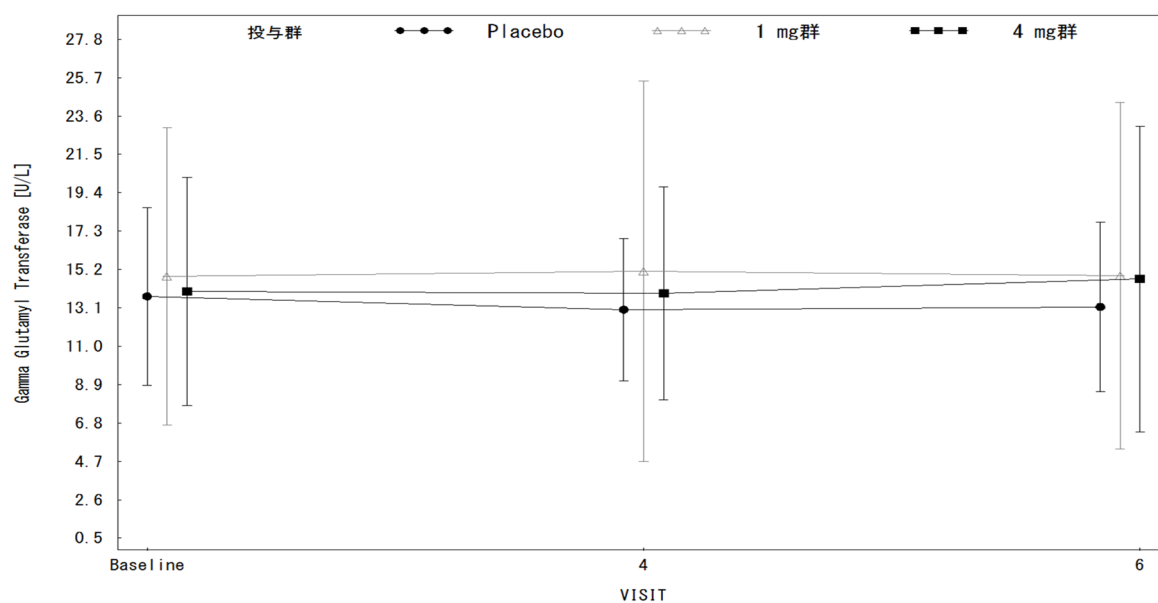


平均±標準偏差

図 2.7.4-21 LDH [U/L] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

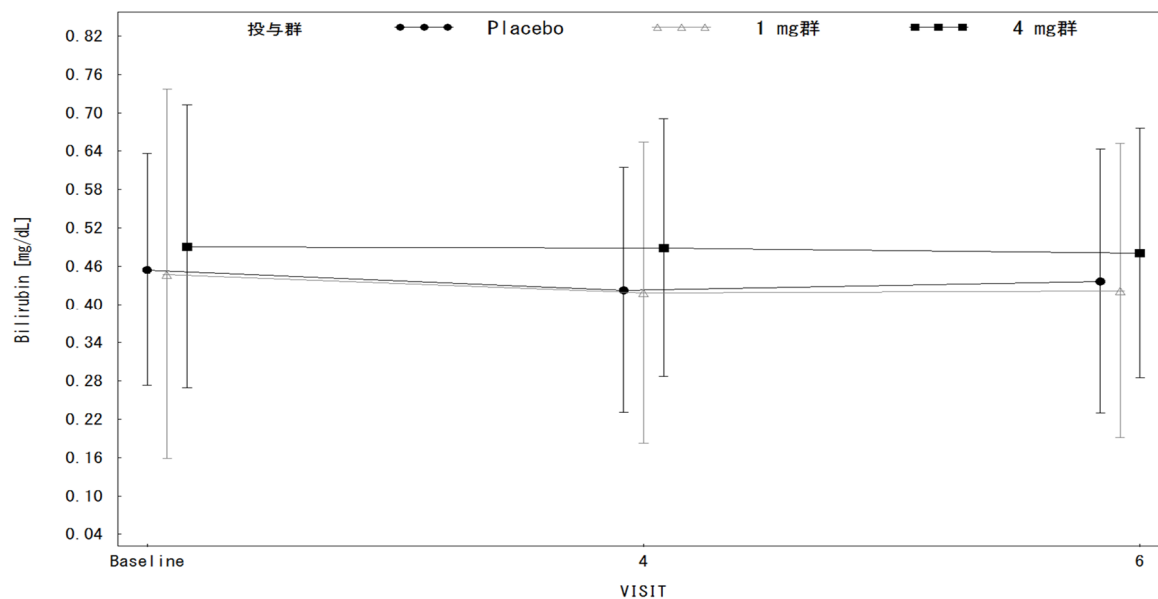
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-22  $\gamma$ -GTP [U/L] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

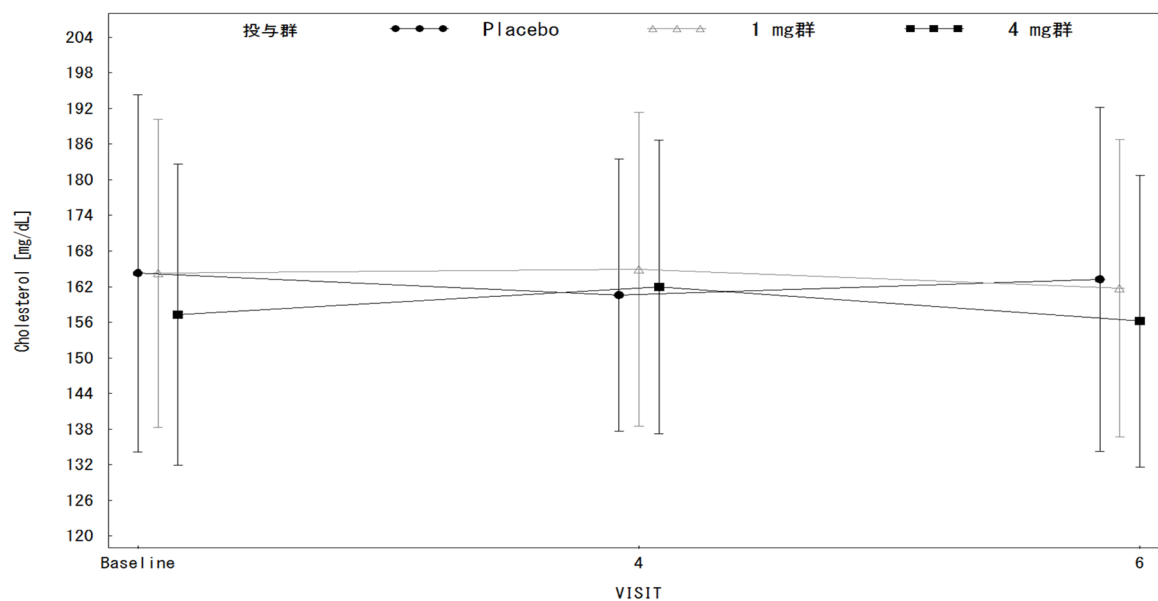
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-23 総ビリルビン [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

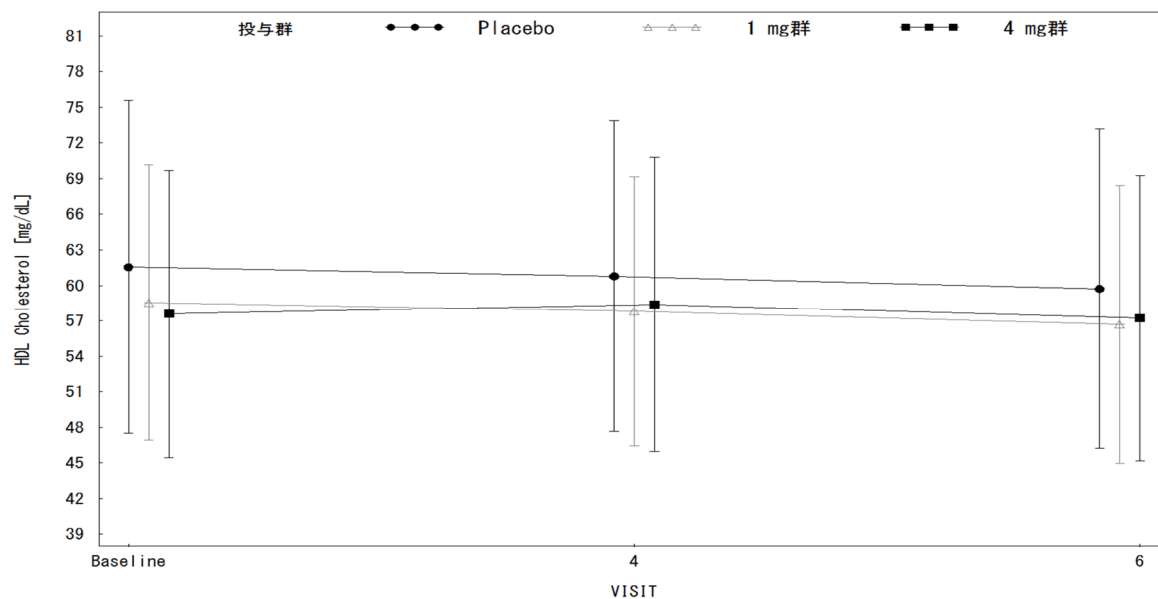
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-24 総コレステロール [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

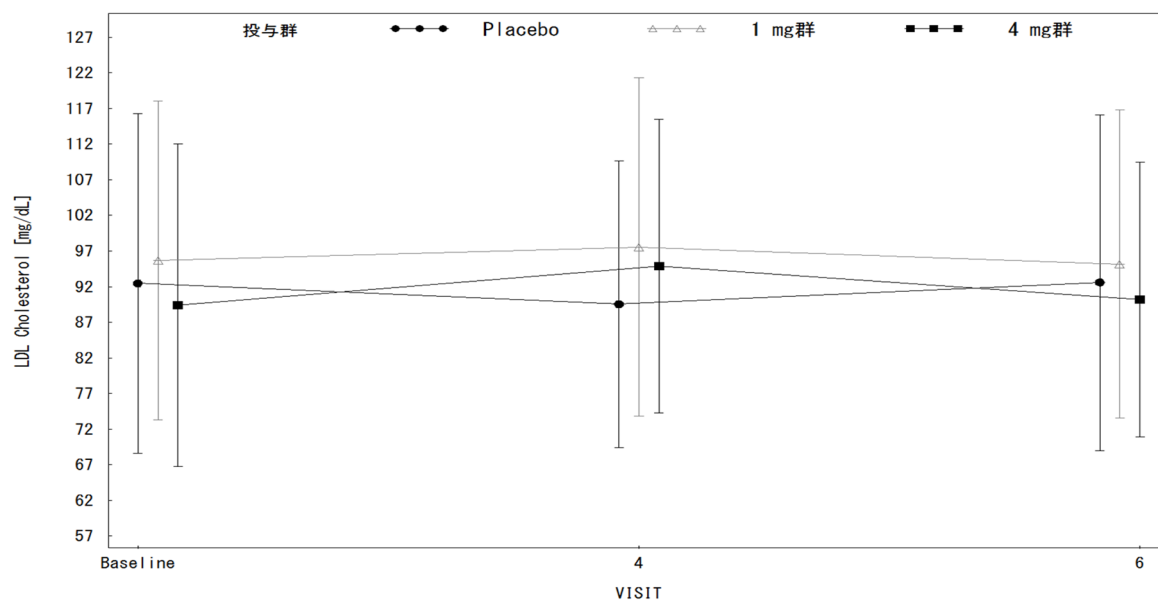
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-25 HDL コレステロール [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

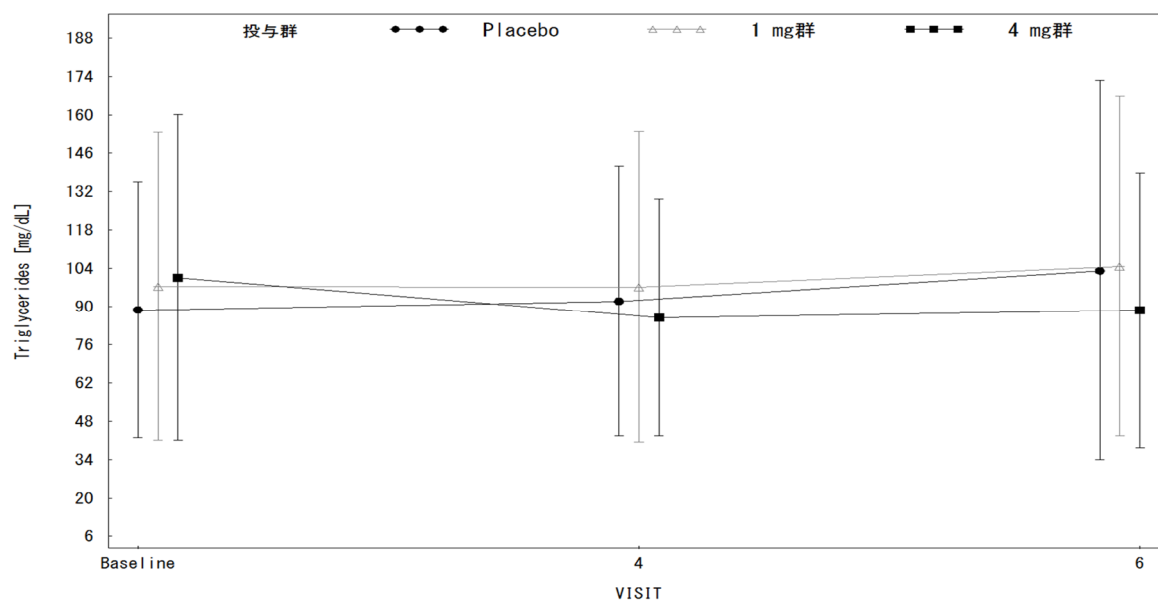
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-26 LDL コレステロール [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

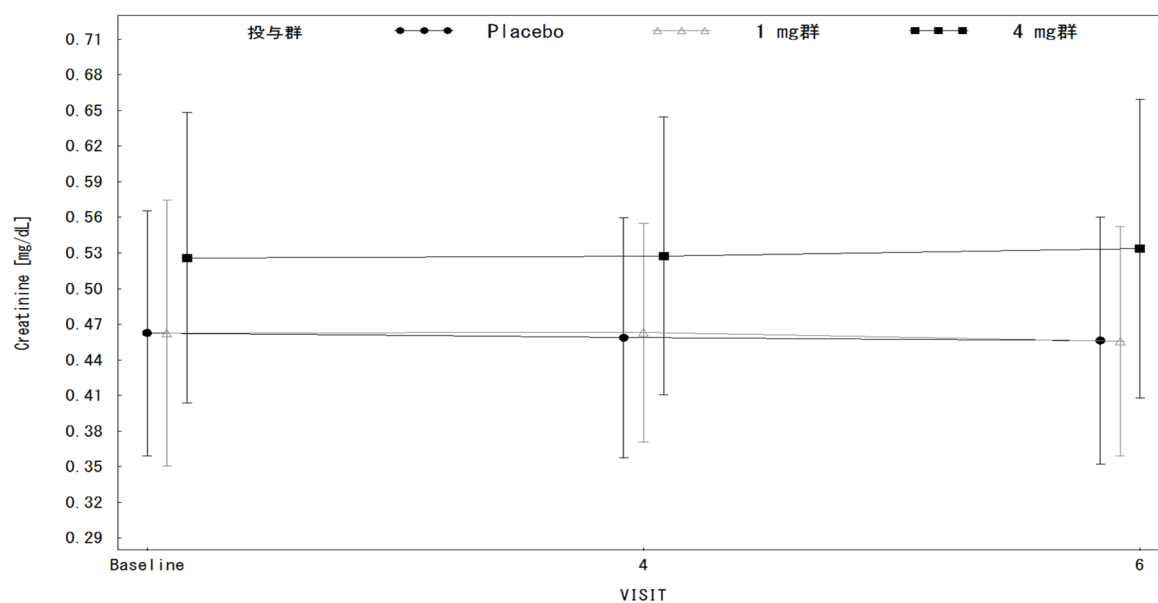
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-27 中性脂肪 [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1

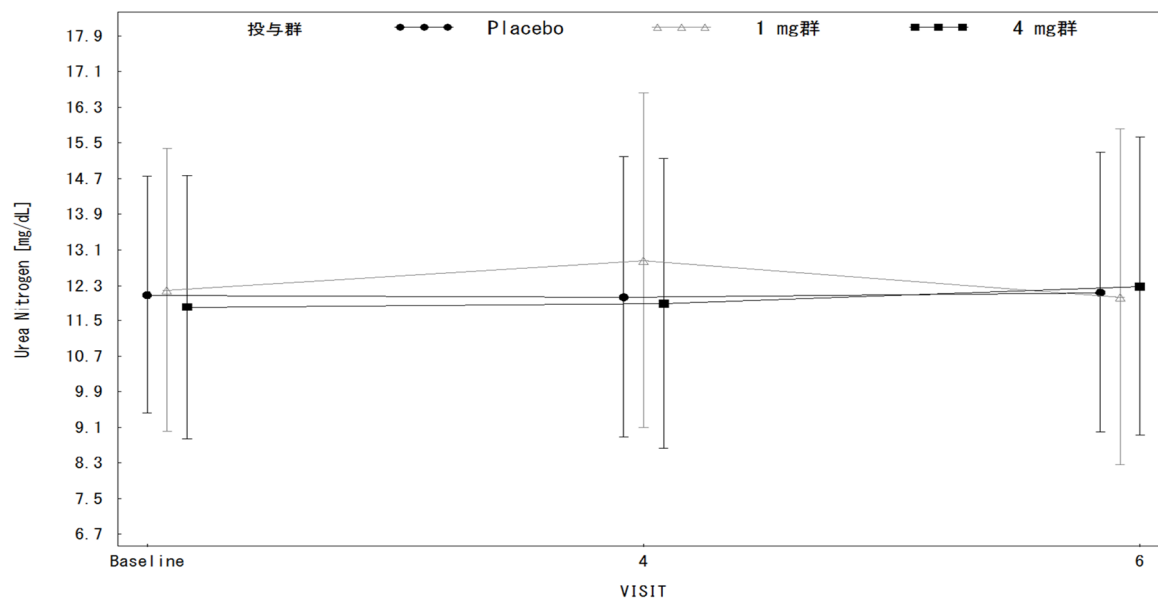


平均±標準偏差

図 2.7.4-28 クレアチニン [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1

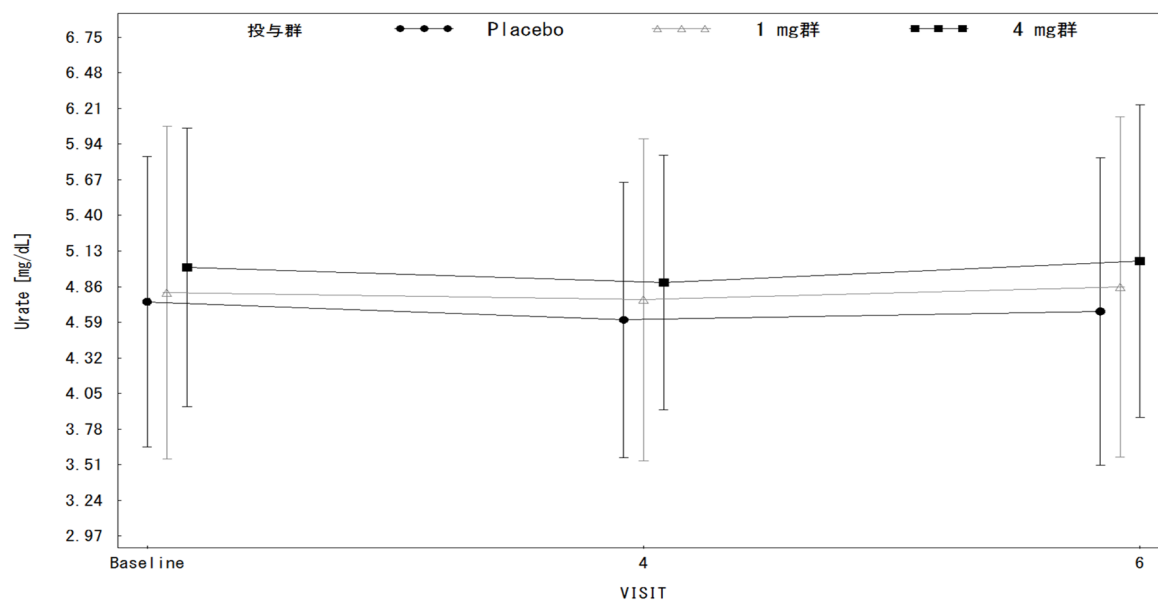




平均±標準偏差

図 2.7.4-29 尿素窒素 [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

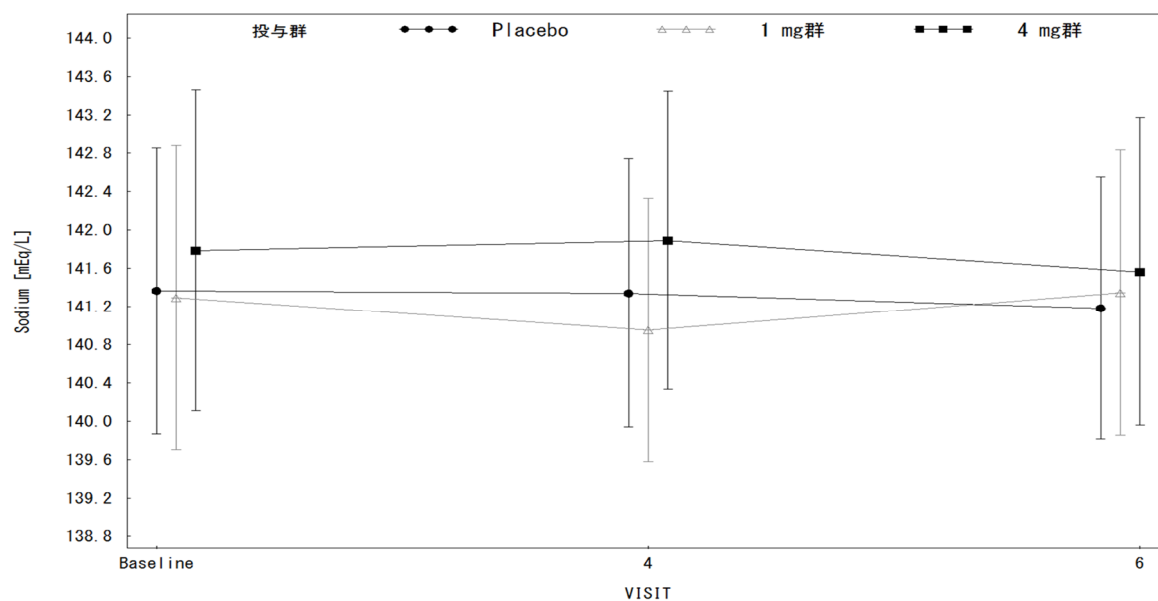
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-30 尿酸 [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

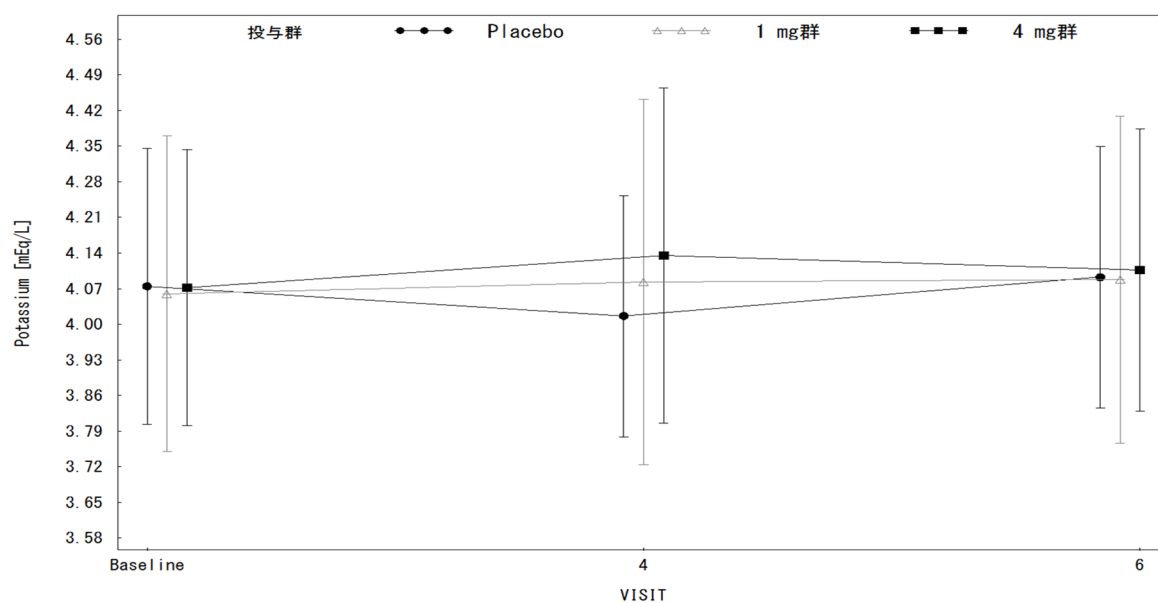
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-31 ナトリウム [mEq/L] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-32 カリウム [mEq/L] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1

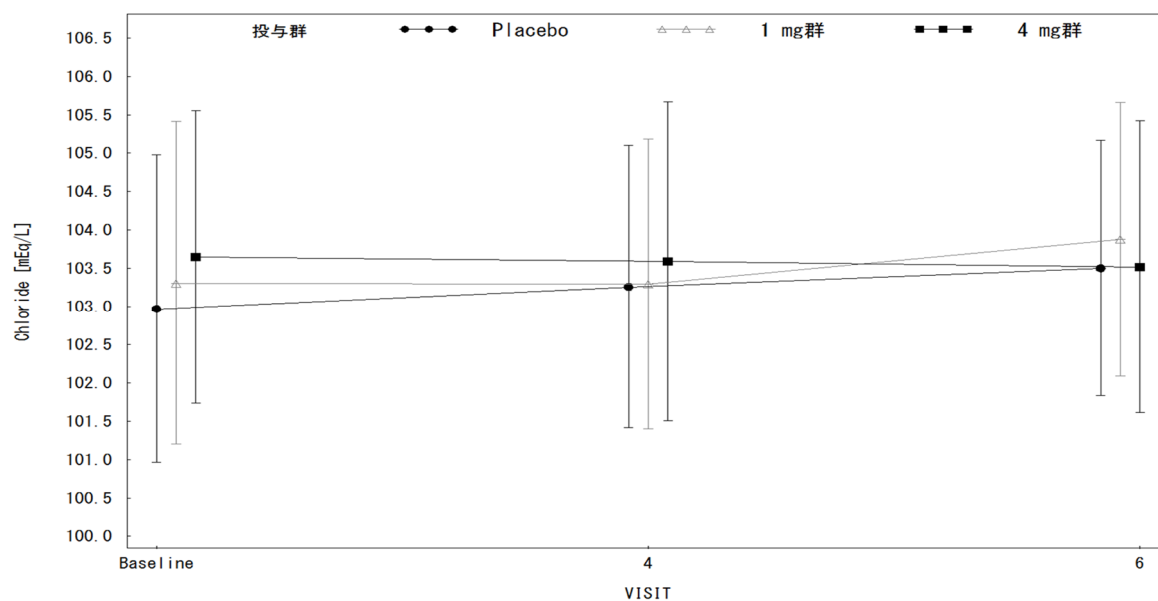


図 2.7.4-33 クロール [mEq/L] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1

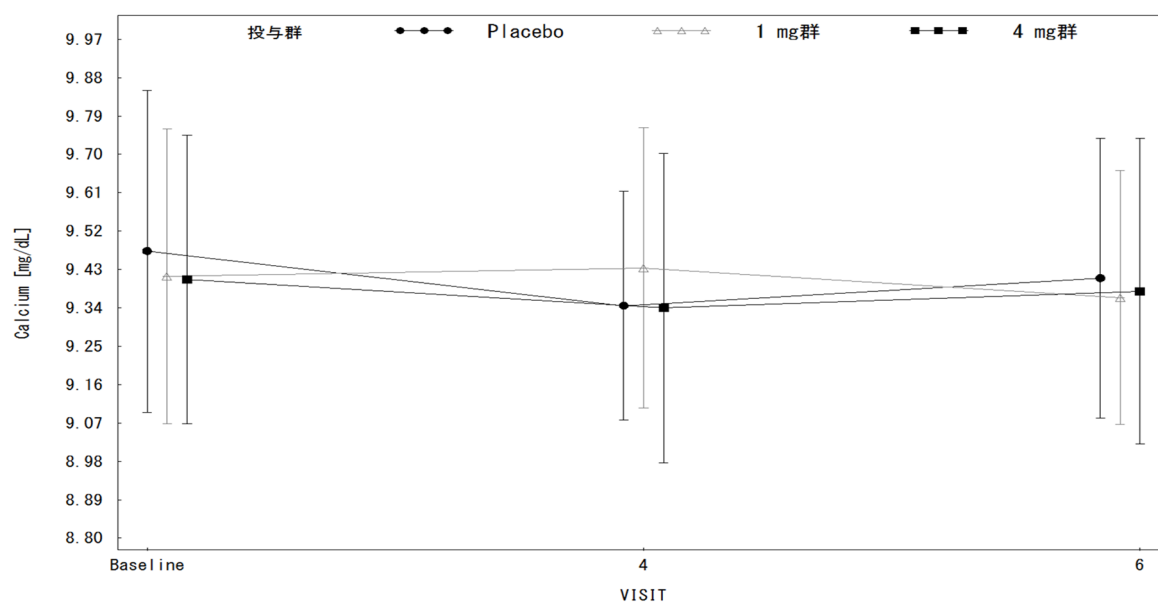
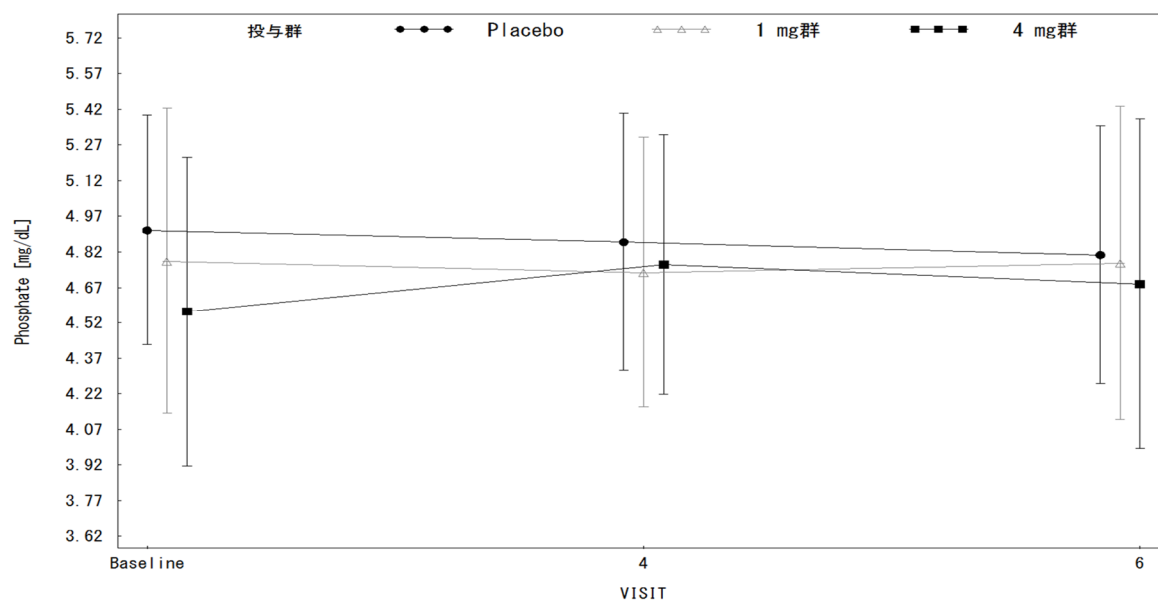


図 2.7.4-34 カルシウム [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

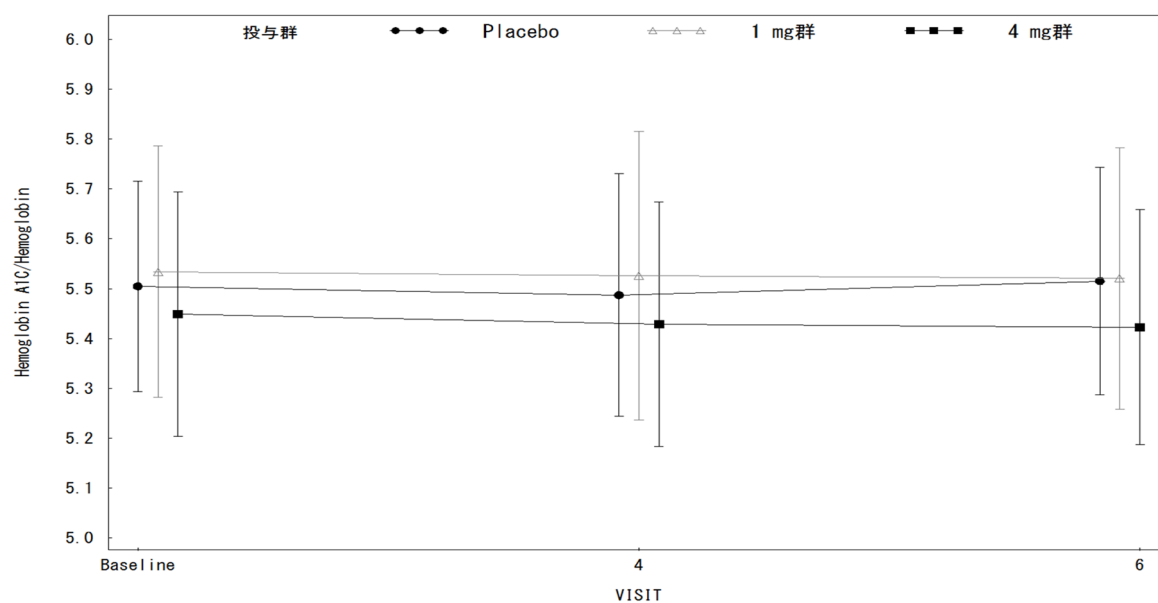
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-35 無機リン [mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

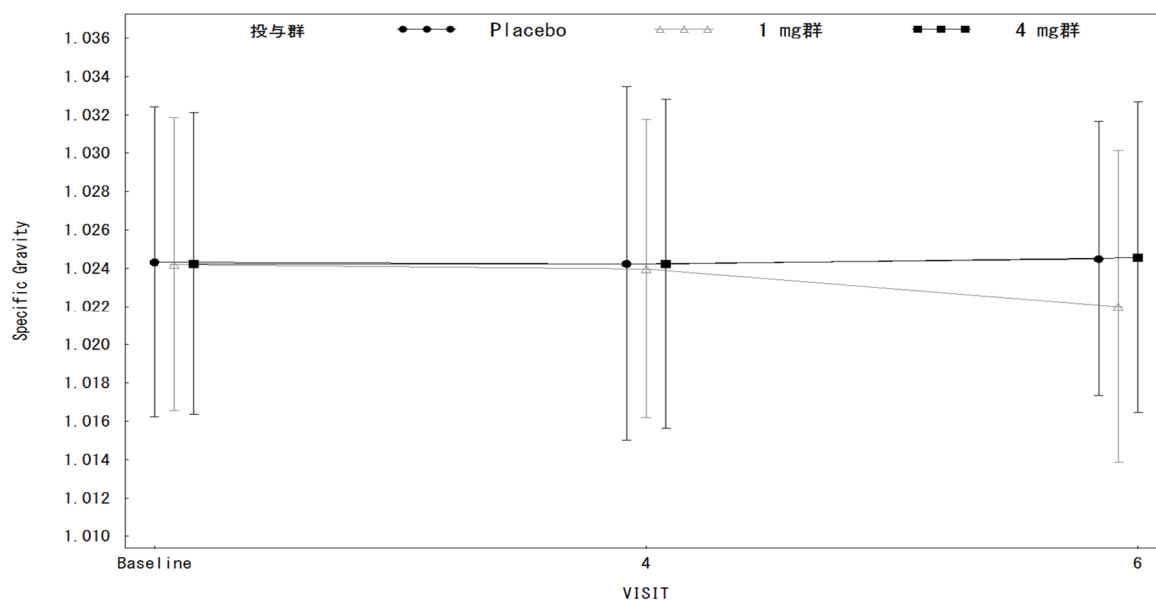
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-36 HbA1c [%] 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

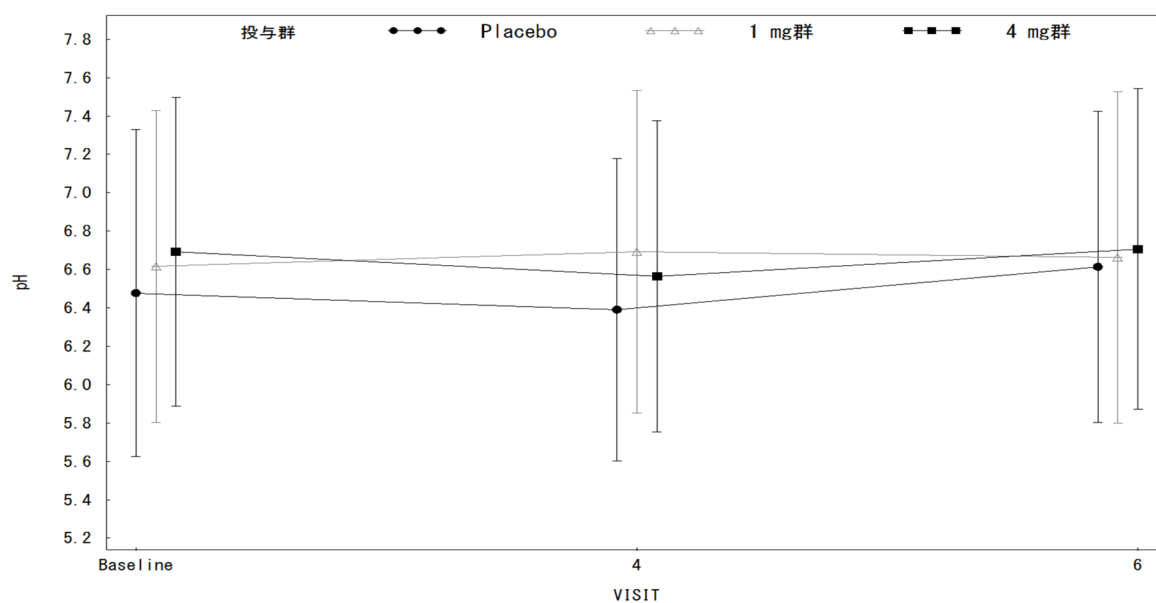
引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-37 比重 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-38 pH 測定値の推移 (NPC-15-5 試験)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 14.3.5-1

表 2.7.4-109 糖の推移（シフトテーブル）（NPC-15-5 試験）

Visit		Baseline																	
		プラセボ群						NPC-15 1 mg 群						NPC-15 4 mg 群					
		－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+
Visit 4	－	64	0	0	0	0	0	65	0	0	0	0	0	63	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visit 6	－	65	0	0	0	0	0	64	0	0	0	0	0	61	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.1-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-110 蛋白の推移（シフトテーブル）（NPC-15-5 試験）

Visit		Baseline																	
		プラセボ群						NPC-15 1 mg 群						NPC-15 4 mg 群					
		－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+
Visit 4	－	26	10	1	0	0	0	36	11	3	0	0	0	21	7	3	0	1	0
	±	10	11	2	1	0	0	5	5	2	1	0	0	12	5	4	0	0	0
	+	0	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	4	1	1	0	0
	2+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visit 6	－	30	11	1	0	0	0	30	12	3	0	0	0	21	8	4	0	0	0
	±	8	12	1	0	0	0	8	3	2	1	0	0	11	8	4	1	1	0
	+	0	1	0	1	0	0	3	0	1	0	0	0	1	1	3	0	0	0
	2+	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.1-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-111 潜血の推移（シフトテーブル）（NPC-15-5 試験）

Visit		Baseline																	
		プラセボ群						NPC-15 1 mg 群						NPC-15 4 mg 群					
		－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+
Visit 4	－	55	1	0	1	2	0	65	0	0	0	0	0	52	3	2	0	0	0
	±	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visit 6	－	59	1	0	1	2	0	63	0	0	0	0	0	54	2	3	0	2	0
	±	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.1-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-112 ケトン体の推移（シフトテーブル）（NPC-15-5 試験）

Visit		Baseline																	
		プラセボ群						NPC-15 1 mg 群						NPC-15 4 mg 群					
		－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+
Visit 4	－	64	0	0	0	0	0	65	0	0	0	0	0	63	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visit 6	－	65	0	0	0	0	0	64	0	0	0	0	0	63	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.1-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-113 ビリルビンの推移（シフトテーブル）（NPC-15-5 試験）

Visit		Baseline																	
		プラセボ群						NPC-15 1 mg 群						NPC-15 4 mg 群					
		－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+
Visit 4	－	64	0	0	0	0	0	65	0	0	0	0	0	63	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visit 6	－	66	0	0	0	0	0	64	0	0	0	0	0	63	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.1-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-114 ウロビリノーゲンの推移（シフトテーブル）（NPC-15-5 試験）

Visit		Baseline																	
		プラセボ群						NPC-15 1 mg 群						NPC-15 4 mg 群					
		－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+	－	±	+	2+	3+	4+
Visit 4	－	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	0	62	1	0	0	0	0	60	2	0	0	0	0	60	2	0	0	0
	+	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visit 6	－	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	0	65	1	0	0	0	0	58	4	0	0	0	0	54	3	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	5	1	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.1-1 表 14.3.5-2

## 2.7.4.7.1.3 NPC-15-6 試験における臨床検査項目の要約統計量及び推移図

2.7.4.3.3 項の付録として、NPC-15-6 試験における血液学的検査及び血液生化学的検査の要約統計量を表 2.7.4-115～表 2.7.4-147 に、推移図を図 2.7.4-39～図 2.7.4-71 に示す。また、尿検査値の推移（シフトテーブル）を表 2.7.4-148～表 2.7.4-153 に示す。

表 2.7.4-115 白血球数[uL]測定値の要約統計量（NPC-15-6 試験）

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	6405.1	1556.1	3600	6200.0	10800	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	6577.8	2031.9	3400	6400.0	14600	99	172.7	1824.3	-4200	200.0	7100
Visit 5	97	6368.0	1763.6	2500	6000.0	11900	97	-38.1	1391.5	-3800	0.0	4900
Visit 9	95	6347.4	1538.5	3400	6200.0	10800	95	-94.7	1509.0	-3200	-200.0	4400

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-116 赤血球数[10<sup>4</sup>/uL] 測定値の要約統計量（NPC-15-6 試験）

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	478.7	33.0	406	472.0	553	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	476.9	34.0	400	471.0	566	99	-1.8	20.4	-42	-3.0	51
Visit 5	97	480.0	34.2	393	481.0	570	97	0.9	21.3	-49	2.0	48
Visit 9	95	479.2	33.9	422	473.0	589	95	0.9	21.5	-43	1.0	60

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-117 ヘモグロビン量[g/dL] 測定値の要約統計量（NPC-15-6 試験）

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	13.57	1.06	11.6	13.50	16.4	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	13.53	1.14	11.4	13.40	16.5	99	-0.04	0.63	-1.5	-0.10	1.8
Visit 5	97	13.59	1.16	11.1	13.40	16.8	97	0.00	0.62	-1.6	0.00	1.3
Visit 9	95	13.58	1.12	11.7	13.50	17.7	95	0.02	0.63	-1.4	0.00	1.8

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-118 ヘマトクリット値[%]測定値の要約統計量（NPC-15-6 試験）

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	40.36	2.99	34.7	39.90	47.7	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	40.33	3.14	33.6	39.80	47.2	99	-0.03	1.65	-3.0	-0.20	4.4
Visit 5	97	40.55	3.14	32.7	40.10	48.0	97	0.16	1.79	-4.0	0.20	4.7
Visit 9	95	40.44	3.09	35.0	39.80	50.3	95	0.13	1.83	-3.3	-0.20	5.7

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-1



表 2.7.4-119 血小板数[10<sup>4</sup>/uL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	31.85	6.81	15.8	31.70	52.2	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	32.15	7.87	16.5	31.40	60.2	99	0.30	5.13	-14.1	-0.10	17.3
Visit 5	97	31.92	7.61	15.8	31.20	62.7	97	0.31	4.41	-8.7	-0.40	19.2
Visit 9	95	31.28	5.39	18.1	31.40	43.5	95	-0.62	3.96	-14.6	-0.50	10.7

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-120 好中球[%]測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	49.07	10.63	19.8	48.50	67.5	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	51.04	11.07	23.1	50.40	81.6	99	1.97	9.97	-20.7	1.40	32.0
Visit 5	97	50.22	9.85	25.7	51.10	72.3	97	1.13	9.08	-23.7	1.50	33.7
Visit 9	95	49.77	10.23	28.7	50.40	72.2	95	0.67	9.32	-25.2	-0.20	23.3

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-121 リンパ球[%]測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	40.15	9.67	23.6	40.60	72.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	38.32	10.63	9.2	38.20	64.5	99	-1.84	9.12	-30.6	-1.40	19.8
Visit 5	97	39.53	9.19	18.1	39.10	67.5	97	-0.68	7.98	-30.8	-0.70	20.6
Visit 9	95	39.82	8.88	21.1	40.10	62.2	95	-0.40	8.62	-20.9	0.10	24.3

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-122 単球[%]測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	5.59	1.39	2.3	5.40	10.1	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	5.71	1.63	3.1	5.50	11.9	99	0.12	1.56	-4.0	0.00	6.3
Visit 5	97	5.46	1.37	2.6	5.30	9.6	97	-0.15	1.47	-4.1	0.00	3.4
Visit 9	95	5.50	1.37	3.2	5.30	12.2	95	-0.11	1.36	-4.4	-0.10	4.4

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-123 好酸球[%]測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.65	3.77	0.5	3.90	18.6	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.37	3.49	0.3	3.10	15.0	99	-0.28	2.30	-9.1	-0.20	5.2
Visit 5	97	4.27	4.52	0.2	2.80	32.2	97	-0.28	4.11	-14.5	-0.40	30.0
Visit 9	95	4.33	3.57	0.7	3.30	17.6	95	-0.20	2.30	-8.8	0.00	7.9

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-124 好塩基球[%]測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	0.54	0.35	0.1	0.40	1.7	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	0.56	0.40	0.0	0.50	2.1	99	0.03	0.28	-1.0	0.00	1.3
Visit 5	97	0.51	0.36	0.1	0.40	2.0	97	-0.02	0.30	-1.1	0.00	1.1
Visit 9	95	0.53	0.36	0.0	0.50	2.1	95	0.00	0.28	-1.1	0.00	1.3

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-125 アルブミン[g/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.540	0.220	4.00	4.600	5.20	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.534	0.225	3.90	4.500	5.20	99	-0.006	0.226	-0.70	0.000	0.50
Visit 5	97	4.533	0.209	4.10	4.500	5.20	97	-0.009	0.213	-0.70	0.000	0.50
Visit 9	95	4.518	0.210	4.10	4.500	5.30	95	-0.026	0.183	-0.50	0.000	0.50

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-126 総蛋白[g/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	7.151	0.395	6.40	7.100	8.40	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	7.188	0.442	6.10	7.200	8.40	99	0.037	0.346	-1.00	0.000	0.70
Visit 5	97	7.185	0.385	6.10	7.200	8.50	97	0.030	0.339	-0.70	0.000	0.80
Visit 9	95	7.111	0.402	6.40	7.100	8.70	95	-0.052	0.310	-0.90	-0.100	0.70

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-127 AST[U/L] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	23.12	6.61	14.0	22.00	57.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	23.20	6.49	12.0	23.00	51.0	99	0.08	5.57	-35.0	0.00	23.0
Visit 5	97	23.20	5.83	15.0	23.00	53.0	97	0.00	4.90	-33.0	0.00	10.0
Visit 9	95	22.85	5.76	12.0	23.00	44.0	95	-0.42	6.32	-35.0	0.00	20.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-128 ALT[U/L] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	15.13	8.28	6.0	13.00	63.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	15.56	8.08	6.0	12.00	49.0	99	0.42	5.76	-18.0	0.00	28.0
Visit 5	97	15.82	10.04	7.0	13.00	78.0	97	0.63	5.74	-22.0	1.00	22.0
Visit 9	95	15.77	10.38	5.0	13.00	67.0	95	0.52	7.50	-20.0	0.00	44.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-129 ALP[U/L] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	792.3	292.3	226	775.0	2367	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	792.0	313.2	262	739.0	2416	99	-0.3	113.0	-525	4.0	262
Visit 5	97	799.4	322.9	210	756.0	2272	97	8.6	120.5	-281	-5.0	480
Visit 9	95	792.7	298.0	210	736.0	1712	95	-3.2	175.9	-826	-11.0	468

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-130 LDH[U/L] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	203.0	38.1	117	200.0	350	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	203.4	48.9	110	197.0	509	99	0.4	37.1	-81	-3.0	294
Visit 5	97	203.2	36.9	101	203.0	289	97	-0.4	25.0	-61	0.0	111
Visit 9	95	201.5	39.0	120	198.0	360	95	-2.4	29.4	-119	-2.0	120

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-131  $\gamma$ -GTP [U/L] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	13.87	4.32	7.0	13.00	32.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	14.23	4.67	7.0	13.00	34.0	99	0.36	2.33	-5.0	1.00	9.0
Visit 5	97	14.31	4.88	8.0	13.00	33.0	97	0.38	2.39	-6.0	0.00	8.0
Visit 9	95	14.68	6.57	8.0	13.00	54.0	95	0.83	4.07	-5.0	0.00	22.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-132 総ビリルビン[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	0.436	0.215	0.20	0.400	1.30	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	0.454	0.215	0.20	0.400	1.40	99	0.017	0.193	-0.50	0.000	0.60
Visit 5	97	0.425	0.201	0.10	0.400	1.20	97	-0.015	0.154	-0.40	0.000	0.50
Visit 9	95	0.435	0.180	0.20	0.400	1.00	95	0.009	0.166	-0.50	0.000	0.50

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-133 総コレステロール[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	162.5	25.5	104	163.0	233	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	164.4	24.4	107	160.0	234	99	1.9	14.6	-34	1.0	36
Visit 5	97	164.0	23.3	102	166.0	222	97	1.3	14.9	-33	2.0	45
Visit 9	95	164.6	26.8	96	161.0	244	95	0.8	16.2	-54	0.0	42

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-134 HDL コレステロール[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	60.1	12.1	29	58.0	86	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	60.1	12.3	33	59.0	96	99	-0.1	7.9	-23	1.0	20
Visit 5	97	59.9	13.9	36	58.0	97	97	-0.4	8.6	-20	0.0	24
Visit 9	95	60.2	13.1	32	57.0	91	95	-0.2	7.9	-20	0.0	18

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-135 LDL コレステロール[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	92.8	21.0	47	91.0	142	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	94.0	21.1	50	94.0	142	99	1.1	13.2	-35	2.0	39
Visit 5	97	94.1	19.2	57	92.0	148	97	1.1	11.3	-26	2.0	38
Visit 9	95	94.1	22.5	57	92.0	163	95	0.3	14.0	-47	-1.0	36

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-136 中性脂肪[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	94.2	54.7	22	83.0	277	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	100.4	67.1	21	79.0	305	99	6.2	61.1	-139	1.0	210
Visit 5	97	104.3	69.9	25	82.0	327	97	11.0	66.3	-109	5.0	281
Visit 9	95	94.8	59.7	26	77.0	293	95	0.8	59.3	-134	1.0	248

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-137 クレアチニン[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	0.454	0.108	0.26	0.430	0.79	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	0.462	0.113	0.24	0.440	0.83	99	0.009	0.057	-0.11	0.000	0.27
Visit 5	97	0.464	0.110	0.28	0.440	0.89	97	0.009	0.051	-0.11	0.010	0.13
Visit 9	95	0.467	0.108	0.30	0.440	0.75	95	0.019	0.055	-0.14	0.010	0.19

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-138 尿素窒素[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	12.22	2.90	7.3	11.90	20.4	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	12.32	3.36	6.3	11.70	21.9	99	0.09	3.26	-6.8	0.20	12.4
Visit 5	97	12.45	3.09	7.0	12.20	22.7	97	0.19	3.06	-7.3	0.20	9.3
Visit 9	95	12.43	3.20	4.6	12.20	22.1	95	0.22	2.83	-7.2	0.00	8.1

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-139 尿酸[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.664	1.204	2.50	4.400	8.00	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.643	1.191	2.00	4.500	8.30	99	-0.020	0.589	-1.60	0.000	1.20
Visit 5	97	4.687	1.237	2.00	4.500	7.90	97	0.023	0.595	-2.10	0.000	1.60
Visit 9	95	4.764	1.294	1.90	4.500	8.80	95	0.135	0.618	-1.90	0.100	1.90

