39	-7.01	-10.58	-7.77
		SD	11.12	11.05	11.08	11.40	8.73	10.97
	4	n	131	37	168	131	37	168
		Mean	65.90	67.23	66.19	-7.96	-10.34	-8.49
		SD	10.24	10.13	10.20	10.96	10.55	10.89
	5	n	130	37	167	130	37	167
		Mean	65.46	65.76	65.52	-8.25	-11.82	-9.04
		SD	10.34	11.53	10.58	10.34	10.25	10.40
	6	n	123	37	160	123	37	160
		Mean	67.76	67.06	67.60	-6.08	-10.23	-7.04
		SD	11.62	11.90	11.65	11.86	12.99	12.22
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	67.04	69.69	67.66	-6.55	-8.07	-6.90
		SD	11.04	12.31	11.36	11.19	9.95	10.90
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	67.85	67.86	67.85	-5.40	-10.05	-6.53
		SD	10.31	9.87	10.17	9.98	11.54	10.53
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	68.63	67.86	68.44	-5.16	-9.48	-6.23
		SD	11.59	10.33	11.25	10.70	12.72	11.33
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	68.64	70.14	68.99	-5.15	-6.46	-5.46
		SD	11.15	8.38	10.55	11.33	11.38	11.31
	Last observation in treatment period	n	150	41	191	150	41	191
		Mean	67.75	70.48	68.34	-5.55	-6.74	-5.81
		SD	11.12	11.78	11.29	11.38	11.83	11.46
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	78.37	77.74	78.22	4.56	1.14	3.76
		SD	11.37	8.63	10.76	10.66	8.14	10.20
	Last observation	n	150	41	191	150	41	191
		Mean	76.55	78.01	76.87	3.25	0.79	2.72
		SD	11.71	10.71	11.49	11.28	9.33	10.91

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.5-1]

2.7.6.3.2.5.10 体重

体重とそのベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-27 に示す.

安全性解析対象集団全体では，治療期 (Week 4～Week 50) のベースラインからの変化量の平均値は−0.33～0.28 kg で推移し，治療期の最終観測時点におけるベースラインからの変化量の平均値は−0.13 kg であった．また，漸減期終了時 (Week 52) におけるベースラインからの変化量の平均値は−0.27 kg であった．体重の推移と投与期間との間に一定の傾向は認められなかった．

表 2.7.6.3-27　体重及びそのベースラインからの変化量の要約統計量

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
Weight (kg)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	67.08	68.40	67.36	---	---	---
		SD	14.12	15.15	14.32	---	---	---
	4	n	132	37	169	132	37	169
		Mean	67.94	71.66	68.76	0.19	0.63	0.28
		SD	14.13	14.01	14.15	1.48	1.56	1.50
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	67.71	70.82	68.44	-0.30	0.69	-0.07
		SD	14.43	14.87	14.55	1.74	2.55	1.99
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	67.14	70.77	68.02	-0.51	0.37	-0.30
		SD	14.59	15.28	14.78	2.41	2.55	2.46
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	67.47	70.55	68.23	-0.35	-0.27	-0.33
		SD	14.68	14.60	14.67	3.55	2.99	3.41
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	67.86	69.25	68.18	0.13	-0.61	-0.04
		SD	14.86	14.68	14.77	4.25	2.88	3.97
	Last observation in treatment period	n	147	40	187	147	40	187
		Mean	66.70	68.65	67.12	-0.08	-0.34	-0.13
		SD	13.60	14.72	13.83	3.55	3.38	3.51
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	67.73	69.24	68.08	-0.17	-0.61	-0.27
		SD	14.88	14.79	14.81	4.27	3.12	4.02
	Last observation	n	147	40	187	147	40	187
		Mean	66.48	68.54	66.92	-0.30	-0.45	-0.33
		SD	13.59	14.83	13.85	3.59	3.54	3.57

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02　Table 12.5-2]

2.7.6.3.2.5.11 心電図

心電図検査結果のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-28 に示す．

心拍数は，治療期 (Week 10～Week 50) にはベースラインから 6.18～8.11 回/分減少し，漸減

期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した.