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-140 ナトリウム[mEq/L] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	141.41	1.62	138.0	141.00	147.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	141.25	1.30	138.0	141.00	146.0	99	-0.16	1.77	-5.0	0.00	3.0
Visit 5	97	141.47	1.65	139.0	141.00	150.0	97	0.08	1.98	-5.0	0.00	7.0
Visit 9	95	141.41	1.65	138.0	141.00	147.0	95	0.04	1.84	-5.0	0.00	3.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-141 カリウム[mEq/L] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.192	0.341	3.50	4.200	5.50	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.199	0.379	3.40	4.200	6.40	99	0.007	0.461	-1.20	0.000	2.80
Visit 5	97	4.209	0.384	3.50	4.100	6.30	97	0.016	0.379	-1.10	0.000	1.60
Visit 9	95	4.252	0.311	3.70	4.200	5.40	95	0.056	0.369	-0.90	0.000	1.30

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-142 クロール[mEq/L] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	103.58	1.90	100.0	104.00	109.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	103.43	2.06	99.0	104.00	108.0	99	-0.14	2.26	-8.0	0.00	6.0
Visit 5	97	103.54	2.00	100.0	104.00	111.0	97	-0.04	2.47	-7.0	0.00	6.0
Visit 9	95	103.66	2.10	99.0	104.00	108.0	95	0.19	2.42	-8.0	0.00	7.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-143 カルシウム[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	9.489	0.317	8.70	9.500	10.40	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	9.480	0.320	8.70	9.500	10.30	99	-0.009	0.308	-0.70	0.000	0.70
Visit 5	97	9.451	0.356	8.40	9.400	10.60	97	-0.033	0.288	-0.90	0.000	0.60
Visit 9	95	9.460	0.280	8.80	9.400	10.10	95	-0.031	0.298	-0.90	0.000	0.70

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-144 無機リン[mg/dL] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.697	0.631	2.90	4.700	6.10	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.823	0.697	2.40	4.900	6.50	99	0.126	0.573	-1.80	0.100	1.50
Visit 5	97	4.777	0.669	2.90	4.800	6.30	97	0.082	0.566	-1.70	0.100	1.60
Visit 9	95	4.797	0.683	2.40	4.900	6.10	95	0.085	0.548	-1.20	0.200	1.30

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-145 HbA1c[%] 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	5.51	0.21	4.8	5.50	6.1	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	5.51	0.23	4.8	5.50	6.0	99	0.00	0.11	-0.2	0.00	0.4
Visit 5	97	5.55	0.23	4.9	5.60	6.1	97	0.04	0.14	-0.2	0.00	0.5
Visit 9	95	5.51	0.22	4.9	5.50	6.0	95	0.01	0.16	-0.4	0.00	0.4

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-146 比重測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	1.0240	0.0083	1.003	1.0250	1.038	—	—	—	—	—	—
Visit 3	98	1.0244	0.0081	1.004	1.0245	1.039	98	0.0004	0.0085	-0.023	0.0010	0.026
Visit 5	98	1.0237	0.0093	1.002	1.0250	1.043	98	-0.0002	0.0092	-0.026	0.0010	0.025
Visit 9	95	1.0239	0.0083	1.005	1.0250	1.039	95	0.0002	0.0099	-0.028	0.0000	0.026

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

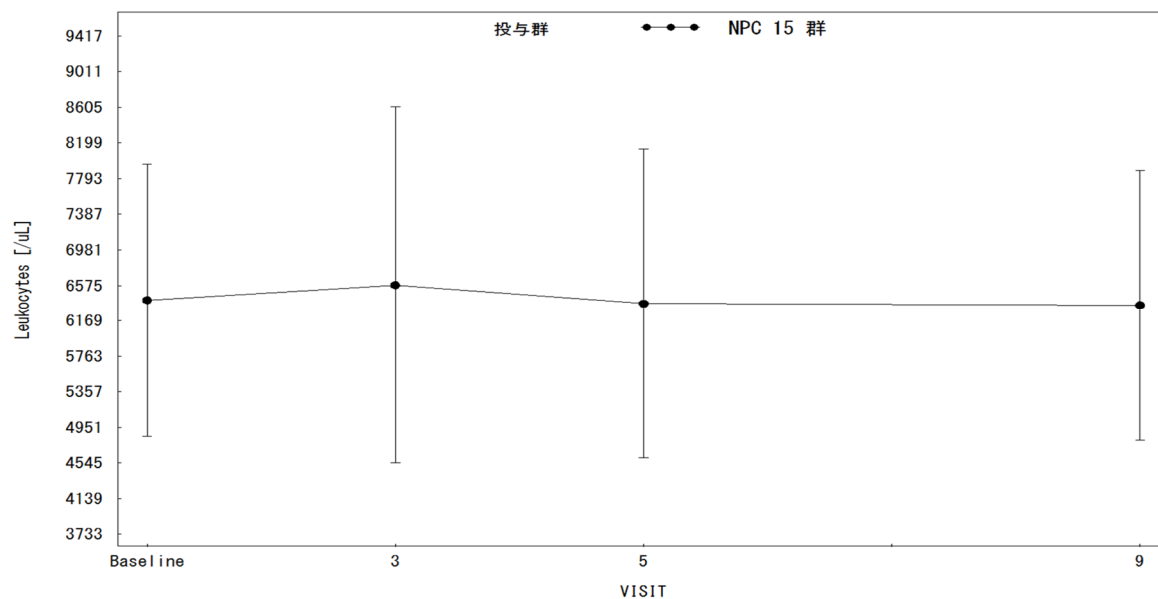
引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

表 2.7.4-147 pH 測定値の要約統計量 (NPC-15-6 試験)

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	6.55	0.85	5.5	6.50	8.5	—	—	—	—	—	—
Visit 3	98	6.56	0.82	5.0	6.50	8.5	98	0.03	1.06	-2.5	0.00	3.0
Visit 5	98	6.58	0.72	5.5	6.50	8.5	98	0.02	1.08	-2.5	0.00	3.0
Visit 9	95	6.51	0.74	5.5	6.50	8.5	95	-0.06	1.01	-2.5	0.00	2.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

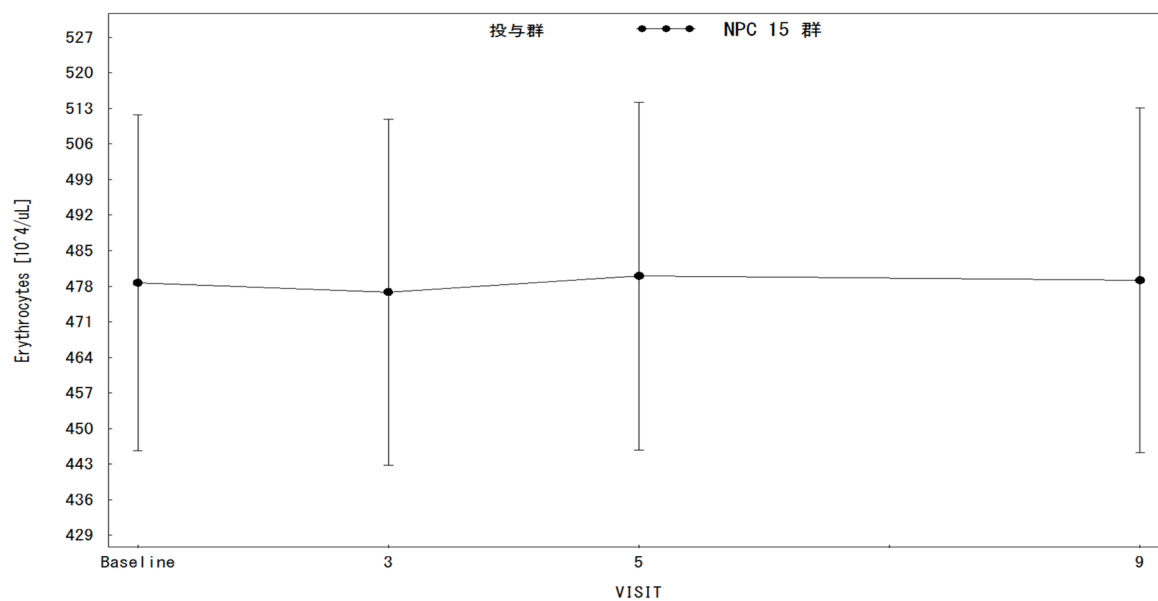
引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-39 白血球数[uL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

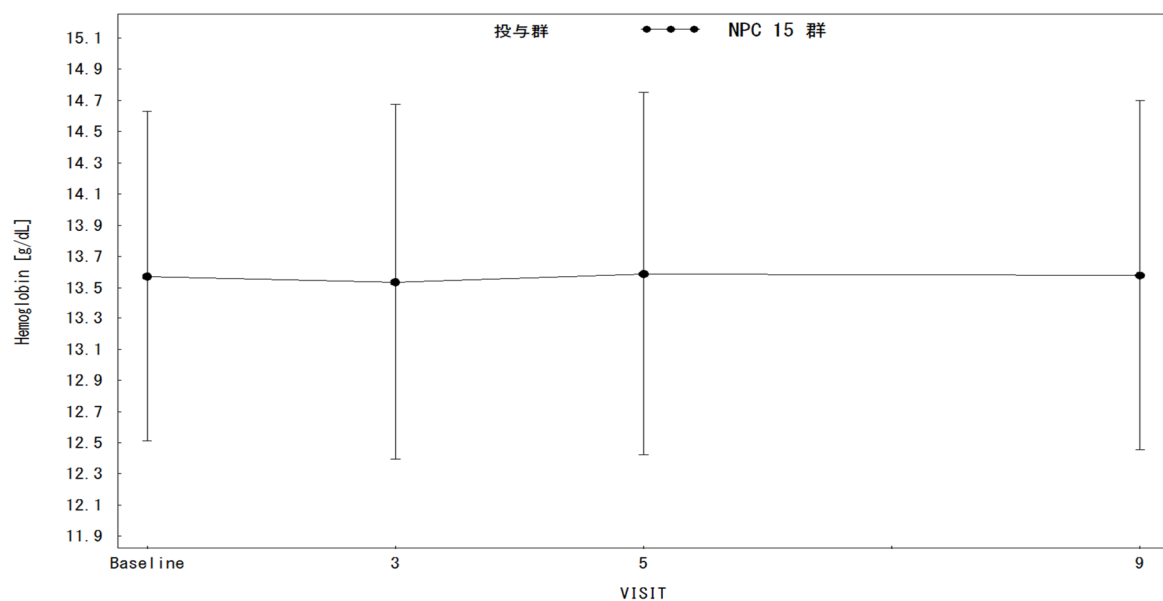
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-40 赤血球数[ $10^4$ /uL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

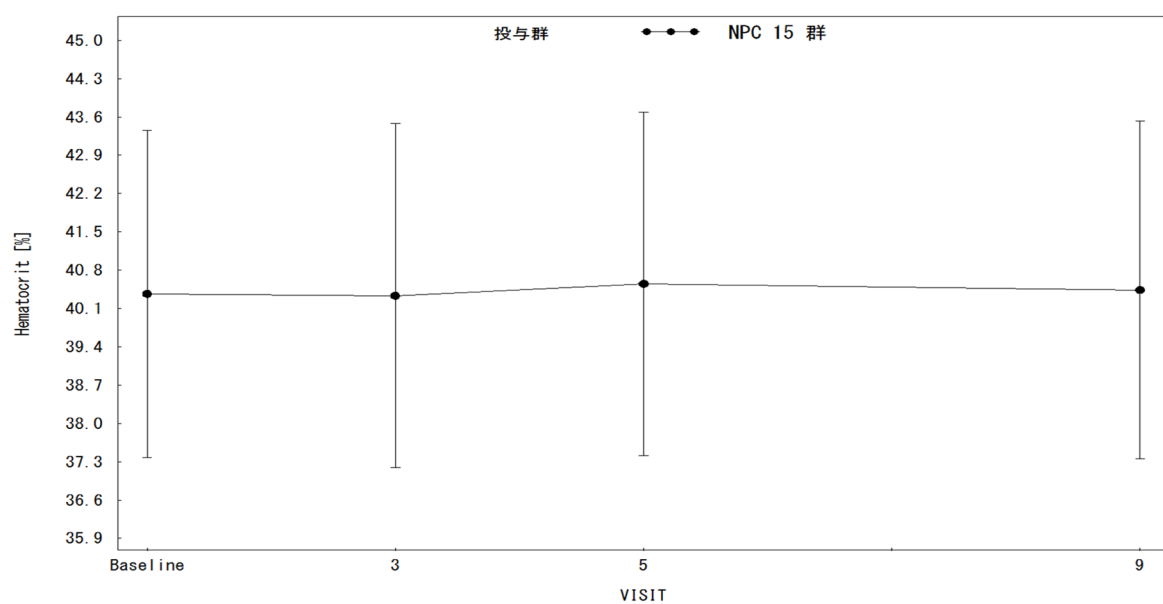
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-41 ヘモグロビン量[g/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1

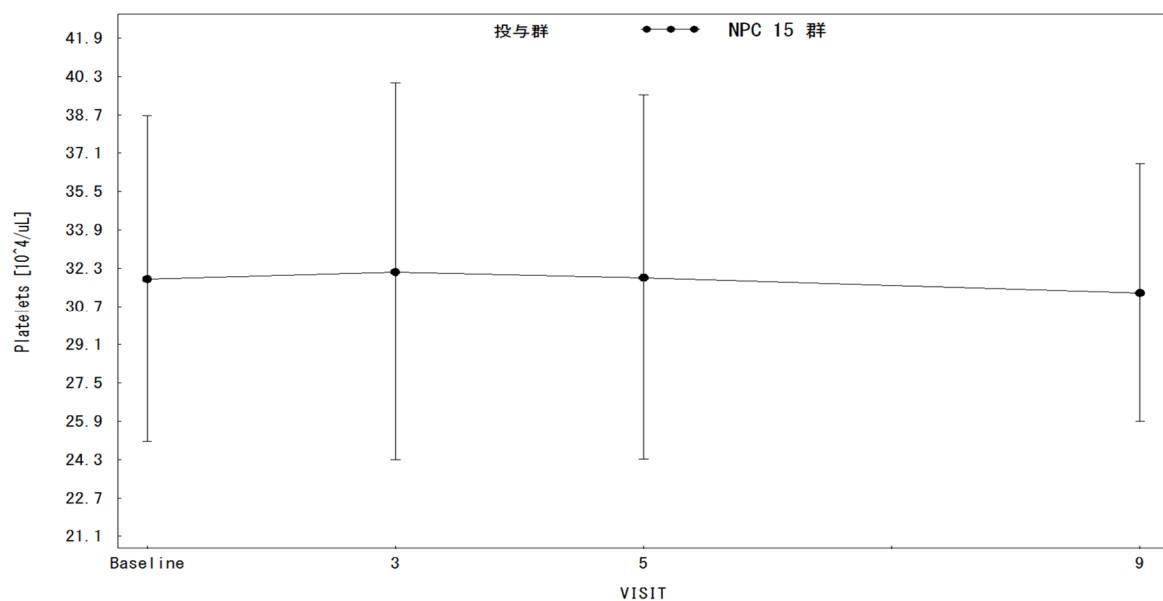


平均±標準偏差

図 2.7.4-42 ヘマトクリット値[%]測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1

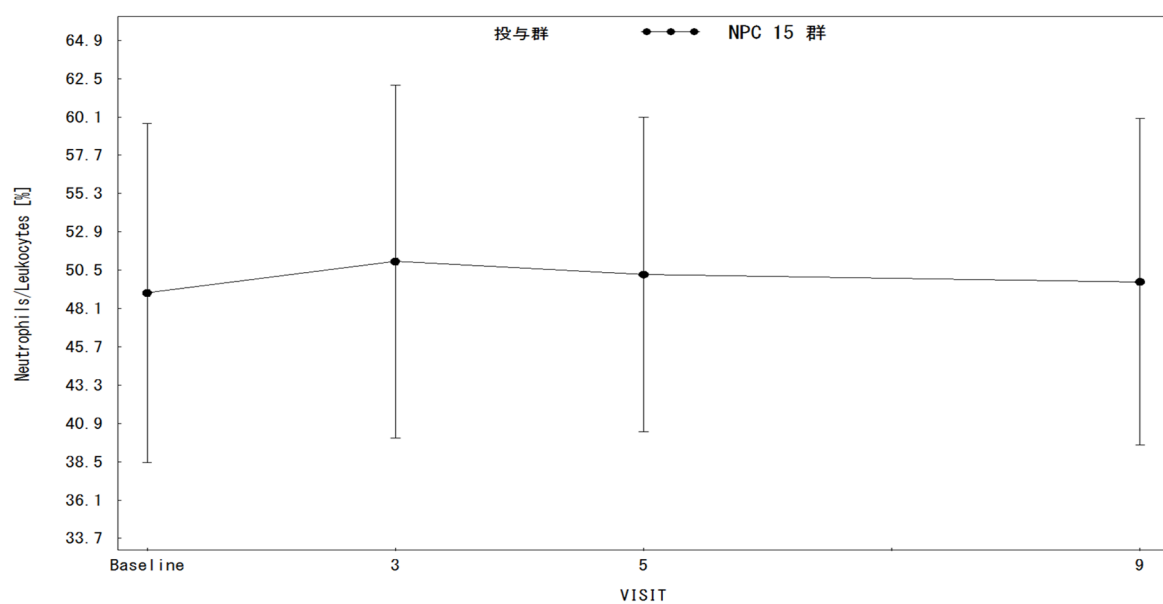




平均±標準偏差

図 2.7.4-43 血小板数 $[10^4/\mu\text{L}]$  測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

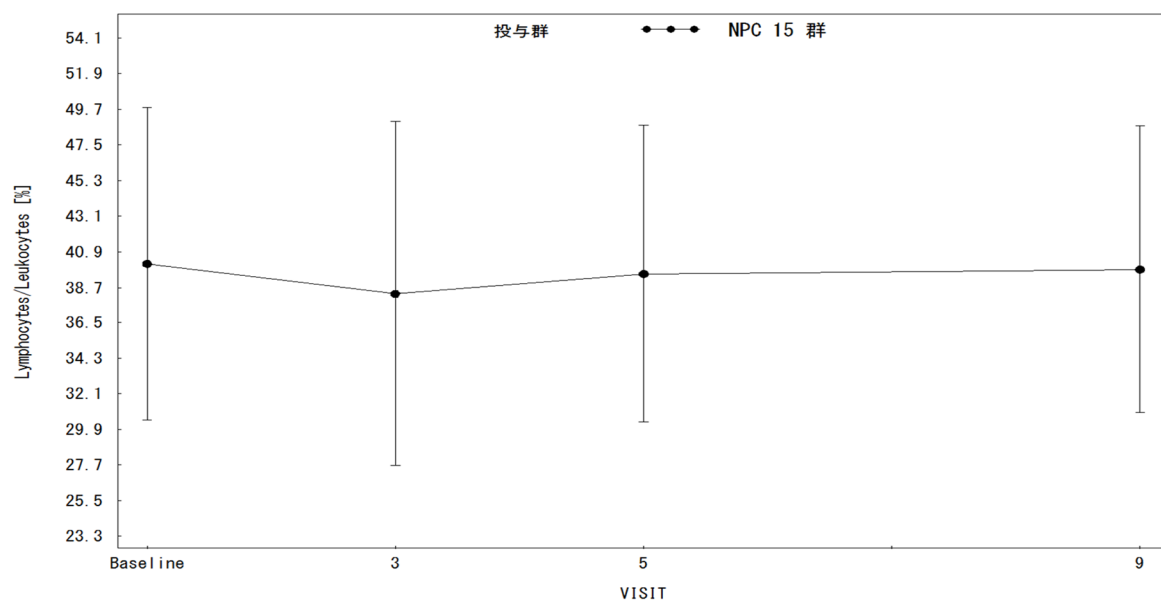
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-44 好中球[%]測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

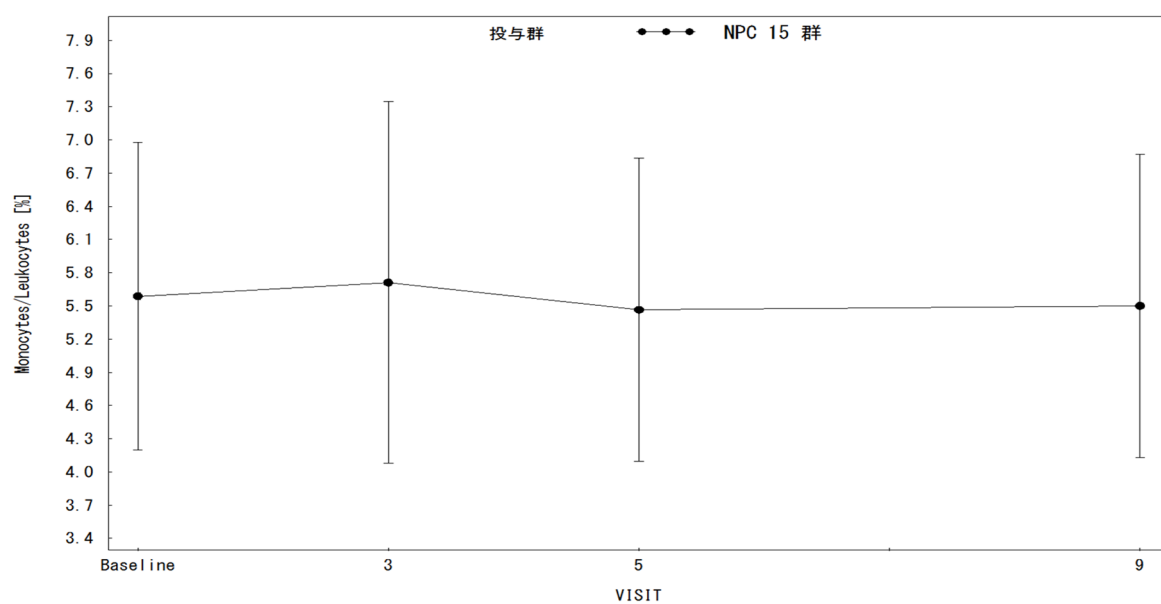
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-45 リンパ球[%]測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

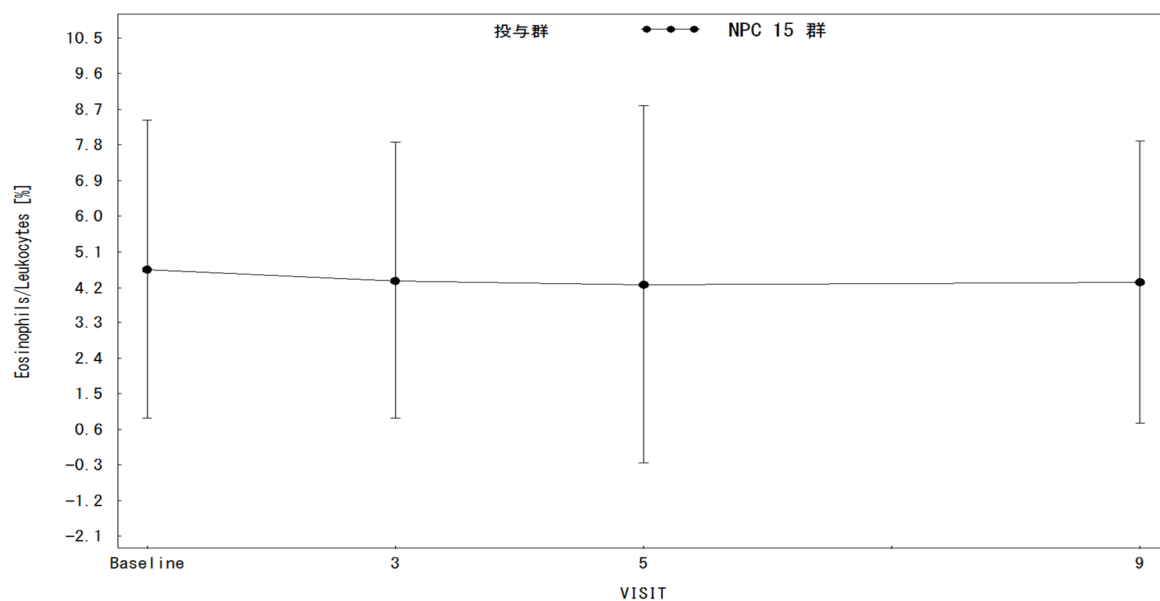
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-46 単球[%]測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

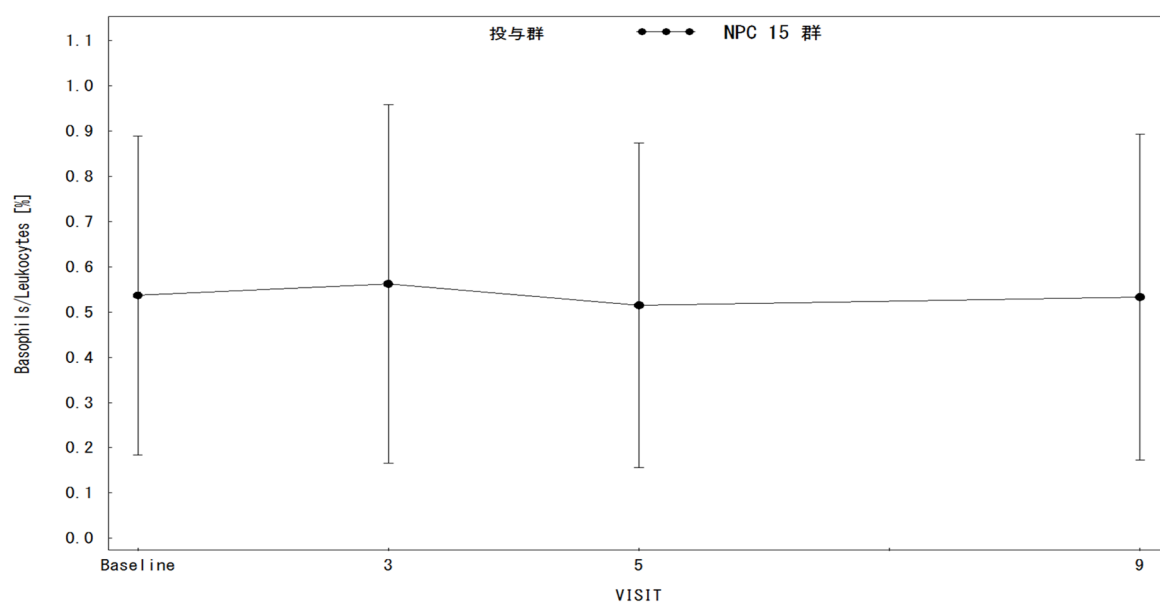
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-47 好酸球[%]測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

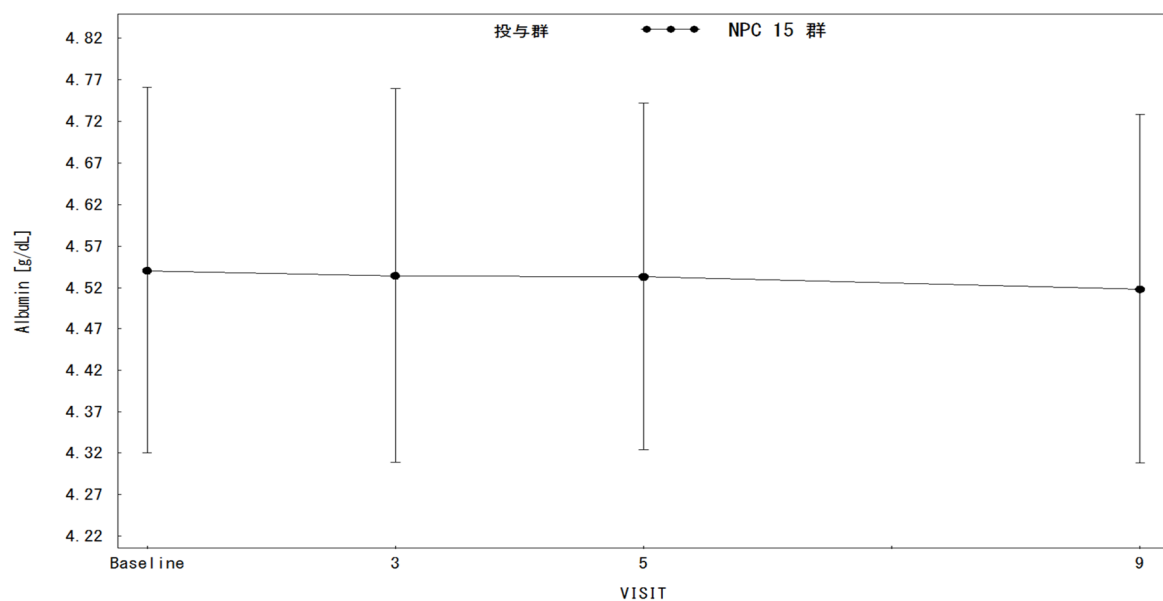
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-48 好塩基球[%]測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

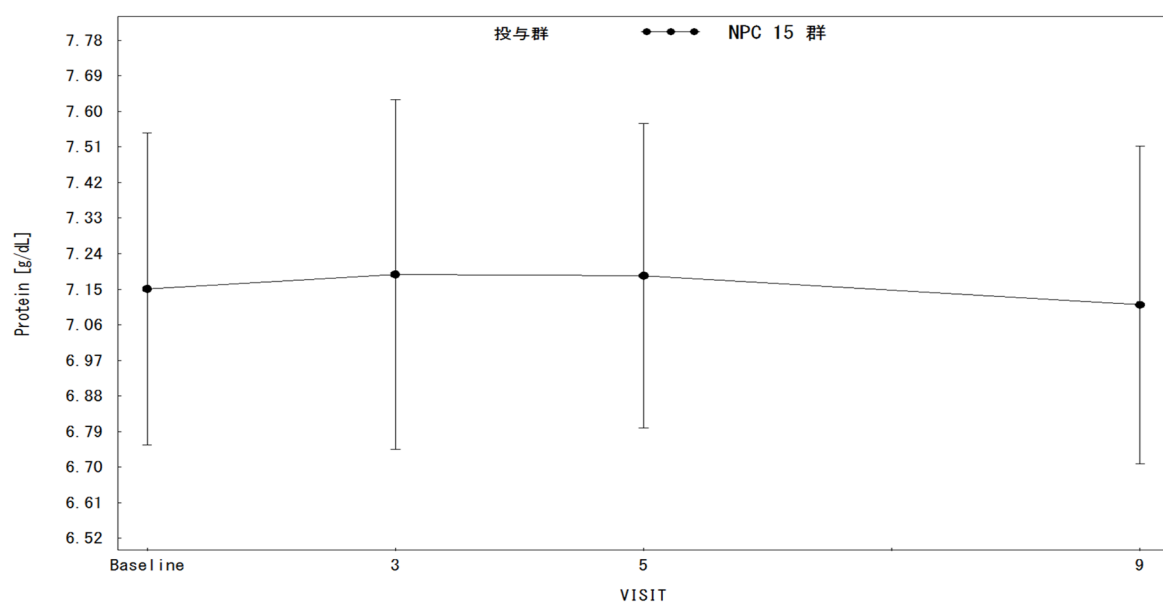
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-49 アルブミン[g/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

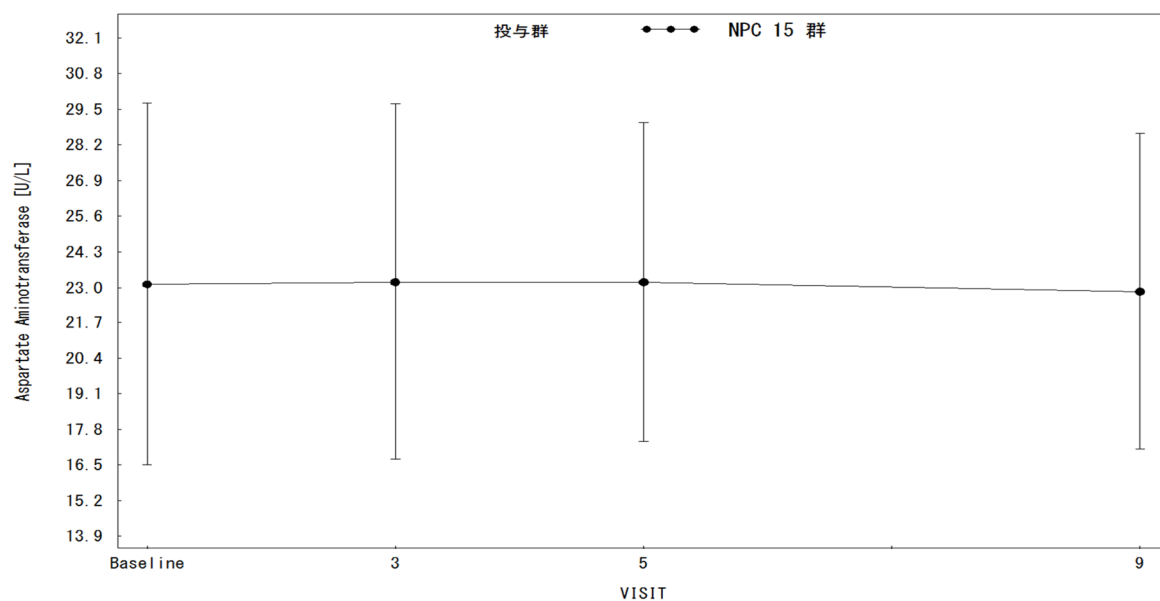
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-50 総蛋白[g/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

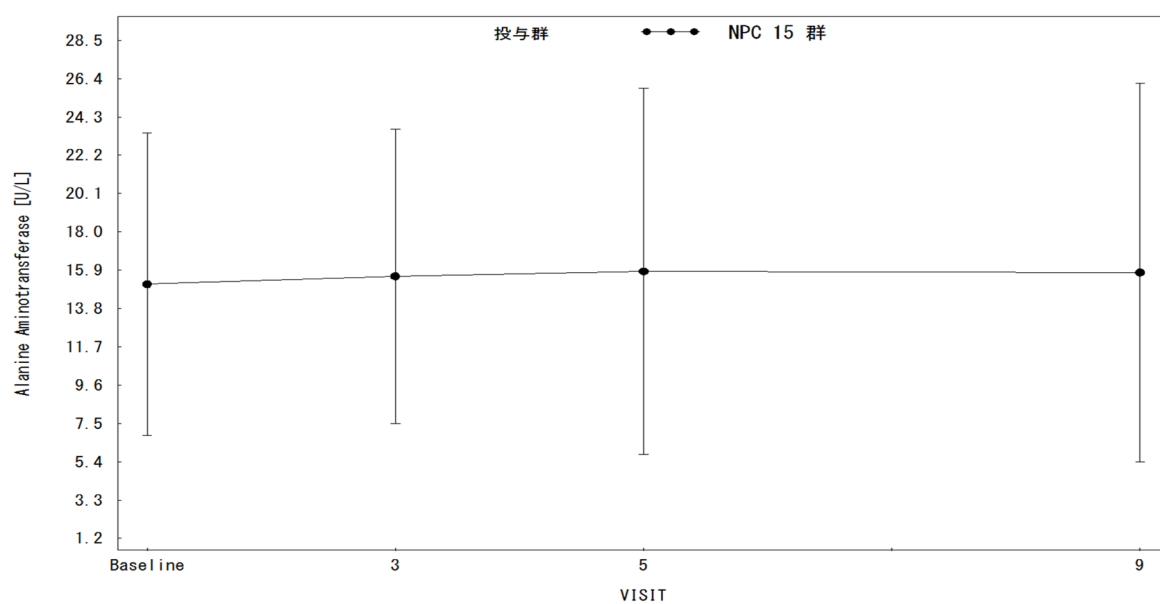
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-51 AST[U/L] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

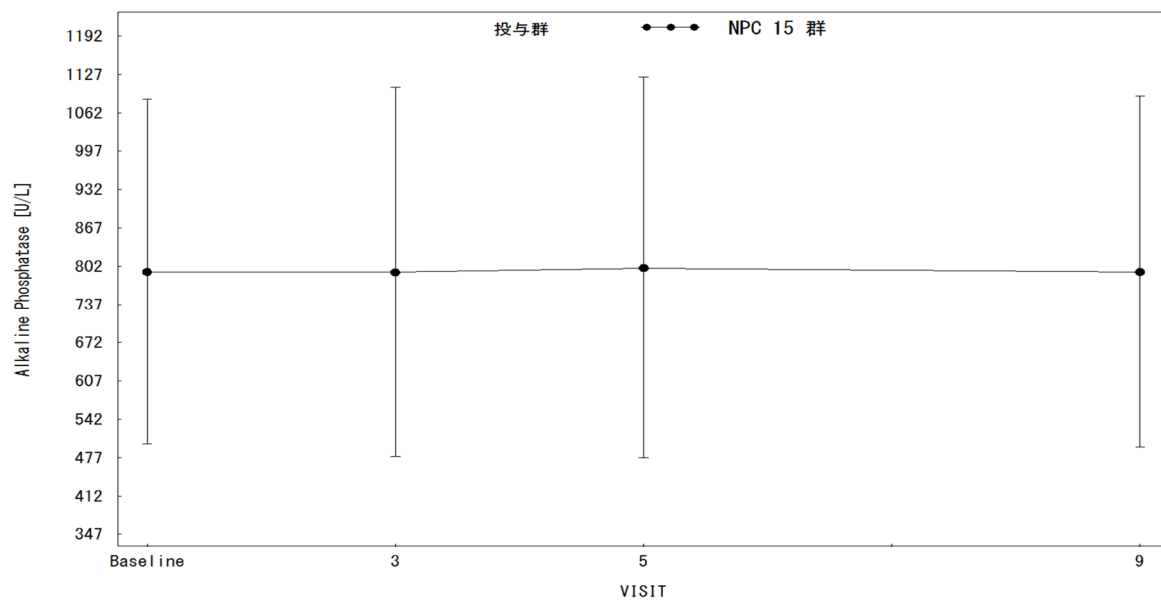
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-52 ALT[U/L] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

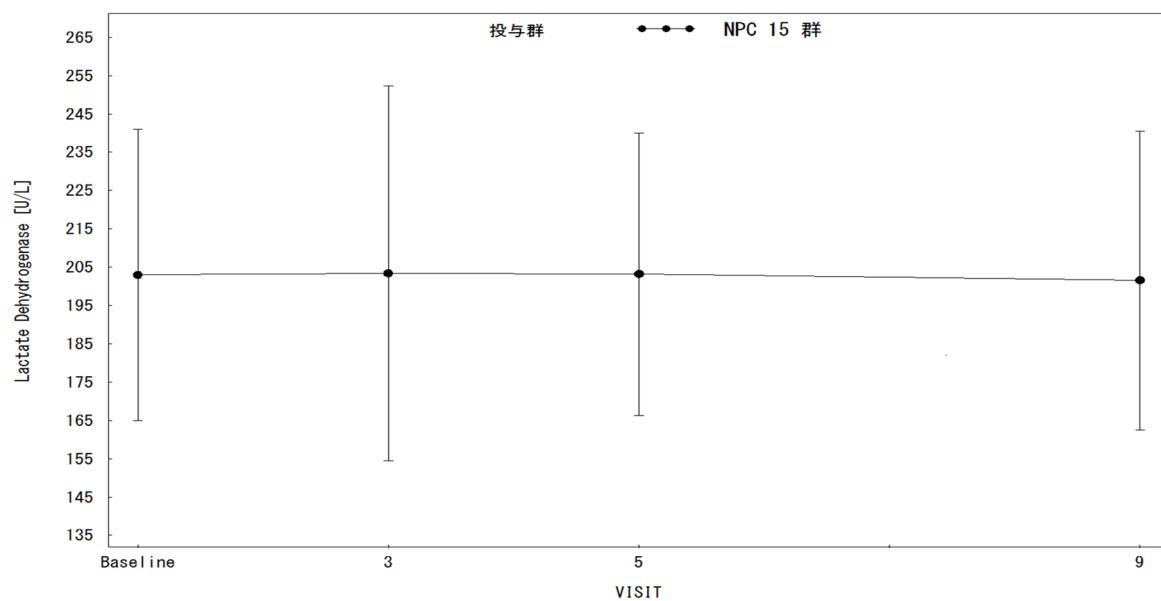
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-53 ALP[U/L] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

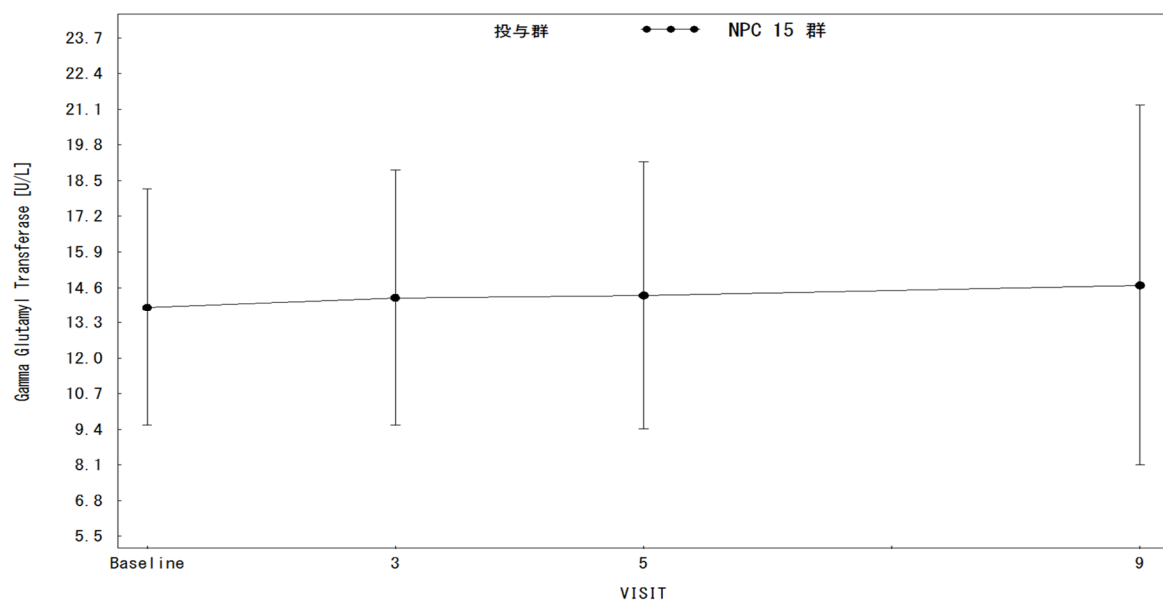
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-54 LDH[U/L] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

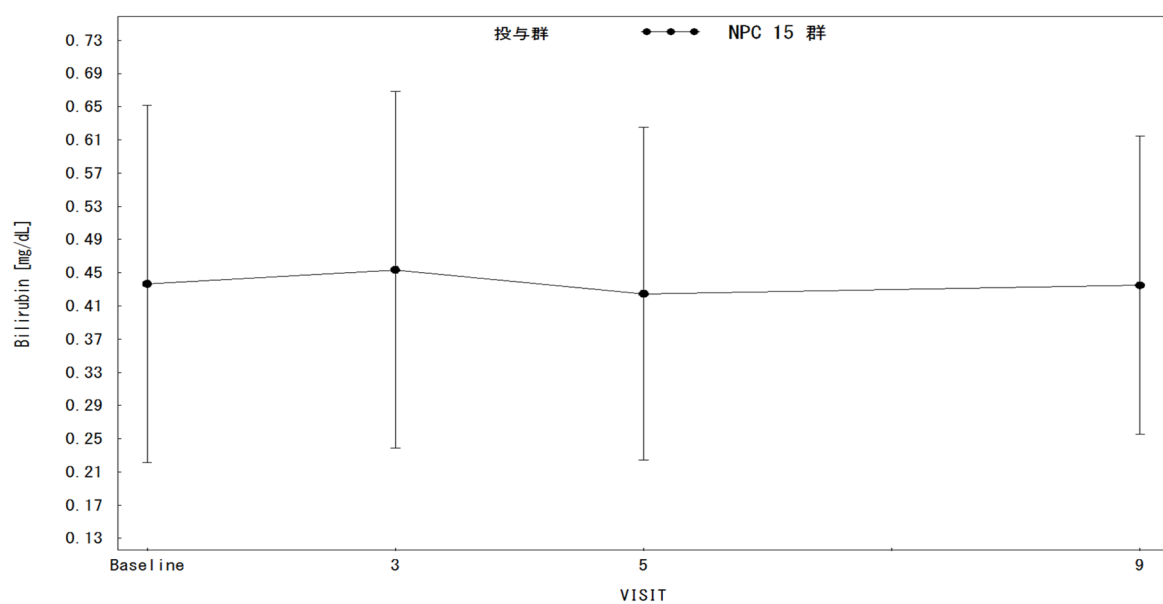
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-55  $\gamma$ -GTP[U/L] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

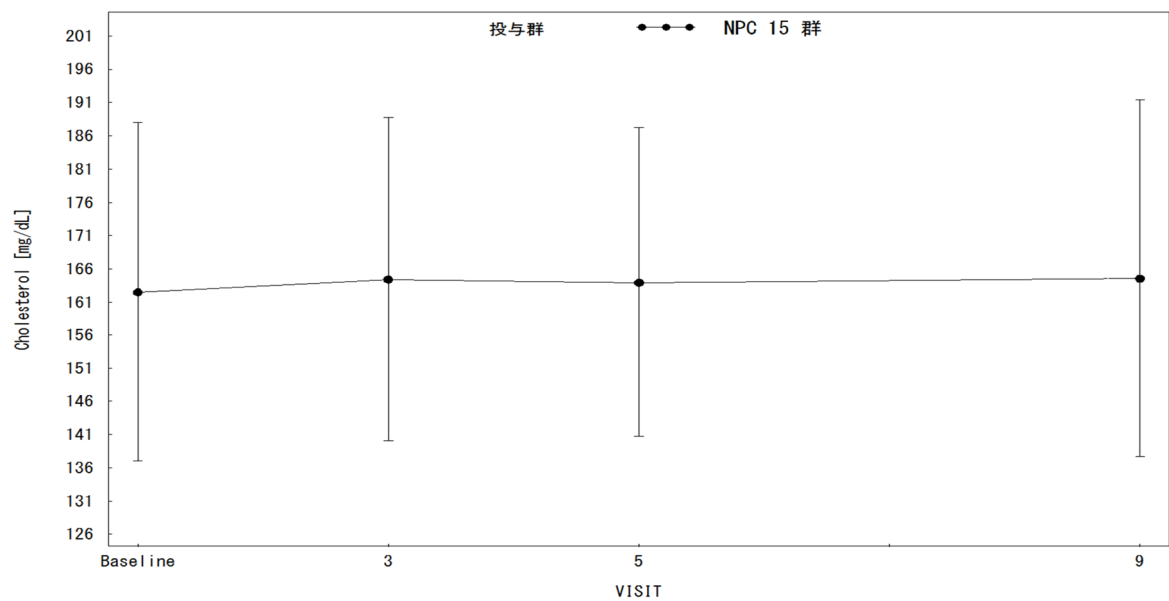
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-56 総ビリルビン[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

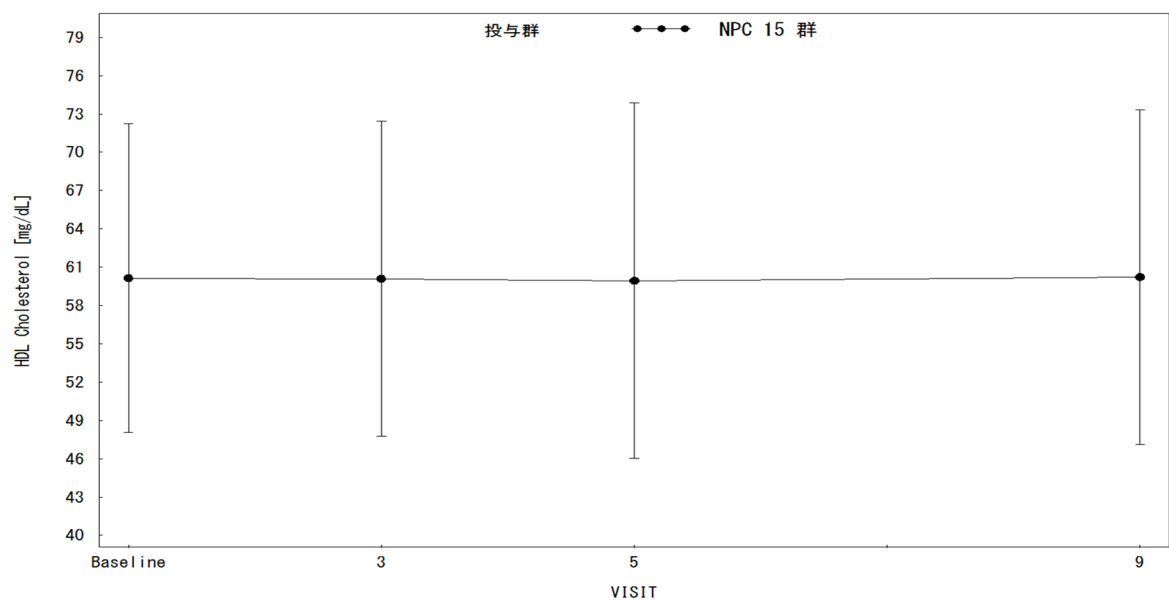
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-57 総コレステロール[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1

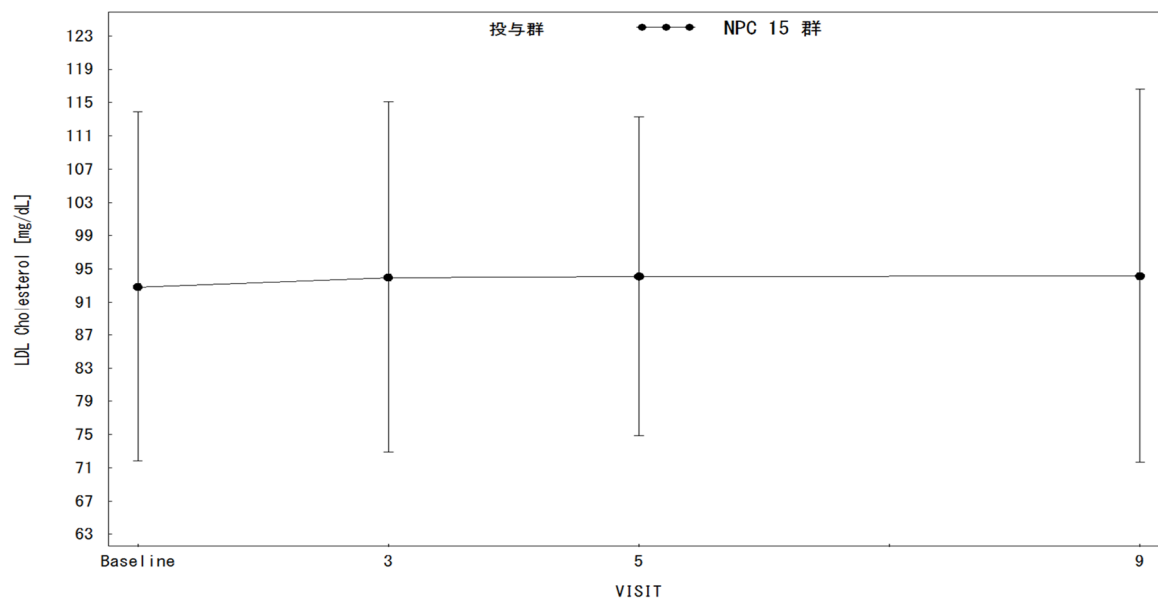


平均±標準偏差

図 2.7.4-58 HDL コレステロール[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1

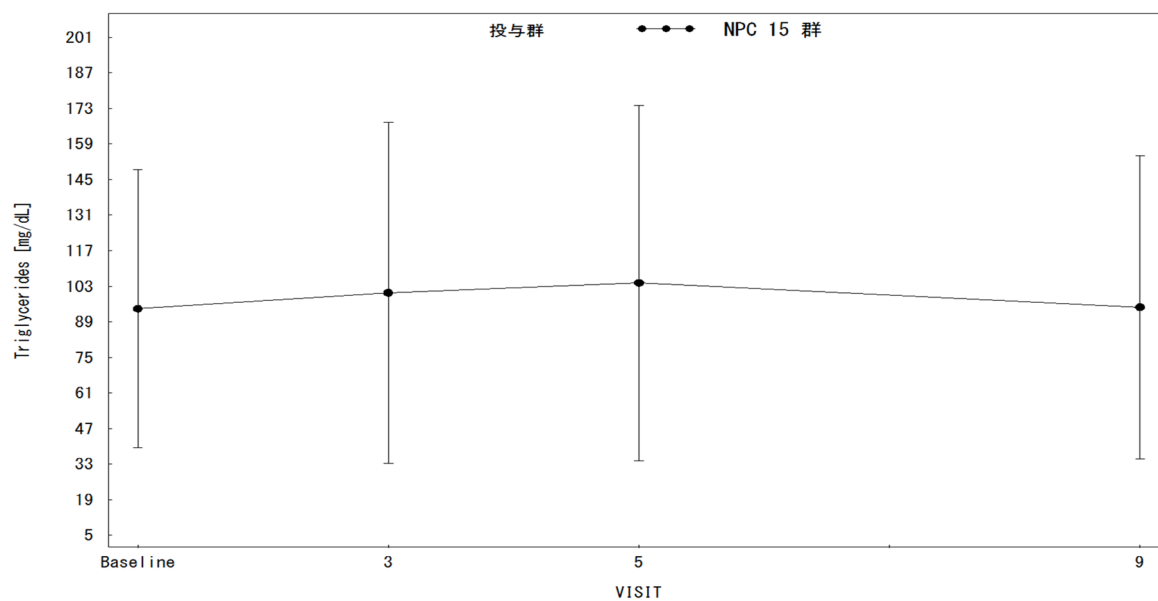




平均±標準偏差

図 2.7.4-59 LDL コレステロール[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

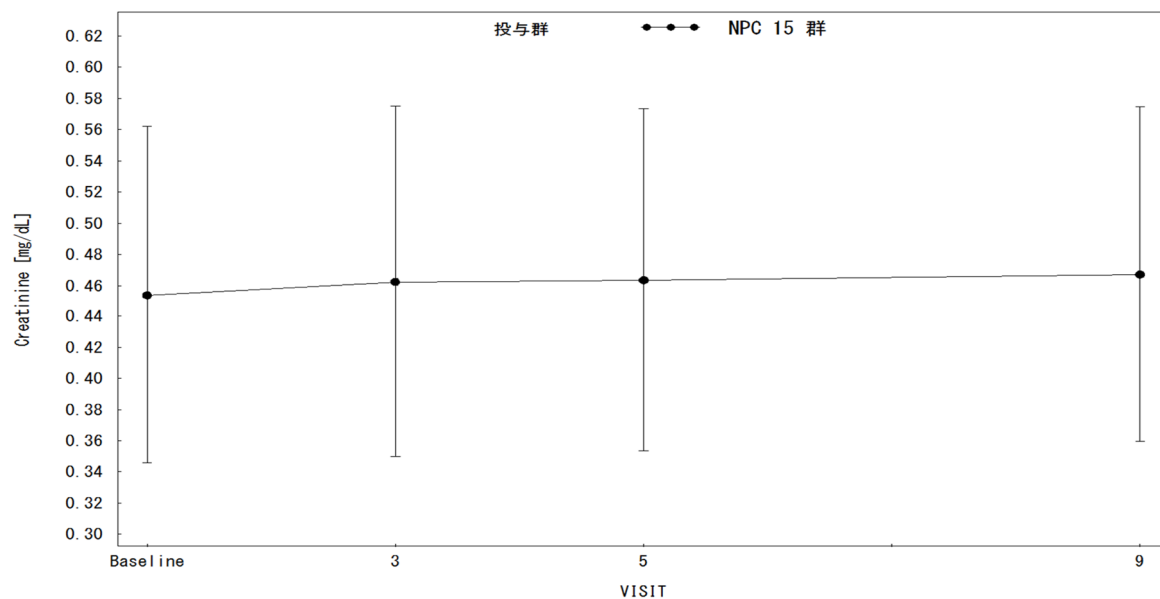
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-60 中性脂肪[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

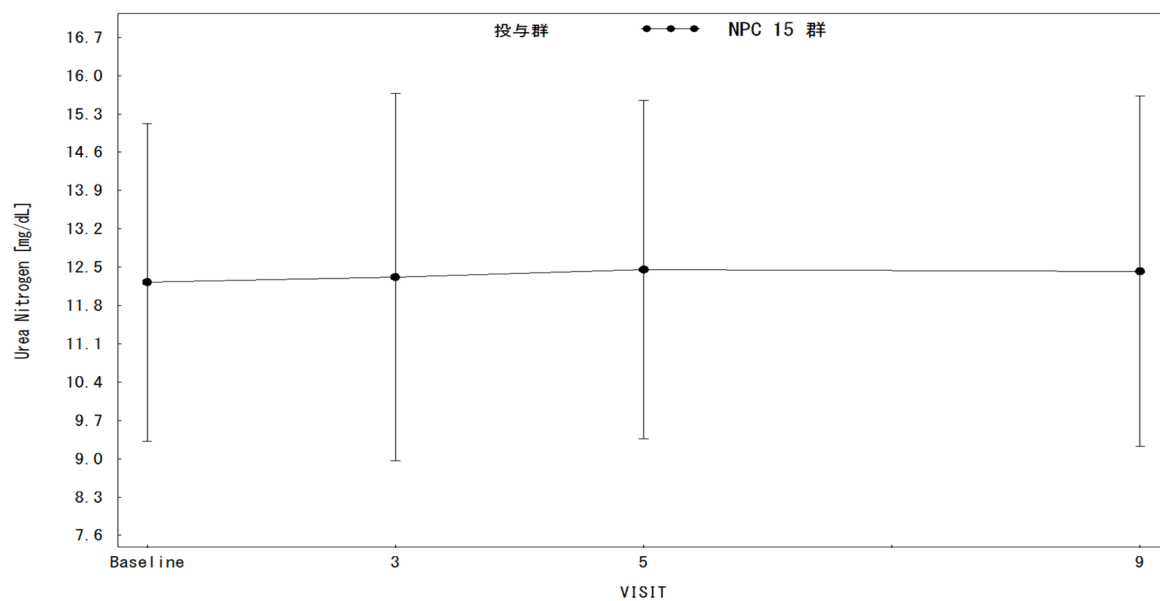
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-61 クレアチニン[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

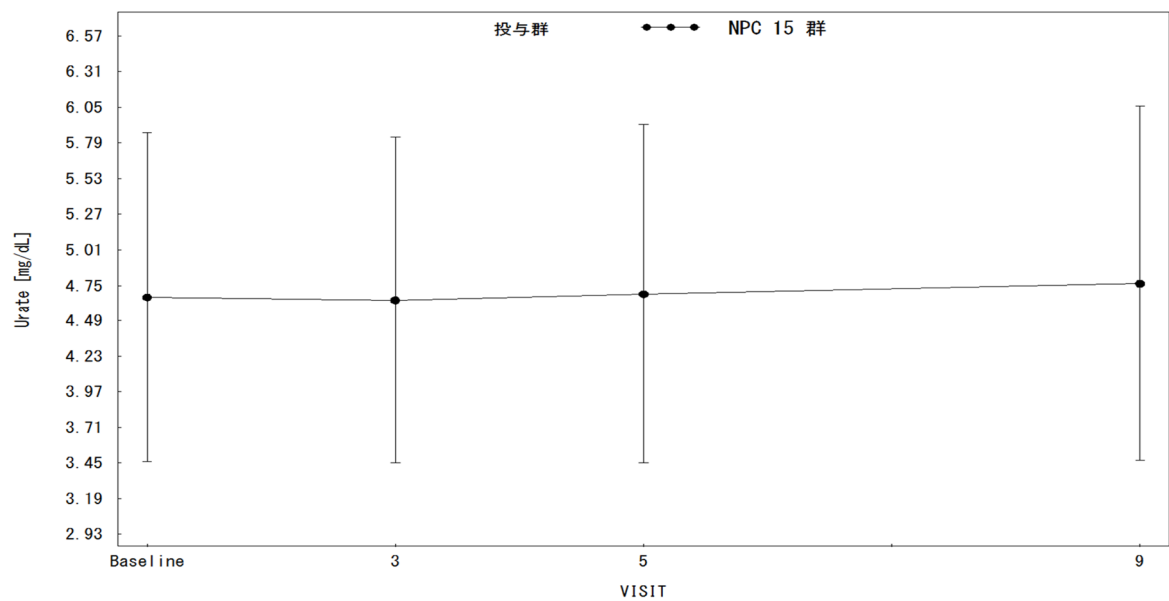
引用元：5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-62 尿素窒素[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

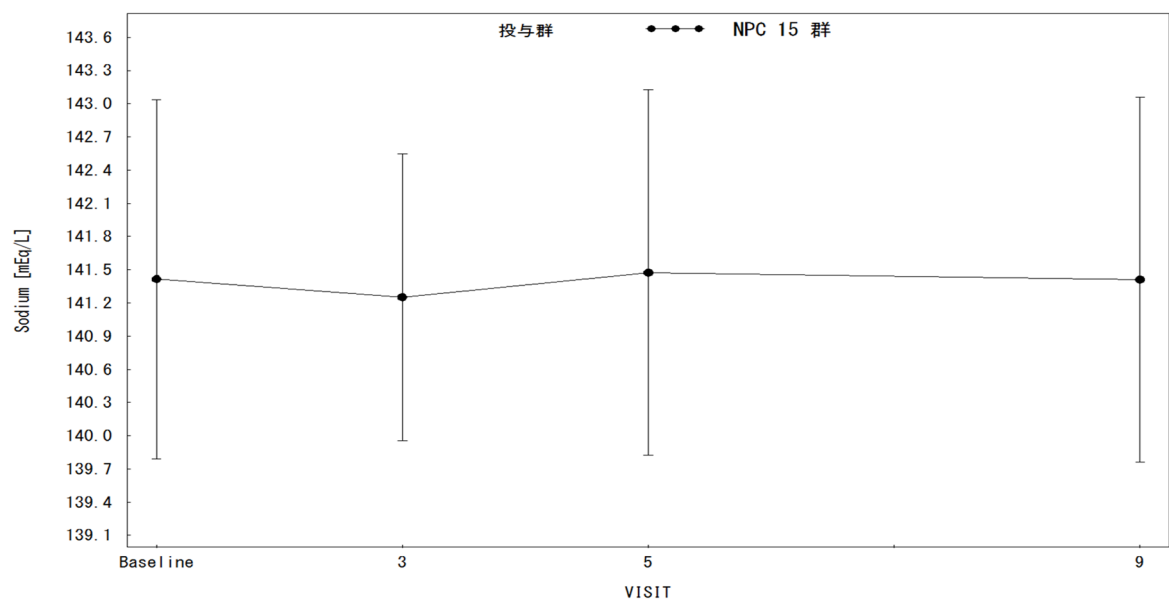
引用元：5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-63 尿酸[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

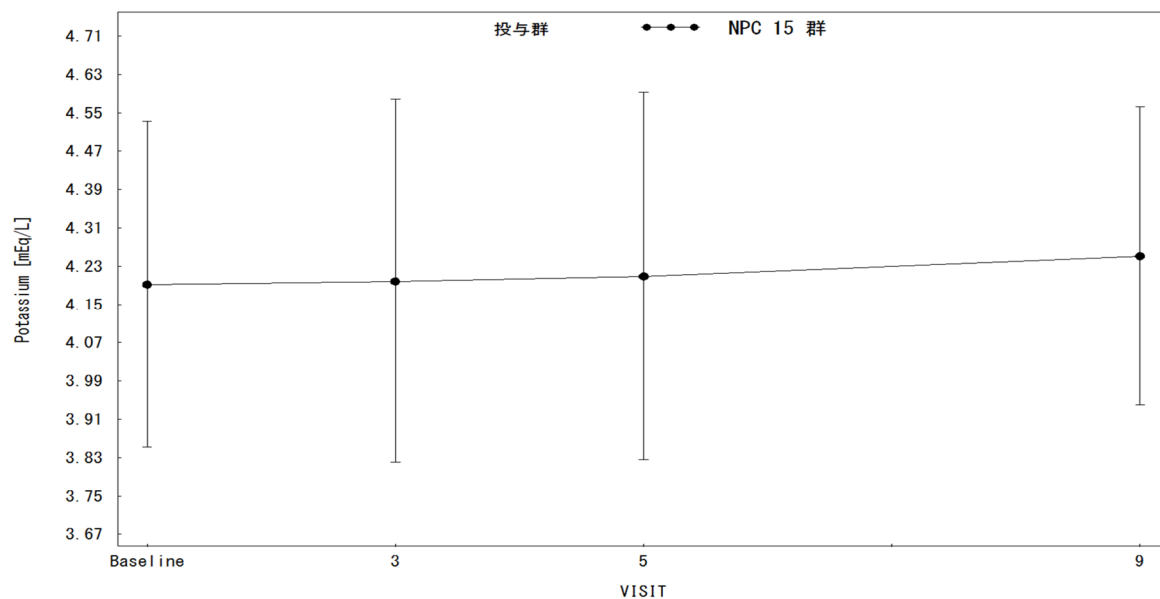
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-64 ナトリウム[mEq/L] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

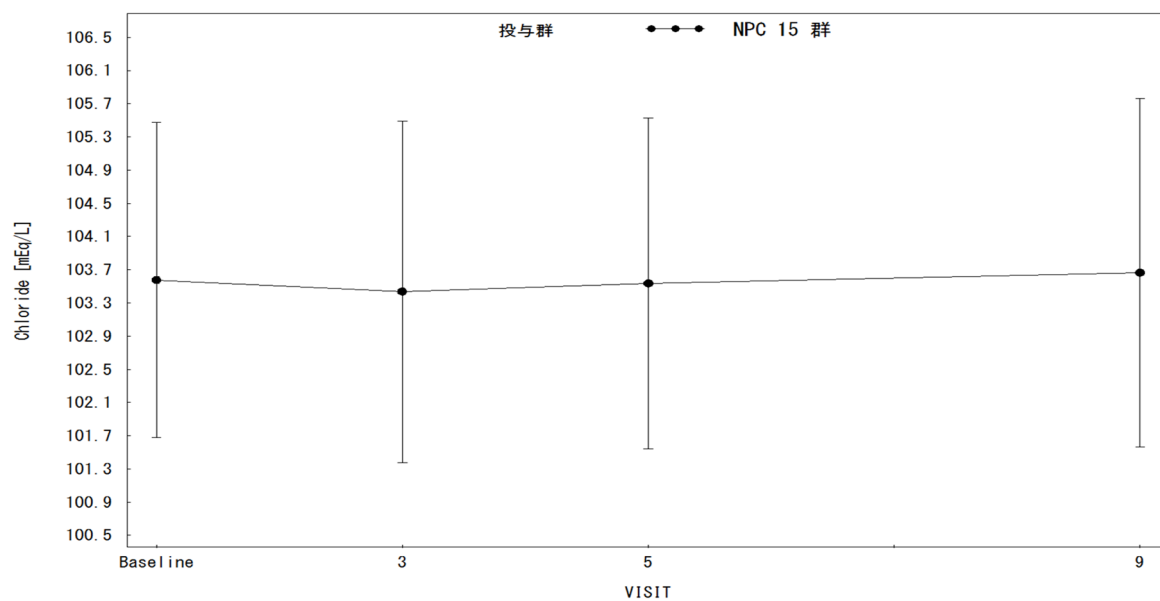
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-65 カリウム[mEq/L] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-66 クロール[mEq/L] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1

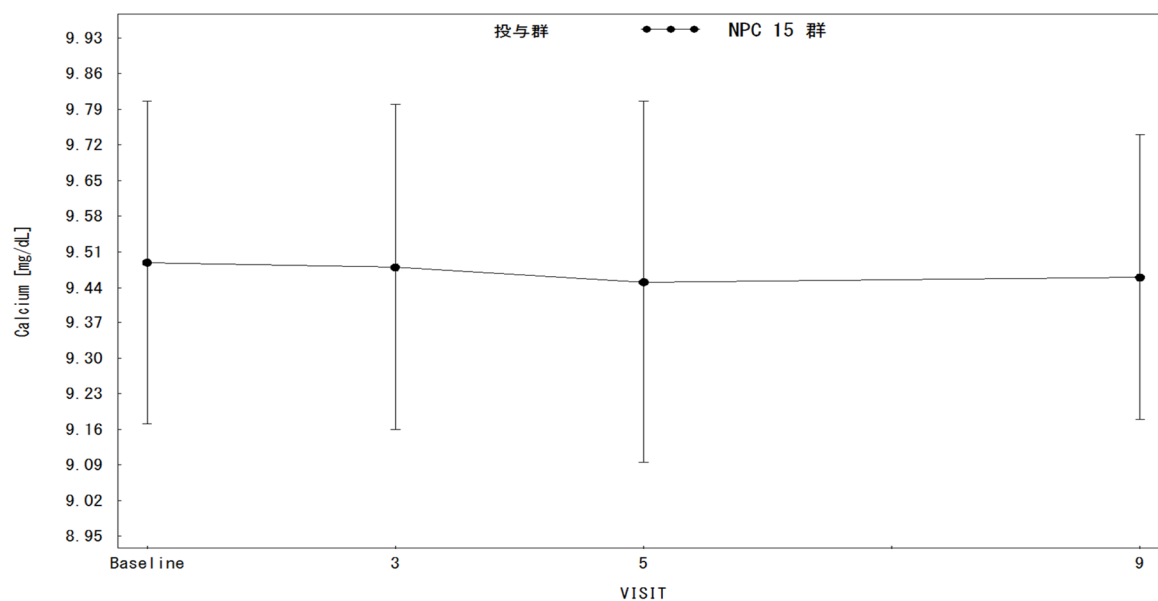


図 2.7.4-67 カルシウム[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1

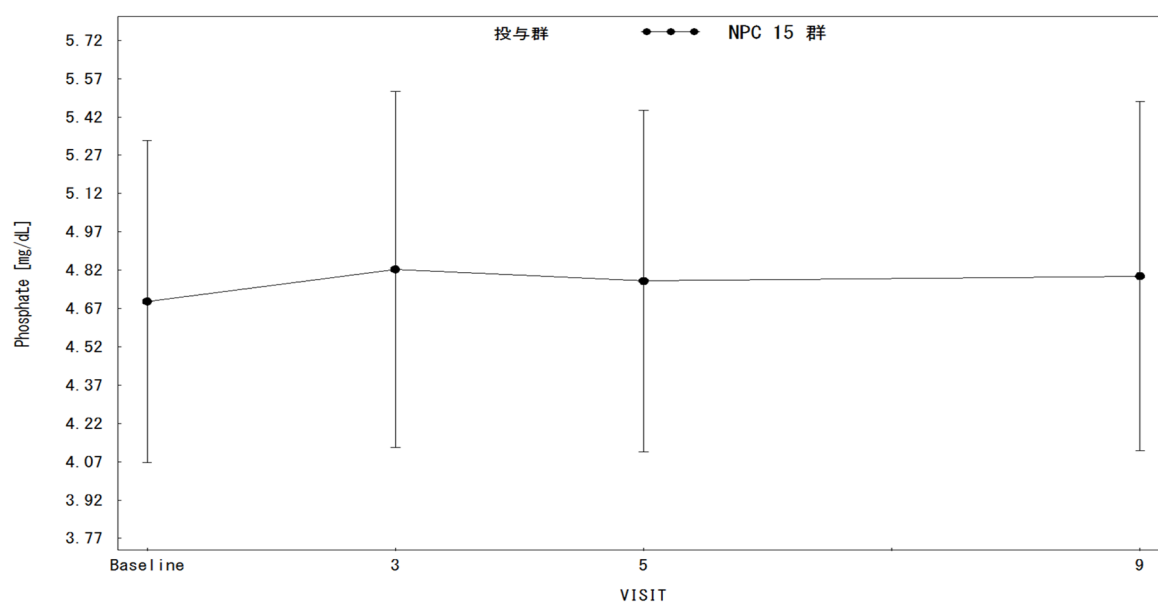
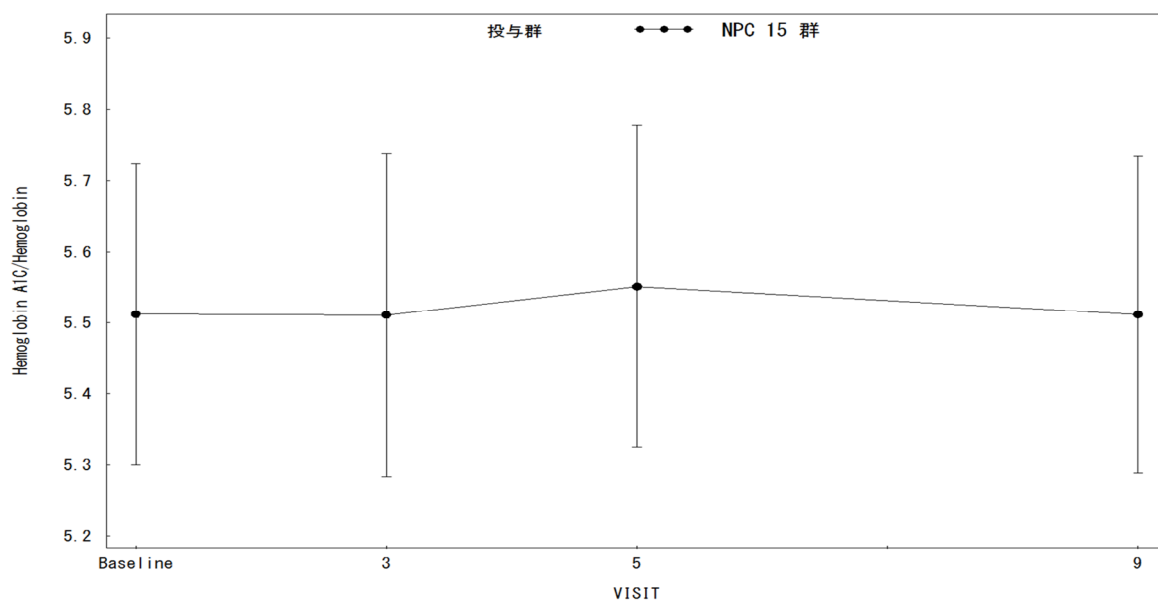


図 2.7.4-68 無機リン[mg/dL] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

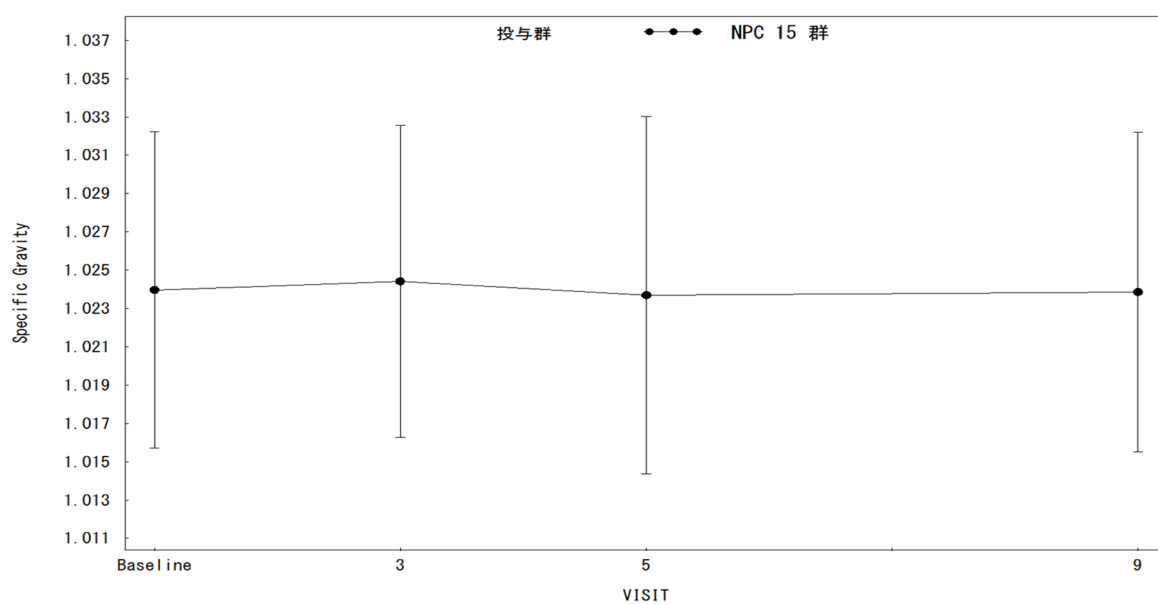
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-69 HbA1c[%] 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

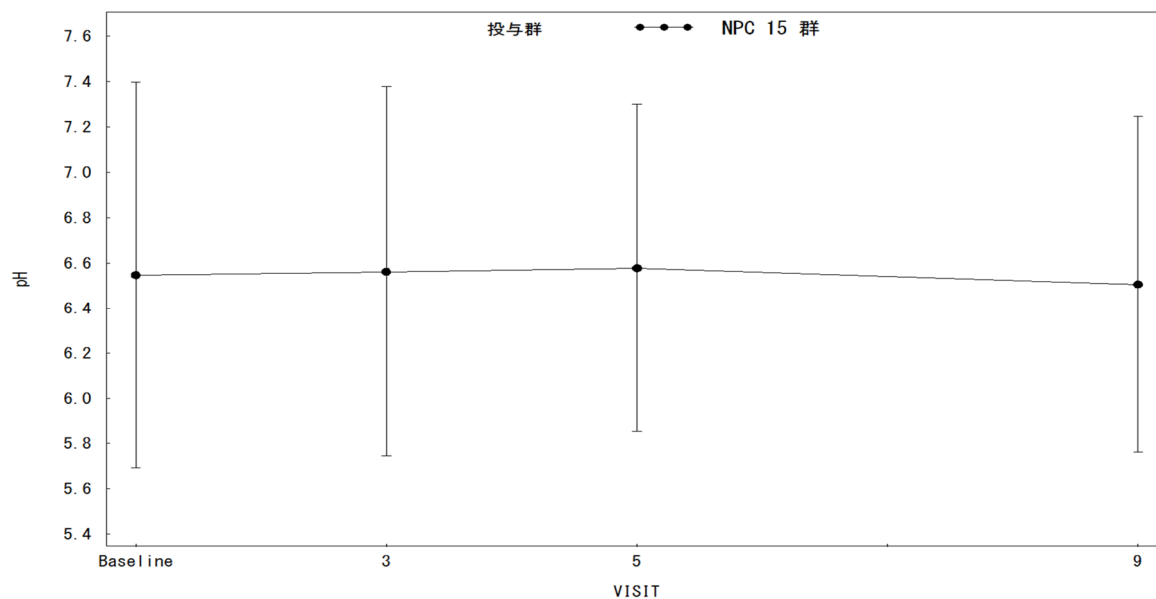
引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-70 比重測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1



平均±標準偏差

図 2.7.4-71 pH 測定値の推移 (NPC-15-6 試験)

引用元 : 5.3.5.2-1 図 14.3.5-1

表 2.7.4-148 糖の推移 (シフトテーブル) (NPC-15-6 試験)

Visit		Baseline					
		—	±	+	2+	3+	4+
Visit 3	—	98	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 5	—	98	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 9	—	95	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-149 蛋白の推移（シフトテーブル）（NPC-15-6 試験）

Visit		Baseline					
		－	±	＋	2+	3+	4+
Visit 3	－	44	13	1	0	0	0
	±	13	18	1	0	0	0
	＋	5	1	1	0	0	0
	2+	0	1	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 5	－	44	11	1	0	0	0
	±	18	17	1	0	0	0
	＋	1	4	1	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 9	－	44	15	0	0	0	0
	±	15	15	2	0	0	0
	＋	2	0	1	0	0	0
	2+	0	1	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-150 潜血の推移（シフトテーブル）（NPC-15-6 試験）

Visit		Baseline					
		－	±	＋	2+	3+	4+
Visit 3	－	89	1	0	1	0	0
	±	0	3	0	0	0	0
	＋	0	1	0	0	1	0
	2+	1	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	1	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 5	－	88	4	0	1	1	0
	±	2	0	0	0	0	0
	＋	1	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	1	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 9	－	86	3	0	1	1	0
	±	2	1	0	0	0	0
	＋	0	0	0	0	1	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-2



表 2.7.4-151 ケトン体の推移（シフトテーブル）（NPC-15-6 試験）

Visit		Baseline					
		－	±	＋	2+	3+	4+
Visit 3	－	97	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	＋	1	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 5	－	98	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	＋	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 9	－	95	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	＋	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-152 ビリルビンの推移（シフトテーブル）（NPC-15-6 試験）

Visit		Baseline					
		－	±	＋	2+	3+	4+
Visit 3	－	98	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	＋	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 5	－	98	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	＋	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 9	－	95	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0
	＋	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-2

表 2.7.4-153 ウロビリノーゲンの推移（シフトテーブル）（NPC-15-6 試験）

Visit		Baseline					
		－	±	＋	2+	3+	4+
Visit 3	－	0	0	0	0	0	0
	±	0	82	5	0	0	0
	＋	0	9	2	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 5	－	0	0	0	0	0	0
	±	0	85	4	0	0	0
	＋	0	5	3	0	0	0
	2+	0	1	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0
Visit 9	－	0	0	0	0	0	0
	±	0	86	5	0	0	0
	＋	0	2	1	0	0	0
	2+	0	1	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0
	4+	0	0	0	0	0	0

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.5-2

## 2.7.4.7.2 有害事象の読替え

有害事象名、既往歴及び合併症の MedDRA の版数変更に伴う読替え表（PT：基本語）を表 2.7.4-154 に示す。

NPC-15-2 試験における有害事象名、既往歴及び合併症は、MedDRA 17.1 版を用いた。また、同様に NPC-15-5 試験及び NPC-15-6 試験は、MedDRA 19.0 版を用いた。併合解析において、21.1 版を用いていたため、有害事象名、既往歴及び合併症の読替えを行った。なお、NPC-15-2 試験は読替えが発生しなかった。

表 2.7.4-154 有害事象名、既往歴及び合併症の読替え表（PT：基本語）

MedDRA version: 19.0	MedDRA version: 21.1
鼻咽頭炎	上咽頭炎
擦過傷	皮膚擦過傷
鎮静	鎮静合併症
指変形	つち指
眼乾燥	ドライアイ
仮性クレープ	声門下喉頭炎
皮膚炎	口囲皮膚炎
気管支炎	気管気管支炎
接触性皮膚炎	接触皮膚炎
裂傷	皮膚裂傷
家塵アレルギー	ダニアレルギー

#### 2.7.4.8 参考文献

<sup>1</sup> 三島和夫編. IV睡眠薬の適正な使用と休薬のための Q&A Q2 睡眠薬は服用してからどのくらいで効果が出ますか？睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. じほう. 2014, p. 59-61. <5.4.2-1>

<sup>2</sup> 平成 29 年度国民健康・栄養調査報告（厚生労働省ホームページ内）.  
<[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/h29-houkou.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/h29-houkou.html)>

## 目次

2.7.5 参考文献 .....	2
------------------	---

## 2.7.5 参考文献

項番号	No.	文献/書籍名	添付資料番号
2.5	1	高橋三郎, 大野裕監訳. 1 神経発達症群/神経発達障害群. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014, 31-85.	<5.4.1-1>
	2	鷺見聡. 総論 DSM-5 における神経発達症について. 小児科診療. 2017 Jul;80(7):777-784.	<5.4.1-2>
	3	高橋智, 石川衣紀, 田部絢子. 本人調査からみた発達障害者の「身体症状(身体の不調・不具合)」の検討. 東京学芸大学紀要 総合教育科学系. 2011 Feb;62(2):73-107.	<5.4.1-3>
	4	松澤重行. 発達障害と睡眠障害. 精神科. 2014 Jun;24(6):637-43.	<5.4.1-4>
	5	Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SMW, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. J Neurodev Disord. 2014 Dec;6(1):44. doi: 10.1186/1866-1955-6-44.	<5.4.1-5>
	6	Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009 Sep;48(9):894-908.	<5.4.1-6>
	7	堀内史枝, 岡靖哲, 河邊憲太郎, 上野修一. 睡眠障害と発達障害 どのように診立てていくべきか. 精神神経学雑誌. 2016 Jun; 118(6): 410-6.	<5.4.1-7>
	8	清水徹男. 睡眠障害の診断と分類(ICSD-3). Advances in Aging and Health Research. 2016 Mar:71-9.	<5.4.1-8>
	9	福水道郎. 小児期の不眠障害、概日リズム睡眠・覚醒相障害をとりまく睡眠関連病態の現状・問題点とその治療. 日本小児科学会雑誌. 2015 Nov; 119(11): 1594-1603.	<5.4.1-9>
	10	Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2018 Dec;103(12):1155-62.	<5.4.1-10>
	11	Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2015 Mar;19(2):122-33.	<5.4.1-11>
	12	中川栄二. 小児自閉性障害の薬物治療の効果. 最新精神医学. 2013 Jan; 18(1):13-21.	<5.4.1-12>
	13	福水道郎, 林雅晴, 宮島祐, 石崎朝世, 田中肇, 神山潤. Melatonin、ramelteon 小児使用例に関する全国調査. 脳と発達. 2015 Jan;47(1):23-7.	<5.4.1-13>
	14	Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. BMJ. 2012 Nov 5;345:e6664. doi: 10.1136/bmj.e6664.	<5.4.1-14>
	15	Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. J Biol Rhythms. 2002 Apr;17(2):181-93.	<5.4.1-15>
	16	Steindl PE, Finn B, Bendok B, Rothke S, Zee PC, Blei AT. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. Ann Intern Med. 1995 Aug 15;123(4):274-7.	<5.4.1-16>

項番号	No.	文献/書籍名	添付資料番号
	17	田中学, 望月美佳, 浜野晋一郎, 杉山延喜, 奥山真紀子, 山下淳, et al. 埼玉県立小児医療センター発達評価外来における過去3年間の受診患児の推移 自閉症・広汎性発達障害児をとりまく状況について. 埼玉県医学会雑誌. 2003 Jan 37(5):513-515.	<5.4.1-17>
	18	鷺見聡, 宮地泰士, 谷合弘子, 石川道子. 名古屋市西部における広汎性発達障害の有病率 療育センター受診児数からの推定値. 小児の精神と神経. 2006 Mar 46(1):57-60.	<5.4.1-18>
	19	奈良間美保, 荒木暁子, 荒屋敷亮子. 第2章PSI育児ストレスインデックスー日本版Parenting Stress Indexー. PSI 育児ストレスインデックス 手引 改訂版. 兼松百合子, 荒木暁子, 奈良間美保, 白畑範子, 丸光恵, 荒屋敷亮子著. 雇用問題研究会, 2013, 33-54.	<5.4.1-19>
	20	荒木暁子. 付録1 2 育児ストレスショートフォーム (PS-SF、19項目)の開発と臨床への応用. PSI 育児ストレスインデックス 手引 改訂版. 兼松百合子, 荒木暁子, 奈良間美保, 白畑範子, 丸光恵, 荒屋敷亮子著. 雇用問題研究会, 2013, 76-82.	<5.4.1-20>
	21	小野善郎. 第3部異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)の作成とその心理測定特性. 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)による発達障害の臨床評価. 小野善郎著. じほう, 2006, 95-106.	<5.4.1-21>
	22	Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. J Sleep Res. 2008 Jun 17(2):197-206.	<5.4.1-22>
	23	Armstrong KL, Van Haeringen AR, Dadds MR, Cash R. Sleep deprivation or postnatal depression in later infancy: separating the chicken from the egg. J Paediatr Child Health. 1998 Jun 34(3):260-2.	<5.4.1-23>
	24	Chavin W, Tinson S. The developing child: children with sleep difficulties. Health Visit. 1980 Nov 53(11):477-80.	<5.4.1-24>
	25	石崎朝世. 子どもの眠り 睡眠障害と薬物療法. 小児内科. 2017 Aug 49(8):1114-1117.	<5.4.1-25>
2.7.3	1	Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2018 Dec;103(12):1155-62.	<5.4.1-10>
	2	奈良間美保, 荒木暁子, 荒屋敷亮子. 第2章PSI育児ストレスインデックスー日本版Parenting Stress Indexー. PSI 育児ストレスインデックス 手引 改訂版. 兼松百合子, 荒木暁子, 奈良間美保, 白畑範子, 丸光恵, 荒屋敷亮子著. 雇用問題研究会, 2013, p. 33-54.	<5.4.1-19>
	3	荒木暁子. 付録1 2 育児ストレスショートフォーム (PS-SF、19項目)の開発と臨床への応用. PSI 育児ストレスインデックス 手引 改訂版. 兼松百合子, 荒木暁子, 奈良間美保, 白畑範子, 丸光恵, 荒屋敷亮子著. 雇用問題研究会, 2013, 76-82.	<5.4.1-20>
	4	小野善郎. 第3部異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)の作成とその心理測定特性. 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)による発達障害の臨床評価. 小野善郎著. じほう, 2006, p. 95-106.	<5.4.1-21>
	5	中川栄二. 小児自閉性障害の薬物治療の効果. 最新精神医学. 2013 Jan; 18(1): 13-21.	<5.4.1-12>

項番号	No.	文献/書籍名	添付資料番号
	6	三島和夫編. IV睡眠薬の適正な使用と休薬のための Q&A Q2 睡眠薬は服用してからどのくらいで効果が出ますか? 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. じほう. 2014, p. 59-61.	<5.4.2-1>
	7	福水道郎. 小児期の不眠障害、概日リズム睡眠・覚醒相障害をとりまく睡眠関連病態の現状・問題点とその治療. 日本小児科学会雑誌. 2015 Nov; 119(11): 1594-1603.	<5.4.1-9>
2.7.4	1	三島和夫編. IV睡眠薬の適正な使用と休薬のための Q&A Q2 睡眠薬は服用してからどのくらいで効果が出ますか? 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. じほう. 2014, p. 59-61.	<5.4.2-1>
	2	平成 29 年度国民健康・栄養調査報告 (厚生労働省ホームページ内). < <a href="https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/eiyou/h29-houkoku.html">https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/eiyou/h29-houkoku.html</a> >	なし

## 目次

2.7.6 個々の試験のまとめ .....	2
2.7.6.1 第Ⅰ相試験 (NPC-15-1 試験) .....	3
2.7.6.2 第Ⅱ相試験 (NPC-15-2 試験) .....	14
2.7.6.3 臨床薬理試験 (DLMO) (NPC-15-3 試験) .....	39
2.7.6.4 臨床薬理試験 (小児 PK) (NPC-15-4 試験) .....	46
2.7.6.5 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NPC-15-5 試験) .....	54
2.7.6.6 第Ⅲ相試験 (NPC-15-6 試験) .....	117
2.7.6.7 臨床薬理試験 (NPC-15-7 試験) .....	206



## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類 (評価/参考)	治験実施 計画書番号	試験の主な目的	対象	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	投与期間	1回投与量 (メラトニンと して)	被験 者数	試験の進行状況 添付資料番号
第Ⅰ相 (評価)	NPC-15-1	薬物動態、安全性 及び食事の影響の 検討	健康成人男性及 び女性	非盲検、非対照、 食事の影響はクロス オーバー	NPC-15 散 1%* 1日1回、 経口投与	単回投与	0.2 mg 1 mg 5 mg	24	完了 <5.3.3.1-1>
第Ⅱ相 (評価)	NPC-15-2	安全性及び有効性 の検討	神経発達症を有 する小児の睡眠 障害	非盲検、非対照、強制 漸増 (プラセボ→ 0.5 mg→1 mg→2 mg →4 mg)	NPC-15 散 1%* 1日1回、 経口投与	7日間× 5ステップ	0.5 mg 1 mg 2 mg 4 mg	13	完了 <5.3.4.2-1>
第Ⅱ相 臨床薬理 (評価)	NPC-15-3	概日リズム (内因 性メラトニン分 泌) へ及ぼす影響 の検討	健康成人男性	無作為化、単盲検、ク ロスオーバー、 プラセボ対照	NPC-15 DS 1%* 1日1回、 経口投与	3日間× 2期	1 mg	19	完了 <5.3.5.4-1>
第Ⅱ相 臨床薬理 (評価)	NPC-15-4	薬物動態の検討	幼児及び小児	非盲検、非対照	NPC-15 DS 1%* 1日1回、 経口投与	単回投与	0.04 mg/kg	12	完了 <5.3.3.1-2>
第Ⅱ/Ⅲ相 (評価)	NPC-15-5	有効性の検証	自閉スペクトラ ム症を有する小 児の睡眠障害	無作為化、二重盲検、 並行群間、プラセボ対 照	NPC-15 0.2%顆粒 1日1回、 経口投与	無作為化期：2週 間 オープンラベル 期：6週間	無作為化期： 1 mg、4 mg オープンラベル 期：1 mg 2 mg、4 mg	196	完了 <5.3.5.1-1>
第Ⅲ相 (評価)	NPC-15-6	26週間投与での有 効性及び安全性の 検討	神経発達症を有 する小児の睡眠 障害	非盲検、非対象	NPC-15 0.2%顆粒 1日1回、 経口投与	26週間	1 mg 2 mg 4 mg	99	完了 <5.3.5.2-1>
第Ⅲ相 臨床薬理 (評価)	NPC-15-7	潜在的な催不整脈 作用の検討	健康成人男性及 び女性	用量漸増、非盲検、 プラセボ対照	NPC-15 0.2%顆粒 1日1回、 経口投与	単回投与	8 mg 16 mg	12	完了 <5.3.5.4-2>

\*：試験で呼称は異なるが、同一製剤である

## 2.7.6.1 第 I 相試験 (NPC-15-1 試験)

&lt;添付資料 5.3.3.1-1&gt;

## 2.7.6.1.1 試験方法の概略 (NPC-15-1 試験)

表 2.7.6-2 試験方法の概略 (NPC-15-1 試験)

項 目	内 容
治験実施計画書 番号	NPC-15-1
標題	NPC-15 の第 I 相試験－薬物動態・食事の影響－
治験の目的	<p>【主目的】</p> <p>(1) NPC-15 散 (以下、2.7.6.1 項では「本剤」と表記) 投与時の血清中メラトニン濃度の薬物動態 (<math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_t</math>) 及びその用量反応性を検討する。</p> <p>(2) 本剤投与時の血清中メラトニン濃度の薬物動態 (<math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_t</math>) に及ぼす食事の影響を検討する。</p> <p>【副次目的】</p> <p>(1) 本剤投与時の唾液中メラトニン濃度の薬物動態 (<math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_t</math>) 及びその用量反応性を検討する。</p> <p>(2) 尿中 6-sulphatoxymelatonin (6-SMT) の測定により、外因性メラトニンと内因性メラトニンの相対的レベルを比較する。</p> <p>(3) 本剤投与時の安全性 (有害事象) を検討する。</p>
治験デザイン	非無作為化、非盲検、非対照試験 食事の影響はクロスオーバー法で実施
対象	健康成人
被験者数	男性 18 例 女性 6 例
選択基準	<p>(1) 年齢 20 歳～45 歳の日本人健康成人男性及び女性</p> <p>(2) BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以上 25.0 kg/m<sup>2</sup> 未満の者</p> <p>(3) 診察・身体所見、バイタルサイン、臨床検査等の結果から治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当と認めた者</p> <p>(4) 過去 1 週間の入眠時刻及び起床時刻が、それぞれ 22-24 時、6-8 時である者</p> <p>(5) 12 時、18 時における内因性メラトニンの唾液中分泌がいずれも 4 pg/mL 以下の者</p> <p>(6) 本治験の参加を自発的に志願し、文書同意を得られた者</p> <p>(7) 本治験実施計画書及び遵守項目に従うことができる者</p>
除外基準	<p>(1) メラトニン又はラメルテオンに過敏症又はアレルギーの既往歴がある者</p> <p>(2) 本治験の参加に不適当と考えられる心血管疾患、肺疾患、肝疾患、血液疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌系疾患、脳疾患又は精神神経疾患の現病歴又は既往歴がある、又は、その他治療を要する疾患を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者</p> <p>(3) 交代勤務のある業務に従事している者、夜勤業務に従事している者 (飲食店の夜間勤務者を含む)、又は過去 1 ヶ月以内に交代勤務のある業務、夜勤業務に従事していた者</p> <p>(4) アルコール依存と判断された者、又は薬物陽性反応を認めた者、若しくはその既往がある者</p> <p>(5) 入院前 3 ヶ月前以内に、外科的治療歴のある者</p> <p>(6) 入院前 2 ヶ月以内に、メラトニン又はラメルテオンを服用した者</p> <p>(7) 入院前 4 ヶ月以内に、他の治験薬 (プラセボを含む) を投与された者</p> <p>(8) 入院前 2 ヶ月以内に 200 mL 以上、3 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血を行った者</p> <p>(9) HCV 抗体、HBs 抗原、HIV 検査、梅毒血清反応が陽性の者</p> <p>(10) 入院前 2 週間以内に、一般用医薬品又は医療用医薬品を服用した者</p> <p>(11) 入院前 2 週間以内に、セントジョーンズワート含有物、又はメラトニン</p>

項 目	内 容																																								
	含有のサプリメントを服用した者 (12)入院前6ヵ月以内に喫煙していた者 (13)妊娠中又は本剤投与終了後2週間までに妊娠を希望する女性（妊娠可能な女性は、尿中hCG検査を実施し、妊娠していないことを確認し、同意取得時から投与終了後2週間は、適切な避妊を行う） (14)日本語による会話及び読み書きができない者 (15)その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者																																								
投与方法	<b>【使用薬剤】</b> NPC-15 散 1%  <b>【投与方法】</b> 本剤 20、100、500 mg（メラトニンとして 0.2、1、5 mg）を 12:00 に経口単回投与した。各コホートと投与期の関係を下表に示す。第Ⅰ期から第Ⅳ期は安全性を確認しながら順に実施し、各期の投与間隔は5日間以上とした。 <table><tr><th rowspan="2">投与期</th><th rowspan="2">対象及び症例数</th><th colspan="4">投与量*及び投与方法</th></tr><tr><th>第Ⅰ期</th><th>第Ⅱ期</th><th>第Ⅲ期</th><th>第Ⅳ期</th></tr><tr><td>コホート 1</td><td>男性 n=6</td><td>0.2 mg 空腹時</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>コホート 2 (A 群)</td><td>男性 n=3</td><td>-</td><td>1 mg 空腹時</td><td>1 mg 食後</td><td>-</td></tr><tr><td>コホート 2 (B 群)</td><td>男性 n=3</td><td>-</td><td>1 mg 食後</td><td>1 mg 空腹時</td><td>-</td></tr><tr><td>コホート 3</td><td>男性 n=6</td><td>-</td><td>-</td><td>5 mg 空腹時</td><td>-</td></tr><tr><td>コホート 4</td><td>女性 n=6</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>5 mg 空腹時</td></tr></table> *: メラトニンとしての投与量	投与期	対象及び症例数	投与量*及び投与方法				第Ⅰ期	第Ⅱ期	第Ⅲ期	第Ⅳ期	コホート 1	男性 n=6	0.2 mg 空腹時	-	-	-	コホート 2 (A 群)	男性 n=3	-	1 mg 空腹時	1 mg 食後	-	コホート 2 (B 群)	男性 n=3	-	1 mg 食後	1 mg 空腹時	-	コホート 3	男性 n=6	-	-	5 mg 空腹時	-	コホート 4	女性 n=6	-	-	-	5 mg 空腹時
投与期	対象及び症例数			投与量*及び投与方法																																					
		第Ⅰ期	第Ⅱ期	第Ⅲ期	第Ⅳ期																																				
コホート 1	男性 n=6	0.2 mg 空腹時	-	-	-																																				
コホート 2 (A 群)	男性 n=3	-	1 mg 空腹時	1 mg 食後	-																																				
コホート 2 (B 群)	男性 n=3	-	1 mg 食後	1 mg 空腹時	-																																				
コホート 3	男性 n=6	-	-	5 mg 空腹時	-																																				
コホート 4	女性 n=6	-	-	-	5 mg 空腹時																																				
評価項目	<b>【薬物動態】</b> 主要評価項目 (1)本剤単回投与後の血清中メラトニン濃度の $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、及び $AUC_t$ について薬物動態プロファイル及び用量反応性を検討した。 (2)本剤単回投与後の血清中メラトニン濃度の $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、及び $AUC_t$ について食事の影響を検討した。  副次的評価項目 (1)本剤単回投与後の血清中メラトニン濃度の $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、及び $AUC_t$ について性差を検討した。 (2)本剤単回投与後の唾液中メラトニン濃度の $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、及び $AUC_t$ について薬物動態プロファイル及び用量反応性を検討した。 (3)本剤単回投与後の尿中6-SMT濃度について薬物動態プロファイル及び用量反応性を検討した。  <b>【安全性】</b> (1)本剤単回投与時の有害事象発現率及びその用量反応性を検討した。 (2)心電図所見、臨床検査値、バイタルサインについて投与後の変動を検討した。																																								
解析方法	<b>【被験者背景】</b> コホートごとに性別、例数を集計し、年齢、体重、身長、BMI について要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。																																								

項 目	内 容
	<p><b>【薬物動態】</b></p> <p>(1) メラトニン濃度 内因性メラトニン濃度で補正した本剤投与後のメラトニン濃度について、以下の検討を行った。なお、濃度推移は内因性メラトニン濃度で補正しない場合も参考として示した。</p> <p>1) 濃度推移 血清中メラトニン濃度、唾液中メラトニン濃度について、濃度曲線を図示すると共に、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値）を算出した。 a) 被験者ごとに濃度-時間関係を図に示した。 b) 投与量ごとに要約統計量を算出し、平均値、標準偏差と時間との関係を図に示した。また 5 mg 投与群では、男女別の集計も行った。</p> <p>2) 薬物動態パラメータの算出及び解析 a) <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_t</math>、<math>AUC_{inf}</math>、<math>\lambda_z</math>、<math>MRT_t</math>、<math>t_{1/2}</math>、<math>CL</math>、<math>V_d</math> について投与量ごとに、要約統計量を算出した。 b) メラトニン 0.2、1、5 mg 投与時の血清中メラトニンの <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math> 及び <math>AUC_t</math> について、それぞれ投与量との相関係数と回帰係数及びその 95% 両側信頼区間を求めた。 c) メラトニン 1 mg 投与時の血清中メラトニンの <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、及び <math>AUC_t</math> について、食事の影響を検討するため、空腹時投与群と食後投与群の各パラメータの差を検討した。 d) メラトニン 5 mg 投与時の男女別血清中メラトニンの <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、及び <math>AUC_t</math> について、投与群間の差を検討した。 e) 血清中メラトニン濃度並びに唾液中メラトニン濃度の <math>AUC_t</math>、<math>C_{max}</math> 及び <math>t_{max}</math>、について、体重 1 kg あたりの投与量との相関図を作成した。</p> <p>(2) 尿中 6-SMT 濃度 1) 被験者ごとに投与日 12:00～22:00（投与後 10 時間）及び 22:00～翌日 12:00（投与後 24 時間）の分画した尿検体中の 6-SMT 濃度を比較した。 2) 要約統計量（例数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値）を投与量ごとに算出し、平均値、標準偏差と時間との関係を図に示した。また、5 mg 投与群では男女別の集計も行った。</p> <p><b>【安全性】</b></p> <p>(1) 有害事象：投与量別、器官別大分類（SOC）及び各事象（PT）別、程度別の発現例数及び発現率を集計した。 (2) 臨床検査値及びその他の検査：計量値については、投与量別、項目別に要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出し、必要に応じて図を作成した。 (3) 12 誘導心電図の異常所見、バイタルサイン（血圧（坐位）、脈拍数、呼吸数、体温）の異常所見、臨床検査異常変動の一覧表を作成した。 (4) バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、臨床検査値の推移を図示した。 (5) 重篤な有害事象又は重要な所見：被験者ごとに一覧表を作成し、また、臨床経過、治験薬との因果関係等を叙述した。</p>
実施医療機関 （施設数）	医療法人 アプライドバイオファーマテック 久留米臨床薬理クリニック （1 施設）
治験期間	2013 年 12 月 19 日～2014 年 2 月 7 日

## 2.7.6.1.2 被験者の内訳（NPC-15-1 試験）

## (1) 被験者の内訳

事前検査で適格と判定された被験者のうち、コホート 1～3 に男性各 6 例、コホート 4 に女性 6 例の計 24 例を組み入れた。

## (2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-3 に示す。中止・脱落症例はなかった。

表 2.7.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（NPC-15-1 試験）

被験者背景		コホート 1 NPC-15 0.2 mg (n=6)	コホート 2 NPC-15 1 mg (n=6)	コホート 3 NPC-15 5 mg (n=6)	コホート 4 NPC-15 5 mg (n=6)
性別	男性	6	6	6	0
	女性	0	0	0	6
年齢「歳」	平均値	25.7	27.8	28.0	28.7
	標準偏差	3.9	3.9	8.3	8.0
	最小値	21	22	22	20
	中間値	25.5	27.5	23.5	27.0
	最大値	30	34	41	38
	< 20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	20 ≤ < 30	4 (66.7%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)
	30 ≤ < 40	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
	40 ≤ < 45	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
	45 <	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
身長[cm]	平均値	170.65	172.30	166.63	159.85
	標準偏差	7.21	5.42	6.45	5.81
	最小値	160.5	163.7	155.7	153.5
	中間値	172.40	173.30	167.20	158.15
	最大値	177.5	178.8	174.0	167.5
体重[kg]	平均値	64.33	59.20	60.77	52.87
	標準偏差	7.57	4.19	6.12	7.06
	最小値	55.0	53.1	50.2	46.6
	中間値	65.35	59.60	62.50	51.30
	最大値	73.3	64.4	66.6	64.2
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	平均値	22.04	19.93	21.85	20.62
	標準偏差	1.54	0.90	1.35	1.62
	最小値	20.2	18.5	20.2	19.0
	中間値	22.30	19.84	21.80	20.05
	最大値	23.9	20.9	23.9	22.9
既往歴有無	無	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)
	有	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
合併症有無	無	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)
	有	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)