RR 間隔は，治療期 (Week 10～Week 50) にはベースラインから 95.73～129.40 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した.

PR 間隔は，治療期 (Week 10～Week 50) にはベースラインから 2.39～4.60 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した.

QRS 間隔は，一定の傾向はなく推移した.

QT 間隔は，治療期 (Week 10～Week 50) にはベースラインから 9.54～15.55 msec 増加し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した.

QTcB 間隔は，治療期 (Week 10～Week 50) にはベースラインから 9.50～11.38 msec 減少し，漸減期終了時 (Week 52) にはベースラインに近い値まで回復した.

QTcF 間隔は，一定の傾向はなく推移した.

心電図の正異判定の結果，最終観測時点では 5 例 (継続患者 5 例) が異常，その他の 181 例 (継続患者 141 例，新規患者 40 例) は正常であった．最終観測時点で異常と判定された 5 例は全て TEAE (徐脈) として報告された．いずれも治験薬と関連ありと判断され，1 例が治験薬投与を中止した．重症度は高度 1 例を除き全て軽度であり，転帰は回復 4 例，軽快 1 例であった.

表 2.7.6.3-28　心電図検査結果のベースラインからの変化量の要約統計量

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
Heart rate (beats/min)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	64.8	69.30	65.76	---	---	---
		SD	9.1	9.43	9.36	---	---	---
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	58.0	60.4	58.6	-7.3	-9.10	-7.71
		SD	9.4	12.5	10.2	9.8	12.67	10.52
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	58.3	57.4	58.1	-6.8	-12.19	-8.11
		SD	9.4	7.5	9.0	10.7	8.76	10.50
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	60.0	57.8	59.5	-5.6	-11.76	-7.13
		SD	9.9	7.9	9.5	9.5	10.88	10.17
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	60.2	60.8	60.3	-5.5	-8.28	-6.18
		SD	10.0	8.8	9.7	10.4	12.44	10.92
	Last observation in treatment period	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	58.7	61.1	59.2	-6.2	-8.70	-6.75
		SD	10.0	11.8	10.5	10.0	12.35	10.53
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	69.0	67.6	68.7	3.3	-1.41	2.20
		SD	11.3	7.0	10.5	11.4	9.54	11.15
	Last observation	n	146	40	186	146	40	186

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
		Mean	67.5	68.7	67.7	2.6	-1.08	1.82
		SD	11.1	9.2	10.7	10.8	9.68	10.69
RR interval (msec)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	942.0	881.55	929.02	---	---	---
		SD	129.9	134.47	132.86	---	---	---
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	1058.0	1030.6	1051.6	120.7	152.46	128.09
		SD	170.0	207.8	179.2	150.4	201.18	163.54
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	1051.8	1062.1	1054.3	111.6	184.88	129.40
		SD	165.8	147.1	161.0	173.3	140.83	168.46
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	1022.5	1054.6	1030.5	90.2	176.27	111.56
		SD	161.2	150.5	158.7	147.9	174.57	158.71
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	1022.4	997.6	1016.6	90.7	112.08	95.73
		SD	167.1	136.8	160.3	160.2	182.83	165.26
	Last observation in treatment period	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	1051.2	1009.2	1042.2	109.9	134.30	115.12
		SD	181.3	188.0	183.0	166.2	192.86	172.03
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	891.8	894.0	892.3	-40.0	8.46	-28.68
		SD	146.9	90.6	135.5	147.4	136.33	145.82
	Last observation	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	913.2	885.3	907.2	-28.2	10.35	-19.88
		SD	158.0	108.3	148.9	149.0	132.73	146.18
PR interval (msec)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	151.5	150.87	151.35	---	---	---
		SD	20.1	20.95	20.23	---	---	---
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	154.1	157.5	154.9	1.5	5.18	2.39
		SD	22.2	24.8	22.8	12.9	13.75	13.16
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	155.3	159.7	156.4	2.4	6.85	3.49
		SD	25.3	28.2	26.0	16.0	16.15	16.09
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	154.8	161.6	156.5	1.4	9.04	3.33
		SD	23.6	28.1	24.8	16.9	16.33	17.02
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	157.8	158.5	158.0	4.4	5.36	4.60
		SD	21.4	26.5	22.6	12.7	16.22	13.56
	Last observation in treatment period	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	155.2	154.1	154.9	3.6	3.44	3.55
		SD	20.6	25.9	21.8	11.8	15.33	12.59
	52	n	95	29	124	95	29	124