引用元：5.3.3.1-1 表 14.1.2

### 2.7.6.1.3 試験の結果（NPC-15-1 試験）

#### 2.7.6.1.3.1 薬物動態の結果

本試験に組み入れた全症例を薬物動態の解析対象とした。

##### （1）血清中メラトニン濃度

血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.6-4 に、血清中メラトニン濃度の平均推移を図 2.7.6-1 に示す。

検討した用量範囲において、本剤投与後の血清中メラトニン濃度の  $C_{\max}$  及び  $AUC_t$  は用量依存的に増加した。血清中メラトニンの濃度推移は投与量にかかわらず同様に、30 分以内に最高血中濃度に達し、その後 6 時間から 10 時間までに投与前のレベルに低下した。 $C_{\max}$  及び  $AUC_t$  の平均値は女性で高値を示したが、明らかな性差はないと考えられた。

食事の影響については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 1）で生物学的に同等とされる基準に合致しなかった。

表 2.7.6-4 血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ（投与量別）（NPC-15-1 試験）

Group 投与量（メラトニン として）			n	Mean	SD	Min	Median	Max
コホート 1 0.2 mg	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	6	265.53	142.05	71.6	236.00	489.9
	t <sub>max</sub>	[Hr]	6	0.2083	0.0456	0.167	0.2083	0.250
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	6	317.151	231.689	10.54	331.592	685.25
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	6	378.471	302.193	14.28	375.304	884.08
	λ <sub>z</sub>		6	0.8732	1.1696	0.168	0.2426	3.072
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	6	2.2236	1.3135	0.577	2.4504	3.700
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	6	2.4606	1.7275	0.226	2.9454	4.131
	Vd	[L]	6	2309.34	1237.78	1048.7	2231.33	4558.2
	CL	[L/Hr]	6	2854.40	5476.58	226.2	537.18	14002.3
コホート 2 1 mg 空腹時	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	6	1919.82	1166.84	599.8	1676.95	4093.1
	t <sub>max</sub>	[Hr]	6	0.3194	0.2200	0.167	0.2500	0.750
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	6	2224.917	1260.276	982.31	2220.104	4402.29
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	6	2334.426	1333.920	1030.25	2275.641	4716.68
	λ <sub>z</sub>		6	0.5257	0.1344	0.330	0.5560	0.674
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	6	1.5572	0.5849	0.608	1.7752	2.076
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	6	1.4061	0.4182	1.029	1.2502	2.100
	Vd	[L]	6	1169.95	762.69	334.1	1107.69	2401.7
	CL	[L/Hr]	6	553.77	296.02	212.0	443.58	970.6
コホート 2 1 mg 食後	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	6	1624.45	668.06	639.8	1539.95	2563.3
	t <sub>max</sub>	[Hr]	6	0.3333	0.2173	0.167	0.2917	0.750
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	6	2641.322	1621.396	1095.92	2322.560	5320.63
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	6	2691.684	1576.749	1192.77	2327.178	5335.59
	λ <sub>z</sub>		6	0.5530	0.1903	0.178	0.5994	0.690
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	6	1.8574	0.3581	1.310	2.0052	2.200
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	6	1.5733	1.1360	1.005	1.1570	3.885
	Vd	[L]	6	1303.92	1514.89	306.2	703.44	4285.1
	CL	[L/Hr]	6	488.19	262.47	187.4	432.79	838.4

表 2.7.6-4 血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ（投与量別）（NPC-15-1 試験）（続き）

Group 投与量（メラトニンとして）			n	Mean	SD	Min	Median	Max
コホート 3 5 mg	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	6	9591.73	5006.87	2673.0	8587.60	16875.4
	t <sub>max</sub>	[Hr]	6	0.2500	0.1291	0.167	0.2083	0.500
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	6	8649.311	3547.331	2526.70	10520.108	11507.84
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	6	8678.925	3530.165	2601.97	10555.285	11521.72
	λ <sub>z</sub>		6	0.6389	0.1834	0.338	0.6665	0.859
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	6	1.4231	0.2836	1.125	1.4165	1.823
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	6	1.1893	0.4533	0.807	1.0400	2.051
	Vd	[L]	6	1600.28	2016.57	545.8	768.34	5685.9
	CL	[L/Hr]	6	763.67	584.29	434.0	473.70	1921.6
コホート 4 5 mg	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	6	11037.82	5928.09	3656.5	11483.30	17638.5
	t <sub>max</sub>	[Hr]	6	0.3194	0.0974	0.250	0.2917	0.500
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	6	10970.308	4516.922	2758.92	12394.208	15293.34
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	6	10979.524	4516.986	2763.38	12405.104	15297.89
	λ <sub>z</sub>		6	0.6680	0.1095	0.474	0.6963	0.776
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	6	1.1920	0.1922	0.957	1.1699	1.436
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	6	1.0661	0.2098	0.893	0.9956	1.463
	Vd	[L]	6	1023.20	967.81	421.0	579.85	2926.3
	CL	[L/Hr]	6	641.61	576.92	326.8	403.92	1809.4
コホート 3・4 5 mg (Total)	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	12	10314.78	5285.73	2673.0	8807.40	17638.5
	t <sub>max</sub>	[Hr]	12	0.2847	0.1149	0.167	0.2500	0.500
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	12	9809.810	4057.449	2526.70	10602.700	15293.34
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	12	9829.224	4047.495	2601.97	10615.201	15297.89
	λ <sub>z</sub>		12	0.6534	0.1448	0.338	0.6778	0.859
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	12	1.3075	0.2606	0.957	1.2652	1.823
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	12	1.1277	0.3429	0.807	1.0229	2.051
	Vd	[L]	12	1311.74	1537.86	421.0	632.84	5685.9
	CL	[L/Hr]	12	702.64	557.25	326.8	471.03	1921.6

引用元：5.3.3.1-1 表 11.4.1.1-1 を一部改変



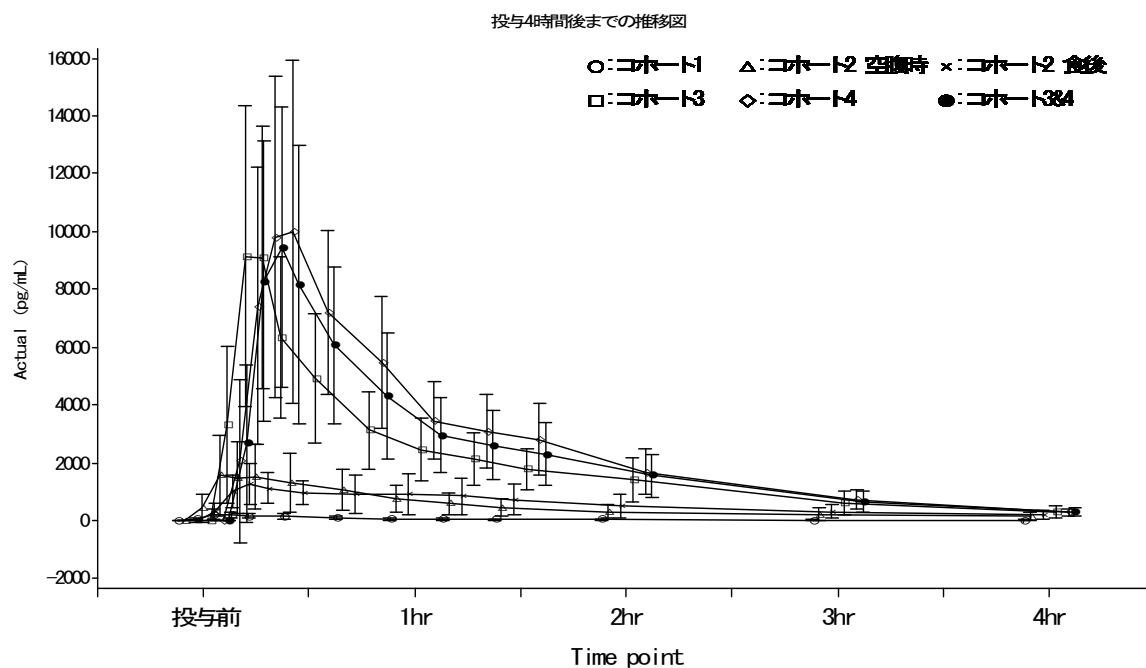


図 2.7.6-1 血清中メラトニン濃度の平均推移図（NPC-15-1 試験）

引用元：5.3.3.1-1 図 11.4.1.1-1

## （2）唾液中メラトニン濃度

いずれのコホートも投与後 15 分で定量範囲の上限値を超えたため、濃度推移の十分な検討はできなかった。各コホートとも、投与後 1～2 時間は定量範囲の上限値以上の値を維持した後、投与量の低い順に定量範囲まで低下し、投与後 6 時間から 10 時間には投与前のレベルとなった（5.3.3.1-1 表 11.4.1.2-1、図 11.4.1.2-1）。

## （3）尿中代謝物（6-SMT）量

6-SMT の尿中排泄量の要約を表 2.7.6-5 に示す。投与後 10 時間までの 6-SMT 量は、投与量に依存して増加した。いずれの投与量でも、投与後 10 時間～投与後 24 時間の尿中排泄量は、投与後 10 時間までに比較して減少した。

表 2.7.6-5 尿中 6-SMT 量 (mg) の要約

Group 投与量	Timepoint	n	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max	CI Lower - Upper
コホート 1	投与後 10 時間	6	0.080	0.020	24.77	0.05	0.092	0.10	0.060 - 0.101
NPC-15 0.2 mg	投与後 24 時間	6	0.011	0.006	51.16	0.01	0.010	0.02	0.005 - 0.017
コホート 2 空腹時	投与後 10 時間	6	0.337	0.104	31.00	0.17	0.374	0.43	0.227 - 0.446
NPC-15 1 mg	投与後 24 時間	6	0.024	0.011	46.52	0.01	0.023	0.04	0.012 - 0.035
コホート 2 食後	投与後 10 時間	6	0.426	0.087	20.44	0.31	0.428	0.54	0.335 - 0.518
NPC-15 1 mg	投与後 24 時間	6	0.026	0.012	45.58	0.01	0.026	0.04	0.014 - 0.039
コホート 3	投与後 10 時間	6	1.023	0.430	42.04	0.49	0.980	1.62	0.572 - 1.475
NPC-15 5 mg	投与後 24 時間	6	0.079	0.063	78.98	0.01	0.075	0.19	0.014 - 0.145
コホート 4	投与後 10 時間	6	1.155	0.209	18.12	0.91	1.167	1.39	0.935 - 1.374
NPC-15 5 mg	投与後 24 時間	6	0.050	0.019	38.32	0.03	0.049	0.08	0.030 - 0.070

引用元：5.3.3.1-1 表 11.4.1.3-1 を一部改変

## 2.7.6.1.3.2 安全性の結果

本試験に組み入れた全症例を安全性の解析対象とした。

発現した有害事象の一覧を表 2.7.6-6 に示す。

表 2.7.6-6 有害事象の一覧 (NPC-15-1 試験)

	コホート 1 NPC-15 0.2 mg (n=6)	コホート 2 空腹時 NPC-15 1 mg (n=6)	コホート 2 食後 NPC-15 1 mg (n=6)	コホート 3 NPC-15 5 mg (n=6)	コホート 4 NPC-15 5 mg (n=6)
SOC PT					
一つ以上の事象を発現した被験者の人数	4 ( 66.7%)	1 ( 16.7%)	1 ( 16.7%)	3 ( 50.0%)	6 (100.0%)
胃腸障害	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)
悪心	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 ( 16.7%)	1 ( 16.7%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	2 ( 33.3%)
異常感	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)
熱感	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
倦怠感	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)
臨床検査	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)
血中ビリルビン増加	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)
尿中ブドウ糖陽性	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)
神経系障害	3 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	2 ( 33.3%)	6 (100.0%)
体位性めまい	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)
頭痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 ( 66.7%)
羞明	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)
傾眠	3 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	1 ( 16.7%)	6 (100.0%)

MedDRA version 16.1

引用元：5.3.3.1-1 表 12.2-2-1 を一部改変

**(1) 重篤な有害事象**

該当する事象はなかった。

**(2) 試験中止に至った有害事象**

該当する事象はなかった。

**(3) 発現頻度の高い有害事象**

各コホートで発現割合が 50%を超えた有害事象は、傾眠、頭痛であり、傾眠はコホート 1 で 3 例 (50.0%)、コホート 4 で 6 例 (100%) に、頭痛はコホート 4 で 4 例 (66.7%) に発現し、女性で発現頻度が高かった。男性では、各事象の発現割合が投与量とともに上昇する傾向はみられなかった。

**(4) 重症度**

中等度の有害事象はコホート 4 の悪心 1 例及び頭痛 2 例であり、他の事象はすべて軽度であった。

**(5) 処置**

頭痛の 2 例に対して投薬が行われた。

**(6) 転帰**

すべての有害事象は、回復が確認された。

**(7) 治験薬との因果関係**

体位性めまいは治験薬との因果関係なしと判定された。

**2.7.6.1.3.3 結論**

メラトニン 0.2 ～5 mg を健康成人に投与したとき、

- ・ 血清中メラトニン濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  は、用量比例性がみられた。
- ・ 血清中メラトニン濃度の薬物動態に明らかな性差はないと考えられた。
- ・ 食後と空腹時を比較して、血清中薬物濃度パラメータが同等とは言えなかった。食後では  $C_{max}$  は低値を示し、 $AUC_t$  は増加する傾向がみられた。
- ・ メラトニンの主要代謝物である尿中 6-SMT 量は、投与後～投与後 10 時間の蓄尿分画で投与量に依存して増加し、その後の時間帯で減少した。6-SMT は、投与後 10 時間までに排泄のピークに達したと考えられた。
- ・ 吸収後の唾液分泌は、十分な検討ができなかった。
- ・ 主な有害事象は傾眠、頭痛であり、投与量 5 mg の比較では、女性の発現頻度が高かった。男性では、各事象の発現割合が投与量とともに上昇する傾向はみられなかった。
- ・ 有害事象と副作用の間に、発現傾向や重症度等の顕著な差はなかった。

- ・ 重篤な有害事象及び試験の中止を要する有害事象は発現せず、事象の重症度は、軽度又は中等度でいずれも回復が認められたことから、この投与量の範囲において、メラトニンは安全に投与できると考えられた。

## 2.7.6.2 第Ⅱ相試験（NPC-15-2 試験）

&lt;添付資料 5.3.4.2-1&gt;

## 2.7.6.2.1 試験方法の概略（NPC-15-2 試験）

表 2.7.6-7 試験方法の概略（NPC-15-2 試験）

治験実施計画書 番号	NPC-15-2
標題	NPC-15 の第Ⅱ相試験 -小児における NPC-15 散投与時の安全性及び有効性の検討-
治験の目的	<p>【主目的】 NPC-15 散（以下、2.7.6.2 項では「本剤」と表記）投与時の安全性（副作用及び有害事象、臨床検査、バイタルサイン）を検討する。</p> <p>【副次目的】            (1) 睡眠指標（睡眠日誌、睡眠計測活動量計）による本剤投与時の有効性を検討する。            (2) 睡眠質問票（睡眠日誌）による本剤投与時の有効性を検討する。            (3) 日本版育児ストレスインデックス（PSI）による本剤投与前後における養育者のストレス変化について検討する。</p>
治験デザイン	非盲検、非対照、強制漸増投与試験（図 2.7.6-2 参照）
対象	神経発達症を有する小児の睡眠障害
選択基準	(1) 年齢：6～15 歳 (2) DSM-5 の神経発達症（知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症、運動症群、他の神経発達症群）の疾患を有するもの (3) 本人又は養育者が睡眠障害に対する問題意識を持っており、以下の睡眠障害を有しているもの 1) 入眠時刻が、6～8 歳児 22:00 以降、9～11 歳児 22:30 以降、12～15 歳児 23:30 以降 2) 入眠潜時が 30 分以上 3) 上記 1)、2) の状態が週 3 日以上、3 ヶ月以上継続しているもの
除外基準	(1) メラトニン又はラメルテオンに過敏症又はアレルギーの既往歴があるもの (2) てんかん群発発作やてんかん重積発作を過去 6 ヶ月以内に起こしたことがあるもの (3) 3 剤以上の抗てんかん薬を使用しているもの (4) 睡眠時無呼吸症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、統合失調症、双極性障害、重度の知的障害（IQ<35）を合併しているもの (5) 身体的疾患などが睡眠障害の原因となっており、本剤の治療対象患者として治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断したもの (6) 併用禁止薬に該当している薬剤を使用しているもの (7) 偏頭痛や慢性頭痛を有するもの (8) 全日制の学校に就学していないか、又は睡眠障害以外の理由で不登校のもの (9) 4 ヶ月以内に、他の治験薬（プラセボを含む）を投与されたもの (10) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断したもの
治験薬	本剤：1 g 中メラトニンを 10 mg（1%）含有する散剤 本剤（プラセボ）：メラトニンを含有しないプラセボ散剤
投与量	観察期：本剤（プラセボ）400 mg を 1 日 1 回、就寝予定 30 分～1 時間前に経口投与した。 ステップ 1～4：ステップ 1 ではメラトニンとして 0.5 mg [本剤 50 mg 及び本剤（プラセボ）350 mg]、ステップ 2 では 1.0 mg [本剤 100 mg 及び本剤（プラセボ）300 mg]、ステップ 3 では 2.0 mg [本剤

	200 mg 及び本剤（プラセボ）200 mg] 及びステップ4では4.0 mg（本剤400 mg）を1日1回、就寝予定30分～1時間前に経口投与した。
投与期間	観察期間及び各ステップ7日間（計35日間）
症例数 （解析対象例数）	男児被験者8例及び女児被験者5例の計13例
治験スケジュール	図 2.7.6-3 参照
有効性評価項目 （副次評価項目）	<p>1) 睡眠指標（睡眠日誌、睡眠計測活動量計）による下記の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 入眠潜時（消灯から入眠時刻までの時間）</li> <li>・ 総睡眠時間（入眠時刻から覚醒時刻までの時間で、睡眠判定されている時間の総和）</li> <li>・ 睡眠効率（消灯時刻から離床時刻までの時間内における総睡眠時間の割合）</li> <li>・ 中途覚醒回数（入眠から覚醒までの時間内で、覚醒していた回数）</li> <li>・ 中途覚醒時間（入眠から覚醒までの時間内で、覚醒していた時間の総和）</li> </ul> <p>2) 睡眠質問票（睡眠日誌）による下記の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 目が覚めた時の機嫌</li> <li>・ 起床後の眠気の強さ</li> <li>・ 寝る時間になった時の入床への抵抗感</li> </ul> <p>3) 日本版育児ストレスインデックス（PSI）による養育者のストレス変化</p>
安全性評価項目 （主要評価項目）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副作用及び有害事象</li> <li>・ 臨床検査値</li> <li>・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）</li> </ul>
解析方法	<p>(1) 解析対象集団 本治験では「安全性の解析対象集団（Safety Population：SP）」及び「最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）」の2つの解析対象集団を設定した。「安全性の解析対象集団」は、治験薬が投与されたすべての被験者と定義した。「最大の解析対象集団」は、本剤が投与された被験者から、重大な不適格例（選択、除外基準違反例）及び本剤投与開始後の情報が得られない被験者を除外した集団と定義した。</p> <p>(2) 主要評価項目（安全性）</p> <p>1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用は MedDRA version 17.1 を用いて読替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。 有害事象は、治験薬が投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。副作用は、投与量にかかわらず、当該治験薬有効成分と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応とした。 すべての有害事象及び副作用、程度別の有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用について発現例数、発現率及び発現件数を集計した。重篤な有害事象及び副作用については、被験者ごとに一覧表を作成し、臨床経過、因果関係などを叙述した。また部分集団の解析として、投与量別、性別に集計を行った。</p> <p>2) 臨床検査 計量値については、項目ごと時期別に、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。必要に応じて臨床検査値の推移を図示し、臨床検査異常変動の一覧表を作成した。カテゴリデータについては項目ごと時期別に、その頻度と割合（％）を集計した。</p>

	<p>3) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温） バイタルサインについて、時期別に各項目の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。また、異常所見の一覧表を作成した。その他、必要に応じて探索的に検討した。</p> <p>(3) 副次評価項目（有効性）</p> <p>1) 睡眠指標（睡眠日誌、睡眠計測活動量計）による評価項目 睡眠指標（睡眠日誌、睡眠計測活動量計）による入眠潜時について、各測定時期の各観察日ごとに要約統計量を算出した。 それぞれの被験者に関する各測定時期7日間の入眠潜時の7個のデータ、中央値、平均値を用いて集団の要約統計量を歪度、尖度とともに算出し分布の形状と正規性を確認した。なお、7日間の平均値に関しては、入眠潜時の分布が正規分布から逸脱している場合は、対数変換などの適切な変数変換して算出し、7日間の7個のデータを変数変換した値の要約統計量及び逆変換で元のスケールに戻した要約統計量を算出した。 入眠潜時の観察期間からの投与後の変化は2つの混合効果モデルにて推定した。 時期変数の定義：観察時期を時期0とする。ステップ1の第1日目を時期1とし、以後1日ごとに時期の数値に1を加え、ステップ4の第7日目を時期28とした。 入眠潜時の分布が正規分布から逸脱している場合：対数変換などの適切な変数変換後、解析を実施した。 混合効果モデル①：入眠潜時を応答変数、時期を固定効果、被験者を変量効果とし、各時期の入眠潜時の推定値とその95%信頼区間、時期0からの変化量の推定値とその95%信頼区間を算出した。表出力時には、推定値とその95%信頼区間は元の尺度に変換して表示した。 混合効果モデル②：入眠潜時の変数変換値を応答変数、ステップ区間を固定効果、被験者を変量効果とし、各ステップ平均の入眠潜時の推定値とその95%信頼区間、観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間を算出した。なお、表示値は元の尺度に逆変換したスケールとした。 モデル①による時期ごとの入眠潜時の推定値とその95%信頼区間、時期0からの変化量の推定値とその95%信頼区間をグラフ表示した。また、モデル②によるステップごとの入眠潜時の推定値とその95%信頼区間、観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間をグラフ表示した。 同様の解析を総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、中途覚醒時間に対して行った。</p> <p>2) 睡眠質問票（睡眠日誌）による評価項目 睡眠質問票（睡眠日誌）により、「目が覚めた時の機嫌」、「起床後の眠気の強さ」及び「寝る時間になった時の入床への抵抗感」の各スコアについて、各測定時期の各観察日ごとに、スコアの要約統計量を算出した。 それぞれの被験者に関する各測定時期7日間のスコアの7個のデータ、中央値、平均値を用いて集団の要約統計量を歪度、尖度とともに算出し分布の形状と正規性を確認した。なお、7日間の平均値に関しては、スコアの分布が正規分布から逸脱している場合は、対数変換などの適切な変数変換して算出し、7日間の7個のデータを変数変換した値の要約統計量及び逆変換で元のスケールに戻した要約統計量を算出した。 スコアの観察期間からの投与後の変化は以下の混合効果モデルにて推定した。 時期変数の定義：観察時期を時期0とする。ステップ1の第1日目を時期1とし、以後1日ごとに時期の数値に1を加え、ステップ4の第7日目を時期28とする。 スコアの分布が正規分布から逸脱している場合：対数変換などの適切な変数変換後、解析を実施した。</p>
--	--

	<p>混合効果モデル①：スコアを応答変数、時期を固定効果、被験者を変量効果とし、各時期のスコアの推定値とその95%信頼区間、時期0からの変化量の推定値とその95%信頼区間を算出した。表出力時には、推定値とその95%信頼区間は元の尺度に変換して表示した。</p> <p>混合効果モデル②：スコアの変数変換値を応答変数、ステップ区間を固定効果、被験者を変量効果とし、各ステップ平均スコアの推定値とその95%信頼区間、観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間を算出した。なお、表示値は元の尺度に逆変換したスケールとした。</p> <p>モデル①による時期ごとのスコアの推定値とその95%信頼区間、時期0からの変化量の推定値とその95%信頼区間をグラフ表示した。また、モデル②によるステップごとのスコア推定値とその95%信頼区間、観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間をグラフ表示した。</p> <p>3) 日本版育児ストレスインデックス (PSI) 日本版育児ストレスインデックス (PSI) の総得点、子どもの特徴に関わるストレス得点とその下位尺度得点、親自身に関わるストレス得点とその下位尺度得点に関して、ステップ1の来院時 (来院②) 及び治験終了時 (来院⑥) ごとに要約統計量を求め、その差を1標本t検定で比較した。</p>
実施医療機関 (施設数)	2施設 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院、独立行政法人 国立病院機構 南和歌山医療センター)
治験期間	2014年9月17日～2015年4月1日

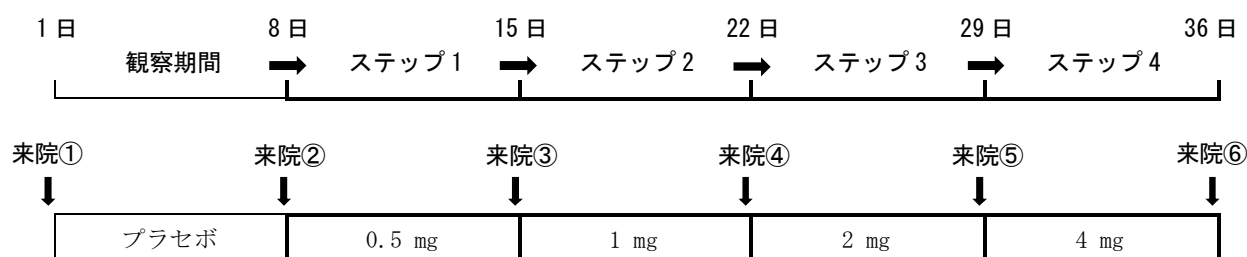


図 2.7.6-2 治験デザインの概略

引用元：5.3.4.2-1 図 9.1-1



投与期	同意 取得	観察 期間		ステップ 1		ステップ 2		ステップ 3		ステップ 4		終了時 又は中 止時
		1 日 目	2～7 日目	8 日 目	9～14 日目	15 日 目	16～21 日目	22 日 目	23～28 日目	29 日 目	30～35 日目	36 日目
投与量		プラセボ		0.5 mg		1.0 mg		2.0 mg		4.0 mg		—
同意取得	◎											
選択除外基準の 確認		●										
問診・診察・ バイタルサイン		●		●		●		●		●		●
臨床検査		●										●
治験薬投与		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—
睡眠日誌		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
睡眠計測 活動量計		←										→
育児ストレスイ ンデックス				●								●
有害事象		←										→

◎：同意取得、●：検査実施、○：治験薬投与、←→観察、—：該当せず

1 日目：来院①、8 日目：来院②、15 日目：来院③、22 日目：来院④、29 日目：来院⑤、36 日目：来院⑥

図 2.7.6-3 治験スケジュール

引用元：5.3.4.2-1 図 9.5-1

## 2.7.6.2.2 被験者の内訳（NPC-15-2 試験）

### （1）被験者の内訳

第Ⅱ相試験の被験者の内訳を図 2.7.6-4 に示す。

登録症例は 15 例で、全例で観察期間の NPC-15 散（プラセボ）の投与が開始されたが、観察期間中に 2 例が中止となった。13 例がステップ 1 に移行して NPC-15 散（実薬）の投与を開始し、全例がステップ 4 までの治験を完了した。観察期間中に中止した 2 例のうち 1 例は、来院スケジュールが合わず、同意撤回により中止となった例で、他の 1 例は、観察期間に睡眠障害が改善し、ステップ 1 への移行基準を満たさなかった例であった。

登録された 15 例のうち、観察期間中に中止された 2 例を除く 13 例を「最大の解析対象集団」及び「安全性の解析対象集団」に採用した。

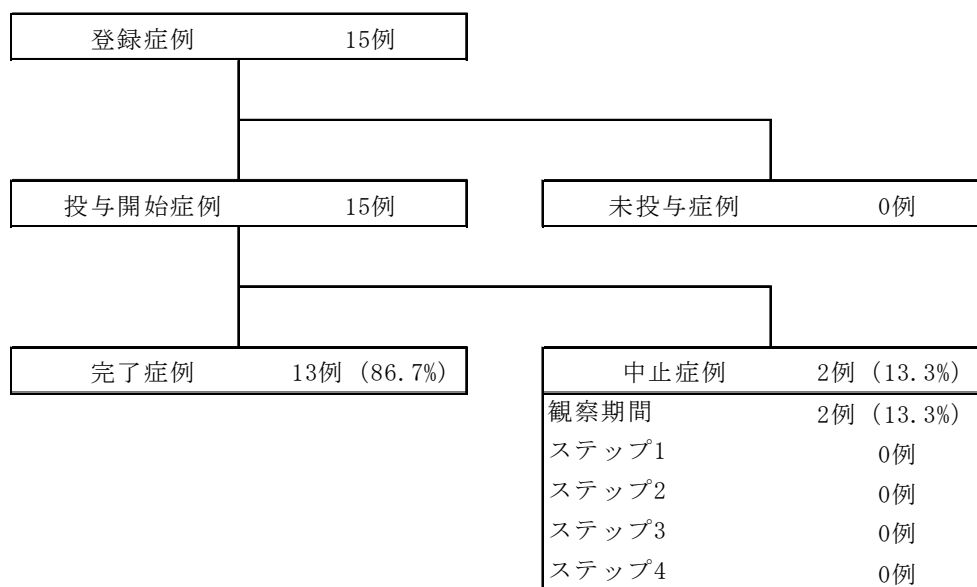


図 2.7.6-4 被験者の内訳 (NPC-15-2 試験)

引用元 : 5.3.4.2-1 図 10.1-1

## (2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

「安全性の解析対象集団」における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-8 に、神経発達症の診断とその程度を表 2.7.6-9 に示す。

性別では、男性がやや多く 61.5%を占めた。年齢は平均 12.7 歳で、9 歳から 15 歳の小児であった。合併症を有する被験者は 11 例 (84.6%) であり、精神神経系の合併症は、うつ病及びてんかんが各 2 例 (15.4%)、脳波異常が 1 例 (7.7%) であった。

神経発達症で最も多かったものは注意欠如・多動性障害で、7 例 (53.8%) にみられた。また、神経発達症の各診断分類の程度は、軽度のものが多かった。

表 2.7.6-8 人口統計学的及び他の基準値の特性 (SP) (NPC-15-2 試験)

項目		全例 n=13
性別 [例数 (%)]	男性	8 (61.5)
	女性	5 (38.5)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	12.7 (1.9)
	中央値	13.0
	最小値、最大値	9, 15
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	150.15 (9.62)
	中央値	147.30
	最小値、最大値	136.2, 168.3
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	45.85 (8.96)
	中央値	44.10
	最小値、最大値	32.0, 62.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	20.24 (2.81)
	中央値	21.14
	最小値、最大値	15.3, 23.8
収縮期血圧 (mmHg)	平均値 (標準偏差)	120.4 (11.1)
	中央値	121.0
	最小値、最大値	105, 146
拡張期血圧 (mmHg)	平均値 (標準偏差)	70.5 (9.2)
	中央値	70.0
	最小値、最大値	55, 88
脈拍 (回/分)	平均値 (標準偏差)	92.4 (15.8)
	中央値	91.0
	最小値、最大値	71, 128
体温 (°C)	平均値 (標準偏差)	36.62 (0.34)
	中央値	36.70
	最小値、最大値	36.0, 37.0
合併症 [例数 (%)]	なし	2 (15.4)
	あり	11 (84.6)
	合併症「あり」の内訳 <sup>1)</sup>	
	慢性胃炎	1 (7.7)
	アレルギー性結膜炎	1 (7.7)
	うつ病	2 (15.4)
	アトピー性皮膚炎	2 (15.4)
	脳波異常	1 (7.7)
	遺尿	1 (7.7)
	てんかん	2 (15.4)
	神経線維腫症	1 (7.7)
	アレルギー性鼻炎	3 (23.1)
	季節性アレルギー	3 (23.1)
	シーバー病	1 (7.7)
	起立不耐性	4 (30.8)
既往歴 [例数 (%)]	なし	9 (69.2)
	あり	4 (30.8)
	既往歴「あり」の内訳 <sup>1)</sup>	
	喘息	1 (7.7)
	慢性副鼻腔炎	1 (7.7)
	過敏性腸症候群	1 (7.7)
	外耳炎	1 (7.7)
	起立不耐性	2 (15.4)

1) 重複集計

引用元 : 5.3.4.2-1 表 11.2-1

表 2.7.6-9 神経発達症の診断とその程度 (SP) (NPC-15-2 試験)

分類	程度	全例 n=13
知的能力障害群	該当なし	9 (69.2)
	軽度	4 (30.8)
	中度	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)
コミュニケーション症群/コミュニケーション障害群	該当なし	10 (76.9)
	軽度	3 (23.1)
	中度	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)
自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害	該当なし	8 (61.5)
	軽度	4 (30.8)
	中度	1 (7.7)
	重度	0 (0.0)
注意欠如・多動症/注意欠如・多動性障害	該当なし	6 (46.2)
	軽度	5 (38.5)
	中度	2 (15.4)
	重度	0 (0.0)
限局性学習症/限局性学習障害	該当なし	8 (61.5)
	軽度	5 (38.5)
	中度	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)
運動症群/運動障害群	該当なし	9 (69.2)
	軽度	4 (30.8)
	中度	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)
他の神経発達症群/他の神経発達障害群	該当なし	13 (100.0)
	軽度	0 (0.0)
	中度	0 (0.0)
	重度	0 (0.0)

引用元：5.3.4.2-1 表 11.2-2

## 2.7.6.2.3 試験の結果 (NPC-15-2 試験)

### 2.7.6.2.3.1 有効性の結果

副次評価項目とした有効性に関する結果を以下に示す。

有効性の解析対象は、「最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)」とした。

#### (1) 睡眠指標

##### 1) 入眠潜時

##### a) 睡眠日誌による入眠潜時

各測定時期 (観察期間及び各ステップ) の観察日ごとの入眠潜時の要約統計量を表 2.7.6-10 に示す。

各測定時期のデータ (7 日間のデータ) の歪度がやや大きかったことから、平方根変換及び自然対数変換を行ったところ、平方根変換では歪度が-0.19~0.94 であり (5.3.4.2-1 表 14.2-2 参照)、最も正規分布に近いものと考えられたことから、平方根変換を用いて混合効果モデルによる解析を行った。

表 2.7.6-10 睡眠日誌による入眠潜時の観察日ごとの要約統計量（分）（FAS）

測定時期	経過日	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
観察期間	1	13	58.8	34.1	30	40.0	120
	2	13	53.8	30.2	10	45.0	120
	3	13	63.8	46.3	10	60.0	150
	4	12	63.3	37.3	10	52.5	120
	5	13	48.8	33.8	10	45.0	120
	6	13	60.4	36.3	10	60.0	120
	7	13	63.8	83.9	0	60.0	330
ステップ 1	1	13	40.5	15.2	20	40.0	60
	2	13	47.3	42.2	0	30.0	150
	3	13	42.3	29.8	0	45.0	90
	4	13	42.3	23.3	5	40.0	90
	5	13	37.3	29.0	10	30.0	120
	6	13	49.6	32.5	10	40.0	120
	7	12	54.2	36.4	0	60.0	120
ステップ 2	1	13	35.8	16.4	10	30.0	60
	2	13	39.2	28.3	0	35.0	90
	3	13	28.1	18.2	0	30.0	60
	4	13	48.1	50.4	0	30.0	180
	5	12	71.5	76.4	0	42.5	270
	6	12	28.3	18.7	0	30.0	60
	7	13	41.4	28.9	8	30.0	120
ステップ 3	1	13	38.8	31.8	5	30.0	120
	2	13	33.5	24.3	5	30.0	90
	3	13	35.8	22.0	5	30.0	90
	4	13	41.5	31.1	10	30.0	90
	5	13	37.7	36.4	0	20.0	120
	6	12	34.6	26.2	0	30.0	90
	7	13	33.2	26.2	0	30.0	90
ステップ 4	1	13	34.2	24.6	5	30.0	90
	2	13	41.2	46.6	0	30.0	180
	3	13	26.5	18.4	5	20.0	60
	4	13	25.4	23.2	5	15.0	90
	5	13	20.4	16.6	5	15.0	60
	6	13	43.0	45.6	10	30.0	180
	7	11	27.7	27.4	0	20.0	90

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-1

平方根変換値を用い、入眠潜時を応答変数、測定時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル②により算出した。測定時期ごとの入眠潜時の推定値とその 95%信頼区間、並びに観察期間からの変化量の推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.6-11 に、入眠潜時の推移を図 2.7.6-5 に示す。

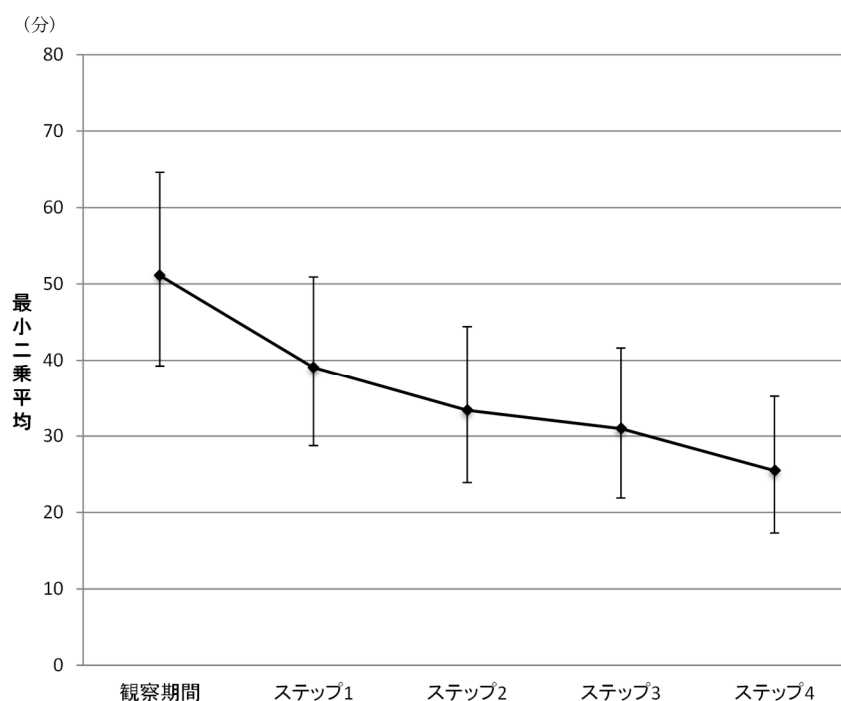
測定時期ごとの入眠潜時の観察期間からの変化量推定値は、ステップ 1 では-12.07 分、ステップ 2 では-17.76 分、ステップ 3 では-20.16 分及びステップ 4 では-25.66 分で、いずれのステップにおいても観察期間に比べて有意に短縮し（ $P=0.006$  又は  $P<0.001$ ）、ステップが進むにつれて、すなわちメラトニンの投与量の増加に応じて入眠潜時が短くなる傾向がみられた。

表 2.7.6-11 睡眠日誌による測定時期ごとの入眠潜時（平方根変換値）及び入眠潜時変化量－混合効果モデル②（FAS）

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量	95%信頼区間		P 値
		下限	上限	推定値	下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [分]							
観察期間	51.13	39.24	64.60	－	－	－	－
ステップ 1	39.06	28.76	50.93	－12.07	－19.72	－3.60	0.006
ステップ 2	33.37	23.90	44.42	－17.76	－24.82	－9.87	<0.001
ステップ 3	30.97	21.89	41.63	－20.16	－26.92	－12.57	<0.001
ステップ 4	25.47	17.29	35.22	－25.66	－31.77	－18.72	<0.001

推定値及び 95%信頼区間は、元の尺度に逆変換したものを表示した。

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-2



各測定時期の平均値（最小二乗平均）及び 95%信頼区間

図 2.7.6-5 睡眠日誌による測定時期ごとの入眠潜時（平方根変換値）の推移－混合効果モデル②（FAS）

引用元：5.3.4.2-1 図 11.4-1

#### b) 睡眠計測活動量計による入眠潜時

睡眠計測活動量計により測定した入眠潜時について、睡眠日誌による入眠潜時と同様の解析を行った。混合効果モデル②を用いた、測定時期ごとの入眠潜時の変化量を表 2.7.6-12 に、入眠潜時の推移を図 2.7.6-6 に示す。

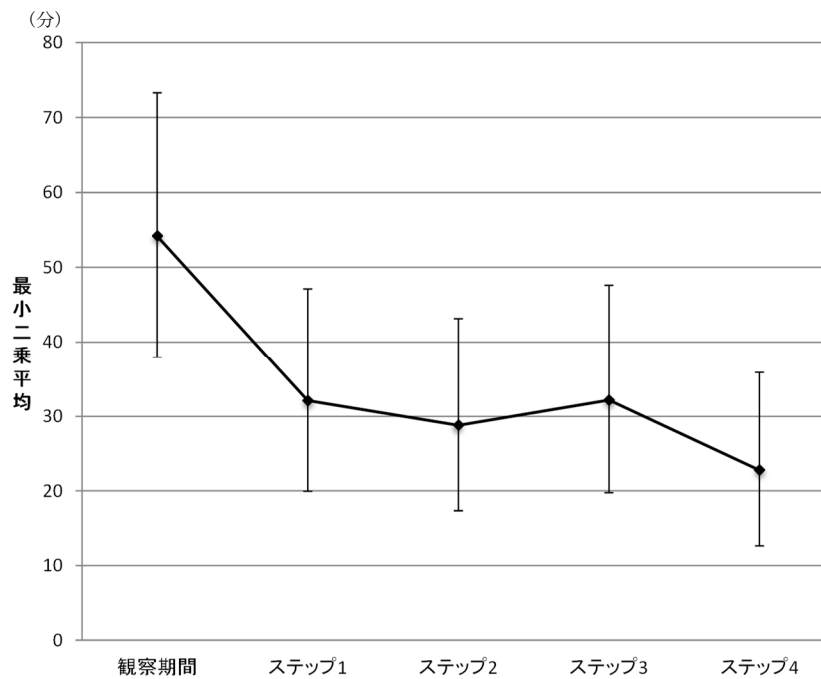
測定時期ごとの睡眠計測活動量計による入眠潜時変化量は-22.02～-31.41 分（表 2.7.6-12）であり、睡眠日誌による入眠潜時変化量（表 2.7.6-11）より大きな変化を認めた。

表 2.7.6-12 睡眠計測活動量計による測定時期ごとの入眠潜時（平方根変換値）及び  
入眠潜時変化量－混合効果モデル②（FAS）

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量 推定値	95%信頼区間		P 値
		下限	上限		下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [分]							
観察期間	54.18	37.94	73.29	－	－	－	－
ステップ 1	32.09	19.94	47.12	-22.09	-31.16	-11.51	<0.001
ステップ 2	28.79	17.33	43.15	-25.38	-33.98	-15.26	<0.001
ステップ 3	32.16	19.73	47.60	-22.02	-31.46	-10.95	<0.001
ステップ 4	22.77	12.62	35.90	-31.41	-39.10	-22.13	<0.001

推定値及び 95%信頼区間は、元の尺度に逆変換したものを表示した。

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-3



各測定時期の平均値（最小二乗平均）及び 95%信頼区間

図 2.7.6-6 睡眠計測活動量計による測定時期ごとの入眠潜時（平方根変換値）の推移－  
混合効果モデル②（FAS）

引用元：5.3.4.2-1 図 11.4-2

## c) 睡眠日誌による入眠潜時に関する感度分析

各ステップ7日間のデータのうち4日以上のあるステップの平均値、中央値及び対数変換値の平均値を用いて（3日以内の場合は欠測とする）、平均値又は中央値を応答変数、ステップを固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルにより、各ステップの入眠潜時平均の推定値とその95%信頼区間、並びに観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間を算出した（5.3.4.2-1 表 14.2-55）。

その結果、全データを用いた場合と大きな違いはなく、結果の安定性が確認された。

## 2) 総睡眠時間

## a) 睡眠日誌による総睡眠時間

睡眠日誌による測定時期ごとの総睡眠時間の歪度は比較的小さかった（5.3.4.2-1 表 14.2-10）ことから、変数変換を行わず入眠潜時と同様の解析を行った。

総睡眠時間を応答変数、測定時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル②により、測定時期ごとの総睡眠時間の推定値とその95%信頼区間、並びに観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間を表 2.7.6-13 に示す。

測定時期ごとの総睡眠時間の観察期間からの変化量推定値は、ステップ1では10.55分、ステップ2では4.72分、ステップ3では14.74分及びステップ4では18.79分であり、いずれのステップにおいても数値上延長がみられたが、観察期間に比べて大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6-13 睡眠日誌による測定時期ごとの総睡眠時間及び総睡眠時間変化量－  
混合効果モデル②（FAS）

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量	95%信頼区間		P 値
		下限	上限	推定値	下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [分]							
観察期間	501.90	462.79	541.01	—	—	—	—
ステップ 1	512.45	473.24	551.66	10.55	-20.15	41.25	0.500
ステップ 2	506.62	467.13	546.11	4.72	-26.27	35.72	0.765
ステップ 3	516.64	477.03	556.26	14.74	-16.43	45.91	0.353
ステップ 4	520.69	481.63	559.75	18.79	-11.73	49.32	0.227

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-4

## b) 睡眠計測活動量計による総睡眠時間

睡眠計測活動量計により測定した総睡眠時間について、睡眠日誌による総睡眠時間と同様の解析を行った。混合効果モデル②を用いた、測定時期ごとの総睡眠時間の変化量を表 2.7.6-14 に示す。

睡眠計測活動量計により測定した総睡眠時間は、睡眠日誌による結果と同様に、数値上延長がみられたが、いずれのステップにおいても観察期間に比べて大きな違いはみられなかった。



表 2.7.6-14 睡眠計測活動量計による測定時期ごとの総睡眠時間及び総睡眠時間変化量－混合効果モデル② (FAS)

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量	95%信頼区間		P 値
		下限	上限	推定値	下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [分]							
観察期間	391. 66	351. 90	431. 42	－	－	－	－
ステップ 1	398. 65	358. 92	438. 39	6. 99	－14. 68	28. 67	0. 526
ステップ 2	400. 84	361. 03	440. 64	9. 17	－12. 62	30. 97	0. 408
ステップ 3	396. 27	355. 97	436. 57	4. 61	－17. 99	27. 21	0. 689
ステップ 4	403. 53	363. 41	443. 66	11. 87	－10. 35	34. 10	0. 294

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-5

### 3) 睡眠効率

#### a) 睡眠日誌による睡眠効率

睡眠日誌による測定時期ごとの睡眠効率の正規性の確認 (5.3.4.2-1 表 14.2-18) から、arcsin 変換値を用いて混合効果モデルによる解析を行った。

睡眠効率を応答変数、測定時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル②により、測定時期ごとの睡眠効率の推定値とその 95%信頼区間、並びに観察期間からの変化量の推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.6-15 に示す。

測定時期ごとの睡眠効率の観察期間からの変化量推定値は、ステップ 1 では 3.086%、ステップ 2 では 3.096%、ステップ 3 では 4.222%及びステップ 4 では 6.744%であり、いずれのステップにおいても有意に上昇し (P=0.011 又は P<0.001)、ステップ 4 で最も高かった。

表 2.7.6-15 睡眠日誌による測定時期ごとの睡眠効率 (arcsin 変換値) 及び睡眠効率変化量－混合効果モデル② (FAS)

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量 推定値	95%信頼区間		P 値
		下限	上限		下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [%]							
観察期間	85.676	81.649	89.238	－	－	－	－
ステップ 1	88.761	85.125	91.915	3.086	0.748	5.214	0.011
ステップ 2	88.771	85.116	91.939	3.096	0.735	5.243	0.011
ステップ 3	89.898	86.397	92.903	4.222	1.957	6.270	<0.001
ステップ 4	92.420	89.362	94.977	6.744	4.795	8.478	<0.001

推定値及び 95%信頼区間は、元の尺度に逆変換したものを表示した。

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-6

#### b) 睡眠計測活動量計による睡眠効率

睡眠計測活動量計により測定した睡眠効率について、睡眠日誌による睡眠効率と同様の解析を行った。混合効果モデル②を用いた、測定時期ごとの睡眠効率の変化量を表 2.7.6-16 に示す。

睡眠計測活動量計により測定した睡眠効率の観察期間からの変化量推定値は、ステップ1及びステップ2では観察期間に比べて有意差はみられなかったが、ステップ3及びステップ4では有意に上昇した ( $P=0.036$  及び  $P=0.002$ )。

表 2.7.6-16 睡眠計測活動量計による測定時期ごとの睡眠効率 (arcsin 変換値) 及び睡眠効率変化量－混合効果モデル② (FAS)

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量 推定値	95%信頼区間		P 値
		下限	上限		下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [%]							
観察期間	69.082	62.658	75.002	－	－	－	－
ステップ 1	71.370	65.133	77.087	2.288	－0.276	4.761	0.080
ステップ 2	71.398	65.157	77.118	2.316	－0.262	4.801	0.078
ステップ 3	71.932	65.687	77.643	2.850	0.194	5.404	0.036
ステップ 4	73.180	67.060	78.759	4.097	1.535	6.560	0.002

推定値及び95%信頼区間は、元の尺度に逆変換したものを表示した。

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-7

#### 4) 中途覚醒回数

##### a) 睡眠日誌による中途覚醒回数

各測定時期の中途覚醒回数の歪度がやや大きかったことから、平方根変換及び自然対数変換を行った (5.3.4.2-1 表 14.2-26) ところ、平方根変換が最も正規分布に近いと考えられたことから、平方根変換を用いて混合効果モデルによる解析を行った。

中途覚醒回数の平方根変換値を応答変数、測定時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル②により、測定時期ごとの中途覚醒回数の推定値とその95%信頼区間、並びに観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間を表 2.7.6-17 に示す。

測定時期ごとの中途覚醒回数の観察期間からの変化量の推定値は、ステップ1では0.05回、ステップ2では-0.02回、ステップ3では-0.04回及びステップ4では-0.25回であり、ステップ3までは観察期間に比べて大きな違いはみられなかったが、ステップ4では有意に減少した ( $P<0.001$ )。

表 2.7.6-17 睡眠日誌による測定時期ごとの中途覚醒回数（平方根変換値）及び中途覚醒回数変化量－混合効果モデル②（FAS）

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量	95%信頼区間		P 値
		下限	上限	推定値	下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [回]							
観察期間	0.34	0.10	0.72	－	－	－	－
ステップ 1	0.39	0.13	0.78	0.05	－0.13	0.28	0.643
ステップ 2	0.32	0.09	0.69	－0.02	－0.18	0.19	0.814
ステップ 3	0.30	0.08	0.67	－0.04	－0.19	0.17	0.702
ステップ 4	0.08	0.00	0.31	－0.25	－0.32	－0.13	<0.001

推定値及び 95%信頼区間は、元の尺度に逆変換したものを表示した。

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-8

#### b) 睡眠計測活動量計による中途覚醒回数

睡眠計測活動量計により測定した中途覚醒回数について、睡眠日誌による中途覚醒回数と同様の解析を行った。混合効果モデル②を用いた、測定時期ごとの中途覚醒回数の変化量を表 2.7.6-18 に示す。

睡眠計測活動量計により測定した中途覚醒回数の観察期間からの変化量は、ステップ 2 では観察期間に比べて有意に中途覚醒回数の増加がみられた ( $P=0.006$ ) が、その他のステップでは観察期間に比べて有意差はみられなかった。

表 2.7.6-18 睡眠計測活動量計による測定時期ごとの中途覚醒回数（平方根変換値）及び中途覚醒回数変化量－混合効果モデル②（FAS）

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量	95%信頼区間		P 値
		下限	上限	推定値	下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [回]							
観察期間	6.18	4.89	7.62	—	—	—	—
ステップ 1	7.06	5.67	8.59	0.87	-0.05	1.87	0.065
ステップ 2	7.52	6.09	9.11	1.34	0.38	2.37	0.006
ステップ 3	6.82	5.44	8.36	0.64	-0.30	1.66	0.188
ステップ 4	6.70	5.34	8.22	0.52	-0.40	1.52	0.274

推定値及び 95%信頼区間は、元の尺度に逆変換したものを表示した。

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-9

#### 5) 中途覚醒時間

##### a) 睡眠日誌による中途覚醒時間

各測定時期の中途覚醒時間の歪度が大きかったことから、平方根変換及び自然対数変換を行った（5.3.4.2-1 表 14.2-34）ところ、自然対数変換が最も正規分布に近いと考えられたことから、自然対数変換を用いて混合効果モデルによる解析を行った。

中途覚醒時間の自然対数変換値を応答変数、測定時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル②により、測定時期ごとの中途覚醒時間の推定値とその95%信頼区間、並びに観察期間からの変化量の推定値とその95%信頼区間を表 2.7.6-19 に示す。