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
		Mean	152.2	155.4	153.0	-1.5	2.32	-0.59
		SD	22.1	23.2	22.3	11.4	12.97	11.83
	Last observation	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	151.0	151.2	151.0	-0.6	0.54	-0.36
		SD	20.8	22.5	21.1	10.7	12.36	11.03
QRS interval (msec)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	99.5	98.58	99.28	---	---	---
		SD	13.0	7.86	12.07	---	---	---
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	99.6	99.8	99.7	-0.1	1.54	0.27
		SD	12.3	8.3	11.4	6.3	5.18	6.06
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	98.7	100.4	99.1	-0.3	1.75	0.19
		SD	10.5	7.1	9.8	5.5	4.71	5.35
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	100.2	98.8	99.9	1.2	0.09	0.96
		SD	10.9	9.6	10.6	6.7	6.99	6.77
	50	n	94	29	123	0.3	0.75	0.39
		Mean	99.3	99.6	99.3	7.1	5.40	6.73
		SD	9.6	8.3	9.3	-22	-12.0	-22.0
	Last observation in treatment period	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	99.7	99.3	99.6	0.2	0.58	0.31
		SD	11.7	8.6	11.1	6.5	5.66	6.29
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	99.1	99.5	99.2	0.1	0.71	0.26
		SD	10.4	8.0	9.8	6.1	5.31	5.89
	Last observation	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	99.7	98.9	99.5	0.2	0.16	0.18
		SD	12.0	8.1	11.3	6.1	5.15	5.93
QT interval (msec)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	399.6	387.86	397.11	---	---	---
		SD	27.3	28.31	27.86	---	---	---
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	411.2	410.0	410.9	13.7	21.53	15.55
		SD	30.2	32.4	30.6	22.7	27.84	24.17
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	410.1	411.6	410.4	12.6	23.62	15.25
		SD	30.8	26.4	29.7	26.8	21.07	25.91
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	406.3	412.0	407.7	10.3	23.93	13.69
		SD	29.4	31.7	30.0	22.6	26.45	24.21
	50	n	94	29	123	94	29	123
		Mean	404.7	401.7	404.0	8.6	12.45	9.54
		SD	28.4	27.0	28.0	24.7	24.05	24.54