測定時期ごとの中途覚醒時間の観察期間からの変化量の推定値は、ステップ1では0.13分、ステップ2では-0.42分、ステップ3では-0.39分及びステップ4では-0.96分であり、ステップ3までは観察期間と比べて大きな違いはなかったが、ステップ4では有意に短縮した(P=0.002)。

表 2.7.6-19 睡眠日誌による測定時期ごとの中途覚醒時間(+1の自然対数変換値)及び中途覚醒時間変化量－混合効果モデル② (FAS)

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量 推定値	95%信頼区間		P 値
		下限	上限		下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [分]							
観察期間	1. 28	0. 48	2. 49	－	－	－	－
ステップ 1	1. 40	0. 56	2. 70	0. 13	－0. 57	1. 11	0. 753
ステップ 2	0. 85	0. 20	1. 86	－0. 42	－0. 96	0. 34	0. 240
ステップ 3	0. 89	0. 22	1. 92	－0. 39	－0. 94	0. 39	0. 289
ステップ 4	0. 32	－0. 14	1. 02	－0. 96	－1. 34	－0. 43	0. 002

推定値及び95%信頼区間は、元の尺度に逆変換したものを表示した。

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-10

#### b) 睡眠計測活動量計による中途覚醒時間

睡眠計測活動量計により測定した中途覚醒時間について、睡眠日誌による中途覚醒時間と同様の解析を行った。混合効果モデル②を用いた、測定時期ごとの中途覚醒時間の変化量を表 2.7.6-20 に示す。

睡眠計測活動量計により測定した中途覚醒時間について、睡眠日誌による中途覚醒時間と同様の解析を行った結果、いずれのステップにおいても観察期間に比べて大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6-20 睡眠測定活動量計による測定時期ごとの中途覚醒時間(+1の自然対数変換値)及び中途覚醒時間変化量－混合効果モデル② (FAS)

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量 推定値	95%信頼区間		P 値
		下限	上限		下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値 [分]							
観察期間	84.15	61.92	114.25	－	－	－	－
ステップ 1	91.12	67.08	123.65	6.96	－8.97	26.23	0.416
ステップ 2	98.38	72.40	133.57	14.23	－3.05	35.14	0.113
ステップ 3	82.72	60.52	112.92	－1.44	－16.48	16.90	0.866
ステップ 4	81.81	59.97	111.49	－2.34	－16.99	15.47	0.779

推定値及び95%信頼区間は、元の尺度に逆変換したものを表示した。

引用元：5.3.4.2-1 表 11.4-11

## (2) 睡眠質問票

## 1) 目が覚めた時の機嫌

睡眠日誌による「目が覚めた時の機嫌」のスコアを応答変数、測定時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル②により解析した。混合効果モデル②を用いた、測定時期ごとの「目が覚めた時の機嫌」のスコア及びその変化量を表 2.7.6-21 に示す。その結果、測定時期ごとのスコア（高い方が機嫌が良い）は、ステップ4において最も高く、ステップ3 ( $P=0.042$ ) 及びステップ4 ( $P<0.001$ ) では観察期間に比べて有意に増加した。

表 2.7.6-21 睡眠日誌による測定時期ごとの「目が覚めた時の機嫌」のスコア及びその変化量—混合効果モデル② (FAS)

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量 推定値	95%信頼区間		P 値
		下限	上限		下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値							
観察期間	4. 41	3. 54	5. 27	—	—	—	—
ステップ 1	4. 34	3. 47	5. 21	−0. 07	−0. 59	0. 46	0. 805
ステップ 2	4. 78	3. 92	5. 65	0. 38	−0. 15	0. 90	0. 158
ステップ 3	4. 95	4. 08	5. 82	0. 54	0. 02	1. 07	0. 042
ステップ 4	5. 37	4. 50	6. 24	0. 97	0. 44	1. 49	<0. 001

変化量は各ステップ区間平均の観察期間区間平均に対する変化量を示した。

## 2) 起床後の眠気の強さ

睡眠日誌による「起床後の眠気の強さ」のスコアを応答変数、測定時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル②により解析した。混合効果モデル②を用いた、測定時期ごとの「起床後の眠気の強さ」のスコア及びその変化量を表 2.7.6-22 に示す。その結果、測定時期ごとのスコア（高い方が目覚めているように見える）は、ステップ2以降では観察期間に比べて有意に増加した ( $P=0.002\sim0.043$ )。

表 2.7.6-22 睡眠日誌による測定時期ごとの「起床後の眠気の強さ」のスコア及びその変化量—混合効果モデル② (FAS)

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量 推定値	95%信頼区間		P 値
		下限	上限		下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値							
観察期間	4.33	3.30	5.35	—	—	—	—
ステップ 1	4.44	3.42	5.47	0.12	-0.44	0.68	0.681
ステップ 2	4.95	3.92	5.97	0.62	0.07	1.17	0.028
ステップ 3	4.90	3.87	5.92	0.57	0.02	1.12	0.043
ステップ 4	5.19	4.17	6.22	0.86	0.31	1.42	0.002

変化量は各ステップ区間平均の観察期間区間平均に対する変化量を示した。

### 3) 寝る時間になった時の入床への抵抗感

睡眠日誌による「寝る時間になった時の入床への抵抗感」のスコアを応答変数、測定時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル②により解析した。混合効果モデル②を用いた、測定時期ごとの「入床への抵抗感」のスコア及びその変化量を表 2.7.6-23 に示す。その結果、測定時期ごとのスコア（高い方が嫌がらない）は、ステップ 3 ( $P=0.002$ ) 及びステップ 4 ( $P=0.004$ ) では観察期間に比べて有意に改善方向に増加した。

表 2.7.6-23 睡眠日誌による測定時期ごとの「入床への抵抗感」のスコア及びその変化量  
－混合効果モデル② (FAS)

測定時期	推定値	95%信頼区間		変化量 推定値	95%信頼区間		P 値
		下限	上限		下限	上限	
7 日単位の区間平均（ステップ平均）推定値							
観察期間	5.98	4.75	7.20	—	—	—	—
ステップ 1	6.27	5.04	7.49	0.29	-0.26	0.84	0.297
ステップ 2	6.26	5.04	7.49	0.29	-0.26	0.83	0.304
ステップ 3	6.84	5.62	8.07	0.86	0.31	1.41	0.002
ステップ 4	6.78	5.55	8.00	0.80	0.25	1.35	0.004

変化量は各ステップ区間平均の観察期間区間平均に対する変化量を示した。

### (3) 日本版育児ストレスインデックス (PSI)

個々の下位尺度の変化量においては、改善方向及び悪化方向の両方がみられ、方向性は一定ではなかった。

なお、下位尺度の「親につきまとう／人に慣れにくい」において、有意に増加（悪化方向）した ( $P=0.016$ ) (5.3.4.2-1 表 14.2-54)。

### 2.7.6.2.3.2 安全性の結果

安全性の解析対象は、「安全性の解析対象集団 (Safety Population : SP)」とした。

#### (1) 有害事象

##### 1) 有害事象

「安全性の解析対象集団」における、すべての有害事象を表 2.7.6-24 に示す。

有害事象は 8 例 (61.5%) に 13 件発現した。最も発現頻度の高かった有害事象は、頭痛 4 例 (30.8%) であり、次いで筋骨格硬直 2 例 (15.4%) であった。その他の有害事象は、いずれも 1 例 1 件のみの発現であった。

表 2.7.6-24 有害事象 (SP)

器官別大分類 基本語	全例 n=13	
	件数	例数 (%)
総発現数	13	8 (61.5)
胃腸障害	2	2 (15.4)
便秘	1	1 (7.7)
悪心	1	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	1	1 (7.7)
咽頭炎	1	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (7.7)
手首関節骨折	1	1 (7.7)
臨床検査	1	1 (7.7)
血中トリグリセリド増加	1	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (15.4)
筋骨格硬直	2	2 (15.4)
神経系障害	5	4 (30.8)
頭痛	4	4 (30.8)
傾眠	1	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (7.7)
喘息	1	1 (7.7)

MedDRA version 17.1

引用元 : 5.3.4.2-1 表 12.2-1

##### 2) 発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象を表 2.7.6-25 に示す。

有害事象の発現を発現時期別にみると、観察期間、ステップ 1 及びステップ 2 では各 1 件、ステップ 3 では 3 件及びステップ 4 では 7 件の有害事象が発現した。

表 2.7.6-25 発現時期別の有害事象 (SP)

器官別大分類 基本語	観察期間	ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3	ステップ 4
	プラセボ n=13 件数 (%)	メラトニン 0.5 mg n=13 件数 (%)	メラトニン 1 mg n=13 件数 (%)	メラトニン 2 mg n=13 件数 (%)	メラトニン 4 mg n=13 件数 (%)
胃腸障害					
便秘	0	0	0	0	1 (7.7)
悪心	0	0	0	1 (7.7)	0
感染症および寄生虫症					
咽頭炎	1 (7.7)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症					
手首関節骨折	0	1 (7.7)	0	0	0
臨床検査					
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害					
筋骨格硬直	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
神経系障害					
頭痛	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)
傾眠	0	0	0	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	0	0	0	0	1 (7.7)

MedDRA version 17.1

引用元 : 5.3.4.2-1 表 12.2-2

## 3) 副作用

副作用を表 2.7.6-26 に示す。

副作用は4例(30.8%)に7件発現した。最も発現頻度の高かった副作用は、頭痛4例(30.8%)であり、その他の副作用は、いずれも1例1件のみの発現であった。

表 2.7.6-26 副作用 (SP)

器官別大分類 基本語	全例 n=13	
	件数	例数 (%)
総発現数	7	4 (30.8)
胃腸障害	1	1 (7.7)
悪心	1	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (7.7)
筋骨格硬直	1	1 (7.7)
神経系障害	5	4 (30.8)
頭痛	4	4 (30.8)
傾眠	1	1 (7.7)

MedDRA version 17.1

引用元 : 5.3.4.2-1 表 12.2-3



## 4) 程度別・因果関係別の有害事象

最大の程度別・因果関係別の有害事象を表 2.7.6-27 に示す。

有害事象の程度は大多数が軽度で、中等度は手首関節骨折の 1 例 (7.7%) のみであり、重度の有害事象はみられなかった。手首関節骨折は体育の授業中に偶発的に生じたものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。程度が軽度の有害事象のうち、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断されたものは便秘、咽頭炎、血中トリグリセリド増加、筋骨格硬直、喘息の各 1 例 1 件であった。便秘は、被験者が便秘体質であったため、咽頭炎及び喘息は同一症例で喘息の既往を有する被験者であるが、季節的な事象とされ、血中トリグリセリド増加は食事の影響と考えられ、筋骨格硬直は毎日通学時に教科書などの重い荷物をリュックで運んだために発現したものとされ、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6-27 最大の程度別・因果関係別の有害事象 (SP)

器官別大分類 基本語	全例 n=13					
	軽度		中等度		重度	
	関連あり 例数 (%)	関連なし 例数 (%)	関連あり 例数 (%)	関連なし 例数 (%)	関連あり 例数 (%)	関連なし 例数 (%)
胃腸障害 便秘 悪心	1 (7.7)	1 (7.7)				
感染症および寄生虫症 咽頭炎		1 (7.7)				
傷害、中毒および処置合併症 手首関節骨折				1 (7.7)		
臨床検査 血中トリグリセリド増加		1 (7.7)				
筋骨格系および結合組織障害 筋骨格硬直	1 (7.7)	1 (7.7)				
神経系障害 頭痛 傾眠	4 (30.8) 1 (7.7)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害 喘息		1 (7.7)				

MedDRA version 17.1

引用元：5.3.4.2-1 表 12.2-4

## (2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれもみられなかった。

### (3) 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の観察期間（来院①）及び終了時又は中止時（来院⑥又は中止時）における各検査値の要約統計量を表 2.7.6-28 に示す。

臨床検査の各項目について、1 標本 Wilcoxon 検定により前後の比較を行った結果、クレアチニン及びクロールに関して有意差（それぞれ  $P=0.041$  及び  $P=0.021$ ）がみられたが、観察期間及び終了時又は中止時の平均値（それぞれ  $0.530 \rightarrow 0.494$  mEq/L 及び  $104.2 \rightarrow 103.3$  mEq/L）にほとんど変化はなく、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

臨床検査値の異常変動では、中性脂肪について 1 例で異常変動（ $61 \text{ mg/dL} \rightarrow 341 \text{ mg/dL}$ ）がみられ、有害事象として血中トリグリセリド増加が報告されたが、食事の影響と考えられ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。その他の臨床検査項目では異常変動はみられなかった。

表 2.7.6-28 臨床検査値の要約統計量 (SP)

検査項目	単位	観察期間 (来院①)						終了時又は中止時						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値 <sup>1)</sup>
白血球数	/mL	13	7.108	1.843	3.85	6.790	10.44	13	6.826	1.922	3.52	6.500	11.54	0.553
赤血球数	X10 <sup>4</sup> /μL	13	478.8	33.5	443	470.0	531	13	475.69	21.09	442.0	473.00	513.0	0.879
ヘモグロビン値	g/dL	13	14.00	1.29	12.4	13.60	16.8	13	13.89	0.97	12.9	13.50	16.3	0.812
ヘマトクリット値	%	13	40.42	3.41	36.1	39.10	48.5	13	40.29	2.85	37.6	39.50	47.6	0.852
血小板数	X10 <sup>4</sup> /μL	13	29.31	2.31	24.3	30.00	31.5	13	29.33	4.31	22.2	28.50	37.6	0.947
総ビリルビン	mg/dL	13	0.689	0.323	0.22	0.660	1.30	13	0.654	0.296	0.23	0.650	1.20	0.116
アルブミン	g/dL	13	4.69	0.27	4.2	4.80	5.1	13	4.65	0.18	4.3	4.70	4.9	0.596
AST (GOT)	IU/L	13	23.1	6.3	15	23.0	36	13	23.3	6.8	17	23.0	42	0.834
ALT (GPT)	IU/L	13	20.3	11.5	7	17.0	47	13	23.2	16.6	10	16.0	70	0.408
ALP	IU/L	13	732.2	365.1	266	802.0	1430	13	720.4	348.8	264	807.0	1399	0.424
LDH	IU/L	13	207.1	39.9	144	212.0	262	13	209.2	37.1	154	211.0	298	0.748
γ-GTP	IU/L	13	16.9	5.8	10	16.0	30	13	17.3	7.6	10	15.0	32	0.807
総蛋白	g/dL	13	7.39	0.22	6.9	7.40	7.7	13	7.28	0.34	6.7	7.30	8.0	0.219
クレアチニン	mg/dL	13	0.530	0.117	0.39	0.490	0.76	13	0.494	0.117	0.33	0.450	0.74	0.041
尿素窒素	mg/dL	13	11.61	2.93	7.5	11.70	17.1	13	10.62	1.95	7.6	10.90	14.4	0.340
尿酸	mg/dL	13	5.16	0.91	3.9	5.30	6.5	13	5.05	1.07	3.5	4.90	6.6	0.658
総コレステロール	mg/dL	13	175.5	17.9	153	174.0	224	13	175.2	25.1	147	168.0	247	0.827
中性脂肪	mg/dL	13	106.8	52.1	45	106.0	215	13	116.9	78.3	49	92.0	341	0.576
血糖	mg/dL	13	100.6	11.4	89	97.0	125	13	95.9	10.7	82	93.0	117	0.297
ナトリウム	mEq/L	13	140.0	0.9	139	140.0	141	13	139.3	1.4	137	139.0	141	0.336
カリウム	mEq/L	13	4.27	0.39	3.6	4.30	5.3	13	4.15	0.21	3.9	4.10	4.7	0.536
クロール	mEq/L	13	104.2	2.4	100	104.0	108	13	103.3	2.3	100	103.0	108	0.021
カルシウム	mg/dL	13	9.66	0.21	9.4	9.60	10.1	13	9.58	0.14	9.4	9.50	9.9	0.166
無機リン	mg/dL	13	4.58	0.64	3.6	4.60	5.5	13	4.59	0.74	3.4	5.00	5.5	0.875
比重		13	1.0212	0.0112	1.000	1.0270	1.035	13	1.0189	0.0069	1.008	1.0170	1.030	0.346
pH		13	6.35	0.63	5.5	6.50	7.0	13	6.62	0.68	5.5	7.00	7.5	0.227

1) 来院①からの変化量の検定

引用元：5.3.4.2-1 表 12.4-1

## (4) バイタルサイン

各測定時点におけるバイタルサインの要約統計量を表 2.7.6-29 に示す。

収縮期血圧は、観察期間の平均値が 120.4 mmHg、終了時又は中止時の平均値が 113.2 mmHg であり、終了時又は中止時では観察期間に比べて有意な低下（1 標本 t 検定：P=0.026）がみられたが、正常範囲内の変化であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

体重については、各ステップ並びに終了時又は中止時において、観察期間に比べて有意な増加がみられたが、ごくわずかであり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

拡張期血圧、脈拍及び体温については、治験期間中に変化はみられなかった。

表 2.7.6-29 各測定時点におけるバイタルサインの要約統計量（SP）

		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定 P 値 <sup>1)</sup>
収縮期血圧（mmHg）	観察期間	13	120.4	11.1	105	121.0	146	—
	ステップ 1	13	111.5	6.1	105	109.0	124	0.010
	ステップ 2	13	114.8	7.2	102	115.0	131	0.038
	ステップ 3	13	114.5	8.2	96	112.0	125	0.114
	ステップ 4	13	112.6	10.3	100	109.0	133	0.005
	終了/中止	13	113.2	8.4	102	113.0	127	0.026
拡張期血圧（mmHg）	観察期間	13	70.5	9.2	55	70.0	88	—
	ステップ 1	13	69.6	7.7	56	70.0	84	0.779
	ステップ 2	13	69.4	6.1	60	70.0	80	0.588
	ステップ 3	13	69.6	9.1	54	69.0	89	0.803
	ステップ 4	13	72.0	7.2	62	70.0	84	0.585
	終了/中止	13	67.6	8.8	51	69.0	80	0.315
脈拍（回/分）	観察期間	13	92.4	15.8	71	91.0	128	—
	ステップ 1	13	88.6	13.6	57	89.0	106	0.537
	ステップ 2	13	90.8	10.4	77	89.0	113	0.708
	ステップ 3	13	90.3	11.3	71	90.0	115	0.734
	ステップ 4	13	87.3	12.5	71	85.0	108	0.339
	終了/中止	13	86.5	11.3	67	84.0	114	0.331
体温（℃）	観察期間	13	36.62	0.34	36.0	36.70	37.0	—
	ステップ 1	13	36.66	0.27	36.3	36.70	37.3	0.703
	ステップ 2	13	36.75	0.24	36.3	36.80	37.3	0.190
	ステップ 3	13	36.67	0.43	35.5	36.70	37.2	0.766
	ステップ 4	13	36.55	0.39	35.7	36.60	36.9	0.555
	終了/中止	13	36.47	0.57	35.1	36.60	37.2	0.375
体重（kg）	観察期間	13	45.85	8.96	32.0	44.10	62.6	—
	ステップ 1	13	46.36	8.49	33.7	44.80	62.3	0.019
	ステップ 2	13	46.59	8.66	34.2	45.00	62.9	<0.001
	ステップ 3	13	46.65	8.84	34.2	45.20	62.6	0.013
	ステップ 4	13	47.18	8.98	34.6	45.00	63.5	0.028
	終了/中止	13	47.05	8.85	34.6	45.80	64.0	<0.001

1) ベースライン値（観察期間）からの変化量の検定

引用元：5.3.4.2-1 表 12.5-1

### 2.7.6.2.3.3 結論

神経発達症を有する小児の睡眠障害に対して、メラトニンの4 mg までの用量において投与継続の妨げとなるような安全性の問題を認めず、忍容性は良好であった。また、ステップが進むにつれて有意な入眠潜時の短縮とともにその他の睡眠指標や睡眠質問票においても効果が示唆され、本剤の睡眠障害に対する有効性が期待される結果が得られた。

## 2.7.6.3 臨床薬理試験（DLM0）（NPC-15-3 試験）

&lt;添付資料 5.3.5.4-1&gt;

## 2.7.6.3.1 試験方法の概略（NPC-15-3 試験）

表 2.7.6-30 試験方法の概略（NPC-15-3 試験）

項 目	内 容
治験実施計画書 番号	NPC-15-3
標題	NPC-15 の臨床薬理試験（DLM0） －概日リズム位相と睡眠状態に及ぼす影響の検討－
治験の目的	<p>【主目的】</p> <p>NPC-15 DS 1%（以下、2.7.6.3 項では「本剤」と表記）投与時の DLM0（内因性メラトニン分泌開始時刻；血清中の内因性メラトニンが 10 pg/mL 以上となったタイミング）のシフト時間について検討した。</p> <p>【副次目的】</p> <p>(1) 本剤投与時の睡眠活動量計から客観的睡眠パラメータについて検討した。</p> <p>(2) 本剤投与時の睡眠日誌から主観的睡眠パラメータについて検討した。</p> <p>(3) 本剤投与時の放熱反応（末梢体幹温度勾配等）について検討した。また、放熱反応の強度と入眠潜時との相関性を検討した。</p> <p>(4) 本剤投与時の安全性を検討した。</p>
治験デザイン	無作為化、単盲検、クロスオーバー、プラセボ対照試験
対象	日本人健康成人男性
被験者数	19 例
選択基準	<p>【スクリーニング選択基準】</p> <p>(1) 年齢 20 歳～45 歳</p> <p>(2) 治験参加期間中に概日リズムに影響を及ぼす（時差を伴う旅行、シフトワークなど）予定がない者</p> <p>(3) 診察・身体所見、バイタルサイン等の結果から治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当と認めた者</p> <p>(4) 本治験の参加を自発的に志願し、文書同意を得られた者</p> <p>(5) 本治験実施計画書及び遵守項目に従うことができる者</p> <p>【本登録選択基準】</p> <p>(1) スクリーニング検査により、DLM0（内因性メラトニン分泌開始時刻；血清中の内因性メラトニンが 10 pg/mL 以上となったタイミング）が、測定可能である者</p> <p>(2) 睡眠日誌と睡眠活動量計によって規則的な睡眠習慣が確認された者</p> <p>(3) スクリーニング検査による問診・診察、バイタルサイン及び臨床検査の結果から治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当と認めた者</p>
除外基準	<p>(1) メラトニン又はラメルテオンに過敏症又はアレルギーの既往歴がある者</p> <p>(2) 本治験の参加に不適当と考えられる心血管疾患、肺疾患、肝疾患、血液疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌系疾患、脳疾患又は精神神経疾患の現病歴又は既往歴がある、又は、その他治療を要する疾患を有すると治験責任医師又は分担医師が判断した者</p> <p>(3) アルコール依存と判断された者、又は薬物陽性反応を認めた者、若しくはその既往がある者</p> <p>(4) 同意取得前 3 ヶ月以内に、外科的治療歴のある者</p> <p>(5) 同意取得前 2 ヶ月以内に、メラトニン又はラメルテオンを服用した者</p>

	<div>(6) 同意取得前 4 ヶ月以内に、他の治験薬（プラセボを含む）を投与された者</div> <div>(7) 同意取得前 2 ヶ月以内に 200 mL 以上、3 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血を行った者</div> <div>(8) HCV 抗体、HBs 抗原、HIV 検査、梅毒血清反応が陽性の者</div> <div>(9) 同意取得前 4 週間以内に、セントジョーンズワート含有物、又はメラトニン含有のサプリメントを服用した者</div> <div>(10) 同意取得前 6 ヶ月以内に喫煙していた者</div> <div>(11) 日本語による会話及び読み書きができない者</div> <div>(12) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者</div>																														
投与方法	<div>【使用薬剤】</div> <div>被験薬（以下、「本剤」という）：NPC-15 DS 1%</div> <div>対照薬（以下、「プラセボ」という）：NPC-15 DS 1%（プラセボ）</div> <div>【投与方法】</div> <div>治験薬投与の概略を下表に示す。</div> <div>被験者を 2 グループに分け、本剤先行群には第 1 期に本剤、第 2 期にプラセボを、プラセボ先行群には第 1 期にプラセボ、第 2 期に本剤を投与するクロスオーバー法で行った。第 1 期と第 2 期との間には 7 日～28 日間の Wash out 期間を設けた。本剤又はプラセボは各投与期の 2 日目～4 日目に、1 日 1 回 100 mg（メラトニン量として 1 mg）を 3 日間、スクリーニング検査時に測定した DLM0 の 5 時間前に水 100 mL～180 mL とともに経口投与した。</div> <table><tr><td></td><td colspan="4">第 1 期</td><td>Wash out 期</td><td colspan="4">第 2 期</td></tr><tr><td></td><td>1 日目</td><td>2、3、4 日目</td><td>5 日目</td><td>6 日目</td><td></td><td>1 日目</td><td>2、3、4 日目</td><td>5 日目</td><td>6 日目</td></tr><tr><td>治験薬投与</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>7～28 日間</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr></table>		第 1 期				Wash out 期	第 2 期					1 日目	2、3、4 日目	5 日目	6 日目		1 日目	2、3、4 日目	5 日目	6 日目	治験薬投与		●			7～28 日間		●		
	第 1 期				Wash out 期	第 2 期																									
	1 日目	2、3、4 日目	5 日目	6 日目		1 日目	2、3、4 日目	5 日目	6 日目																						
治験薬投与		●			7～28 日間		●																								
評価項目	<div>主要評価項目</div> <div>本剤投与前後の DLM0 変化量（1 日目－5 日目）</div> <div>副次的評価項目</div> <div>(1) 睡眠日誌による睡眠パラメータ</div> <div>(2) 睡眠活動量計による睡眠パラメータ</div> <div>(3) 本剤投与時の放熱反応（末梢体幹温度勾配等）、及び放熱反応の強度と入眠潜時との相関性</div> <div>(4) 有害事象発現率</div> <div>(5) QT/QTc 延長及びその他の心電図異常</div> <div>(6) 臨床検査値、バイタルサイン</div>																														
解析方法	<div>【有効性】</div> <div>(1) 主要評価項目</div> <div>内因性メラトニン測定各時点で血清中メラトニン濃度を測定し、採血順序により初めて 10 pg/mL 以上となった測定時間を DLM0 と定義した。被験者ごとに治験薬投与前後の DLM0 変化量（1 日目－5 日目）を求め応答変数とし、被験者を変量効果、割付グループ、投与群、投与期を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与群間の差とその 95%両側信頼区間を推定した。また、要約統計量を算出した。</div> <div>(2) 副次評価項目</div> <div>1) 睡眠日誌による睡眠パラメータ</div> <div>入眠潜時、睡眠効率、総睡眠時間、中途覚醒回数、中途覚醒時間、起床時のめざめ感及び起床時の眠気の強さについて、線形混合効果モデルを用いて投与群間を比較した。また、要約統計量を算出した。</div>																														

	<p>2) 睡眠活動量計による睡眠パラメータ 入眠潜時、睡眠効率、総睡眠時間、中途覚醒回数、及び中途覚醒時間について、線形混合効果モデルを用いて投与群間を比較した。また、要約統計量を算出した。</p> <p>3) 放熱反応（体温パラメータ）及び放熱反応の強度と入眠潜時との相関性 放熱反応の指標として、1分ごとに計測した前腕皮膚温の体幹側皮膚温（Tproximal）と末梢側皮膚温（Tdistal）の差分から末梢体幹温度勾配（DPG）を算出し、これらを体温パラメータとした。治験薬投与開始から9時間後まで20分毎に体温パラメータの平均値を求め、混合効果モデルを用いて投与群間で比較した。また、放熱反応（Tproximal、Tdistal、DPG）の強度と入眠潜時の相関性を検討した。</p> <p>4) その他探索的な検討</p> <p><b>【安全性】</b></p> <p>(1) 有害事象及び副作用 すべての有害事象及び副作用、程度別の有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用について発現例数、発現率及び発現件数を集計した。重篤な有害事象及び副作用については、被験者ごとに一覧表を作成し、臨床経過、因果関係等を叙述した。</p> <p>(2) ホルター心電図 QT/QTcについて集計を行うとともに、異常所見の一覧表を作成した。</p> <p>(3) 臨床検査値 計量値については、項目ごと時期別に、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。必要に応じて臨床検査値の推移を図示し、臨床検査異常変動の一覧表を作成した。カテゴリデータについては項目ごと時期別に、その頻度と割合（%）を集計した。</p> <p>(4) バイタルサイン 時期別に各項目の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。また、異常所見の一覧表を作成した。その他、必要に応じて探索的に検討した。</p>
実施医療機関 （施設数）	独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター （1施設）
治験期間	2014年11月13日～2015年8月31日

### 2.7.6.3.2 被験者の内訳（NPC-15-3 試験）

#### （1）被験者の内訳

事前検査で適格と判定された被験者19例のうち、本剤先行群に9例、プラセボ先行群に10例を割り付けた。

#### （2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-31 に示す。



表 2.7.6-31 人口統計学的及び他の基準値の特性 (NPC-15-3 試験)

項目	本剤先行群	プラセボ先行群	全例
年齢(歳)			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	39.4 (4.9)	38.3 (6.8)	38.8 (5.9)
中央値 (最小値, 最大値)	42.0 (32, 45)	41.0 (22, 45)	42.0 (22, 45)
身長(cm)			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	169.92 (4.83)	170.23 (6.37)	170.08 (5.53)
中央値 (最小値, 最大値)	168.90 (162.5, 175.5)	168.85 (163.8, 183.0)	168.90 (162.5, 183.0)
体重(kg)			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	68.16 (12.72)	67.05 (11.85)	67.57 (11.93)
中央値 (最小値, 最大値)	66.80 (50.5, 89.9)	65.15 (48.9, 83.2)	65.50 (48.9, 89.9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	23.45 (3.22)	23.14 (3.98)	23.29 (3.54)
中央値 (最小値, 最大値)	22.39 (19.1, 29.2)	22.81 (16.7, 30.0)	22.66 (16.7, 30.0)
SBP (mmHg)			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	118.6 (21.8)	112.8 (17.3)	115.5 (19.2)
中央値 (最小値, 最大値)	111.0 (97, 167)	112.0 (92, 138)	111.0 (92, 167)
DBP (mmHg)			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	78.4 (12.0)	74.8 (12.6)	76.5 (12.1)
中央値 (最小値, 最大値)	73.0 (64, 96)	74.0 (59, 94)	73.0 (59, 96)
脈拍(回/分)			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	68.4 (14.0)	65.9 (6.7)	67.1 (10.6)
中央値 (最小値, 最大値)	63.0 (51, 97)	67.0 (53, 77)	64.0 (51, 97)
呼吸数(回/分)			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	14.7 (3.5)	13.9 (3.1)	14.3 (3.2)
中央値 (最小値, 最大値)	16.0 (9, 20)	13.5 (8, 20)	14.0 (8, 20)
体温(℃)			
例数	9	10	19
平均値 (標準偏差)	36.24 (0.35)	36.38 (0.35)	36.32 (0.35)
中央値 (最小値, 最大値)	36.30 (35.7, 36.8)	36.35 (35.8, 36.9)	36.30 (35.7, 36.9)
合併症 [例数 (%) ]			
なし	7 (77.8)	9 (90.0)	16 (84.2)
あり	2 (22.2)	1 (10.0)	3 (15.8)
既往歴 [例数 (%) ]			
なし	9 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元 : 5.3.5.4-1 表 11.2-1

### 2.7.6.3.3 試験の結果（NPC-15-3 試験）

#### 2.7.6.3.3.1 有効性の結果

##### （1）DLM0 による概日リズム位相のシフト

組み入れた 19 例のうち、治験薬投与後に被験者の組入基準に合致しないことが判明したプラセボ群の 1 例、アドバイザーにより DLM0 特定不可と判定された 2 例及び中止のため第 2 期データが得られなかった 3 例を除く 13 例を解析対象とした。

DLM0 の変化量を応答変数、被験者を変量効果、割付グループ、投与群、投与期を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて、1 日目と 5 日目の差について投与群間差と 95%両側信頼区間を推定した結果を表 2.7.6-32 に示す。本剤群はプラセボ群に比べて 65.50 分早く血清中の内因性メラトニンが 10 pg/mL 以上になることが示され、その差は有意であった ( $P < 0.001$ )。

表 2.7.6-32 DLM0 の変化量及び変化量の投与群間差の混合効果モデルによる推定  
(NPC-15-3 試験)

		推定値	95%信頼区間		P 値
			下限	上限	
本剤群	変化量	-3.31	-21.79	15.17	0.701
プラセボ群	変化量	-68.81	-87.29	-50.33	<0.001
変化量の差（本剤群-プラセボ群）		65.50	39.36	91.64	<0.001

変化量(分) = (1 日目 - 5 日目)

引用元 : 5.3.5.4-1 表 11.3-2

##### （2）睡眠日誌を用いた睡眠パラメータ

中途覚醒時間の 1 日目からの変化量は、5 日目において、プラセボ群と比較し本剤群に有意な延長が認められた ( $P = 0.030$ )。

入眠潜時、睡眠効率、総睡眠時間、中途覚醒回数、起床時のめざめ感及び起床時の眠気の強さは、いずれの時点においても本剤群とプラセボ群の間に有意差はみられなかった。

##### （3）睡眠活動量計を用いた睡眠パラメータ

入眠潜時、睡眠効率、総睡眠時間、中途覚醒時間及び中途覚醒回数は、いずれの時点においても本剤群とプラセボ群の間に有意差はみられなかった。

##### （4）本剤投与時の放熱反応（末梢体幹温度勾配）、及び放熱反応の強度と入眠潜時の短縮効果の相関

組み入れた 19 例のうち、第 2 期移行症例の 15 例を解析対象とした。

##### （a）Tdistal

混合効果モデルによる 20 分間隔データの解析で、本剤投与 100 分後のピークがプラセボ投与後の同時点値に比べて有意に高かった ( $P < 0.0001$ )。また、100 分近辺で本剤群とプラセボ群の

投与後の平均値差が最も大きいのは投与 60 分後で、その差は有意であった ( $P<0.0001$ )。投与前と投与後の同時刻間の差の本剤群とプラセボ群の差についても同様の結果であった。

(b) Tproximal

本剤群とプラセボ群の投与後の平均値差、投与前と投与後の同時刻間の差の本剤群とプラセボ群の差に関して、特徴的な差はみられなかった。

(c) DPG

60～200 分の間で、投与後の本剤群とプラセボ群との差にピークを認めた ( $P<0.0001$ )。

(d) 入眠潜時と 24 時間体温との関係

1～5 日目の本剤群及びプラセボ群のすべてのデータを用いた解析では、Tdistal、Tproximal、DPG、Tdistal/Tproximal の各パラメータと入眠潜時との関係は確認されなかった。

### 2.7.6.3.3.2 安全性の結果

組み入れた 19 例のうち、全例を解析対象とした。発現した有害事象を表 2.7.6-33 に示す。

表 2.7.6-33 有害事象 (NPC-15-3 試験)

SOC PT	本剤群 n=16		プラセボ群 n=18		Fisher の 直接確率法
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	P 値
総発現例数		1 (6.3)		5 (27.8)	0.180
一般・全身障害および投与部位の状態				1 (5.6)	–
穿刺部位疼痛			1	1 (5.6)	1.000
感染症および寄生虫症				1 (5.6)	–
インフルエンザ			1	1 (5.6)	1.000
臨床検査				1 (5.6)	–
血中トリグリセリド増加			1	1 (5.6)	1.000
代謝および栄養障害				1 (5.6)	–
耐糖能障害			1	1 (5.6)	1.000
脂質異常症			1	1 (5.6)	1.000
神経系障害				1 (5.6)	–
頭痛			1	1 (5.6)	1.000
精神障害		1 (6.3)			–
閉所恐怖	1	1 (6.3)			0.471
皮膚および皮下組織障害				1 (5.6)	–
接触性皮膚炎			1	1 (5.6)	1.000

MedDRA version 19.0

引用元：5.3.5.4-1 表 12.2-1

(1) 重篤な有害事象

該当する事象はなかった。

**(2) 試験中止に至った有害事象**

本剤群の閉所恐怖は1例1件（6.3％）に、プラセボ群の耐糖能障害、脂質異常症、穿刺部位疼痛、インフルエンザで、各1例1件（5.6％）に発生した。耐糖能障害、脂質異常症は同一症例での発現であった。

**(3) 発現頻度の高い有害事象**

いずれの有害事象も1例1件の発現であり、発現頻度の高い事象はなかった。

**(4) 重症度**

すべての有害事象は、軽度であった。

**(5) 処置**

インフルエンザの1例で、内服薬の処置が行われた。その他、処置が行われた症例はなかった。

**(6) 転帰**

耐糖能障害、脂質異常症は、事後に合併症の可能性が高いことが判明したため、転帰が未回復のままで追跡を終了した。

その他のすべての有害事象は、回復が確認された。

**(7) 治験薬との因果関係**

すべての有害事象は、治験薬との因果関係なしと判断された。

**2.7.6.3.3 結論**

本剤100 mg（メラトニン1 mg）をDLM0の5時間前に1日1回、3日間反復経口投与することにより、内因性メラトニンの概日リズム位相の前進がみられた。しかし、睡眠日誌及び睡眠活動量計を用いた睡眠パラメータに対する影響は明らかでなかった。また、本剤群とプラセボ群で体温変化の違いが認められたが、この変化による入眠への影響も、明らかではなかった。

この用法・用量の範囲において、治験中止に至った有害事象はあったものの、すべての事象で治験薬との因果関係は否定され、また重篤な有害事象の発現はなかったことから、本剤は安全に投与できると考えられた。

## 2.7.6.4 臨床薬理試験（小児 PK）（NPC-15-4 試験）

&lt;添付資料 5.3.3.1-2&gt;

## 2.7.6.4.1 試験方法の概略（NPC-15-4 試験）

表 2.7.6-34 試験方法の概略（NPC-15-4 試験）

項 目	内 容
治験実施計画書 番号	NPC-15-4
標題	NPC-15 の臨床薬理試験（小児 PK） ー小児に対する NPC-15 投与時の薬物動態の検討ー
治験の目的	NPC-15 DS 1%（以下、2.7.6.4 項では「本剤」と表記）4 mg/kg（メラトニンとして 0.04 mg/kg）単回投与時の血清中メラトニンの薬物動態及び尿中代謝物を検討した。
治験デザイン	非盲検、非対照試験
対象	幼児及び小児
被験者数	12 例、うち 2～5 歳 6 例、6～15 歳 6 例
選択基準	(1) 年齢 2～15 歳 (2) 本治験の参加について、代諾者より文書同意が得られた者
除外基準	(1) メラトニン又はラメルテオンに過敏症又はアレルギーの既往歴がある者 (2) 本治験の参加に不適当と考えられる安全性上の懸念又は薬物動態への影響がある既往歴又は併存疾患を有していると治験責任医師又は分担医師が判断した者 (3) 薬物代謝酵素 CYP1A2 を阻害又は誘導する薬剤を併用している者 (4) 事前検査前 1 週間以内に、メラトニン又はラメルテオンを服用した者 (5) 治験薬投与前 4 ヶ月以内に、他の治験薬（プラセボを含む）を投与された者 (6) 事前検査前 1 週間以内に、セントジョーンズワート含有物を服用した者 (7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者
投与方法	使用薬剤 NPC-15 DS 1%  投与方法 本剤 4 mg/kg（メラトニンとして 0.04 mg/kg）を経口投与した。服薬に際しての方法（治験薬を口に含んで飲料水で流し込む、治験薬を水に溶かして服用する等）は不問としたが、指定された治験薬を、十分な量の飲料水（おおむね 100～150 mL 程度）で服用した。
評価項目	【薬物動態】 主要評価項目 本剤単回投与時の血清中メラトニン濃度の薬物動態（ $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_t$ ）及び尿中代謝物を検討した。  副次的評価項目 (1) 有害事象の内容と発現率を検討した。 (2) 臨床検査値、バイタルサインについて治験薬投与前後の変動を検討した。 (3) その他探索的な検討を行った。
解析方法	【被験者背景】 年齢、体重、身長、BMI について要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。  【薬物動態】 (1) 血清中メラトニン 内因性メラトニン濃度で補正した本剤投与後のメラトニン濃度について、以下の検討を行った。なお、濃度推移は内因性メラトニン濃度で補正しない場合も参考として示した。

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 被験者ごとに濃度－時間関係を図に示した。</li> <li>2) 採血時間ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値）を算出し、平均値、標準偏差と時間との関係を図に示した。</li> <li>3) 被験者ごとに <math>C_{max}</math>、<math>AUC_t</math>、<math>AUC_{inf}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>\lambda_z</math>、<math>MRT_t</math>、<math>t_{1/2}</math>、<math>CL</math>、<math>V_d</math> を算出し、その要約統計量（例数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値）を算出した。</li> <li>4) 被験者年齢と <math>C_{max}</math> 等のパラメータの関係を検討した。</li> </ol> <p>(2) 尿中代謝物（6-SMT）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 被験者ごとに総量を求めた。</li> <li>2) 総量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最大値、最小値）を算出し、平均値、標準偏差を求めた。</li> <li>3) 被験者年齢と総量の関係を検討した。</li> </ol> <p>【安全性】</p> <p>(1) 副作用及び有害事象</p> <p>器官別大分類(SOC)及び各基本語(PT)別に有害事象及び副作用別に集計を行い、さらに程度別でも集計した。集計は発現例数及び発現率と発現件数を集計した。重篤な副作用又は有害事象については、被験者ごとに一覧表を作成し、臨床経過、因果関係等を叙述することとした。</p> <p>(2) 臨床検査値</p> <p>計量値については、項目ごと時期別に、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。必要に応じて臨床検査値の推移を図示し、臨床検査異常変動の一覧表を作成した。カテゴリーデータについては項目ごと時期別に、その頻度と割合（%）を集計した。</p> <p>(3) バイタルサイン</p> <p>時期別に各項目の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を算出した。また、異常所見の一覧表を作成した。その他、必要に応じて探索的に検討した。</p>
実施医療機関 (施設数)	医療法人 アプライドバイオフィーマテック 久留米臨床薬理クリニック (1 施設)
治験期間	2015 年 2 月 12 日～2015 年 3 月 27 日

#### 2.7.6.4.2 被験者の内訳（NPC-15-4 試験）

##### (1) 被験者の内訳

2～5 歳の 6 名、6～15 歳の 6 名の計 12 名に治験薬を投与した。

##### (2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6-35 に示す。中止・脱落症例はなかった。

表 2.7.6-35 人口統計学的及び他の基準値の特性 (NPC-15-4 試験)

被験者背景	2～5 歳 (n=6)	6～15 歳 (n=6)	全年齢 (n=12)
年齢 [yr]			
n	6	6	12
Mean	3.8	9.5	6.7
SD	1.2	4.0	4.1
Min	2	6	2
Median	4.0	8.0	5.5
Max	5	15	15
身長 [cm]			
n	6	6	12
Mean	102.07	135.60	118.83
SD	10.74	27.37	26.45
Min	85.0	113.8	85.0
Median	103.25	122.40	113.90
Max	117.0	173.4	173.4
体重 [kg]			
n	6	6	12
Mean	17.37	37.98	27.68
SD	3.81	26.25	20.87
Min	11.2	18.9	11.2
Median	17.75	24.25	19.30
Max	22.7	81.9	81.9
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			
n	6	6	12
Mean	16.48	18.39	17.43
SD	0.75	4.92	3.50
Min	15.5	14.6	14.6
Median	16.48	16.20	16.48
Max	17.5	27.2	27.2
既往歴有無			
無	6 (100.0%)	5 ( 83.3%)	11 ( 91.7%)
有	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	1 ( 8.3%)
合併症有無			
無	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
有	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

引用元 : 5.3.3.1-2 表 11.2-1 を一部改変

### 2.7.6.4.3 試験の結果 (NPC-15-4 試験)

#### 2.7.6.4.3.1 薬物動態の結果

治験薬を投与した全 12 例を、薬物動態の解析対象とした。

## (1) 血清中メラトニン

内因性メラトニン濃度（本剤投与前の血清中メラトニン濃度）で補正した本剤投与後の血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ要約を表 2.7.6-36 に、血清中メラトニン濃度の平均推移を図 2.7.6-7 に示す。

血清中メラトニン濃度は投与後 30 分以内にピークに達し、その後 1 相性に減少した。 $t_{\max}$  に年齢区分による差はみられなかった。 $C_{\max}$  及び  $AUC_t$  と年齢との相関を検討したところ、一定の傾向は認められなかった。

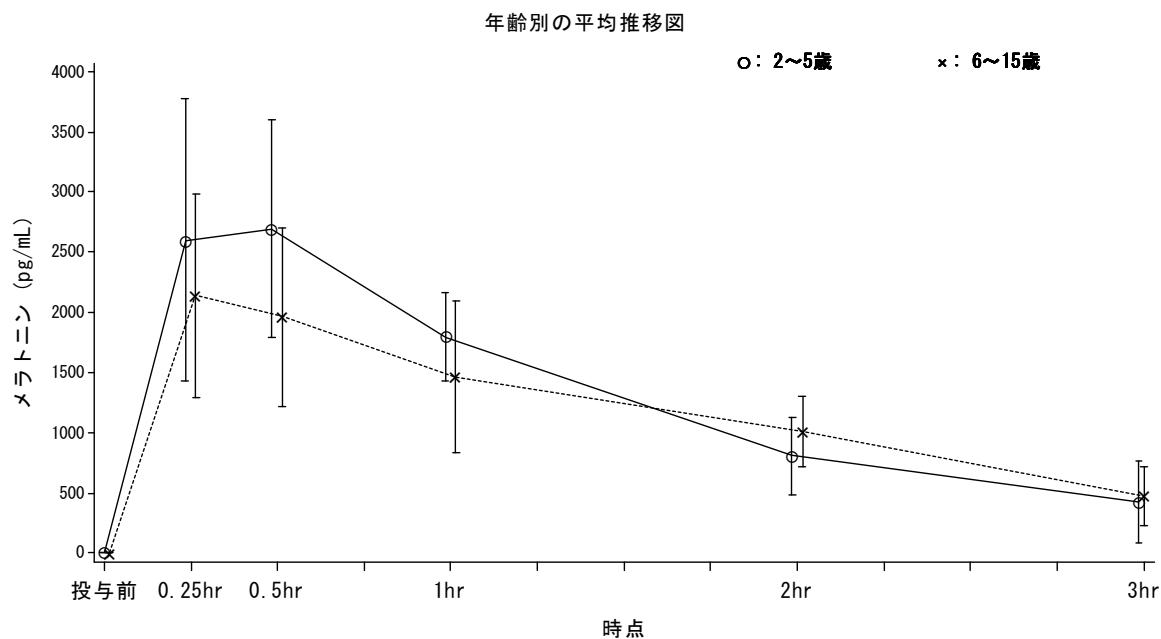
一方、 $t_{1/2}$  は年齢区分による大きな差がみられたが、各年齢区分で 1 症例ずつ、突出して  $t_{1/2}$  が長い症例が存在していたことが影響していた。

表 2.7.6-36 血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータ要約（NPC-15-4 試験）

年齢区分			n	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
2～5 歳	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	6	2902.28	1026.87	35.4	1803.6	2785.95	4680.2
	t <sub>max</sub>	[Hr]	6	0.333	0.129	38.7	0.25	0.250	0.50
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	6	4026.756	993.171	24.7	2855.00	4024.550	5772.56
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	6	5317.560	1971.686	37.1	2884.68	4882.016	8455.86
	λ <sub>z</sub>	[1/Hr]	6	0.9131	0.5749	63.0	0.163	0.9634	1.706
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	6	1.0605	0.1828	17.2	0.820	1.0122	1.343
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	6	1.3852	1.4616	105.5	0.406	0.7792	4.248
	Vd	[L]	6	229.496	172.830	75.3	98.87	153.244	550.11
	Vd/kg	[L/kg]	6	12.8825	8.6350	67.0	7.485	8.4310	29.106
	CL	[L/hr]	6	147.370	64.374	43.7	68.89	141.821	232.95
CL/kg	[L/hr/kg]	6	8.4074	3.1299	37.2	4.749	8.2858	13.703	
6～15 歳	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	6	2245.60	899.79	40.1	1277.8	2287.05	3265.6
	t <sub>max</sub>	[Hr]	6	0.333	0.129	38.7	0.25	0.250	0.50
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	6	3611.723	1183.364	32.8	2437.75	3460.788	5529.08
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	6	7416.174	6910.566	93.2	2959.39	5143.381	21241.63
	λ <sub>z</sub>	[1/Hr]	6	0.5933	0.3321	56.0	0.037	0.6788	0.900
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	6	1.2119	0.1139	9.4	1.044	1.2208	1.391
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	6	4.0058	7.1623	178.8	0.770	1.0220	18.604
	Vd	[L]	6	713.219	578.046	81.0	174.29	467.999	1582.44
	Vd/kg	[L/kg]	6	20.1083	15.5142	77.2	9.222	15.9530	50.542
	CL	[L/hr]	6	365.356	398.394	109.0	47.64	205.904	1105.97
CL/kg	[L/hr/kg]	6	8.1609	4.1690	51.1	1.883	7.8648	13.504	
全年齡	C <sub>max</sub>	[pg/mL]	12	2573.94	982.30	38.2	1277.8	2658.70	4680.2
	t <sub>max</sub>	[Hr]	12	0.333	0.123	36.9	0.25	0.250	0.50
	AUC <sub>t</sub>	[Hr*pg/mL]	12	3819.240	1063.889	27.9	2437.75	3897.975	5772.56
	AUC <sub>inf</sub>	[Hr*pg/mL]	12	6366.867	4967.438	78.0	2884.68	5024.541	21241.63
	λ <sub>z</sub>	[1/Hr]	12	0.7532	0.4778	63.4	0.037	0.6979	1.706
	MRT <sub>t</sub>	[Hr]	12	1.1362	0.1653	14.6	0.820	1.1742	1.391
	t <sub>1/2</sub>	[Hr]	12	2.6955	5.1148	189.8	0.406	0.9933	18.604
	Vd	[L]	12	471.358	478.824	101.6	98.87	304.885	1582.44
	Vd/kg	[L/kg]	12	16.4954	12.5513	76.1	7.485	11.4646	50.542
	CL	[L/hr]	12	256.363	294.936	115.0	47.64	143.017	1105.97
CL/kg	[L/hr/kg]	12	8.2841	3.5170	42.5	1.883	8.0284	13.703	

引用元：5.3.3.1-2 表 11.4-3 を一部改変





(平均値±SD)

図 2.7.6-7 血清中メラトニン濃度の平均推移図 (NPC-15-4 試験)

引用元: 5.3.3.1-2 図 11.4-3

## (2) 尿中代謝物

尿中代謝物である 6-SMT は、治験薬投与後 0~360 分、360 分~就寝までの蓄尿を行い測定した。しかしながら、測定可能範囲上限超過、検体採取漏れ、治験薬投与後 360 分~就寝までの蓄尿検体保存条件が測定バリデーション条件に不適合であったこと等の影響により、投与後 0~360 分の解析に採用された症例は合計 4 例（年齢区分 2~5 歳 1 例、年齢区分 6~15 歳 3 例）であり、投与後 360 分~就寝までの蓄尿によるデータはすべて参考値扱いとした。尿中代謝物量の要約を 0~360 分は表 2.7.6-37 に、0~就寝前(参考値を含む)は表 2.7.6-38 に示す。両者の比較で、尿中への代謝物排泄は、投与後 360 分までにピークに達することが示された。

表 2.7.6-37 尿中代謝物量 (mg) : 0~360 分後の要約 (NPC-15-4 試験)

年齢区分	n	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
2~5 歳	1	0.340	-	-	0.34	0.340	0.34
6~15 歳	3	0.381	0.292	76.56	0.14	0.293	0.71
全年齢	4	0.371	0.239	64.46	0.14	0.317	0.71

引用元: 5.3.3.1-2 表 11.4-4

表 2.7.6-38 尿中代謝物量 (mg) : 0～就寝前の要約 (参考値含む) (NPC-15-4 試験)

年齢区分	n	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
2～5 歳	5	0.351	0.201	57.09	0.03	0.397	0.57
6～15 歳	6	0.477	0.540	113.21	0.02	0.255	1.47
全年齢	11	0.420	0.408	97.10	0.02	0.344	1.47

引用元 : 5.3.3.1-2 表 11.4-5

投与量に対する尿中代謝物量の割合 (% of dose、モル比) を算出したところ、測定値が採用された 4 例 (年齢区分 2～5 歳 1 例、年齢区分 6～15 歳 3 例) で約 25% であった。0～360 分後の投与量に対する尿中代謝物の割合を表 2.7.6-39 に示す。参考値を含む解析においてもほぼ同じ値であった。また、年齢と尿中代謝物量 (% of dose) の相関関係を検討したが、一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.6-39 投与量に対する尿中代謝物量の割合 (% of dose) : 0～360 分後の要約 (NPC-15-4 試験)

年齢区分	n	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
2～5 歳	1	35.8	—	—	36	35.8	36
6～15 歳	3	20.3	6.5	32.2	13	21.2	26
全年齢	4	24.2	9.4	39.0	13	23.8	36

引用元 : 5.3.3.1-2 表 11.4-6

#### 2.7.6.4.3.2 安全性の結果

治験薬を投与した全 12 例を、安全性の解析対象とした。発現した有害事象の要約を表 2.7.6-40 に示す。

表 2.7.6-40 有害事象要約 (NPC-15-4 試験)

SOC PT	2～5 歳 (n=6)		6～15 歳 (n=6)		全年齢 (n=12)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
一つ以上有害事象を認めた被験者数	5	3 ( 50.0%)	4	3 ( 50.0%)	9	6 ( 50.0%)
感染症および寄生虫症	2	2 ( 33.3%)	0	0 ( 0.0%)	2	2 ( 16.7%)
鼻咽頭炎	1	1 ( 16.7%)	0	0 ( 0.0%)	1	1 ( 8.3%)
急性中耳炎	1	1 ( 16.7%)	0	0 ( 0.0%)	1	1 ( 8.3%)
臨床検査	0	0 ( 0.0%)	2	2 ( 33.3%)	2	2 ( 16.7%)
拡張期血圧低下	0	0 ( 0.0%)	1	1 ( 16.7%)	1	1 ( 8.3%)
収縮期血圧低下	0	0 ( 0.0%)	1	1 ( 16.7%)	1	1 ( 8.3%)
神経系障害	3	3 ( 50.0%)	2	2 ( 33.3%)	5	5 ( 41.7%)
傾眠	3	3 ( 50.0%)	2	2 ( 33.3%)	5	5 ( 41.7%)

MedDRA version 18.0

引用元：5.3.3.1-2 表 12.2-1 を一部改変

**(1) 重篤な有害事象**

該当する事象はなかった。

**(2) 試験中止に至った有害事象**

該当する事象はなかった。

**(3) 発現頻度の高い有害事象**

複数症例で発現した有害事象は、傾眠であり、5 例（41.7%）に発現した。

**(4) 重症度**

鼻咽頭炎及び急性中耳炎は中等度、その他の有害事象は軽度であった。

**(5) 処置**

鼻咽頭炎及び急性中耳炎の各 1 例で投薬が行われた。

**(6) 転帰**

すべての有害事象は、回復が確認された。

### (7) 治験薬との因果関係

鼻咽頭炎及び急性中耳炎は、治験薬との因果関係なしと判断された。

#### 2.7.6.4.3.3 結論

2～15歳の幼児及び小児に対して、本剤 4 mg/kg（メラトニンとして 0.04 mg/kg）を経口単回投与したところ、以下の結論が得られた。

##### 【血清中メラトニン濃度】

- ・  $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$  は年齢区分（2～5歳及び6～15歳）による差はみられなかった。
- ・  $C_{\max}$  及び  $AUC_t$  と年齢との相関に一定の傾向は認められなかった。
- ・  $t_{1/2}$  は年齢区分による大きな差がみられたが、各年齢区分で突出して長い被験者が1症例ずつ存在した。

##### 【尿中代謝物】

- ・ 年齢と尿中代謝物量（% of dose）の相関関係を検討したが、一定の傾向は認められなかった。
- ・ メラトニンは、投与後 360 分（6 時間）までに代謝のピークに達し、尿中に投与量の約 25%が排泄されることが示された。

##### 【有害事象】

- ・ 発現した有害事象はすべて回復し、重篤な有害事象及び試験中止を要する有害事象はなかったことから、この用法・用量の範囲内で、本剤の小児に対する忍容性は良好で、安全性に問題ないことが示された。

## 2.7.6.5 第Ⅱ/Ⅲ相試験（NPC-15-5 試験）

&lt;添付資料 5.3.5.1-1&gt;

## 2.7.6.5.1 試験方法の概略（NPC-15-5 試験）

表 2.7.6-41 試験方法の概略（NPC-15-5 試験）

治験実施計画書 番号	NPC-15-5
標題	NPC-15 の第Ⅱ/Ⅲ相試験 -自閉スペクトラム症を有する小児の睡眠障害に対する有効性の検証-
治験の目的	<p>【主目的】 電子睡眠日誌での入眠潜時を主要評価項目とし、NPC-15 1 mg 及び 4 mg のプラセボに対する優越性を検証する。</p> <p>【副次目的】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 睡眠活動量計での睡眠指標（入眠潜時、中途覚醒回数、中途覚醒時間、総睡眠時間、睡眠効率）による本剤投与の有効性を検討する。</li> <li>(2) 電子睡眠日誌での睡眠指標（夜間起床回数）及び睡眠質問票による本剤投与の有効性を検討する。</li> <li>(3) 育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）及び異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）での本剤投与前後の変化について検討する。</li> <li>(4) 本剤投与の安全性を検討する。</li> </ol>
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検群間比較試験（図 2.7.6-8 参照）
対象	神経発達症のうち、自閉スペクトラム症を有する小児の睡眠障害
被験者数	196 例（プラセボ群 66 例、1 mg 群 65 例、4 mg 群 65 例）
選択基準	<p>【同意取得時又は前観察期開始時確認事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 前観察開始時の満年齢が 6～15 歳である。</li> <li>(2) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）の自閉スペクトラム症の診断基準を満たす。</li> <li>(3) 同意取得時に、日常の平均的な入眠潜時（ベッドタイムから入眠時刻までの時間）が 30 分間以上の状態が 3 ヶ月間以上継続している。</li> <li>(4) 本治験の睡眠衛生指導や服薬指導を受けて、心がけることについて養育者及び理解力に応じて患者から理解が得られる。</li> <li>(5) 治験期間中、養育者が患者の睡眠状況を観察し、電子睡眠日誌に入力することについての協力が得られる。</li> <li>(6) 養育者及び患者が決められたスケジュールに来院できる。</li> <li>(7) 外来患者である。</li> <li>(8) 治験への参加に先立って、代諾者（患者の親権を行う者、後見人その他これらに準じる者）から文書による同意が得られる。また、患者より同意又はアセントが得られる。</li> </ol> <p>【スクリーニング期終了時確認事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(9) スクリーニング期の後半 7 日間のうち、3 日以上で入眠潜時が 30 分間以上である。</li> <li>(10) スクリーニング期開始時に定めた治験薬の服薬時刻及びベッドタイムを守っている。なお、服薬時刻は±15 分間、ベッドタイムは±30 分間を許容範囲とし、スクリーニング期の後半 7 日間のうち、許容範囲外であった日が 2 日以下（治験薬の服薬前に入眠した日を除く）の患者を適格とする。</li> <li>(11) 電子睡眠日誌の入力が適切にできている。なお、スクリーニング期の</li> </ol>

	<p>後半7日間のうち、入眠潜時に関する項目（ベッドタイム又は入眠時刻）に入力漏れのあった日が2日以下の患者を適格とする。</p> <p>(12) スクリーニング期の後半7日間のうち、治験薬の末服薬日が2日以下（治験薬の服薬前に入眠した日を除く）である。</p>
除外基準	<p><b>【同意取得時又は前観察期開始時確認事項】</b></p> <p>(1) 知的能力障害を合併し、概念的領域、社会的領域又は実用的領域のいずれか1つ以上のDSM-5の重症度が「重度」以上である。</p> <p>(2) メラトニン（サプリメント等を含む）の使用歴がある。</p> <p>(3) 前観察期開始前4週間以内に、ラメルテオンを服用している。</p> <p>(4) ラメルテオンに過敏症又はアレルギーの既往歴がある。</p> <p>(5) 肝機能障害（AST又はALTが70 U/L以上）を合併している。</p> <p>(6) 前観察期開始前6ヵ月間以内に、てんかん群発発作やてんかん重積発作をおこしたことがある。</p> <p>(7) てんかんの治療目的で3剤以上の薬剤を使用している。</p> <p>(8) 統合失調症又は双極性障害を合併している。</p> <p>(9) 睡眠関連呼吸障害、律動性運動障害、覚醒障害、レストレスレッグス症候群又は周期性四肢運動障害を合併している。</p> <p>(10) 治療中もしくは治療を要する慢性閉塞性肺疾患を合併している。</p> <p>(11) 夜間症状（咳・呼吸困難）のコントロールが不十分な喘息を合併している。</p> <p>(12) 痛み、痒み又は鼻炎などの睡眠を妨げる身体的要因が睡眠障害の原因となっている。</p> <p>(13) 睡眠活動量計による評価又は睡眠衛生指導（特に日中の運動等）の実践に妨げとなる全身状態である。</p> <p>(14) 前観察期開始前4週間以内に、併用禁止薬（一般用医薬品、メラトニンに関してはサプリメント等を含む）を使用している、もしくは治験期間中の使用が必要とされる。ただし、メラトニン受容体作動薬を除き、検査（脳波等）時の鎮静目的での使用は可とする。</p> <p>(15) 前観察期開始前4週間以内に、併用制限薬又は条件付き併用可能薬（一般用医薬品を含む）の使用を開始している、もしくは治験期間中の使用が必要とされる。</p> <p>(16) 前観察期開始前4週間以内に、認知行動療法（CBT）又は高照度光療法を実施している、もしくは治験期間中の実施が予定されている。</p> <p>(17) 前観察期開始時から無作為化期終了時の間に外泊の予定がある。</p> <p>(18) NPC-15（本剤）の治験に参加したことがある（治験薬投与に至らなかった場合でも除外とする）。</p> <p>(19) 前観察期開始前4ヵ月間以内に、治験薬又は製造販売後臨床試験薬（プラセボを含む）を投与されている。</p> <p>(20) 前観察期開始前4ヵ月間以内に、採血を伴う臨床研究又は医療機器の治験に参加している。</p> <p>(21) 前観察期開始時に就学（全日制）していない、又は不登校の理由が睡眠障害以外である。</p> <p>(22) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある、又は授乳中である。</p> <p>(23) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断する重大な疾患・所見等を有している。</p> <p><b>【スクリーニング期終了時確認事項】</b></p> <p>(24) 同意取得時以降の問診、身体所見又は臨床検査などから、治験責任（分担）医師が選択基準を満たさない、もしくは上記の除外基準（同意取得時又は前観察期開始時確認事項）に抵触していると判断する疾患・所見等を認める。</p> <p>(25) 前観察開始時以降に、併用禁止薬（一般用医薬品、メラトニンに関してはサプリメント等を含む）を使用している。ただし、メラトニン受容体作動薬を除き、検査（脳波等）時の鎮静目的での使用は可とする。</p> <p>(26) 前観察開始時以降に、併用制限薬又は条件付き併用可能薬（一般用医薬品を含む）を開始している、もしくは併用制限薬の用法・用量を変</p>

	更している。 (27) 前観察期開始時以降に外泊があり、睡眠状況の正確な評価の妨げになる。なお、スクリーニング期の後半 7 日間に外泊のあった患者は不適格とする。 (28) その他、治験責任（分担）医師が本治験の継続が困難であると判断する疾患・所見・事由等を認める。																							
治験薬	NPC-15 顆粒 0.5 g：1 包 0.5 g 中にメラトニンを 1 mg 含有する（0.2%） NPC-15 顆粒 1.0 g：1 包 1.0 g 中にメラトニンを 2 mg 含有する（0.2%） NPC-15 顆粒プラセボ 0.5 g：1 包 0.5 g 中にメラトニンを含まない NPC-15 顆粒プラセボ 1.0 g：1 包 1.0 g 中にメラトニンを含まない																							
投与量	下記の治験薬を 1 日 1 回、就寝前に経口投与した。 ・スクリーニング期：非盲検 NPC-15 顆粒プラセボ 0.5 g 1 包及び NPC-15 顆粒プラセボ 1.0 g 2 包 ・無作為化期：動的割付により盲検下 以下の組み合わせからなる NPC-15 1、4 mg 又はプラセボを投与。 <table><tr><th rowspan="2">治験薬</th><th colspan="3">投与群</th></tr><tr><th>プラセボ群</th><th>1 mg 群</th><th>4 mg 群</th></tr><tr><td>NPC-15 顆粒 0.5 g</td><td></td><td>1 包</td><td></td></tr><tr><td>NPC-15 顆粒 1.0 g</td><td></td><td></td><td>2 包</td></tr><tr><td>NPC-15 顆粒プラセボ 0.5 g</td><td>1 包</td><td></td><td>1 包</td></tr><tr><td>NPC-15 顆粒プラセボ 1.0 g</td><td>2 包</td><td>2 包</td><td></td></tr></table> ・オープンラベル期：非盲検 NPC-15 顆粒 0.5 g 1 包、2 包又は 4 包（適宜増減）	治験薬	投与群			プラセボ群	1 mg 群	4 mg 群	NPC-15 顆粒 0.5 g		1 包		NPC-15 顆粒 1.0 g			2 包	NPC-15 顆粒プラセボ 0.5 g	1 包		1 包	NPC-15 顆粒プラセボ 1.0 g	2 包	2 包	
治験薬	投与群																							
	プラセボ群	1 mg 群	4 mg 群																					
NPC-15 顆粒 0.5 g		1 包																						
NPC-15 顆粒 1.0 g			2 包																					
NPC-15 顆粒プラセボ 0.5 g	1 包		1 包																					
NPC-15 顆粒プラセボ 1.0 g	2 包	2 包																						
投与期間	・スクリーニング期：14 日間 ・無作為化期：14 日間 ・オープンラベル期：42 日間																							
治験スケジュール	図 2.7.6-9 参照																							
有効性評価項目	【主要評価項目】 電子睡眠日誌による入眠潜時 入眠潜時 = 入眠時刻 - ベッドタイム 【副次評価項目】 1) 睡眠活動量計による以下の項目とした。下線は電子睡眠日誌のデータを用いた。 ・入眠潜時（入眠時刻 - <u>ベッドタイム</u> ） ・総睡眠時間（（ <u>覚醒時刻</u> - 入眠時刻） - 中途覚醒時間） ・睡眠効率（総睡眠時間 / （ <u>離床時刻</u> - <u>ベッドタイム</u> ）） ・中途覚醒回数（入眠時刻から覚醒時刻までの間で覚醒と判定された回数） ・中途覚醒時間（入眠時刻から覚醒時刻までの間で覚醒と判定された時間の総和） 2) 電子睡眠日誌による以下の項目とした。 ・夜間起床回数 ・寝る時間になった時の入床への抵抗感 ・目が覚めた時の機嫌 ・起床後の眠気の強さ 3) 育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF） 4) 異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）																							
安全性評価項目	(1) 有害事象発現頻度 (2) 副作用発現頻度 (3) 臨床検査値 (4) バイタルサイン (5) 安静時 12 誘導心電図																							

	(6) 身長・体重 (7) 反跳現象 (8) 離脱症状								
解析方法	<p>1. 有効性の解析</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>1) 主要評価項目は、無作為化期終了時又は中止時までの7日間の入眠潜時（電子睡眠日誌）の中央値のベースラインからの変化量とした。ベースラインは、スクリーニング期の無作為化直前の7日間の入眠潜時の中央値とした。NPC-15 1 mg 群及び4 mg 群の入眠潜時の短縮について、プラセボ群との対比較をWilcoxon検定によって検討した。ノンパラメトリックな解析手法における多重性の調整としてセパレート型Dunnett（Steel検定）を用いた。</p> <p>2) 本試験の被験者では、入眠時刻がない（入眠せず徹夜）、ベッドタイムがない（抵抗して入床せず又は居間で入眠など）又はベッドタイムが大幅に遅くなる（抵抗して入床遅延など）ことがある。従って、主要評価項目の入眠潜時については、以下のように対応して導出した。</p> <table border="1"> <tr> <th>状況</th><th>対応</th></tr> <tr> <td>ベッドタイムがない</td><td>入眠時刻がベッドタイムの許容範囲内又は許容範囲前 入眠時刻がベッドタイムの許容範囲後又は入眠せず</td></tr> <tr> <td>ベッドタイムが許容範囲後</td><td>入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値</td></tr> <tr> <td>入眠時刻がない</td><td></td></tr> </table> <p>なお、結果解釈の安定性の確認のため、電子睡眠日誌のデータを元データのままで入眠潜時を導出し、主要評価項目と同様の解析をした。</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>1) 入眠潜時（中央値）について、入眠をイベント、眠らなかった場合を打ち切りとして、ベースラインの入眠潜時を共変量に含めたCox比例ハザードモデルにより投与群間の入眠潜時を比較した。</p> <p>2) 睡眠活動量計による以下の評価項目について本剤投与時の有効性を検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・入眠潜時</li> <li>・総睡眠時間</li> <li>・睡眠効率</li> </ul> <p>評価項目ごとに、入眠潜時の主要評価と同様の解析を行った。</p> <p>3) その他の副次評価項目として電子睡眠日誌、睡眠活動量計及び養育者アンケートによる本剤投与時の有効性を検討した。</p> <p>なお、評価項目は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・夜間起床回数（電子睡眠日誌）</li> <li>・中途覚醒回数（睡眠活動量計）</li> <li>・中途覚醒時間（睡眠活動量計）</li> <li>・目が覚めた時の機嫌（電子睡眠日誌）</li> <li>・起床後の眠気の強さ（電子睡眠日誌）</li> <li>・寝る時間になった時の入床への抵抗感（電子睡眠日誌）</li> <li>・育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）</li> <li>・異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）</li> </ul> <p>4) 各有効性評価項目について投与群の用量比例性及び体重との相関を検討した。</p> <p>2. 安全性の解析</p> <p>(1) 有害事象及び副作用</p> <p>症例報告書に入力された有害事象名は「MedDRA」を基にした基本語（PT）に読替え、これを基に集計した。</p> <p>器官別大分類（SOC）及び各基本語（PT）別に有害事象及び副作用集計を行い、さらに程度別でも集計した。集計は発現例数及び発現率と発現件</p>	状況	対応	ベッドタイムがない	入眠時刻がベッドタイムの許容範囲内又は許容範囲前 入眠時刻がベッドタイムの許容範囲後又は入眠せず	ベッドタイムが許容範囲後	入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値	入眠時刻がない	
状況	対応								
ベッドタイムがない	入眠時刻がベッドタイムの許容範囲内又は許容範囲前 入眠時刻がベッドタイムの許容範囲後又は入眠せず								
ベッドタイムが許容範囲後	入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値								
入眠時刻がない									



	<p>数を集計した。重篤な有害事象又は副作用については、被験者ごとに一覧表を作成し、臨床経過、因果関係等を叙述した。</p> <p>(2) 臨床検査値及び他の検査 観察時点ごとに連続量は要約統計量、カテゴリカル項目は頻度分布（例数、%）等を投与群別に算出した。必要に応じて臨床検査値の推移を図示し、臨床検査異常変動の一覧表を作成した。</p> <p>(3) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、身長・体重 バイタルサイン及び身長・体重について、観察時点ごとに各項目の要約統計量を算出した。また、異常所見の一覧表を作成した。その他、必要に応じて探索的に検討することとした。</p> <p>(4) 反跳現象 入眠潜時について、ベースラインと後観察期を比較した。その他、必要に応じて探索的に検討することとした。</p> <p>(5) 離脱症状 離脱症状について、後観察期に発現した有害事象によって検討した。</p>
実施施設	<div style="background-color: black; width: 150px; height: 1em; display: inline-block;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 1em; display: inline-block;"></div> 他（合計 34 医療機関）
実施期間	2016 年 6 月～2018 年 9 月

ステージ	前観察期	スクリーニング期	無作為化期	オープンラベル期	後観察期
期間（日）	7	14	14	42	14
投与群 （ / 日）	—	プラセボ	NPC-15 1 mg NPC-15 4 mg プラセボ	NPC-15 1、2又は4 mg 適宜増減	—
	同意取得 睡眠衛生指導開始	ベッドタイムの設定	入眠潜時基準確認 無作為化		
主たる目的	睡眠状況の確認 （電子日誌の入力練習を兼ねる）	ベッドタイムを習慣づけた上での入眠潜時の評価	入眠潜時に対する有効性の評価	基礎疾患に伴う問題行動への影響の評価	離脱症状、反跳現象の確認

図 2.7.6-8 治験デザインの概略（NPC-15-5 試験）

引用元：5.3.5.1-1 図 9.1-1

ステージ	同意 取得	前 観察期※ <sup>1</sup>	スクリー ニング期		無作為化期	オープン ラベル期		後 観察期	中止時	
来院（Visit名）	IC	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Stop	
規定期間（日間） （許容範囲）		7 （±2）	14 （±2）		14 （±2）	合計42（±7） V5は14（±7）		14 （±3）	中止日 から 1週間 以内	
V3起点基準日 （許容範囲）			-14 （±2）	—	+14 （±2）					
V4起点基準日 （許容範囲）				-14 （±2）	—	+14 （±7）	+42 （±7）			
V6起点基準日 （許容範囲）							— +14 （±3）			
同意取得	○	※2								
背景基本情報	○									
現病歴・既往歴・ 前治療歴		○								
合併症		○								
併用薬剤・療法		○	○	○	○	○	○	○	▲●■	
選択・除外基準の 確認		○		○						
身長・体重		○		体重	体重		○	体重	●■	
バイタルサイン		○	○	○	○	○	○	○	●■	
安静時 12誘導心電図		○			○		○		●	
臨床検査		○			○		○		●	
睡眠衛生指導										
電子睡眠日誌										
睡眠活動量計										●
PSI-SF				○	○		○		●	
ABC-J				○	○		○		●	
治験薬処方			○	○ (割付)	○	※3				
服薬状況										▲●
有害事象										

○：実施

▲：無作為化前に中止する場合、可能な限り実施

●：無作為化期又はオープンラベル期に中止する場合、有害事象の程度などの事由により実施困難な場合を除き、実施

後観察期に中止する場合、有害事象の程度などの事由により実施困難な場合を除き、実施

※1：同意取得のための十分な時間が確保できる場合は、同意取得日と同日の実施を可とする。

※2：同意取得日より4週間以上経過してから前観察期に入る場合は、被験者（理解に応じ）及び代諾者の試験参加の意思を再確認し、その旨を期間が開いた理由（例：併用禁止薬をウォッシュアウトしたため）とともにカルテ等に記録する。

※3：効果不十分で増量する場合は、増量前の用量を1週間以上継続投与した上で、必ず被験者を来院させて問診等を行い、有効性及び安全性を確認した上で判断する。有害事象の発生で減量する場合は、必ずしも被験者を来院させずに減量の指示を行うことは可とするが、可能な限り速やかに来院させた上で有害事象の調査を行う。

図 2.7.6-9 試験スケジュール (NPC-15-5 試験)

引用元：5.3.5.1-1 表 9.5-1

## 2.7.6.5.2 被験者の内訳（NPC-15-5 試験）

### （1）被験者の内訳

NPC-15-5 試験の内訳を図 2.7.6-10 に示す。また、中止例の中止の時期及び理由を表 2.7.6-42 に示す。

237 例が仮登録され、このうち 229 例がスクリーニング期にプラセボが投与された。33 例が無作為化期への移行せずに中止となり、無作為化前中止理由の多くが「無作為化前に、選択基準又は除外基準に不適格であった。」であったが、「基礎疾患（神経発達障害）に伴う諸症状又は原疾患（睡眠障害）の悪化を認め、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。」を 2 例に認めた。

本登録例として 196 例が無作為化され、全例が無作為化期の治験薬投与を開始した。また、すべての本登録例を「安全性の解析対象集団（SP）」及び「最大の解析対象集団（FAS）」に採用した。

無作為化期中止例は、1 mg 群の 1 例及び 4 mg 群の 2 例の合計 3 例で、1 mg 群の中止理由は「有害事象以外の原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。もしくは来院しなくなった。」であり、4 mg 群の中止理由は「無作為化後に、選択基準又は除外基準に不適格であることが判明した、もしくは不適格の状態となり、被験者の安全性の確保に懸念を生じた、又は有効性の評価に著しい妨げとなった。」及び「有害事象を認め、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。」であった。

オープンラベル期中止例は 4 例で、中止理由は「無作為化後に、選択基準又は除外基準に不適格であることが判明した、もしくは不適格の状態となり、被験者の安全性の確保に懸念を生じた、又は有効性の評価に著しい妨げとなった。」「基礎疾患（神経発達障害）に伴う諸症状又は原疾患（睡眠障害）の悪化を認め、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。」「有害事象が原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。」及び「その他の理由により、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。」であった。なお、これらのうち、「基礎疾患（神経発達障害）に伴う諸症状又は原疾患（睡眠障害）の悪化を認め、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。」の 1 例は、オープンラベル期の治験薬投与を終了し、後観察期に移行せずに治験を中止した症例であった。

後観察期中止例は 2 例で、いずれも「基礎疾患（神経発達障害）に伴う諸症状又は原疾患（睡眠障害）の悪化を認め、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。」であり、完了例は 187 例であった。

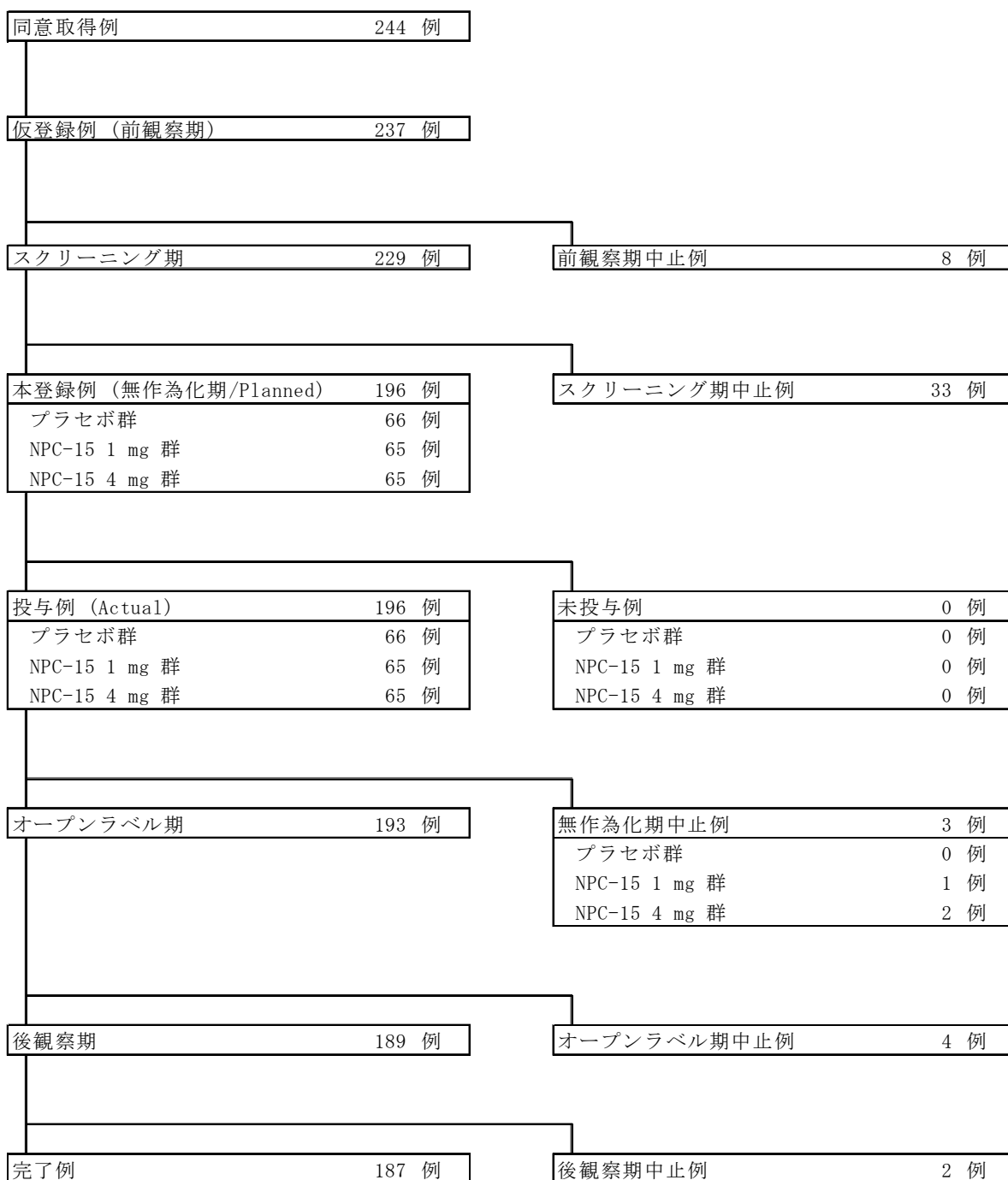


図 2.7.6-10 被験者の内訳（NPC-15-5 試験）

引用元：5.3.5.1-1 図 10.1-1

表 2.7.6-42 中止の時期及び理由（NPC-15-5 試験）

		例数 (%)						
		前観察期	スクリーニング期	無作為化期			オープンラベル期	後観察期
				プラセボ群	プラセボ群	NPC-15 1 mg 群	NPC-15 4 mg 群	
対象例数		237	229	66	65	65	193	189
中止	なし	229 (96.6)	196 (85.6)	66 (100.0)	64 (98.5)	63 (96.9)	189 (97.9)	187 (98.9)
	あり	8 (3.4)	33 (14.4)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.1)	4 (2.1)	2 (1.1)
中止理由	無作為化前に、選択基準又は除外基準に不適格であった。	7 (87.5)	31 (93.9)	— —	— —	— —	— —	— —
	無作為化後に、選択基準又は除外基準に不適格であることが判明した、もしくは不適格の状態となり、被験者の安全性の確保に懸念を生じた、又は有効性の評価に著しい妨げとなった。	— —	— —	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
	基礎疾患（神経発達障害）に伴う諸症状又は原疾患（睡眠障害）の悪化を認め、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。	1 (12.5)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (100.0)
	有害事象を認め、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象が原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
	有害事象以外の原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。もしくは来院しなくなった。	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他の理由により、治験責任（分担）医師が継続困難と判断した。	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)

引用元：5.3.5.1-1 表 10.1-1

## (2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

「安全性の解析対象集団 (SP)」における人口統計学的特性を表 2.7.6-43 に、自閉スペクトラム症の重症度水準 (社会的コミュニケーション及び限局された反復的な行動のレベル) 及びその他の診断分類の合併の有無を表 2.7.6-44 に無作為化期に割付けられた投与群別に示す。

なお、「最大の解析対象集団 (FAS)」も同じである。

年齢で偏りが認められたが、プラセボ群、1 mg 群及び 4 mg 群の平均値±標準偏差は、それぞれ  $10.8 \pm 2.6$  歳、 $10.8 \pm 2.3$  歳及び  $12.0 \pm 2.4$  歳であり、その差は大きくなかった。また、年齢と同様の傾向を体重及び身長でも認めた。動的割付けの割付因子としたベースラインの入眠潜時及びラメルテオンの治療歴については、各群の割合がよくそろっていた。

統計学的な差は認めなかったものの、自閉スペクトラム症の重症度を示す社会コミュニケーション及び限局された反復的な行動において 4 mg で「レベル 2」がやや多く、また、知的能力障害群において 1 mg 群で「あり」がやや多かった。いずれの群においても、50%以上の症例で注意欠如・多動症の合併を認めた。

表 2.7.6-43 人口統計学的特性 (SP) (NPC-15-5 試験)

背景因子	区分	例数 (%)				検定 X) $\chi^2$ 検定 Y) 一元配置分散分析
		プラセボ群	NPC-15 1 mg 群	NPC-15 4 mg 群	合計	
対象例数	—	66	65	65	196	—
性別	男性	37 ( 56.1)	39 ( 60.0)	45 ( 69.2)	121 ( 61.7)	X) P=0.2825
	女性	29 ( 43.9)	26 ( 40.0)	20 ( 30.8)	75 ( 38.3)	
年齢 [歳]	例数	66	65	65	196	Y) P=0.0051
	平均値	10.8	10.8	12.0	11.2	
	標準偏差	2.6	2.3	2.4	2.5	
	最小値	6	6	7	6	
	中央値	11.0	11.0	13.0	11.0	
	最大値	15	15	15	15	
	6<= <=11	38 ( 57.6)	41 ( 63.1)	24 ( 36.9)	103 ( 52.6)	
	12<= <=15	28 ( 42.4)	24 ( 36.9)	41 ( 63.1)	93 ( 47.4)	
体重 [kg] Baseline	例数	66	65	65	196	Y) P=0.0549
	平均値	40.00	40.30	45.58	41.95	
	標準偏差	15.90	14.72	13.56	14.91	
	最小値	18.0	21.9	20.9	18.0	
	中央値	36.30	38.90	46.00	39.90	
	最大値	103.7	86.6	78.1	103.7	
	<30	21 ( 31.8)	20 ( 30.8)	9 ( 13.8)	50 ( 25.5)	
	30<=	45 ( 68.2)	45 ( 69.2)	56 ( 86.2)	146 ( 74.5)	
	<20	3 ( 4.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	3 ( 1.5)	
	20<= <30	18 ( 27.3)	20 ( 30.8)	9 ( 13.8)	47 ( 24.0)	
	30<= <40	18 ( 27.3)	16 ( 24.6)	14 ( 21.5)	48 ( 24.5)	
	40<= <50	11 ( 16.7)	16 ( 24.6)	20 ( 30.8)	47 ( 24.0)	
	50<= <60	8 ( 12.1)	7 ( 10.8)	14 ( 21.5)	29 ( 14.8)	
	60<=	8 ( 12.1)	6 ( 9.2)	8 ( 12.3)	22 ( 11.2)	
身長 [cm] Baseline	例数	66	65	65	196	Y) P=0.0132
	平均値	144.71	143.22	150.83	146.25	
	標準偏差	16.24	14.71	15.41	15.74	
	最小値	113.4	117.6	118.3	113.4	
	中央値	145.90	142.10	152.90	147.00	
	最大値	174.3	175.3	182.2	182.2	
	<100	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	
	100<= <115	1 ( 1.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 0.5)	
	115<= <130	13 ( 19.7)	13 ( 20.0)	7 ( 10.8)	33 ( 16.8)	
	130<= <145	18 ( 27.3)	23 ( 35.4)	14 ( 21.5)	55 ( 28.1)	
	145<= <160	20 ( 30.3)	18 ( 27.7)	20 ( 30.8)	58 ( 29.6)	
	160<= <175	14 ( 21.2)	10 ( 15.4)	22 ( 33.8)	46 ( 23.5)	
	175<=	0 ( 0.0)	1 ( 1.5)	2 ( 3.1)	3 ( 1.5)	
既往歴	なし	29 ( 43.9)	22 ( 33.8)	26 ( 40.0)	77 ( 39.3)	X) P=0.4918
	あり	37 ( 56.1)	43 ( 66.2)	39 ( 60.0)	119 ( 60.7)	
合併症	なし	8 ( 12.1)	3 ( 4.6)	5 ( 7.7)	16 ( 8.2)	X) P=0.2880
	あり	58 ( 87.9)	62 ( 95.4)	60 ( 92.3)	180 ( 91.8)	
ベースラインの 入眠潜時 [分] (電子睡眠日誌)	<50	29 ( 43.9)	29 ( 44.6)	27 ( 41.5)	85 ( 43.4)	X) P=0.9331
	50<=	37 ( 56.1)	36 ( 55.4)	38 ( 58.5)	111 ( 56.6)	
ラメルテオンの 治療歴	なし	48 ( 72.7)	47 ( 72.3)	48 ( 73.8)	143 ( 73.0)	X) P=0.9794
	あり	18 ( 27.3)	18 ( 27.7)	17 ( 26.2)	53 ( 27.0)	

引用元 : 5.3.5.1-1 表 14.1-1



表 2.7.6-44 自閉スペクトラム症の重症度水準及びその他の診断分類の合併の有無（SP）  
（NPC-15-5 試験）

背景因子	区分	例数(%)				検定 X) $\chi^2$ 検定 Y) 一元配置分散分析 Z) Kruskal-Wallis
		プラセボ群	NPC-15 1 mg 群	NPC-15 4 mg 群	合計	
社会的コミュニケーション	レベル 1	49 ( 74.2)	46 ( 70.8)	42 ( 64.6)	137 ( 69.9)	Z) P=0.4888
	レベル 2	17 ( 25.8)	18 ( 27.7)	23 ( 35.4)	58 ( 29.6)	
	レベル 3	0 ( 0.0)	1 ( 1.5)	0 ( 0.0)	1 ( 0.5)	
限局された反復的な行動	レベル 1	45 ( 68.2)	45 ( 69.2)	38 ( 58.5)	128 ( 65.3)	Z) P=0.4309
	レベル 2	20 ( 30.3)	17 ( 26.2)	26 ( 40.0)	63 ( 32.1)	
	レベル 3	1 ( 1.5)	3 ( 4.6)	1 ( 1.5)	5 ( 2.6)	
神経発達障害の合併の有無	なし	22 ( 33.3)	16 ( 24.6)	24 ( 36.9)	62 ( 31.6)	X) P=0.2998
	あり	44 ( 66.7)	49 ( 75.4)	41 ( 63.1)	134 ( 68.4)	
知的能力障害群	なし	60 ( 90.9)	54 ( 83.1)	57 ( 87.7)	171 ( 87.2)	X) P=0.4020
	あり	6 ( 9.1)	11 ( 16.9)	8 ( 12.3)	25 ( 12.8)	
コミュニケーション症群	なし	64 ( 97.0)	61 ( 93.8)	64 ( 98.5)	189 ( 96.4)	X) P=0.3508
	あり	2 ( 3.0)	4 ( 6.2)	1 ( 1.5)	7 ( 3.6)	
注意欠如・多動症	なし	29 ( 43.9)	27 ( 41.5)	32 ( 49.2)	88 ( 44.9)	X) P=0.6656
	あり	37 ( 56.1)	38 ( 58.5)	33 ( 50.8)	108 ( 55.1)	
限局性学習症	なし	62 ( 93.9)	58 ( 89.2)	59 ( 90.8)	179 ( 91.3)	X) P=0.6204
	あり	4 ( 6.1)	7 ( 10.8)	6 ( 9.2)	17 ( 8.7)	
運動症群	なし	60 ( 90.9)	59 ( 90.8)	60 ( 92.3)	179 ( 91.3)	X) P=0.9422
	あり	6 ( 9.1)	6 ( 9.2)	5 ( 7.7)	17 ( 8.7)	
他の神経発達症群	なし	66 (100.0)	65 (100.0)	65 (100.0)	196 (100.0)	X) P=—
	あり	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	

引用元：5.3.5.1-1 表 14.1-1

### 2.7.6.5.3 試験の結果（NPC-15-5 試験）

#### 2.7.6.5.3.1 有効性の結果

有効性に関する結果を以下に示す。

有効性の解析対象は、「最大の解析対象集団（FAS）」とし、無作為化されたすべての症例が含まれた。

#### (1) 主要評価項目

##### 1) 電子睡眠日誌による入眠潜時

主要評価項目とした無作為化期終了時又は中止時までの7日間の電子睡眠日誌による入眠潜時の中央値のスクリーニング期の無作為化直前7日間の入眠潜時の中央値（ベースライン）からの変化量について、時期ごとの測定値とともに表 2.7.6-45 に示す。プラセボ群の変化量の中央値は-5.0分であるのに対して、1 mg 群及び4 mg 群はそれぞれ-22.0分及び-28.0分であり、いずれも Dunnet（Steel 検定）で有意な差を認めた（いずれも  $P < 0.0001$ ）。

表 2.7.6-45 電子睡眠日誌による入眠潜時 (FAS)

群 (Planned)	時期	要約統計量 (分)					
		測定値 <sup>a)</sup>					
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
プラセボ群	スクリーニング期	66	19	39.0	52.5	67.0	151
	無作為化期	66	9	31.0	45.0	65.0	205
NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	65	23	37.0	51.0	70.0	201
	無作為化期	65	8	18.0	25.0	40.0	119
NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	65	25	42.5	54.0	78.0	313
	無作為化期	65	0	20.0	30.0	45.0	249

群 (Planned)	時期	要約統計量 (分)						Dunnet <sup>c)</sup>
		変化量 <sup>b)</sup>						(Steel 検定)
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P 値
プラセボ群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	66	-97	-23.0	-5.0	8.0	65	—
NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	65	-126	-44.5	-22.0	-9.0	26	<0.0001
NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	65	-120	-45.0	-28.0	-10.0	33	<0.0001

a) スクリーニング期最終 7 日間の中央値の要約、無作為化期最終 7 日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終 7 日間の中央値) - (スクリーニング期最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-1

## 2) 主要評価項目の副次的な解析

電子睡眠日誌のベッドタイム及び入眠時刻のデータを元データのまま用いて入眠潜時を導出した場合及び除外基準違反例の 2 例 (NPC-15 1 mg 群及び 4 mg 群) を除いた PPS (Per Protocol Set) について、主要評価項目と同様に解析した結果をそれぞれ表 2.7.6-46 及び表 2.7.6-47 に示す。また、入眠をイベント、眠らなかった場合を打ち切りとして、ベースラインの入眠潜時を共変量に含めた Cox 比例ハザードモデルによる検討結果を表 2.7.6-48 に示す。いずれの検討でもプラセボ群との比較において、1 mg 群及び 4 mg 群は統計学的に有意な改善 (入眠潜時の短縮) を認めた (いずれも  $P < 0.0001$ )。

表 2.7.6-46 電子睡眠日誌の元データによる入眠潜時 (FAS)

群 (Planned)	時期	要約統計量 (分)					
		測定値 <sup>a)</sup>					
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
プラセボ群	スクリーニング期	66	19	37.5	51.0	65.0	151
	無作為化期	66	9	27.0	44.5	61.0	205
NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	65	23	37.0	51.0	70.0	201
	無作為化期	65	8	18.0	25.0	35.0	119
NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	65	25	40.0	54.0	76.0	322
	無作為化期	65	0	20.0	29.0	44.0	242

群 (Planned)	時期	要約統計量 (分)						Dunnet <sup>c)</sup>
		変化量 <sup>b)</sup>						(Steel 検定)
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P 値
プラセボ群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	66	-97	-23.0	-5.3	6.0	65	—
NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	65	-126	-44.0	-24.0	-10.0	23	<0.0001
NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	65	-120	-45.0	-28.0	-10.0	19	<0.0001

a) スクリーニング期最終 7 日間の中央値の要約、無作為化期最終 7 日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終 7 日間の中央値) - (スクリーニング期最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 14.2-1

表 2.7.6-47 電子睡眠日誌による入眠潜時 (PPS)

群 (Planned)	時期	要約統計量 (分)					
		測定値 <sup>a)</sup>					
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
プラセボ群	スクリーニング期	66	19	39.0	52.5	67.0	151
	無作為化期	66	9	31.0	45.0	65.0	205
NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	64	23	37.0	51.0	71.5	201
	無作為化期	64	9	18.0	25.0	40.5	119
NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	64	25	41.8	54.0	79.0	313
	無作為化期	64	0	20.5	31.5	45.5	249

群 (Planned)	時期	要約統計量 (分)						Dunnet <sup>c)</sup>
		変化量 <sup>b)</sup>						(Steel 検定)
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P 値
プラセボ群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	66	-97	-23.0	-5.0	8.0	65	—
NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	64	-126	-44.5	-21.5	-9.0	26	<0.0001
NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	—	—	—	—	—	—	—
	無作為化期	64	-120	-45.0	-28.0	-10.0	33	<0.0001

a) スクリーニング期最終 7 日間の中央値の要約、無作為化期最終 7 日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終 7 日間の中央値) - (スクリーニング期最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 14.2-1

表 2.7.6-48 電子睡眠日誌による入眠潜時における Cox 比例ハザードモデル (FAS)

	パラメータ <sup>a)</sup>	推定値	標準 誤差	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	自由度	Chi-Square	P 値
プラセボ群 - NPC-15 1 mg 群	治療群	0.916	0.186	2.500	1.735 ~ 3.603	1	24.150	<0.0001
プラセボ群 - NPC-15 4 mg 群	治療群	0.878	0.187	2.407	1.668 ~ 3.473	1	22.054	<0.0001

Event: 無作為化期における、最終 7 日間の入眠潜時の中央値に対して入眠時刻がある場合。(入眠している場合)

Censor: 無作為化期における、最終 7 日間の入眠潜時の中央値に対して入眠時刻がなく離床時刻で補完してある場合。(入眠していない場合)

a) 共変量として、割付因子である入眠潜時のベースライン (スクリーニング期の後半 7 日間の入眠潜時の中央値) の区分を用いた。

引用元: 5.3.5.1-1 表 11.4-2

## (2) 副次評価項目

### 1) 睡眠活動量計による睡眠パラメータ

睡眠活動量計による睡眠パラメータについて、無作為化期終了時又は中止時までの 7 日間の中央値のスクリーニング期の無作為化直前 7 日間の中央値からの変化量を時期ごとの測定値とともに表 2.7.6-49 に示す。電子睡眠日誌と同様に、入眠潜時ではプラセボ群との比較において、1 mg 群及び 4 mg 群は統計学的に有意な改善 (短縮) を認め、変化量の中央値は、プラセボ群が 1.0 分であったのに対して、1 mg 群及び 4 mg 群はそれぞれ-21.0 分及び-20.0 分であった (いずれも  $P < 0.0001$ )。また、4 mg 群では、睡眠効率でもプラセボ群に対して有意な上昇 (睡眠と判定される時間の割合の増加) を認めた ( $P < 0.0408$ )。1 mg 群では、中途覚醒時間が有意に延長していたが、総睡眠時間及び睡眠効率の測定値及び変化量の中央値は改善方向への変化であった。

表 2.7.6-49 睡眠活動量計による睡眠パラメータ (FAS)

解析項目	群 (Planned)	時期	要約統計量												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel 検定) P 値
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
入眠潜時 (分)	プラセボ群	スクリーニング期	63	0	24.0	38.0	56.0	134	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	63	0	29.0	41.0	64.0	163	63	-102	-10.0	1.0	14.0	149	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	58	0	28.0	48.0	72.0	139	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	58	0	14.0	26.0	36.0	87	58	-118	-46.0	-21.0	-2.0	58	<0.0001
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	55	0	26.0	46.0	72.0	135	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	55	0	10.0	22.0	36.0	83	55	-114	-46.0	-20.0	-2.0	38	<0.0001
総睡眠時間 (分)	プラセボ群	スクリーニング期	63	254	351.0	405.0	434.0	591	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	63	246	346.0	396.0	430.0	570	63	-120	-31.0	-1.0	26.0	121	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	58	235	334.0	375.0	417.0	616	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	58	266	337.0	382.0	421.0	482	58	-192	-25.0	8.5	35.0	121	0.2863
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	55	220	340.0	382.0	416.0	714	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	55	194	358.0	380.0	406.0	649	55	-118	-34.0	-8.0	21.0	105	0.9946
睡眠効率 (%)	プラセボ群	スクリーニング期	63	45.1	61.48	70.78	77.19	88.8	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	63	51.3	60.63	70.27	74.60	94.1	63	-17.7	-5.54	-0.51	2.92	14.3	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	58	35.1	58.94	66.42	73.72	91.9	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	58	44.9	60.38	67.69	74.12	86.9	58	-23.1	-4.39	2.07	6.12	28.5	0.1365
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	55	42.5	60.93	67.91	73.35	87.5	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	55	34.3	62.92	68.74	75.21	91.6	55	-28.8	-2.08	2.35	6.00	16.4	0.0408
中途覚醒回数 (回)	プラセボ群	スクリーニング期	63	2	6.0	8.0	9.5	15	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	63	0	6.0	8.0	9.0	13	63	-6	-2.0	0.5	2.0	5	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	58	2	6.0	8.0	10.0	17	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	58	2	7.0	9.0	11.0	16	58	-9	-1.0	1.5	3.0	8	0.0871
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	55	2	5.5	8.0	10.0	14	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	55	1	6.5	9.0	10.5	13	55	-5	-2.0	-0.5	2.0	8	1.0000
中途覚醒時間 (分)	プラセボ群	スクリーニング期	63	24	74.0	112.0	159.0	280	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	63	0	84.0	104.0	150.0	244	63	-84	-25.0	-6.0	23.0	66	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	58	20	80.0	119.0	150.0	351	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	58	34	94.0	144.0	178.0	358	58	-149	-3.0	12.5	47.0	138	0.0072
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	55	18	83.0	124.0	157.0	281	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	55	18	98.0	134.0	168.0	272	55	-158	-19.0	8.0	43.0	158	0.2977

a) スクリーニング期最終 7 日間の中央値の要約、無作為化期最終 7 日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終 7 日間の中央値) - (スクリーニング期最終 7 日間の中央値)

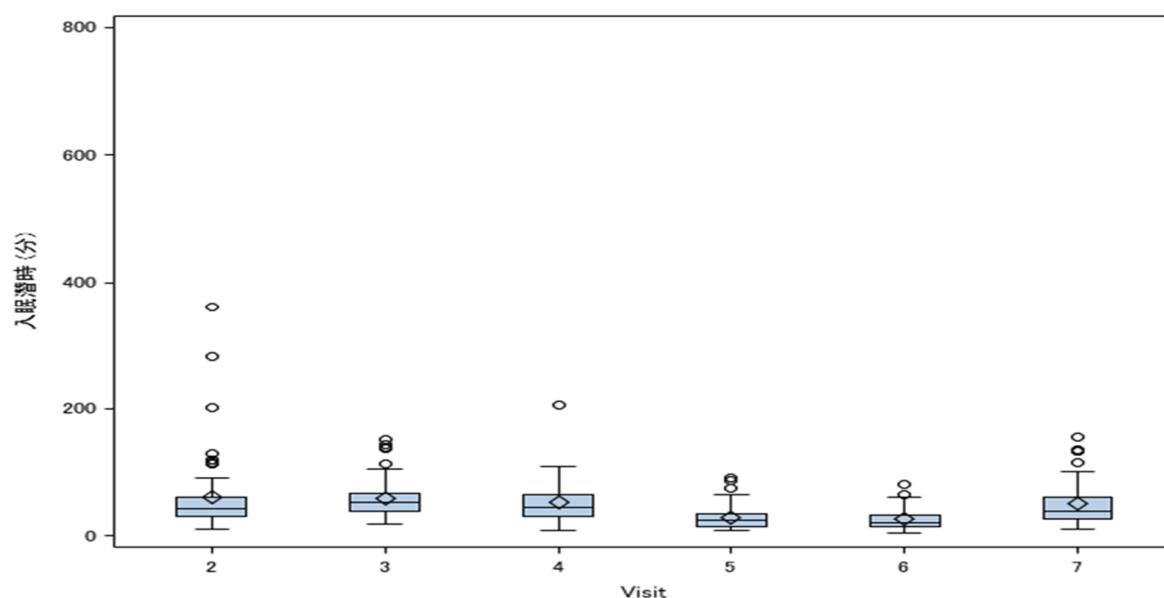
c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-4

## 2) 電子睡眠日誌による入眠潜時、夜間起床回数及び機嫌並びに様子の調査の推移

観察時期ごとの入眠潜時の推移について、プラセボ群、1 mg 群及び 4 mg 群の箱ひげ図をそれぞれ、図 2.7.6-11、図 2.7.6-12 及び図 2.7.6-13 に示す。また、入眠潜時を含む電子睡眠日誌による評価項目の推移を表 2.7.6-50 に示す。

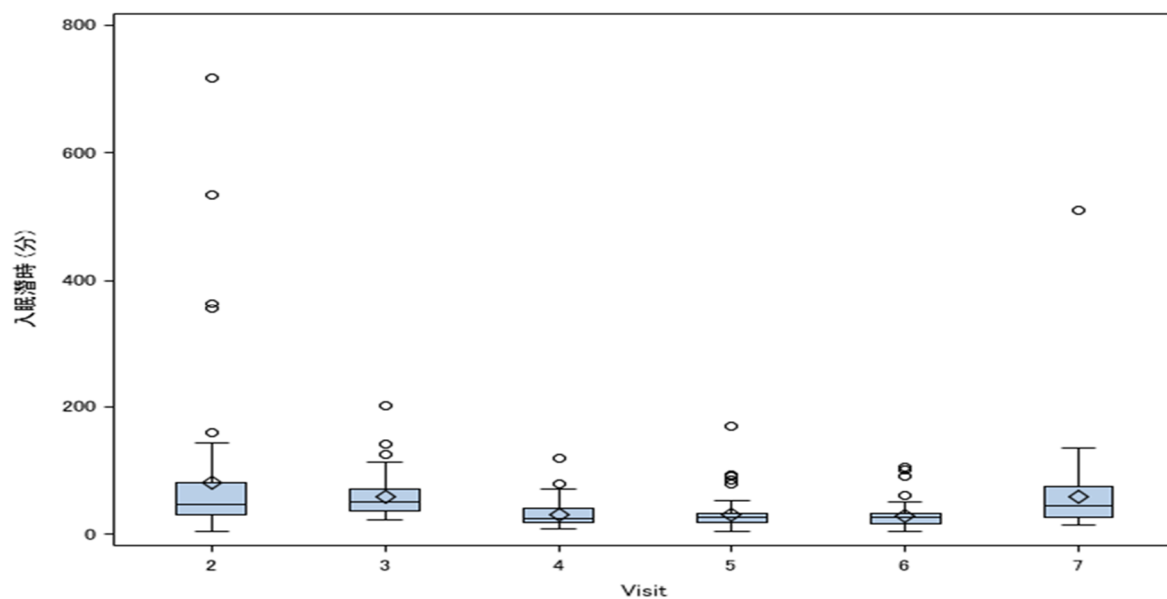
入眠潜時において、無作為化期の終了時である Visit 4 では、プラセボ群と比較して 1 mg 群及び 4 mg 群の入眠潜時（中央値）は小さく、四分位範囲も狭かった。全例に実薬が投与されるオープンラベル期の Visit 5 及び 6 では、プラセボ群の入眠潜時も改善し、四分位範囲も狭まった。後観察期（Visit 7）には入眠潜時が延長したが、そのレベルはスクリーニング期を下回った。その他の評価項目では、プラセボと 1 mg 又は 4 mg との間で統計学的な差を認めなかったが、オープンラベル期の入床及び覚醒・離床に関わる機嫌及び様子では改善（数値の上昇）を認めた。夜間起床回数については、スクリーニング期より各群の中央値が 0.0 回であった。