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
	Last observation in treatment period	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	411.1	403.4	409.4	11.8	17.05	12.96
		SD	31.4	33.6	32.0	26.4	27.28	26.61
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	388.0	391.4	388.8	-8.2	2.21	-5.73
		SD	25.4	21.7	24.6	22.5	20.17	22.37
	Last observation	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	394.0	390.2	393.1	-5.3	3.87	-3.31
		SD	30.2	24.6	29.1	23.8	22.12	23.67
QTcB (msec)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	413.4	414.85	413.68	---	---	---
		SD	22.7	21.38	22.38	---	---	---
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	401.8	407.3	403.1	-10.5	-9.01	-10.18
		SD	21.9	26.5	23.1	17.7	20.10	18.27
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	401.7	401.0	401.5	-10.2	-15.15	-11.38
		SD	21.6	23.0	21.9	19.6	14.75	18.64
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	403.8	402.6	403.5	-8.2	-13.40	-9.50
		SD	20.6	23.1	21.1	16.9	16.69	16.92
	50	n	402.6	403.9	403.0	94	29	123
		Mean	23.8	26.3	24.3	-9.6	-11.68	-10.11
		SD	333	365	333	18.5	22.21	19.34
	Last observation in treatment period	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	403.4	404.2	403.5	-9.7	-10.56	-9.91
		SD	23.6	24.2	23.6	17.5	21.42	18.38
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	413.3	414.9	413.7	1.0	-0.68	0.61
		SD	22.8	21.9	22.5	21.3	17.56	20.40
	Last observation	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	414.6	416.0	414.9	1.5	1.27	1.46
		SD	22.8	22.2	22.6	19.5	17.47	19.02
QTcF (msec)	Baseline	n	150	41	191	---	---	---
		Mean	408.5	405.41	407.87	---	---	---
		SD	20.4	19.80	20.23	---	---	---
	10	n	118	36	154	118	36	154
		Mean	404.6	407.8	405.4	-2.5	1.25	-1.60
		SD	19.5	20.9	19.8	13.1	13.36	13.20
	22	n	103	33	136	103	33	136
		Mean	404.2	404.4	404.3	-2.6	-1.91	-2.40
		SD	20.0	20.3	20.0	14.9	10.67	13.99
	34	n	97	32	129	97	32	129
		Mean	404.3	405.4	404.6	-2.1	-0.83	-1.76
		SD	18.3	22.3	19.3	12.3	11.34	12.06
	50	n	94	29	123	94	29	123

Parameter	Time Point (Week)	Statistic	Observed Value			Change from Baseline		
			All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191	All Continuing Patients [a] N=150	New Patients [b] N=41	All Patients N=191
		Mean	403.0	403.0	403.0	-3.6	-3.38	-3.52
		SD	20.2	22.7	20.7	14.1	13.91	13.98
	Last observation in treatment period	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	405.6	403.6	405.1	-2.7	-1.21	-2.36
		SD	20.7	21.0	20.7	14.1	14.76	14.22
	52	n	95	29	124	95	29	124
		Mean	404.3	406.9	405.0	-2.2	0.55	-1.59
		SD	17.9	19.5	18.3	14.9	12.40	14.33
	Last observation	n	146	40	186	146	40	186
		Mean	407.3	407.2	407.2	-1.0	2.37	-0.25
		SD	19.8	19.7	19.8	14.2	13.65	14.11

[a] Phase 3 study for ADHD patients - Protocol No. 1522A3132.
[b] Newly enrolled ADHD patients in this study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02 Table 12.5-3]

2.7.6.3.2.5.12 薬剤に対する依存性 (D-2-A, D-2-B)

S-877503 に対する依存性は，所定の手順書に従って，独立安全性評価委員が症例固定前に検討した．TEAE として「依存」が報告された 1 例 (被験者 ID：[redacted]) 及び手順書に従って抽出した 18 例 (被験者 ID：[redacted]) の計 19 例の背景情報 (年齢，性別，ADHD 病型，病歴等)，依存性調査票 D-2-A 及び D-2-B，有害事象情報，有効性に関する情報等を確認し，1 例ずつ依存性を検討した．また，19 例以外の症例についても，発現した全ての有害事象を確認し，依存性の兆候の有無を検討した．これらの結果をもとに本剤の依存性を評価した結果，独立安全性評価委員会の全委員が「依存性を疑う所見はない」と判断した．

以上より，本剤の長期投与による依存性を示す明らかな徴候はないと判断した．

2.7.6.3.2.5.13 C-SSRS

C-SSRS の調査の結果，異常は認められなかった．

2.7.6.3.3 結論

安全性については, 本治験で発現した主な TEAE は, 先行試験 (A3132) と概ね同様であった．また, S-877503 の長期投与による有害事象発現率の増加及び新規有害事象の発現も認められず, 安全性上の大きな問題はないと考えられた．有効性については，被験者ごとに用量調節した S-877503 を 50 週間投与した時，ADHD の症状及び重症度の軽減，並びに日常生活の実行機能の改善が，長期にわたって持続したと考えられた．