各被験者各 visit の代表値は直前の 7 日間の中央値とした

図 2.7.6-11 電子睡眠日誌による入眠潜時の推移【プラセボ群】(FAS)

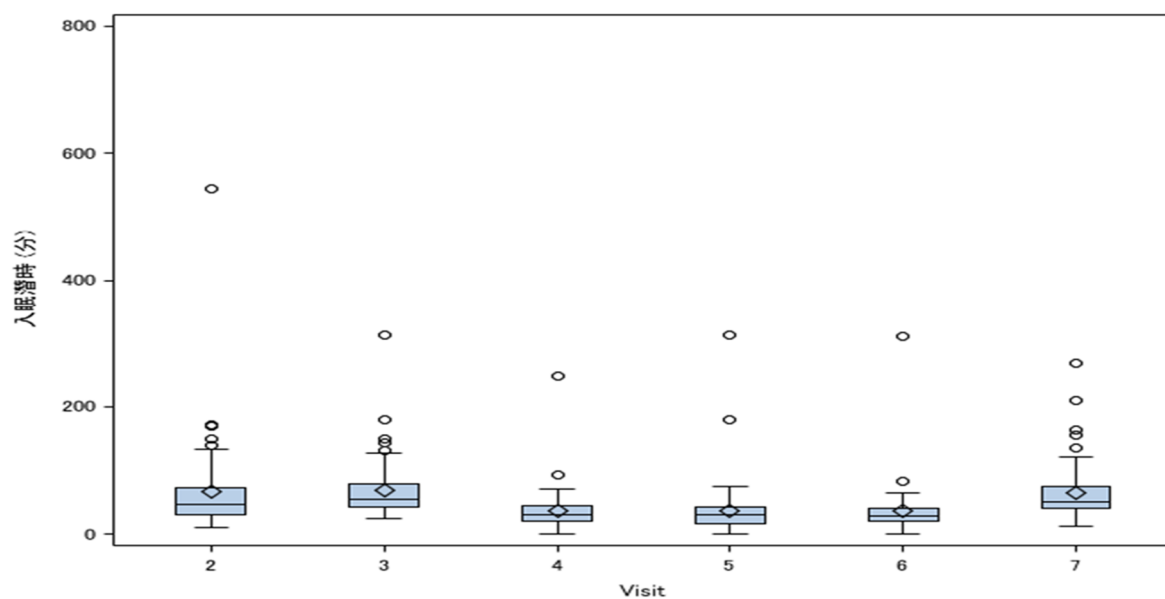
引用元：5.3.5.1-1 図 11.4-3



各被験者各 visit の代表値は直前の 7 日間の中央値とした

図 2.7.6-12 電子睡眠日誌による入眠潜時の推移【1 mg 群】(FAS)

引用元：5.3.5.1-1 図 11.4-3



各被験者各 visit の代表値は直前の 7 日間の中央値とした

図 2.7.6-13 電子睡眠日誌による入眠潜時の推移【4 mg 群】(FAS)

引用元：5.3.5.1-1 図 11.4-3

表 2.7.6-50 電子睡眠日誌による入眠潜時、夜間起床回数及び機嫌並びに様子の調査の推移 (FAS)

解析項目	群 (Planned)	時期	Visit	要約統計量												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel 検定)
				測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						P 値
				例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
入眠潜時 (分)	プラセボ群	前観察期	Visit 2	66	10	30.0	42.5	61.0	361	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	66	19	39.0	52.5	67.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	66	9	31.0	45.0	65.0	205	66	-97	-23.0	-5.0	8.0	65	—
		オープンラベル期	Visit 5	66	9	15.0	24.0	35.0	90	66	-129	-43.0	-27.3	-15.0	10	—
		オープンラベル期	Visit 6	66	5	15.0	20.0	33.0	81	66	-121	-45.0	-30.0	-19.0	11	—
		後観察期	Visit 7	65	10	26.0	39.5	60.0	155	65	-70	-20.0	-10.0	3.0	58	—
	NPC-15 1 mg 群	前観察期	Visit 2	64	5	30.0	47.5	80.0	717	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	23	37.0	51.0	70.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	8	18.0	25.0	40.0	119	65	-126	-44.5	-22.0	-9.0	26	<0.0001
		オープンラベル期	Visit 5	64	5	17.8	27.0	33.0	170	64	-117	-39.5	-24.0	-15.0	75	—
		オープンラベル期	Visit 6	63	5	17.0	26.0	32.0	105	63	-115	-46.0	-24.5	-14.0	12	—
		後観察期	Visit 7	61	15	27.0	45.0	75.0	510	61	-113	-20.0	-10.0	15.0	458	—
	NPC-15 4 mg 群	前観察期	Visit 2	65	10	30.0	47.5	72.5	545	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	25	42.5	54.0	78.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	0	20.0	30.0	45.0	249	65	-120	-45.0	-28.0	-10.0	33	<0.0001
		オープンラベル期	Visit 5	63	0	17.0	30.0	42.0	313	63	-120	-52.5	-25.0	-12.0	120	—
		オープンラベル期	Visit 6	61	0	20.0	28.0	40.0	310	61	-130	-46.0	-24.5	-10.5	22	—
		後観察期	Visit 7	62	13	40.0	51.0	74.0	269	62	-130	-23.0	-11.3	20.0	102	—
	NPC-15 群	スクリーニング期	Visit 3	193	19	40.0	52.0	72.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		オープンラベル期	Visit 5	193	0	15.0	26.0	37.0	313	193	-129	-43.0	-25.0	-15.0	120	—
オープンラベル期		Visit 6	190	0	15.5	25.5	35.0	310	190	-130	-46.0	-27.0	-14.0	22	—	
後観察期		Visit 7	188	10	30.0	48.0	68.5	510	188	-130	-20.0	-10.0	12.5	458	—	

a) 各被験者各 visit の代表値は直前の 7 日間の中央値とした

b) 変化量= a) - (Visit 3 の直前の最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-5



表 2.7.6-50 電子睡眠日誌による入眠潜時、夜間起床回数及び機嫌並びに様子の調査の推移 (FAS) (続き)

解析項目	群 (Planned)	時期	Visit	要約統計量												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel 検定)
				測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						P 値
				例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
夜間起床回数 (回)	プラセボ群	前観察期	Visit 2	66	0	0.0	0.0	1.0	3	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	66	0	0.0	0.0	1.0	3	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	66	0	0.0	0.0	1.0	3	66	-2	0.0	0.0	0.0	1	—
		オープンラベル期	Visit 5	66	0	0.0	0.0	0.0	3	66	-2	0.0	0.0	0.0	2	—
		オープンラベル期	Visit 6	66	0	0.0	0.0	0.0	2	66	-2	0.0	0.0	0.0	1	—
		後観察期	Visit 7	65	0	0.0	0.0	0.0	3	65	-2	0.0	0.0	0.0	2	—
	NPC-15 1 mg 群	前観察期	Visit 2	65	0	0.0	0.0	0.0	2	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	0	0.0	0.0	0.0	4	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	0	0.0	0.0	0.0	3	65	-3	0.0	0.0	0.0	2	0.9284
		オープンラベル期	Visit 5	64	0	0.0	0.0	1.0	2	64	-4	0.0	0.0	0.0	2	—
		オープンラベル期	Visit 6	63	0	0.0	0.0	0.0	3	63	-4	0.0	0.0	0.0	2	—
		後観察期	Visit 7	61	0	0.0	0.0	1.0	2	61	-2	0.0	0.0	0.0	2	—
	NPC-15 4 mg 群	前観察期	Visit 2	65	0	0.0	0.0	1.0	6	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	0	0.0	0.0	1.0	8	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	0	0.0	0.0	1.0	3	65	-6	0.0	0.0	0.0	3	0.9813
		オープンラベル期	Visit 5	63	0	0.0	0.0	1.0	2	63	-6	-0.5	0.0	0.0	2	—
		オープンラベル期	Visit 6	61	0	0.0	0.0	0.5	3	61	-5	-0.5	0.0	0.0	2	—
		後観察期	Visit 7	62	0	0.0	0.0	1.0	4	62	-4	-0.5	0.0	0.0	4	—
	NPC-15 群	スクリーニング期	Visit 3	193	0	0.0	0.0	1.0	8	—	—	—	—	—	—	—
		オープンラベル期	Visit 5	193	0	0.0	0.0	1.0	3	193	-6	0.0	0.0	0.0	2	—
		オープンラベル期	Visit 6	190	0	0.0	0.0	0.0	3	190	-5	0.0	0.0	0.0	2	—
		後観察期	Visit 7	188	0	0.0	0.0	1.0	4	188	-4	0.0	0.0	0.0	4	—

a) 各被験者各 visit の代表値は直前の 7 日間の中央値とした

b) 変化量= a) - (Visit 3 の直前の最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-5

表 2.7.6-50 電子睡眠日誌による入眠潜時、夜間起床回数及び機嫌並びに様子の調査の推移 (FAS) (続き)

解析項目	群 (Planned)	時期	Visit	要約統計量												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel 検定)
				測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						P 値
				例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
寝る時間になった時の 入床への 抵抗感	プラセボ群	前観察期	Visit 2	66	1	4.0	7.5	9.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	66	2	5.0	6.3	9.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	66	2	5.0	7.5	9.0	10	66	-3	0.0	0.0	1.0	8	—
		オープンラベル期	Visit 5	66	3	6.0	8.0	9.0	10	66	-2	0.0	0.8	1.0	6	—
		オープンラベル期	Visit 6	66	3	6.5	8.8	10.0	10	66	-2	0.0	1.0	2.0	6	—
		後観察期	Visit 7	65	2	5.0	8.0	10.0	10	65	-4	-0.5	0.0	1.0	7	—
	NPC-15 1 mg 群	前観察期	Visit 2	65	1	5.0	6.0	9.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	1	5.0	7.5	9.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	3	6.5	8.0	10.0	10	65	-2	0.0	0.0	2.0	7	0.1146
		オープンラベル期	Visit 5	64	4	6.0	8.0	10.0	10	64	-4	0.0	0.0	1.5	9	—
		オープンラベル期	Visit 6	63	3	7.0	9.0	10.0	10	63	-3	0.0	0.5	2.0	8	—
		後観察期	Visit 7	61	1	5.0	8.0	9.0	10	61	-7	0.0	0.0	1.0	5	—
	NPC-15 4 mg 群	前観察期	Visit 2	65	2	5.0	7.5	10.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	2	5.0	7.0	10.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	3	6.5	8.0	10.0	10	65	-6	0.0	0.0	1.0	4	0.2554
		オープンラベル期	Visit 5	63	3	6.5	9.0	10.0	10	63	-5	0.0	0.0	2.0	5	—
		オープンラベル期	Visit 6	61	3	7.0	8.0	10.0	10	61	-7	0.0	0.0	2.0	6	—
		後観察期	Visit 7	62	2	5.0	8.0	10.0	10	62	-6	-1.0	0.0	1.0	5	—
	NPC-15 群	スクリーニング期	Visit 3	193	1	5.0	7.0	9.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		オープンラベル期	Visit 5	193	3	6.0	8.0	10.0	10	193	-5	0.0	0.0	1.5	9	—
オープンラベル期		Visit 6	190	3	7.0	8.5	10.0	10	190	-7	0.0	0.5	2.0	8	—	
後観察期		Visit 7	188	1	5.0	8.0	9.8	10	188	-7	-0.5	0.0	1.0	7	—	

a) 各被験者各 visit の代表値は直前の 7 日間の中央値とした

b) 変化量= a) - (Visit 3 の直前の最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-5

表 2.7.6-50 電子睡眠日誌による入眠潜時、夜間起床回数及び機嫌並びに様子の調査の推移（FAS）（続き）

解析項目	群 (Planned)	時期	Visit	要約統計量												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel 検定) P 値
				測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						
				例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
目が覚めた時の機嫌	プラセボ群	前観察期	Visit 2	66	1	4.0	5.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	66	1	4.0	6.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	66	1	5.0	6.3	8.0	10	66	-5	0.0	0.0	1.0	5	—
		オープンラベル期	Visit 5	66	1	5.0	7.0	8.0	10	66	-5	0.0	0.0	2.0	7	—
		オープンラベル期	Visit 6	66	1	5.0	7.0	8.0	10	66	-4	0.0	1.0	2.0	6	—
		後観察期	Visit 7	65	1	4.0	6.0	8.0	10	65	-5	-1.0	0.0	1.5	6	—
	NPC-15 1 mg 群	前観察期	Visit 2	65	1	4.0	5.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	1	4.5	5.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	2	5.0	5.5	7.0	10	65	-5	0.0	0.0	1.5	5	0.8617
		オープンラベル期	Visit 5	64	3	5.0	6.0	8.0	10	64	-3	0.0	0.0	1.3	6	—
		オープンラベル期	Visit 6	63	3	5.0	7.0	8.0	10	63	-4	0.0	1.0	2.0	9	—
		後観察期	Visit 7	61	1	5.0	6.0	8.0	10	61	-7	0.0	0.0	2.0	8	—
	NPC-15 4 mg 群	前観察期	Visit 2	65	1	5.0	5.5	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	1	4.0	5.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	1	4.0	6.0	8.0	10	65	-3	0.0	0.0	1.0	7	0.9928
		オープンラベル期	Visit 5	63	1	5.0	6.0	8.0	10	63	-5	-1.0	0.0	1.0	6	—
		オープンラベル期	Visit 6	61	1	5.0	6.0	8.0	10	61	-5	-0.5	0.0	1.0	6	—
		後観察期	Visit 7	62	1	4.0	5.0	8.0	10	62	-5	-1.0	0.0	1.0	6	—
	NPC-15 群	スクリーニング期	Visit 3	193	1	4.0	5.5	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		オープンラベル期	Visit 5	193	1	5.0	6.0	8.0	10	193	-5	0.0	0.0	1.5	7	—
オープンラベル期		Visit 6	190	1	5.0	7.0	8.0	10	190	-5	0.0	1.0	2.0	9	—	
後観察期		Visit 7	188	1	4.0	6.0	8.0	10	188	-7	-1.0	0.0	1.5	8	—	

a) 各被験者各 visit の代表値は直前の 7 日間の中央値とした

b) 変化量= a) - (Visit 3 の直前の最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元：5.3.5.1-1 表 11.4-5

表 2.7.6-50 電子睡眠日誌による入眠潜時、夜間起床回数及び機嫌並びに様子の調査の推移 (FAS) (続き)

解析項目	群 (Planned)	時期	Visit	要約統計量												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel 検定)
				測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						P 値
				例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
起床後の眠気の強さ	プラセボ群	前観察期	Visit 2	66	1	3.5	5.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	66	1	3.0	5.0	7.5	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	66	1	4.0	6.3	8.0	10	66	-4	-0.5	0.0	1.0	6	—
		オープンラベル期	Visit 5	66	2	5.0	7.0	8.0	10	66	-6	0.0	0.0	2.0	9	—
		オープンラベル期	Visit 6	66	1	4.0	7.0	8.0	10	66	-7	0.0	0.8	2.0	9	—
		後観察期	Visit 7	65	1	3.0	5.0	8.0	10	65	-6	-1.0	0.0	1.0	8	—
	NPC-15 1 mg 群	前観察期	Visit 2	65	1	4.0	5.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	1	3.0	5.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	2	5.0	5.5	8.0	10	65	-8	0.0	1.0	2.0	8	0.2124
		オープンラベル期	Visit 5	64	2	5.0	6.0	8.0	10	64	-3	0.0	1.0	2.0	6	—
		オープンラベル期	Visit 6	63	2	5.0	7.0	8.5	10	63	-4	0.0	1.0	3.5	9	—
		後観察期	Visit 7	61	1	4.0	5.0	8.0	10	61	-3	0.0	0.0	1.0	8	—
	NPC-15 4 mg 群	前観察期	Visit 2	65	1	3.0	5.5	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		スクリーニング期	Visit 3	65	1	3.0	5.0	8.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	Visit 4	65	1	4.0	6.0	7.5	10	65	-5	-1.0	0.0	1.0	7	0.8839
		オープンラベル期	Visit 5	63	1	3.0	5.0	8.0	10	63	-6	-1.0	0.0	1.0	6	—
		オープンラベル期	Visit 6	61	1	4.0	7.0	8.0	10	61	-5	-0.5	0.0	1.5	7	—
		後観察期	Visit 7	62	1	4.0	6.0	7.5	10	62	-5	-1.0	0.0	2.0	5	—
	NPC-15 群	スクリーニング期	Visit 3	193	1	3.0	5.0	7.0	10	—	—	—	—	—	—	—
		オープンラベル期	Visit 5	193	1	4.0	6.0	8.0	10	193	-6	0.0	0.0	2.0	9	—
		オープンラベル期	Visit 6	190	1	5.0	7.0	8.0	10	190	-7	0.0	1.0	2.5	9	—
		後観察期	Visit 7	188	1	4.0	5.0	8.0	10	188	-6	-1.0	0.0	1.0	8	—

a) 各被験者各 visit の代表値は直前の 7 日間の中央値とした

b) 変化量= a) - (Visit 3 の直前の最終 7 日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-5

## 3) 育児ストレスインデックスショートフォーム (PSI-SF)

親項目、子項目及び合計の観察時期ごとの推移について、測定値の要約統計量及びスクリーニング期からの変化量の要約統計量並びに検定の結果をそれぞれ表 2.7.6-51、表 2.7.6-52 及び表 2.7.6-53 に示す。治験期間を通じて著明な変化を認めず、プラセボ群と 1 mg 群又は 4 mg 群との間で統計学的な差を認めなかった。

表 2.7.6-51 育児ストレスインデックスショートフォーム (PSI-SF) 【親項目】 (FAS)

群 (Planned)	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	Visit 3	66	24.9	7.6	12	24.5	50
	Visit 4	66	25.0	6.0	14	25.0	39
	Visit 6	66	24.7	6.3	12	24.0	40
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	65	26.9	7.2	10	28.0	40
	Visit 4	65	27.2	7.3	11	27.0	43
	Visit 6	64	25.8	6.7	10	26.5	41
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	65	27.4	6.3	13	28.0	47
	Visit 4	65	27.1	6.5	11	28.0	47
	Visit 6	62	27.4	6.9	10	28.5	48
NPC-15 群	Visit 3	193	26.3	7.1	10	26.0	50
	Visit 6	192	25.9	6.7	10	26.0	48

群 (Planned)	Visit	要約統計量						Wilcoxon 符号付 <sup>b)</sup> 順位和検定	Wilcoxon <sup>c)</sup> 順位和検定
		変化量 <sup>a)</sup>							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値	P 値
プラセボ群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	66	0.2	3.8	-11	0.0	10	0.5433	—
	Visit 6	66	-0.2	4.1	-13	0.0	8	0.8838	—
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	0.3	3.8	-7	0.0	18	0.8435	0.7425
	Visit 6	64	-1.1	4.5	-18	0.0	10	0.0887	—
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.2	2.6	-5	-1.0	6	0.3880	0.2474
	Visit 6	62	0.2	3.1	-6	0.0	8	0.7102	—
NPC-15 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 6	192	-0.3	4.0	-18	0.0	10	0.5039	—

a) 変化量 = (各 Visit の測定値) - (Visit 3 の測定値)

b) Visit 3 との比較

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-6

表 2.7.6-52 育児ストレスインデックスショートフォーム (PSI-SF)【子項目】(FAS)

群 (Planned)	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	Visit 3	66	26.0	5.8	10	26.0	42
	Visit 4	66	25.2	5.9	11	25.0	37
	Visit 6	66	24.9	5.6	9	25.0	42
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	65	25.8	5.5	11	26.0	37
	Visit 4	65	25.4	5.4	9	26.0	38
	Visit 6	64	25.7	5.1	15	26.0	37
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	65	25.7	6.2	9	26.0	37
	Visit 4	65	25.7	5.9	9	26.0	39
	Visit 6	62	25.1	6.5	9	27.0	36
NPC-15 群	Visit 3	193	25.8	5.8	9	26.0	42
	Visit 6	192	25.2	5.7	9	26.0	42

群 (Planned)	Visit	要約統計量						Wilcoxon 符号付 <sup>b)</sup> 順位和検定	Wilcoxon <sup>c)</sup> 順位和検定
		変化量 <sup>a)</sup>							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値	P 値
プラセボ群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	66	-0.8	3.3	-9	-1.0	9	0.0500	—
	Visit 6	66	-1.1	3.7	-12	-1.0	10	0.0200	—
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.4	3.6	-14	0.0	8	0.7639	0.2248
	Visit 6	64	-0.1	3.5	-12	0.0	10	0.9521	—
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	0.0	2.9	-7	0.0	8	0.9482	0.1649
	Visit 6	62	-0.4	3.5	-11	0.0	12	0.4174	—
NPC-15 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 6	192	-0.5	3.5	-12	0.0	12	0.0793	—

a) 変化量= (各 Visit の測定値) - (Visit 3 の測定値)

b) Visit 3 との比較

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-6

表 2.7.6-53 育児ストレスインデックスショートフォーム (PSI-SF) 【合計】 (FAS)

群 (Planned)	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	Visit 3	66	50.8	11.5	24	50.5	81
	Visit 4	66	50.2	9.8	25	50.0	71
	Visit 6	66	49.5	10.0	26	50.5	72
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	65	52.7	10.5	30	52.0	75
	Visit 4	65	52.6	10.5	30	54.0	77
	Visit 6	64	51.5	10.4	27	52.0	77
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	65	53.1	11.1	22	55.0	81
	Visit 4	65	52.8	11.1	20	55.0	82
	Visit 6	62	52.5	12.0	19	53.0	83
NPC-15 群	Visit 3	193	52.1	11.0	22	52.0	81
	Visit 6	192	51.2	10.8	19	52.0	83

群 (Planned)	Visit	要約統計量						Wilcoxon 符号付 <sup>b)</sup> 順位和と検定	Wilcoxon <sup>c)</sup> 順位和と検定
		変化量 <sup>a)</sup>							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値	P 値
プラセボ群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	66	-0.6	5.7	-14	-0.5	16	0.1957	—
	Visit 6	66	-1.3	5.7	-14	-1.0	18	0.0892	—
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.1	6.0	-16	0.0	26	0.6895	0.4872
	Visit 6	64	-1.2	6.2	-22	0.0	11	0.3090	—
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.3	4.1	-10	-1.0	12	0.3486	0.5714
	Visit 6	62	-0.1	5.2	-15	-1.0	13	0.8639	—
NPC-15 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 6	192	-0.9	5.7	-22	-1.0	18	0.0888	—

a) 変化量= (各 Visit の測定値) - (Visit 3 の測定値)

b) Visit 3 との比較

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-6

## 4) 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)

興奮性、無気力、常同行動、多動及び不適切な言語の観察時期ごとの推移について、測定値の要約統計量及びスクリーニング期からの変化量の要約統計量並びに検定の結果をそれぞれ表 2.7.6-54、表 2.7.6-55、表 2.7.6-56、表 2.7.6-57 及び表 2.7.6-58 に示す。プラセボ群と 1 mg 群又は 4 mg 群との間で統計学的な差を認めなかった。ただし、オープンラベル期に NPC-15 が投与された症例において、オープンラベル期の終了時である Visit 6 では、スクリーニング期の Visit 3 と比較して、いずれの項目も有意な改善を認めた ( $P < 0.0001 \sim P = 0.0014$ )。

表 2.7.6-54 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) 【興奮性】 (FAS)

群 (Planned)	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	Visit 3	66	9.9	9.2	0	7.5	40
	Visit 4	66	8.5	8.3	0	6.0	32
	Visit 6	66	7.9	8.8	0	4.5	38
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	65	9.6	8.4	0	7.0	34
	Visit 4	65	8.8	8.1	0	7.0	30
	Visit 6	64	8.8	9.3	0	5.5	32
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	65	10.0	7.9	0	8.0	31
	Visit 4	65	7.8	7.0	0	7.0	32
	Visit 6	62	7.6	7.3	0	6.0	31
NPC-15 群	Visit 3	193	9.8	8.5	0	7.0	40
	Visit 6	192	8.1	8.5	0	5.5	38

群 (Planned)	Visit	要約統計量						Wilcoxon 符号付 <sup>b)</sup> 順位和検定	Wilcoxon <sup>c)</sup> 順位和検定
		変化量 <sup>a)</sup>							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値	P 値
プラセボ群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	66	-1.4	4.2	-13	0.0	8	0.0157	—
	Visit 6	66	-2.0	5.4	-19	-1.0	10	0.0050	—
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.8	4.3	-14	0.0	15	0.0940	0.5382
	Visit 6	64	-1.0	6.6	-20	-1.0	21	0.1288	—
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-2.2	5.1	-16	-1.0	9	0.0004	0.2387
	Visit 6	62	-2.0	5.5	-18	-1.5	12	0.0035	—
NPC-15 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 6	192	-1.7	5.8	-20	-1.0	21	<0.0001	—

a) 変化量= (各 Visit の測定値) - (Visit 3 の測定値)

b) Visit 3 との比較

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-7



表 2.7.6-55 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) 【無気力】 (FAS)

群 (Planned)	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	Visit 3	66	9.2	9.3	0	7.0	42
	Visit 4	66	7.9	8.5	0	4.0	32
	Visit 6	66	7.2	8.4	0	5.0	41
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	65	10.4	9.3	0	7.0	32
	Visit 4	65	9.1	8.3	0	8.0	37
	Visit 6	64	8.2	8.8	0	4.0	37
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	65	11.9	9.7	0	11.0	39
	Visit 4	65	9.1	9.1	0	6.0	36
	Visit 6	62	9.5	8.6	0	7.0	34
NPC-15 群	Visit 3	193	10.6	9.5	0	8.0	42
	Visit 6	192	8.3	8.6	0	5.0	41

群 (Planned)	Visit	要約統計量						Wilcoxon 符号付 <sup>b)</sup> 順位和検定	Wilcoxon <sup>c)</sup> 順位和検定
		変化量 <sup>a)</sup>							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値	P 値
プラセボ群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	66	-1.2	4.8	-17	0.0	11	0.0373	—
	Visit 6	66	-2.0	5.4	-23	-1.0	15	0.0012	—
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-1.4	5.9	-20	0.0	17	0.0297	0.7685
	Visit 6	64	-2.4	8.5	-28	0.0	18	0.0903	—
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-2.8	4.4	-14	-1.0	4	<0.0001	0.0653
	Visit 6	62	-2.4	5.8	-17	-1.5	11	0.0012	—
NPC-15 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 6	192	-2.3	6.7	-28	-1.0	18	<0.0001	—

a) 変化量= (各 Visit の測定値) - (Visit 3 の測定値)

b) Visit 3 との比較

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-7

表 2.7.6-56 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) 【常同行動】 (FAS)

群 (Planned)	Visit	要約統計量					
		測定値					
プラセボ群	Visit 3	66	2.9	4.5	0	1.0	17
	Visit 4	66	2.5	3.6	0	0.5	15
	Visit 6	66	2.1	3.8	0	0.0	19
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	65	2.7	3.9	0	1.0	19
	Visit 4	65	2.4	3.9	0	0.0	19
	Visit 6	64	2.5	4.0	0	0.0	17
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	65	2.5	3.0	0	1.0	12
	Visit 4	65	2.1	3.0	0	0.0	13
	Visit 6	62	2.0	2.9	0	0.0	12
NPC-15 群	Visit 3	193	2.7	3.8	0	1.0	19
	Visit 6	192	2.2	3.6	0	0.0	19

群 (Planned)	Visit	要約統計量						Wilcoxon 符号付 <sup>b)</sup> 順位和検定	Wilcoxon <sup>c)</sup> 順位和検定
		変化量 <sup>a)</sup>							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値	P 値
プラセボ群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	66	-0.4	2.7	-12	0.0	8	0.4359	—
	Visit 6	66	-0.8	3.0	-12	0.0	6	0.0464	—
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.3	2.4	-7	0.0	10	0.1465	0.3542
	Visit 6	64	-0.2	2.9	-6	0.0	13	0.1433	—
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.4	2.1	-7	0.0	5	0.1709	0.5017
	Visit 6	62	-0.5	1.7	-5	0.0	4	0.0292	—
NPC-15 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 6	192	-0.5	2.6	-12	0.0	13	0.0014	—

a) 変化量= (各 Visit の測定値) - (Visit 3 の測定値)

b) Visit 3 との比較

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-7

表 2.7.6-57 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) 【多動】 (FAS)

群 (Planned)	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	Visit 3	66	13.1	10.6	0	10.5	37
	Visit 4	66	11.5	10.1	0	10.0	38
	Visit 6	66	11.3	10.7	0	8.5	47
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	65	13.4	11.5	0	10.0	39
	Visit 4	65	11.7	10.1	0	8.0	42
	Visit 6	64	10.7	10.7	0	7.0	39
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	65	12.0	10.4	0	10.0	39
	Visit 4	65	10.0	9.8	0	7.0	37
	Visit 6	62	9.7	9.5	0	6.5	32
NPC-15 群	Visit 3	193	12.8	10.9	0	10.0	39
	Visit 6	192	10.6	10.3	0	7.0	47

群 (Planned)	Visit	要約統計量						Wilcoxon 符号付 <sup>b)</sup> 順位和検定	Wilcoxon <sup>c)</sup> 順位和検定
		変化量 <sup>a)</sup>							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値	P 値
プラセボ群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	66	-1.6	4.8	-16	-1.0	13	0.0017	—
	Visit 6	66	-1.8	6.0	-16	-2.0	16	0.0057	—
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-1.6	5.7	-19	-1.0	9	0.0863	0.3702
	Visit 6	64	-2.6	8.3	-29	-1.0	23	0.0039	—
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-2.1	5.4	-20	-1.0	12	0.0020	0.8949
	Visit 6	62	-2.1	5.4	-19	-1.0	11	0.0024	—
NPC-15 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 6	192	-2.2	6.7	-29	-2.0	23	<0.0001	—

a) 変化量= (各 Visit の測定値) - (Visit 3 の測定値)

b) Visit 3 との比較

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-7

表 2.7.6-58 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) 【不適切な言語】 (FAS)

群 (Planned)	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
プラセボ群	Visit 3	66	3.1	2.9	0	2.0	11
	Visit 4	66	2.7	3.0	0	2.0	11
	Visit 6	66	2.5	2.9	0	1.0	11
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	65	2.6	3.0	0	1.0	12
	Visit 4	65	2.5	3.1	0	1.0	12
	Visit 6	64	2.3	2.7	0	1.0	12
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	65	2.3	2.7	0	1.0	11
	Visit 4	65	2.0	2.5	0	1.0	10
	Visit 6	62	1.8	2.4	0	1.0	9
NPC-15 群	Visit 3	193	2.7	2.9	0	2.0	12
	Visit 6	192	2.2	2.7	0	1.0	12

群 (Planned)	Visit	要約統計量						Wilcoxon 符号付 <sup>b)</sup> 順位和と検定	Wilcoxon <sup>c)</sup> 順位和と検定
		変化量 <sup>a)</sup>							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P 値	P 値
プラセボ群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	66	-0.4	1.6	-4	0.0	4	0.0344	—
	Visit 6	66	-0.6	1.6	-5	0.0	3	0.0016	—
NPC-15 1 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.1	1.6	-6	0.0	6	0.6811	0.0714
	Visit 6	64	-0.3	2.1	-9	0.0	7	0.2161	—
NPC-15 4 mg 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 4	65	-0.3	1.2	-4	0.0	3	0.0516	0.3189
	Visit 6	62	-0.5	1.7	-5	0.0	5	0.0135	—
NPC-15 群	Visit 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 6	192	-0.5	1.8	-9	0.0	7	<0.0001	—

a) 変化量= (各 Visit の測定値) - (Visit 3 の測定値)

b) Visit 3 との比較

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-7

### (3) その他の検討

#### 1) 主要評価項目の部分集団による検討

無作為化期終了時又は中止時までの7日間の電子睡眠日誌による入眠潜時の中央値のスクリーニング期の無作為化直前7日間の中央値からの変化量について、性別、年齢、体重、ベースラインの入眠潜時、ラメルテオンの治療歴、自閉スペクトラム症以外の神経発達症の合併の有無、知的能力障害群及び注意欠如・多動症の部分集団による検討の結果をそれぞれ表 2.7.6-59、表 2.7.6-60、表 2.7.6-61、表 2.7.6-62、表 2.7.6-63、表 2.7.6-64、表 2.7.6-65 及び表 2.7.6-66 に示す。また、開鍵後、被験者背景で偏りを認めた体重及び身長について、全体での中央値に近いそれぞれ 40 kg 及び 145 cm を境界とした部分集団による検討を追加し、それらの結果をそれぞれ表 2.7.6-67 及び表 2.7.6-68 に示す。1 mg 群では、性別の「女性 (26 例)」、ラメルテオンの治療歴の「あり (18 例)」及び追加検討である身長の「145<= (29 例)」の部分集団を除き、いずれの部分集団でもプラセボに対して統計学的に有意な改善 (短縮) を認めた。4 mg 群では、体重の「<30 (9 例)」の部分集団を除き、1 mg 群では有意差を認めなかった部分集団を含めて、プラセボに対して統計学的に有意な改善を認めた。また、40 kg を境界とした体重による追加検討では、「<40」及び「40<=」の両方の部分集団でプラセボに対して統計学的に有意な改善を認めた。

なお、神経発達症の診断分類のコミュニケーション症群、限局性学習症、運動症群及びその他の神経発達症を合併していた症例数は、すべての投与群の合計でそれぞれ7例、17例、17例及び0例であり、統計学的な検討は困難であった。

表 2.7.6-59 主要評価項目の部分集団による検討【性別】(FAS)

性別	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup>
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						(Steel検定)
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
男性	プラセボ群	スクリーニング期	37	28	36.0	47.0	61.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	37	9	32.0	45.0	60.0	205	37	-51	-20.5	-3.0	8.0	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	39	24	37.0	60.0	77.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	39	9	16.0	24.0	41.0	119	39	-126	-48.0	-35.0	-9.0	11	<0.0001
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	45	25	40.0	54.0	75.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	45	0	20.0	30.0	40.0	249	45	-120	-44.0	-28.0	-11.0	11	<0.0001
女性	プラセボ群	スクリーニング期	29	19	47.0	58.0	70.0	144	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	29	20	31.0	45.0	75.0	97	29	-97	-25.0	-8.0	5.0	30	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	26	23	37.0	48.0	57.0	125	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	26	8	20.0	25.0	40.0	78	26	-75	-34.0	-19.5	0.5	26	0.1648
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	20	26	48.0	57.0	95.0	180	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	20	10	20.5	38.5	50.0	93	20	-115	-59.8	-28.5	-7.5	33	0.0320

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-9

表 2.7.6-60 主要評価項目の部分集団による検討【年齢】(FAS)

年齢 [歳]	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel検定)
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
6<= <=11	プラセボ群	スクリーニング期	38	28	40.0	57.8	70.0	144	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	38	20	32.0	46.0	65.0	110	38	-97	-21.5	-5.0	6.0	25	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	41	23	35.0	51.0	67.5	142	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	41	8	16.0	20.0	32.0	70	41	-126	-44.0	-28.0	-10.0	10	0.0006
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	24	26	41.5	65.0	96.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	24	0	20.0	24.8	45.5	249	24	-114	-58.8	-34.8	-15.0	11	0.0002
12<= <=15	プラセボ群	スクリーニング期	28	19	36.8	49.5	64.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	28	9	28.0	44.5	65.5	205	28	-51	-25.0	-4.0	9.3	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	24	33	40.0	51.5	77.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	24	13	22.8	35.0	51.0	119	24	-82	-46.5	-17.3	-3.0	26	0.0432
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	41	25	42.5	51.0	68.0	180	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	41	0	25.0	33.0	45.0	93	41	-120	-40.0	-22.0	-8.0	33	0.0038

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-10

表 2.7.6-61 主要評価項目の部分集団による検討【体重】(FAS)

体重 [kg]	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup>
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						(Steel検定)
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
<30	プラセボ群	スクリーニング期	21	28	35.0	45.0	58.0	80	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	21	20	30.0	37.0	55.0	105	21	-40	-12.0	0.0	10.0	25	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	20	23	35.0	56.5	79.5	142	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	20	9	16.5	20.0	24.5	55	20	-126	-52.5	-33.0	-12.5	10	0.0004
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	9	26	35.0	40.0	65.0	108	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	9	0	20.0	25.0	50.0	60	9	-58	-34.0	-15.0	-15.0	11	0.0629
30<=	プラセボ群	スクリーニング期	45	19	43.0	56.0	70.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	45	9	32.0	49.0	70.0	205	45	-97	-25.0	-5.5	6.0	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	45	24	40.0	50.0	68.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	45	8	19.0	30.0	45.0	119	45	-82	-44.0	-20.0	-5.0	26	0.0173
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	56	25	44.5	57.8	82.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	56	0	21.5	31.5	45.0	249	56	-120	-47.5	-28.5	-10.0	33	0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-11



表 2.7.6-62 主要評価項目の部分集団による検討【ベースラインの入眠潜時】(FAS)

ベースライン の入眠潜時 [分]	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel検定)
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						P値
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
<50	プラセボ群	スクリーニング期	29	19	33.0	37.0	44.0	60	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	29	9	28.0	35.0	44.0	70	29	-34	-8.0	0.0	8.0	24	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	29	23	33.0	36.0	40.0	53	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	29	8	16.0	22.0	32.5	55	29	-45	-18.0	-13.0	0.0	15	0.0178
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	27	25	30.0	40.0	45.0	51	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	27	0	20.0	25.0	36.5	52	27	-44	-19.0	-10.5	-3.0	12	0.0078
50<=	プラセボ群	スクリーニング期	37	50	57.5	65.0	77.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	37	20	41.0	60.0	80.0	205	37	-97	-30.0	-13.0	6.0	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	36	50	56.5	69.0	89.5	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	36	9	20.0	25.0	47.5	119	36	-126	-55.0	-41.0	-30.0	26	<0.0001
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	38	50	60.0	75.0	108.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	38	0	26.0	35.3	46.0	249	38	-120	-60.0	-42.5	-28.0	33	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-12

表 2.7.6-63 主要評価項目の部分集団による検討【ラメルテオンの治療歴】(FAS)

ラメルテオンの治療歴	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel検定)
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	プラセボ群	スクリーニング期	48	19	42.0	56.8	70.3	144	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	48	20	32.0	45.0	62.3	205	48	-97	-24.0	-5.3	5.0	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	47	30	39.5	51.0	77.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	47	9	16.0	23.0	40.0	119	47	-126	-50.0	-27.5	-14.0	15	0.0002
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	48	25	41.5	54.0	79.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	48	0	20.5	33.0	46.0	249	48	-117	-45.0	-28.5	-10.0	12	0.0003
あり	プラセボ群	スクリーニング期	18	28	35.0	46.5	60.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	18	9	25.0	42.5	75.0	100	18	-51	-16.0	2.5	10.0	30	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	18	23	33.0	51.0	60.0	89	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	18	8	20.0	29.5	41.0	78	18	-60	-37.0	-11.5	-1.0	26	0.0651
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	17	30	42.5	60.0	75.0	150	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	17	0	20.0	29.0	44.0	93	17	-120	-47.0	-26.0	-12.5	33	0.0057

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-13

表 2.7.6-64 主要評価項目の部分集団による検討【神経発達症の合併の有無】(FAS)

神経発達症の 合併の有無	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel検定)
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	プラセボ群	スクリーニング期	22	19	47.0	60.0	76.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	22	20	32.0	48.5	80.0	110	22	-97	-30.5	-5.3	5.0	24	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	16	33	36.5	52.0	71.0	98	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	16	8	15.5	23.0	29.5	78	16	-73	-53.0	-25.0	-15.0	26	0.1097
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	24	26	50.0	68.0	116.5	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	24	0	25.5	38.3	52.0	249	24	-120	-62.0	-39.5	-12.8	33	0.0212
あり	プラセボ群	スクリーニング期	44	28	35.0	50.0	63.0	140	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	44	9	30.0	42.0	64.3	205	44	-45	-17.5	-5.0	9.3	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	49	23	39.5	50.0	70.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	49	9	18.0	25.0	44.0	119	49	-126	-42.0	-21.0	-5.0	15	<0.0001
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	41	25	40.0	50.0	66.0	123	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	41	0	20.0	26.0	40.0	70	41	-97	-35.0	-22.0	-10.0	8	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-14

表 2.7.6-65 主要評価項目の部分集団による検討【知的能力障害群の合併の有無】(FAS)

知的能力障害 群の合併の 有無	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel検定)
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	プラセボ群	スクリーニング期	60	19	39.5	51.0	68.5	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	60	9	30.5	42.5	60.5	110	60	-97	-25.0	-6.3	5.0	25	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	54	23	36.0	51.0	70.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	54	8	17.0	24.5	41.0	119	54	-126	-45.0	-21.5	-10.0	26	0.0002
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	57	26	45.0	58.0	80.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	57	0	21.0	33.0	46.0	249	57	-120	-47.0	-30.0	-10.5	33	<0.0001
あり	プラセボ群	スクリーニング期	6	33	35.0	57.0	60.0	140	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	6	30	50.0	70.0	84.0	205	6	-5	10.0	13.5	30.0	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	11	24	39.5	55.0	73.0	96	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	11	16	20.0	25.0	40.0	66	11	-76	-44.0	-23.5	4.0	11	0.0123
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	8	25	29.5	37.5	53.8	85	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	8	19	20.0	25.0	28.0	36	8	-59	-30.0	-13.8	-3.5	3	0.0083

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-15

表 2.7.6-66 主要評価項目の部分集団による検討【注意欠如・多動症の合併の有無】(FAS)

注意欠如・ 多動症の合併 の有無	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup> (Steel検定)
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						P値
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	
なし	プラセボ群	スクリーニング期	29	19	45.0	56.0	75.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	29	20	32.0	50.0	80.0	205	29	-97	-25.0	-3.0	8.5	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	27	24	37.0	52.0	67.0	98	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	27	8	17.0	25.0	40.0	78	27	-76	-44.5	-22.0	-5.0	26	0.0319
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	32	25	41.8	63.0	97.5	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	32	0	25.5	36.3	49.0	249	32	-120	-59.5	-33.5	-9.0	33	0.0030
あり	プラセボ群	スクリーニング期	37	29	37.0	50.0	65.0	105	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	37	9	30.0	40.0	60.0	105	37	-45	-20.5	-7.0	6.0	25	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	38	23	39.5	50.0	73.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	38	9	18.0	24.5	44.0	119	38	-126	-45.0	-22.3	-9.0	10	0.0004
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	33	26	43.0	50.5	66.0	123	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	33	0	20.0	25.0	40.0	70	33	-97	-35.0	-28.0	-11.0	8	0.0003

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 11.4-16

表 2.7.6-67 主要評価項目の部分集団による検討【40 kg 境界の体重（追加検討）】（FAS）

体重 [kg]	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup>
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						(Steel検定)
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
<40	プラセボ群	スクリーニング期	39	28	40.0	56.0	70.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	39	9	30.0	41.0	65.0	110	39	-97	-25.0	-8.0	6.0	25	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	36	23	36.0	57.5	76.0	142	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	36	9	16.0	22.5	31.5	70	36	-126	-47.5	-34.5	-13.5	10	0.0005
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	23	26	40.0	65.0	85.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	23	0	20.0	25.0	45.0	249	23	-114	-59.0	-34.5	-15.0	11	0.0014
40<=	プラセボ群	スクリーニング期	27	19	36.0	50.0	64.0	140	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	27	20	32.0	46.0	70.0	205	27	-32	-19.0	-3.0	10.0	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	29	24	39.5	46.0	62.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	29	8	20.0	30.0	50.0	119	29	-82	-38.0	-17.0	0.0	26	0.0258
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	42	25	42.5	51.5	68.0	180	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	42	0	25.0	33.0	46.0	93	42	-120	-44.0	-23.0	-8.0	33	0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 14.2-2

表 2.7.6-68 主要評価項目の部分集団による検討【身長（追加検討）】（FAS）

身長 [cm]	群	時期	要約統計量(分)												Dunnet <sup>c)</sup>
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						(Steel検定)
			例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
<145	プラセボ群	スクリーニング期	32	28	38.0	50.0	67.5	138	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	32	9	31.0	40.5	61.8	105	32	-45	-21.8	-5.0	7.0	25	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	36	23	35.0	51.8	68.8	142	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	36	8	15.5	20.0	30.0	70	36	-126	-44.8	-32.5	-11.0	10	0.0003
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	21	26	40.0	65.0	80.0	313	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	21	0	20.0	23.0	45.0	249	21	-114	-45.0	-34.5	-15.0	11	0.0008
145<=	プラセボ群	スクリーニング期	34	19	40.0	55.0	67.0	151	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	34	20	31.0	46.5	70.0	205	34	-97	-25.0	-5.0	8.0	65	—
	NPC-15 1 mg 群	スクリーニング期	29	30	40.0	51.0	75.0	201	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	29	13	23.0	32.0	50.0	119	29	-82	-40.0	-17.5	-1.0	26	0.0608
	NPC-15 4 mg 群	スクリーニング期	44	25	42.8	53.0	74.0	180	—	—	—	—	—	—	—
		無作為化期	44	0	25.0	33.0	45.5	93	44	-120	-45.5	-23.5	-9.0	33	0.0012

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、無作為化期最終7日間の中央値の要約

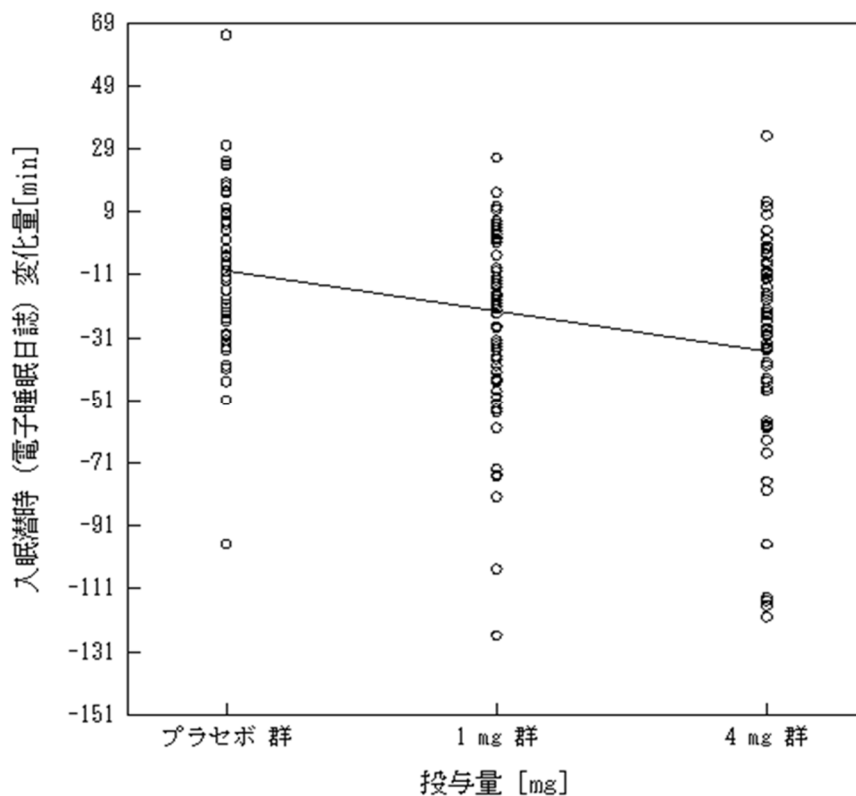
b) 変化量=(無作為化期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

c) プラセボ群との比較

引用元 : 5.3.5.1-1 表 14.2-2

## 2) 睡眠パラメータと投与量との相関

電子睡眠日誌による入眠潜時及び睡眠活動量計による入眠潜時、総睡眠時間並びに睡眠効率の無作為化期終了時又は中止時までの7日間の中央値のスクリーニング期の無作為化直前7日間の中央値からの変化量について、投与群との関係をそれぞれ図 2.7.6-14、図 2.7.6-15、図 2.7.6-16 及び図 2.7.6-17 に示す。電子睡眠日誌による入眠潜時及び睡眠活動量計による入眠潜時の Spearman の相関係数はそれぞれ-0.352 及び-0.388、回帰係数はそれぞれ-5.231 及び-6.463 であり、投与量に応じて入眠潜時が短縮する関係を認めた。また、睡眠活動量計による睡眠効率でも、弱いながらも投与量の増加に伴って効率が高くなる（睡眠と判定される時間の割合増える）傾向を認めた（Spearman の相関係数：0.176、回帰係数：0.502）。一方、睡眠活動量計による総睡眠時間では、投与量と間に相関を認めなかった。



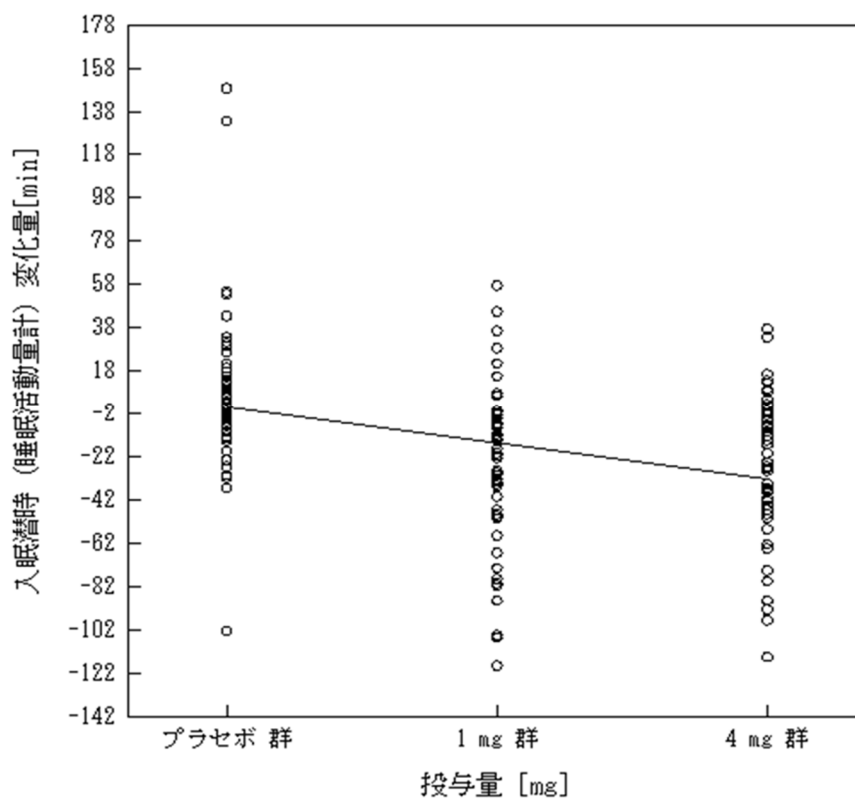
Spearman の相関係数： -0.352

回帰係数： -5.231

図 2.7.6-14 電子睡眠日誌による入眠潜時と投与群との関係 (FAS)

引用元：5.3.5.1-1 図 11.4-4



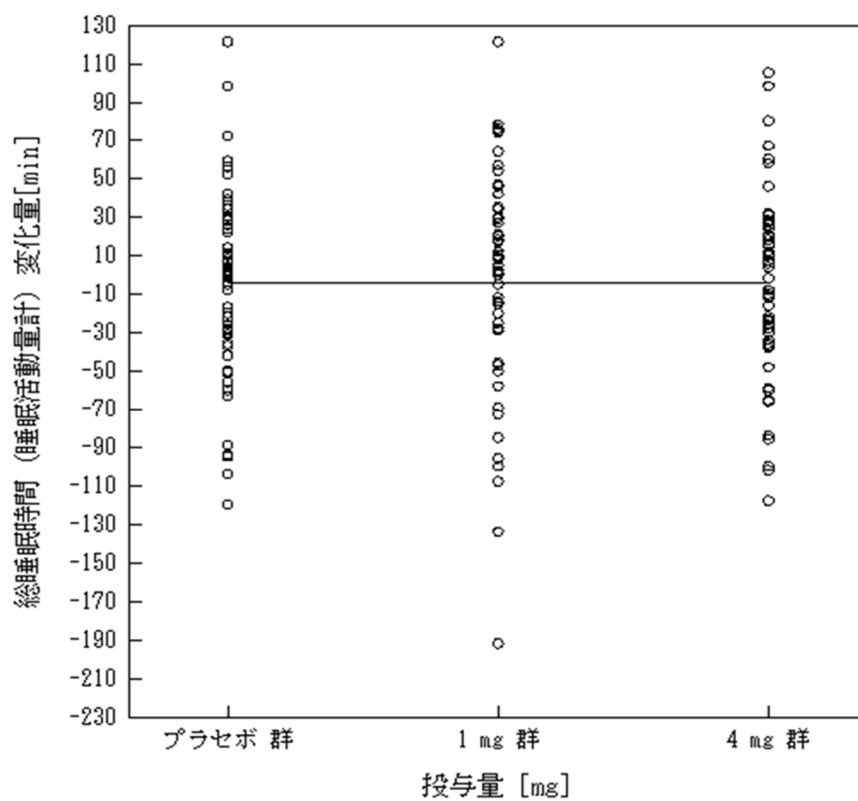


Spearman の相関係数 : -0.388

回帰係数 : -6.463

図 2.7.6-15 睡眠活動量計による入眠潜時と投与群との関係 (FAS)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 11.4-4

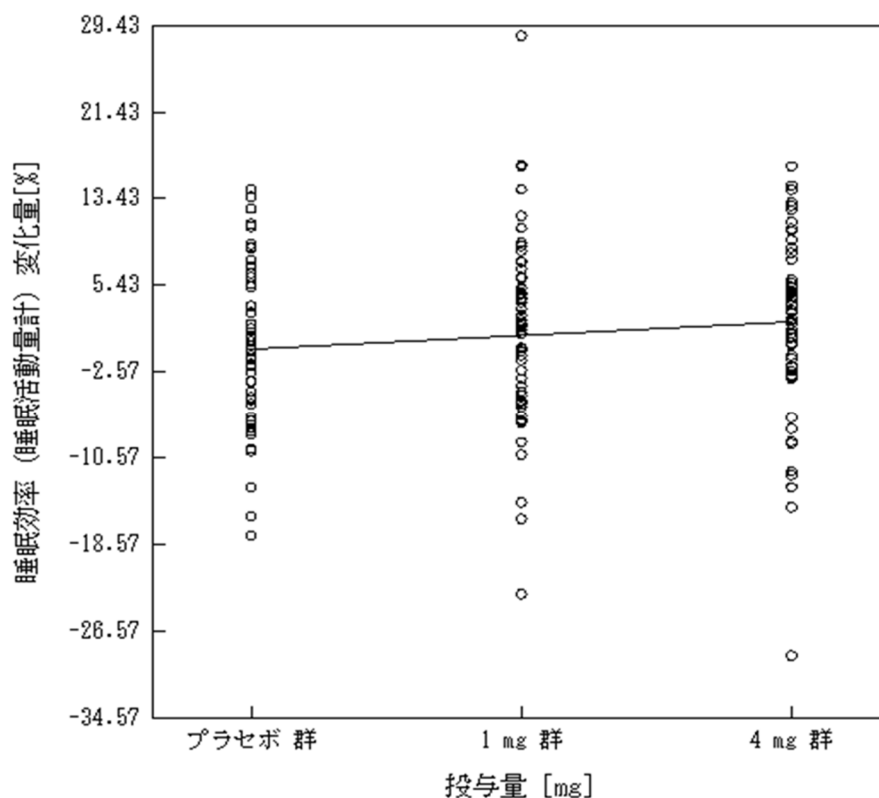


Spearman の相関係数 : 0.005

回帰係数 : -0.640

図 2.7.6-16 睡眠活動量計による総睡眠時間と投与群との関係 (FAS)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 11.4-4



Spearman の相関係数 : 0.176

回帰係数 : 0.502

図 2.7.6-17 睡眠活動量計による睡眠効率と投与群との関係 (FAS)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 11.4-4

### 3) 主要評価項目の体重との関係

無作為化期終了時又は中止時までの7日間の電子睡眠日誌による入眠潜時の中央値のスクリーニング期の無作為化直前7日間の中央値からの変化量について、体重との関係を投与群ごとにプロットした結果を図 2.7.6-18 に示す。また、オープンラベル期終了時又は中止時までの7日間の中央値のスクリーニング期の無作為化直前7日間の中央値からの変化量についても同様に図 2.7.6-19 に示す。主要評価項目（無作為化期）については、プラセボ群は体重によらず0分を中心にプロットが広がっており、1 mg 群及び4 mg 群については改善（マイナス）方向にプロットが広がっているが、変化量に体重との関係は認められなかった。適宜増減のオープンラベル期についても、投与量によらず改善方向にプロットが広がっており、変化量と体重との間に一定の傾向を認めなかった。

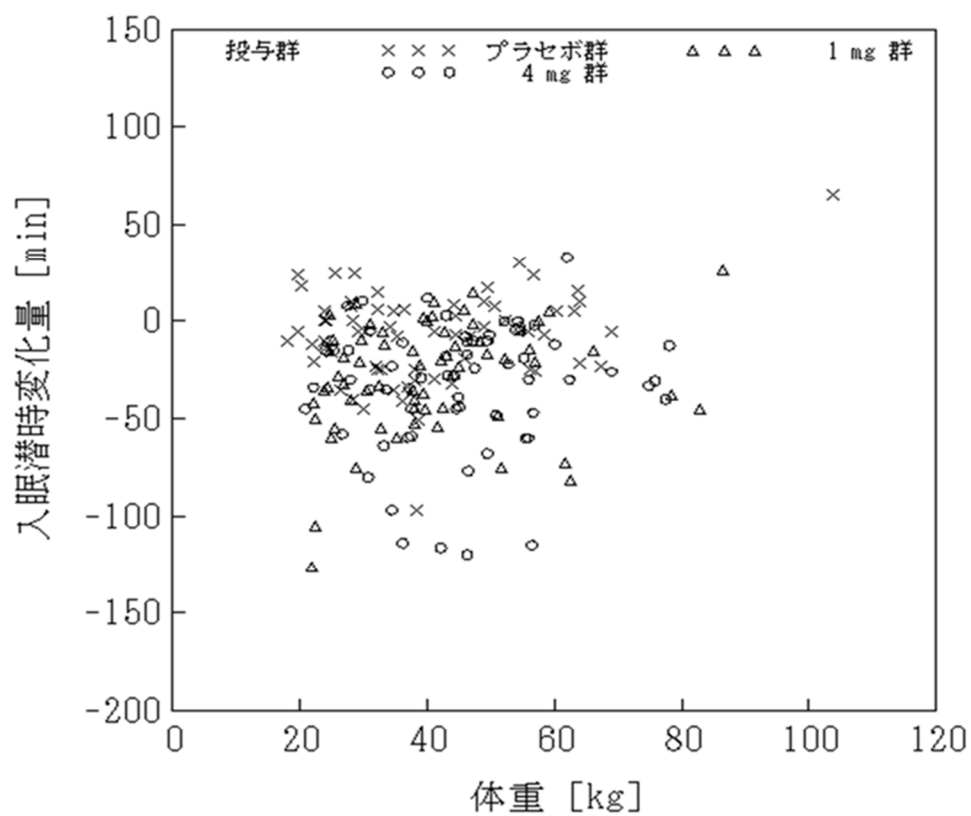


図 2.7.6-18 主要評価項目の体重との関係 (FAS)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 11.4-5

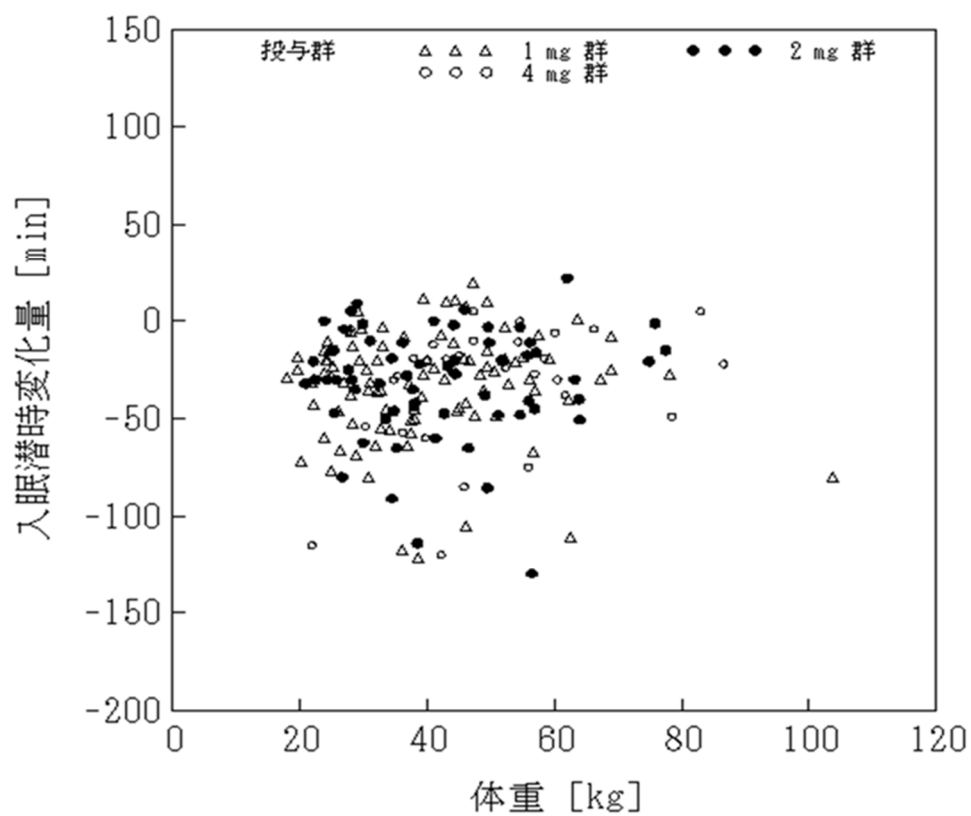


図 2.7.6-19 オープンラベル期の入眠潜時変化量と体重との関係 (FAS)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 11.4-5

### 2.7.6.5.3.2 安全性の結果

安全性に関する結果を以下に示す。有害事象名は MedDRA (Ver. 19.0) で読替え、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を使用して集計及び表示した。

安全性の解析対象は、「安全性の解析対象集団 (SP)」とし、無作為化された 196 例のすべてが含まれた。なお、治験薬投与中の無作為化期及びオープンラベル期に発現したものと、治験薬投与終了後の離脱症状の確認が主となる後観察期に発現したもの (治験薬投与終了・中止後 2 週間に発現したものを含む、以下同様) とに分けて検討した。

#### (1) 有害事象の簡潔な要約

後観察期を含むすべての期間を通じて、転帰が死亡の有害事象は発現しなかった。

無作為化期及びオープンラベル期の有害事象の概要を表 2.7.6-69 に示す。

無作為化期では、有害事象はプラセボ群 12 例 (18.2%)、1 mg 群 9 例 (13.8%) 及び 4 mg 群 19 例 (29.2%) で発現し、副作用はプラセボ群 3 例 (4.5%)、1 mg 群 0 例 (0.0%) 及び 4 mg 群 5 例 (7.7%) で発現した。重篤な有害事象及び高度な有害事象の発現はなく、治験薬投与一時中断に至った有害事象は 1 mg 群 1 例 (1.5%)、治験薬投与中止に至った有害事象は 4 mg 群 1 例 (1.5%) に発現した。

オープンラベル期では、有害事象は 70 例 (36.3%) 及び副作用は 10 例 (5.2%) で発現し、重篤な有害事象、高度な有害事象及び治験薬投与一時中断に至った有害事象は発現しなかった。

後観察期では、副作用と判断されたものはなく、有害事象は 27 例 (14.3%) で発現した。このうち、重篤な有害事象は 2 例 (1.1%) であり、これらを含め高度な有害事象はなかった。

表 2.7.6-69 有害事象の発現状況 (要約) (SP)

	無作為化期						オープンラベル期	
	プラセボ群		NPC-15 1 mg 群		NPC-15 4 mg 群		NPC-15 群	
対象例数	66		65		65		193	
有害事象	12	( 18.2)	9	( 13.8)	19	( 29.2)	70	( 36.3)
副作用	3	( 4.5)	0	( 0.0)	5	( 7.7)	10	( 5.2)
重篤な有害事象	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
重篤な副作用	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
高度な有害事象	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
治験薬投与一時中断に至った有害事象	0	( 0.0)	1	( 1.5)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.5)	0	( 0.0)
転帰が死亡の有害事象	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)

引用元 : 5.3.5.1-1 表 12.2-1

#### (2) 症状別の有害事象

##### 1) 有害事象

無作為化期及びオープンラベル期の症状ごとの有害事象発現状況を表 2.7.6-70 に示す。

無作為化期では、SOC 別でもっとも発現頻度が高かったのは感染症および寄生虫症であり、プラセボ群 5 例 (7.6%)、1 mg 群 3 例 (4.6%) 及び 4 mg 群 7 例 (10.8%) であった。次いで

高かったのは神経系障害であり、プラセボ群 2 例 (3.0%)、1 mg 群 2 例 (3.1%) 及び 4 mg 群 4 例 (6.2%) であった。PT 別で発現頻度が 5%を超えたのは鼻咽頭炎であり、プラセボ群 4 例 (6.1%)、1 mg 群 2 例 (3.1%) 及び 4 mg 群 2 例 (3.1%) であった。

オープンラベル期では、SOC 別でもっとも発現頻度が高かったのは感染症および寄生虫症で 39 例 (20.2%)、次いで高かったのは神経系障害で 13 例 (6.7%) であった。PT 別で発現頻度が 5%を超えたのは鼻咽頭炎で 25 例 (13.0%) であった。

表 2.7.6-70 症状ごとの有害事象発現状況【無作為化期・オープンラベル期】(SP)

	無作為化期								オープンラベル期	
	プラセボ群			NPC-15 1 mg 群			NPC-15 4 mg 群		NPC-15 群	
	(66例)			(65例)			(65例)		(193例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	12	12 ( 18.2)	10	9 ( 13.8)	24	19 ( 29.2)	87	70 ( 36.3)		
感染症および寄生虫症	5	5 ( 7.6)	3	3 ( 4.6)	8	7 ( 10.8)	44	39 ( 20.2)		
気管支炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 1.0)		
慢性副鼻腔炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
せつ	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
胃腸炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	2	2 ( 1.0)		
インフルエンザ	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	1	1 ( 1.5)	4	4 ( 2.1)		
鼻咽頭炎	4	4 ( 6.1)	2	2 ( 3.1)	2	2 ( 3.1)	25	25 ( 13.0)		
中耳炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
急性中耳炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
爪囲炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
咽頭炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	1	1 ( 0.5)		
副鼻腔炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	2	2 ( 1.0)		
上気道感染	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.1)	0	0 ( 0.0)		
ウイルス性腸炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
口腔ヘルペス	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 1.0)		
血液およびリンパ系障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		
リンパ節炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		
代謝および栄養障害	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
食欲減退	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
精神障害	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	4	4 ( 2.1)		
激越	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
易刺激性	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	1	1 ( 0.5)		
自閉症スペクトラム障害	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
身体症状症	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
神経系障害	2	2 ( 3.0)	2	2 ( 3.1)	4	4 ( 6.2)	14	13 ( 6.7)		
浮動性めまい	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
頭痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	2	2 ( 3.1)	6	6 ( 3.1)		
鎮静	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
傾眠	2	2 ( 3.0)	1	1 ( 1.5)	2	2 ( 3.1)	6	6 ( 3.1)		
眼障害	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		
眼瞼炎	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		
耳および迷路障害	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 1.0)		
耳垢栓塞	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
外耳の炎症	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
心臓障害	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		
頻脈	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.1)	3	3 ( 1.6)		
喘息	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
鼻出血	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)		
アレルギー性鼻炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	1	1 ( 0.5)		
鼻漏	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
胃腸障害	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 4.6)	7	6 ( 3.1)		
腹痛	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
下痢	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 1.6)		
悪心	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.1)	1	1 ( 0.5)		
口内炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)		
嘔吐	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 1.0)		
皮膚および皮下組織障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 1.6)		
ざ瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		
アレルギー性皮膚炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
湿疹	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
扁平苔癬	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)		
筋骨格系および結合組織障害	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		
背部痛	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)		

MedDRA version: 19.0

引用元 : 5.3.5.1-1 表 12.2-2



表 2.7.6-70 症状ごとの有害事象発現状況【無作為化期・オープンラベル期】(SP) (続き)

	無作為化期						オープンラベル期	
	プラセボ群		NPC-15 1 mg 群		NPC-15 4 mg 群		NPC-15 群	
	(66例)		(65例)		(65例)		(193例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
腎および尿路障害	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
血尿	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
生殖系および乳房障害	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
亀頭包皮炎	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
月経困難症	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 1.6)
倦怠感	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
発熱	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 1.0)
臨床検査	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.1)	1	1 ( 0.5)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	1	1 ( 0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.1)	2	2 ( 3.1)	4	4 ( 2.1)
靱帯捻挫	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)
橈骨骨折	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
眼の擦過傷	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
擦過傷	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
挫傷	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
皮膚擦過傷	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)
熱中症	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
閉鎖性眼球損傷	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)

MedDRA version: 19.0

引用元 : 5.3.5.1-1 表 12.2-2

## 2) 副作用

無作為化期及びオープンラベル期の症状ごとの副作用発現状況を表 2.7.6-71 に示す。

無作為化期では、SOC 別又は PT 別で発現頻度が 5%を超えたものはなく、SOC 別では神経系障害がもっとも高く、プラセボ群 2 例 (3.0%)、1 mg 群 0 例 (0.0%) 及び 4 mg 群 3 例 (4.6%)、次いで臨床検査が高く、プラセボ群 0 例 (0.0%)、1 mg 群 0 例 (0.0%) 及び 4 mg 群 2 例 (3.1%) であった。PT 別でいずれかの投与群で複数例に発現したのは傾眠のみであり、プラセボ群 2 例 (3.0%)、1 mg 群 0 例 (0.0%) 及び 4 mg 群 2 例 (3.1%) であった。

オープンラベル期でも SOC 別又は PT 別で発現頻度が 5%を超えたものはなく、SOC 別では神経系障害がもっとも高く、8 例 (4.1%) であった。PT 別で複数例に発現したのは傾眠の 6 例 (3.1%) 及び頭痛の 2 例 (1.0%) であった。

表 2.7.6-71 症状ごとの副作用発現状況【無作為化期・オープンラベル期】(SP)

	無作為化期						オープンラベル期	
	プラセボ群		NPC-15 1 mg 群		NPC-15 4 mg 群		NPC-15 群	
	(66例)		(65例)		(65例)		(193例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	3	3 ( 4.5)	0	0 ( 0.0)	7	5 ( 7.7)	12	10 ( 5.2)
精神障害	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
激越	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
神経系障害	2	2 ( 3.0)	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 4.6)	9	8 ( 4.1)
頭痛	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	2	2 ( 1.0)
鎮静	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
傾眠	2	2 ( 3.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.1)	6	6 ( 3.1)
心臓障害	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)
頻脈	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
血尿	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
倦怠感	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 0.5)
臨床検査	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.1)	1	1 ( 0.5)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	0	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.5)	1	1 ( 0.5)

MedDRA version: 19.0

引用元：5.3.5.1-1 表 12.2-3

### (3) 程度（重症度）別の有害事象

無作為化期及びオープンラベル期で程度が高度と判断された有害事象はなかった。

無作為化期で中等度と判断された有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎及び眼瞼炎の計 2 例 (3.0%) 及び 4 mg 群でインフルエンザ、頭痛、傾眠及び肝機能検査値上昇の計 4 例 (6.2%) であった。このうち副作用と判断されたものは、4 mg 群の頭痛、傾眠及び肝機能検査値上昇の計 3 例 (4.6%) であった。

オープンラベル期で中等度と判断された有害事象は 9 例 (4.7%) に発現し、鼻咽頭炎が 3 例 (1.6%)、副鼻腔炎が 2 例 (1.0%)、気管支炎、インフルエンザ、爪囲炎、ウイルス性腸炎、傾眠、喘息及び扁平苔癬が各 1 例 (0.5%) であった。このうち副作用と判断されたものは、傾眠の 1 例 (0.5%) であった。

### (4) 治験薬投与一時中断に至った有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与一時中断に至った有害事象は傾眠であり、無作為化期の 1 mg 群 1 例 (1.5%) に発現し、治験薬との因果関係は否定された (表 2.7.6-72)。

治験薬投与中止に至った有害事象は傾眠であり、無作為化期の 4 mg 群 1 例 (1.5%) に発現し、副作用と判断されたが、中止後に回復を認めた (表 2.7.6-73)。

なお、無作為化期の 4 mg 群において、無作為化期に頭痛 (中等度)、血尿 (軽度) 及び蛋白尿 (軽度) を発現し、治験責任 (分担) 医師は継続可能と判断する程度であったものの、オープンラベル期に移行した 14 日後の規定来院時に「有害事象が原因で、被験者 (又は養育者) が

治験中止を申し出た。」の理由で治験薬の投与を中止した1例を認めた。また、これらの治験薬との関連性はいずれも「関連あり」であった。

表 2.7.6-72 試験薬投与一時中断に至った有害事象

被験者識別コード	群	時期	有害事象名 (医師記載)	SOC (日本語)	PT (日本語)	SOC (英語)	PT (英語)	発現日(日数) <sup>a)</sup>	消失・回復日 又は転帰最終確認日
NPC15- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	NPC-15 1mg	BLINDED TREATMENT	Drowsy on Awakening	神経系障害	傾眠	Nervous system disorders	Somnolence	2017-05-24 (2)	2017-05-30

試験薬投与に関する処置	治療処置の有無	重篤度	重篤度分類 <sup>b)</sup>						重症度	転帰	試験薬との関連性	関連なしとした理由
			A	B	C	D	E	F				
DRUG INTERRUPTED	N	N							MILD	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	Cause of sleep disorders

MedDRA Version: 19.0

a) 初回投与(NPC-15)開始から有害事象発現日までの日数

b) A=死に至る、B=生命を脅かす、C=永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る、D=入院又は入院期間の延長が必要、E=先天異常を来す、F=その他の医学的に重要な状態

表 2.7.6-73 試験薬投与中止に至った有害事象

被験者識別コード	群	時期	有害事象名 (医師記載)	SOC (日本語)	PT (日本語)	SOC (英語)	PT (英語)	発現日(日数) <sup>a)</sup>	消失・回復日 又は転帰最終確認日
NPC15- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	NPC-15 4mg	BLINDED TREATMENT	Somnolence	神経系障害	傾眠	Nervous system disorders	Somnolence	2018-06-12 (2)	2018-06-25

試験薬投与に関する処置	治療処置の有無	重篤度	重篤度分類 <sup>b)</sup>						重症度	転帰	試験薬との関連性	関連なしとした理由
			A	B	C	D	E	F				
DRUG WITHDRAWN	N	N							MODERATE	RECOVERED/RESOLVED	RELATED	

MedDRA Version: 19.0

a) 初回投与(NPC-15)開始から有害事象発現日までの日数

b) A=死に至る、B=生命を脅かす、C=永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る、D=入院又は入院期間の延長が必要、E=先天異常を来す、F=その他の医学的に重要な状態

## (5) 有害事象発現時の NPC-15 投与量（オープンラベル期）

オープンラベル期について、有害事象及び副作用発現時の NPC-15 投与量（発現前日（前夜）の投与量）を表 2.7.6-74 及び表 2.7.6-75 に示す。

有害事象発現時の NPC-15 投与量が 1 mg は 44 例（22.8%）、2 mg は 21 例（21.4%）、4 mg は 6 例（18.8%）及び未服薬は 1 例であった（以下同順）。副作用は 3 例（1.6%）、5 例（5.1%）、2 例（6.3%）及び 0 例であった。有害事象発現に指示以外服薬はなかった。

NPC-15 1 mg 及び 2 mg 投与時に最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎であり、それぞれ 19 例（9.8%）及び 5 例（5.1%）であった。NPC-15 4 mg 投与時及び未服薬時の有害事象は、いずれも 1～2 例の発現であった。副作用で最も多く発現したのは傾眠であり、1 mg は 1 例（0.5%）、2 mg は 3 例（3.1%）及び 4 mg は 2 例（6.3%）であった。

表 2.7.6-74 有害事象発現時の投与量【オープンラベル期】（SP）

前日の投与量 <sup>a)</sup>	NPC-15 1 mg (193例)	NPC-15 2 mg (98例)	NPC-15 4 mg (32例)	未服薬 (27例)	指示以外服薬 (0例)	不明 (193例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
発現例数	44 (22.8)	21 (21.4)	6 (18.8)	1 (3.7)	0 —	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	27 (14.0)	10 (10.2)	1 (3.1)	1 (3.7)	0 —	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
せつ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	1 (0.5)
鼻咽頭炎	19 (9.8)	5 (5.1)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 —	0 (0.0)
中耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
ウイルス性腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
精神障害	3 (1.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
激越	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
自閉症スペクトラム障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
身体症状症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
神経系障害	4 (2.1)	6 (6.1)	3 (9.4)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
頭痛	3 (1.6)	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
傾眠	1 (0.5)	3 (3.1)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
耳垢栓塞	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
外耳の炎症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	1 (0.5)
喘息	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 —	0 (0.0)

MedDRA version: 19.0

a) 発現日前日の投与量で分類

引用元：5.3.5.1-1 表 12.2-13

表 2.7.6-74 有害事象発現時の投与量【オープンラベル期】(SP) (続き)

前日の投与量 <sup>a)</sup>	NPC-15 1 mg (193例)	NPC-15 2 mg (98例)	NPC-15 4 mg (32例)	未服薬 (27例)	指示以外服薬 (0例)	不明 (193例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	4 ( 2.1)	1 ( 1.0)	1 ( 3.1)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
腹痛	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
下痢	2 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 3.1)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
悪心	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
嘔吐	1 ( 0.5)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 ( 1.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
湿疹	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
扁平苔癬	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
生殖系および乳房障害	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
亀頭包皮炎	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 ( 0.5)	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
倦怠感	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
発熱	1 ( 0.5)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
臨床検査	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 ( 0.5)	2 ( 2.0)	1 ( 3.1)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
橈骨骨折	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
擦過傷	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
挫傷	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 3.1)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
閉鎖性眼球損傷	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)

MedDRA version: 19.0

a) 発現日前日の投与量で分類

引用元 : 5.3.5.1-1 表 12.2-13

表 2.7.6-75 副作用発現時の投与量【オープンラベル期】(SP)

前日の投与量 <sup>a)</sup>	NPC-15 1 mg (193例)	NPC-15 2 mg (98例)	NPC-15 4 mg (32例)	未服薬 (27例)	指示以外服薬 (0例)	不明 (193例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
発現例数	3 ( 1.6)	5 ( 5.1)	2 ( 6.3)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
精神障害	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
激越	1 ( 0.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
神経系障害	2 ( 1.0)	4 ( 4.1)	2 ( 6.3)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
頭痛	1 ( 0.5)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
鎮静	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
傾眠	1 ( 0.5)	3 ( 3.1)	2 ( 6.3)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
倦怠感	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
臨床検査	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 —	0 ( 0.0)

MedDRA version: 19.0

a) 発現日前日の投与量で分類

引用元 : 5.3.5.1-1 表 12.2-14

## (6) 後観察期の安全性 (離脱症状及び反跳現象)

## 1) 症状別の有害事象

後観察期の症状ごとの有害事象発現状況を表 2.7.6-76 に示す。なお、副作用と判断されたものはなかった。

SOC 別では、無作為化期及びオープンラベル期の発現状況 (表 2.7.6-70) と比較して、特に発現頻度の高いものは認められなかった。ただし、精神障害として自閉症スペクトラム障害、すなわち基礎疾患の悪化を 4 例 (2.1%) に発現し、このうち 3 例が中等度と判断され、うち 2

例は入院のために重篤と判断された（表 2.7.6-77）。また、自閉症スペクトラム障害（中等度、非重篤）の1例に中等度の睡眠障害を認めた。

表 2.7.6-76 症状ごとの有害事象発現状況【後観察期】（SP）

	後観察期		
	NPC-15 群		
	(189例)		
	件数	例数 (%)	
	33	27	( 14.3)
感染症および寄生虫症	15	14	( 7.4)
結膜炎	1	1	( 0.5)
膿痂疹	1	1	( 0.5)
インフルエンザ	2	2	( 1.1)
鼻咽頭炎	10	10	( 5.3)
咽頭炎	1	1	( 0.5)
精神障害	5	4	( 2.1)
睡眠障害	1	1	( 0.5)
自閉症スペクトラム障害	4	4	( 2.1)
神経系障害	1	1	( 0.5)
ジスキネジア	1	1	( 0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	( 0.5)
過換気	1	1	( 0.5)
胃腸障害	2	2	( 1.1)
悪心	1	1	( 0.5)
嘔吐	1	1	( 0.5)
皮膚および皮下組織障害	4	4	( 2.1)
皮膚炎	1	1	( 0.5)
アトピー性皮膚炎	1	1	( 0.5)
薬疹	1	1	( 0.5)
皮脂欠乏症	1	1	( 0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	1	( 0.5)
筋肉痛	1	1	( 0.5)
腎および尿路障害	1	1	( 0.5)
蛋白尿	1	1	( 0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	( 0.5)
疲労	1	1	( 0.5)
臨床検査	1	1	( 0.5)
尿中蛋白陽性	1	1	( 0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1	1	( 0.5)
創傷	1	1	( 0.5)
MedDRA version: 19.0			

引用元：5.3.5.1-1 表 12.6-1

表 2.7.6-77 重篤な有害事象

被験者識別コード	群	時期	有害事象名 (医師記載)	SOC (日本語)	PT (日本語)	SOC (英語)	PT (英語)	発現日 (日数) <sup>a)</sup>	消失・回復日 又は転帰最終確認日
NPC15- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	PLACEBO	FOLLOW-UP	aggravation of autism spectrum disorder	精神障害	自閉症 スペクトラム障害	Psychiatric disorders	Autism spectrum disorder	2018-02-21 (43)	2018-03-07
NPC15- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	NPC-15 1mg	FOLLOW-UP	Aggravated of Autism Spectrum Disorder	精神障害	自閉症 スペクトラム障害	Psychiatric disorders	Autism spectrum disorder	2018-03-23 (57)	2018-04-05

被験者識別コード	治験薬投与に関する処置	治療処置の有無	重篤度	重篤度分類 <sup>b)</sup>						重症度	転帰	治験薬との関連性	関連なしとした理由
				A	B	C	D	E	F				
NPC15- <div></div>		Y	Y	N	N	N	Y	N	N	MODERATE	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	Cause of neurodevelopmental disorders
NPC15- <div></div>		Y	Y	N	N	N	Y	N	N	MODERATE	RECOVERING/RESOLVING	NOT RELATED	Cause of neurodevelopmental disorders

MedDRA Version: 19.0

a) 初回投与(NPC-15)開始から有害事象発現日までの日数

b) A=死に至る、B=生命を脅かす、C=永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る、D=入院又は入院期間の延長が必要、E=先天異常を来す、F=その他の医学的に重要な状態



## 2) 後観察期の入眠潜時の推移

スクリーニング期の無作為化直前7日間の入眠潜時の推移を図 2.7.6-20 に、後観察期の入眠潜時の推移を図 2.7.6-21 に示す。

NPC-15 の投与終了直後の反跳現象を疑わせるような推移は認めなかったものの、後観察期の後半で入眠潜時が大きく延長していた症例を数例認めた。

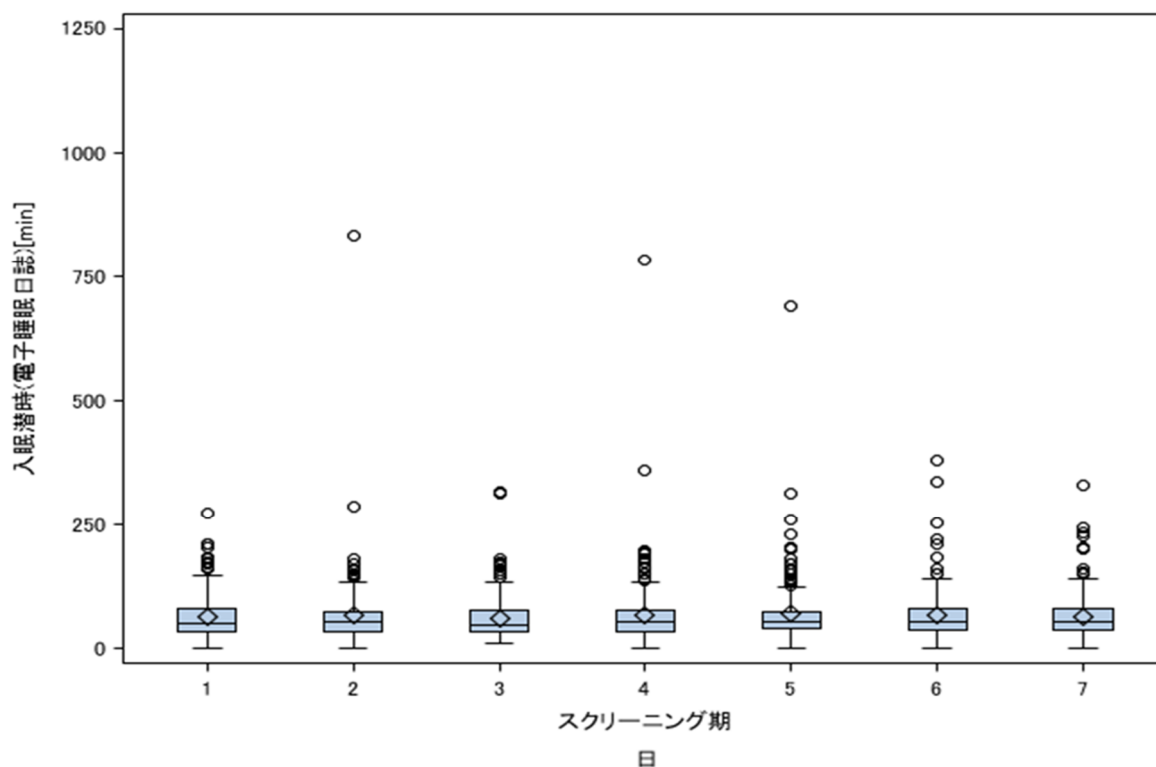


図 2.7.6-20 スクリーニング期の無作為化直前7日間の入眠潜時の推移 (FAS)

引用元 : 5.3.5.1-1 図 12.6-1

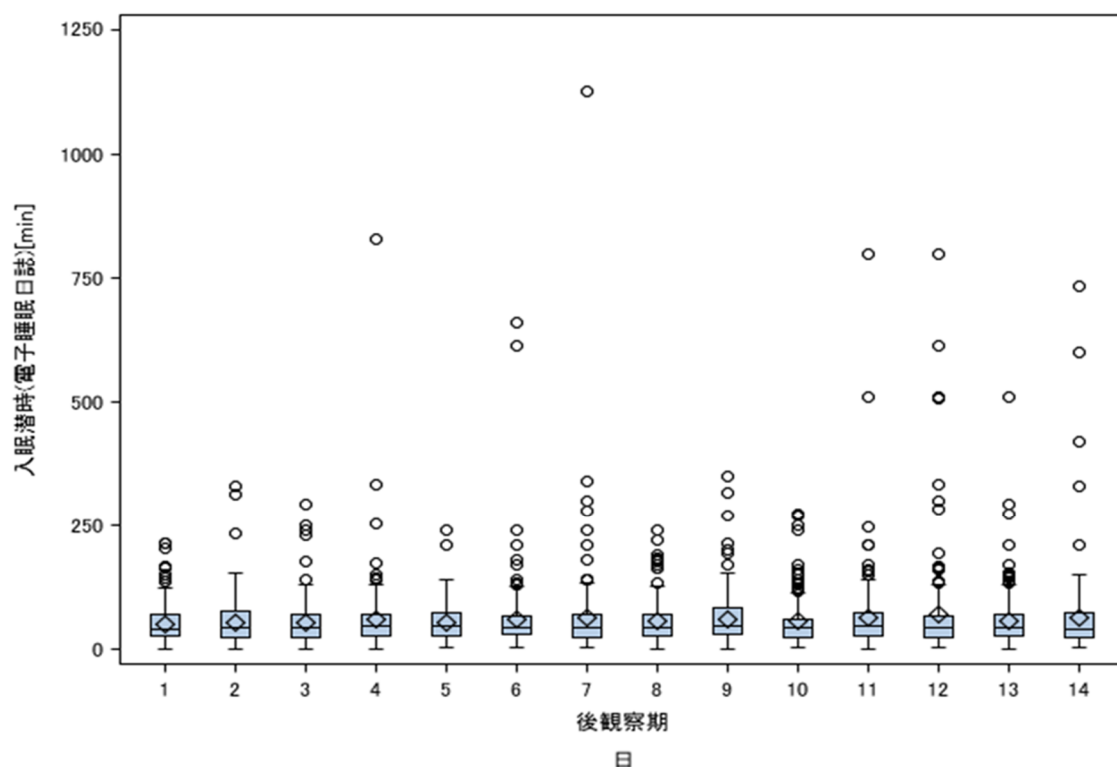


図 2.7.6-21 後観察期の入眠潜時の推移 (FAS)

引用元：5.3.5.1-1 図 12.6-1

### 2.7.6.5.3.3 結論

自閉スペクトラム症を有する小児の睡眠障害において、電子睡眠日誌での入眠潜時を主要評価項目とし、NPC-15 1 mg 及び 4 mg のプラセボに対する優越性を検証した。また、養育者の判断や観察状況によって評価に差を生じにくい睡眠活動量での入眠潜時でも、NPC-15 1 mg 及び 4 mg はプラセボに対して統計学的に有意に短縮し、4 mg では睡眠効率も有意に改善した。

主要評価項目の部分集団による解析においても、部分集団での症例数が 10 例未満のものを除き、1 mg 群では性別の「女性 (26 例)」、ラメルテオンの治療歴の「あり (18 例)」及び追加検討の身長「145 ≤ (29 例)」の部分集団以外、4 mg ではいずれの部分集団でもプラセボに対して有意な短縮を認め、NPC-15 の有効性は患者背景や自閉スペクトラム症以外の神経発達症の合併の影響を受けにくいものであった。

入床及び覚醒・離床に関わる機嫌及び様子や異常行動チェックリスト日本語版(ABC-J)では、プラセボとの比較において明確な差を認めることができなかったが、オープンラベル期の終了時にはこれらについても改善を認めた。

安全性については、無作為化期では NPC-15 1 mg に副作用を認めず、4 mg も無作為化期中止となったのは傾眠の 1 例のみであった。一方、無作為化された以降、無作為化期及びオープンラベル期の治験薬投与中に基礎疾患である自閉スペクトラム症の悪化を有害事象として発現したのはオープンラベル期の 1 例のみであったのに対し、NPC-15 の投与が強制的に終了される後観察期において、自閉スペクトラム症の悪化を 4 例に発現し、このうち 2 例は医療保護入院を

必要とした。また、前観察期及びスクリーニング期にもそれぞれ注意欠如・多動症の悪化及び自閉スペクトラム症の悪化を1例ずつ認めており、治験中止に至っている。睡眠に関連した介入の開始・変更・中止は、生活のリズムや習慣に直結しうるものであり、神経発達症の特性を持つ患者には負担となった可能性を示唆した。

## 2.7.6.6 第Ⅲ相試験（NPC-15-6 試験）

&lt;添付資料 5.3.5.2-1&gt;

## 2.7.6.6.1 試験方法の概略（NPC-15-6 試験）

表 2.7.6-78 試験方法の概略（NPC-15-6 試験）

標題	NPC-15 の第Ⅲ相試験 -神経発達障害を有する小児の睡眠障害を対象とした有効性及び安全性の検討-
治験実施計画書 番号	NPC-15-6
治験の目的	1. 主目的 電子睡眠日誌での入眠潜時を主要評価項目とし、NPC-15 の有効性を検討する。 2. 副次目的 (1) 本剤投与の安全性を検討する。 (2) 電子睡眠日誌での睡眠指標及び睡眠質問票による本剤投与の有効性を検討する。 (3) 育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）及び異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）での本剤投与前後の変化について検討する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験（図 2.7.6-22 を参照）
対象	神経発達障害を有する小児の睡眠障害
選択基準	<p>【同意取得時又はスクリーニング期開始時確認事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) スクリーニング期開始時の満年齢が 6～15 歳である。</li> <li>(2) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）の神経発達障害（知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、限局性学習症、運動症群又は他の神経発達症群）の診断基準を満たす。ただし、知的能力障害群については「除外基準（1）」に留意する。</li> <li>(3) 同意取得時に、日常の平均的な入眠潜時（ベッドタイムから入眠時刻までの時間）が 30 分間以上の状態が 3 ヶ月間以上継続している。</li> <li>(4) 本治験の睡眠衛生指導や服薬指導を受けて、心がけることについて養育者及び理解力に応じて患者から理解が得られる。</li> <li>(5) 治験期間中、養育者が患者の睡眠状況を観察し、電子睡眠日誌に入力することについての協力が得られる。</li> <li>(6) 養育者及び患者が決められたスケジュールに来院できる。</li> <li>(7) 外来患者である。</li> <li>(8) 治験への参加に先立って、代諾者（患者の親権を行う者、後見人その他これらに準じる者）から文書による同意が得られる。また、患者より同意又はアセントが得られる。</li> </ol> <p>【スクリーニング期終了時確認事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) スクリーニング期の後半 7 日間のうち、3 日以上で入眠潜時が 30 分間以上である。</li> <li>(2) スクリーニング期開始時に定めた治験薬の服薬時刻及びベッドタイムを守っている。なお、服薬時刻は±30 分間、ベッドタイムは±60 分間を許容範囲とし、スクリーニング期の後半 7 日間のうち、許容範囲外であった日が 2 日以下（治験薬の服薬前に入眠した日を除く）の患者を適格とする。</li> <li>(3) 電子睡眠日誌の入力が適切にできている。なお、スクリーニング期の後半 7 日間のうち、入眠潜時に関する項目（ベッドタイム又は入眠時刻）に入力漏れのあった日が 2 日以下の患者を適格とする。</li> <li>(4) スクリーニング期の後半 7 日間のうち、治験薬の未服薬日が 2 日以下（治験薬の服薬前に入眠した日を除く）である。</li> </ol>

除外基準	<p><b>【同意取得時又はスクリーニング期開始時確認事項】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 知的能力障害を合併し、概念的領域、社会的領域又は実用的領域のいずれか1つ以上のDSM-5の重症度が「最重度」以上である。</li> <li>(2) メラトニン（サプリメント等を含む）の使用歴がある。</li> <li>(3) スクリーニング期開始前4週間以内に、ラメルテオンを服用している。</li> <li>(4) ラメルテオンに過敏症又はアレルギーの既往歴がある。</li> <li>(5) 肝機能障害（AST又はALTが70 U/L以上）を合併している。</li> <li>(6) スクリーニング期開始前6ヵ月間以内に、てんかん群発発作やてんかん重積発作をおこしたことがある。</li> <li>(7) てんかんの治療目的で3剤以上の薬剤を使用している。</li> <li>(8) 統合失調症又は双極性障害を合併している。</li> <li>(9) 睡眠関連呼吸障害、律動性運動障害、覚醒障害、レストレスレッグス症候群又は周期性四肢運動障害を合併している。</li> <li>(10) 治療中もしくは治療を要する慢性閉塞性肺疾患を合併している。</li> <li>(11) 夜間症状（咳・呼吸困難）のコントロールが不十分な喘息を合併している。</li> <li>(12) 痛み、痒み又は鼻炎などの睡眠を妨げる身体的要因が睡眠障害の原因となっている。</li> <li>(13) 睡眠衛生指導（特に日中の運動等）の実践に妨げとなる全身状態である。</li> <li>(14) スクリーニング期開始前4週間以内に、併用禁止薬（一般用医薬品、メラトニンに関してはサプリメント等を含む）を使用している、もしくは治験期間中の使用が必要とされる。ただし、メラトニン受容体作動薬を除き、検査（脳波等）時の鎮静目的での使用は可とする。</li> <li>(15) スクリーニング期開始前4週間以内に、併用制限薬又は条件付き併用可能薬（一般用医薬品を含む）の使用を開始している、もしくは治験期間中の使用が必要とされる。</li> <li>(16) スクリーニング期開始前4週間以内に、認知行動療法（CBT）又は高照度光療法を実施している、もしくは治験期間中の実施が予定されている。</li> <li>(17) スクリーニング期に外泊の予定がある。</li> <li>(18) NPC-15（本剤）の治験に参加したことがある（治験薬投与に至らなかった場合でも除外とする）。</li> <li>(19) スクリーニング期開始前4ヵ月間以内に、治験薬又は製造販売後臨床試験薬（プラセボを含む）を投与されている。</li> <li>(20) スクリーニング期開始前4ヵ月間以内に、採血を伴う臨床研究又は医療機器の治験に参加している。</li> <li>(21) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある、又は授乳中である。</li> <li>(22) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断する重大な疾患・所見等を有している。</li> </ol> <p><b>【スクリーニング期終了時確認事項】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 同意取得時以降の問診、身体所見又は臨床検査などから、治験責任（分担）医師が選択基準を満たさない、もしくは上記の除外基準（同意取得時又はスクリーニング期開始時確認事項）に抵触していると判断する疾患・所見等を認める。</li> <li>(2) スクリーニング期開始時以降に、併用禁止薬（一般用医薬品、メラトニンに関してはサプリメント等を含む）を使用している。ただし、メラトニン受容体作動薬を除き、検査（脳波等）時の鎮静目的での使用は可とする。</li> <li>(3) スクリーニング期開始時以降に、併用制限薬又は条件付き併用可能薬（一般用医薬品を含む）を開始している、もしくは併用制限薬の用法・用量を変更している。</li> <li>(4) スクリーニング期に外泊があり、睡眠状況の正確な評価の妨げになる。なお、スクリーニング期の後半7日間に外泊のあった患者は不適格とする。</li> </ol>
------	---

	(5) その他、治験責任（分担）医師が本治験の継続が困難であると判断する疾患・所見・事由等を認める。
治験薬	NPC-15 顆粒 0.5 g : 1 包 0.5 g 中にメラトニンを 1 mg 含有する (0.2%) NPC-15 顆粒プラセボ 0.5 g : 1 包 0.5 g 中にメラトニンを含まない
投与量	下記の治験薬を 1 日 1 回、就寝前に経口投与した。 (1) スクリーニング期 非盲検にて、スクリーニング期用治験薬として、NPC-15 顆粒プラセボ 0.5 g 1 包を投与。 (2) 投与期 非盲検にて、投与期用治験薬として、NPC-15 顆粒 0.5 g 1 包、2 包又は 4 包を適宜増減にて投与。 (3) 後観察期 治験薬の投与は行わなかった。
投与期間	(1) スクリーニング期 基準は 14 日間とし、±2 日間（12～16 日間）を許容範囲とした。 (2) 投与期 基準は 182 日間とし、±7 日間（175～189 日間）を許容範囲とした。 (3) 後観察期 基準は 14 日間とし、±3 日間（11～17 日間）を許容範囲とした。
症例数 (解析対象例数)	安全性解析対象集団（SP）及び最大の解析対象集団（FAS）：99 例
治験スケジュール	図 2.7.6-23 参照
有効性評価項目	(1) 主要評価項目 電子睡眠日誌による投与期 I 期の入眠潜時 入眠潜時 = 入眠時刻 - ベッドタイム (2) 副次評価項目 1) 投与期開始から休薬までの期間及び休薬判断時の入眠潜時 2) 休薬後投与再開までの期間 3) 電子睡眠日誌による以下の項目とした。 ・夜間起床回数 ・入眠時刻 ・覚醒時刻 ・離床時刻 ・寝る時間になった時の入床への抵抗感 ・目が覚めた時の機嫌 ・起床後の眠気の強さ 4) 育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF） 5) 異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）
安全性評価項目	(1) 有害事象発現頻度 (2) 副作用発現頻度 (3) 臨床検査値 (4) バイタルサイン (5) 安静時 12 誘導心電図 (6) 身長・体重 (7) 反跳現象 (8) 離脱症状
解析方法	1. 有効性の解析 (1) 主要評価項目 1) 投与期 I 期終了時又は中止時までの 7 日間の入眠潜時（電子睡眠日誌）の中央値のベースラインからの変化量について、要約統計量及び中央値の 95%信頼区間を算出するとともに、変化量の Wilcoxon 符号付順位和検定及びグラフを用いて検討した。ベースラインは、スクリーニング期の投与期直前の 7 日間の入眠潜時の

	中央値とした。 欠損値の補完は行わなかった。また眠らなかった日の入眠潜時は、入眠時刻を離床時刻の最大値として求めた。													
解析方法（続き）	<div>2) 本試験の被験者では、入眠時刻がない（入眠せず徹夜）、ベッドタイムがない（抵抗して入床せず又は居間で入眠など）又はベッドタイムが大幅に遅くなる（抵抗して入床遅延など）ことがある。従って、主要評価項目の入眠潜時については、以下のように対応して導出した。</div> <table><tr><th colspan="2">状況</th><th>対応</th></tr><tr><td rowspan="2">ベッドタイムがない</td><td>入眠時刻がベッドタイムの許容範囲内又は許容範囲前</td><td>ベッドタイム = 入眠時刻</td></tr><tr><td>入眠時刻がベッドタイムの許容範囲後又は入眠せず</td><td rowspan="2">ベッドタイム = ベッドタイムの許容範囲上限</td></tr><tr><td colspan="2">ベッドタイムが許容範囲後</td></tr><tr><td colspan="2">入眠時刻がない</td><td>入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値</td></tr></table> <div>なお、結果解釈の安定性の確認のため、電子睡眠日誌のデータを元データのままで用いて入眠潜時を導出し、主要評価項目と同様の解析をした。</div> <div>(2) 副次評価項目</div> <div><div>1) 投与期開始から休薬までの期間を休薬直前の投与量別に集計した。また休薬判断時の入眠潜時についても要約した。</div><div>2) 休薬後投与再開までの期間について集計した。</div><div>3) 電子睡眠日誌の以下の項目について観察時期ごとの推移を要約した。<ul style="list-style-type: none"><li>・入眠潜時</li><li>・夜間起床回数</li><li>・入眠時刻</li><li>・覚醒時刻</li><li>・離床時刻</li><li>・目が覚めた時の機嫌</li><li>・起床後の眠気の強さ</li><li>・寝る時間になった時の入床への抵抗感</li></ul></div><div>4) 育児ストレスインデックスショートフォーム（PSI-SF）及び異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）については、総点とともに下位尺度ごとにスクリーニング期と投与期開始後の観察時点ごとの変化量を算出し、変化量の要約統計量を求め評価した。</div></div> <div>2. 安全性の解析</div> <div><div>(1) 有害事象及び副作用 症例報告書に入力された有害事象名は「MedDRA」を基にした基本語（PT）に読替え、これを基に集計した。 器官別大分類（SOC）及び各基本語（PT）別に有害事象及び副作用集計を行い、さらに程度別でも集計した。集計は発現例数及び発現率と発現件数を集計した。重篤な有害事象又は副作用については、被験者ごとに一覧表を作成し、臨床経過、因果関係等を叙述した。</div><div>(2) 臨床検査値及び他の検査 観察時点ごとに連続量は要約統計量、カテゴリカル項目は頻度分布（例数、%）等を投与群別に算出した。必要に応じて臨床検査値の推移を図示し、臨床検査異常変動の一覧表を作成した。</div><div>(3) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、身長・体重 バイタルサイン及び身長・体重について、観察時点ごとに各項目の要約統計量を算出した。また、異常所見の一覧表を作成した。その他、必要に応じて探索的に検討することとした。</div><div>(4) 反跳現象 入眠潜時について、ベースラインと後観察期を比較した。その他、必要に応じて探索的に検討することとした。</div><div>(5) 離脱症状</div></div>	状況		対応	ベッドタイムがない	入眠時刻がベッドタイムの許容範囲内又は許容範囲前	ベッドタイム = 入眠時刻	入眠時刻がベッドタイムの許容範囲後又は入眠せず	ベッドタイム = ベッドタイムの許容範囲上限	ベッドタイムが許容範囲後		入眠時刻がない		入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値
状況		対応												
ベッドタイムがない	入眠時刻がベッドタイムの許容範囲内又は許容範囲前	ベッドタイム = 入眠時刻												
	入眠時刻がベッドタイムの許容範囲後又は入眠せず	ベッドタイム = ベッドタイムの許容範囲上限												
ベッドタイムが許容範囲後														
入眠時刻がない		入眠時刻 = スクリーニング期後半7日間の離床時刻の最大値												

	離脱症状について、後観察期に発現した有害事象によって検討した。
実施施設	埼玉県立小児医療センター 精神科、他（合計 17 医療機関）
実施期間	2016 年 6 月 21 日～2018 年 7 月 6 日



ステージ	スクリーニング期	投与期（Ⅰ期、Ⅱ期）	後観察期
期間（日）	14	182（Ⅰ期：70、Ⅱ期：112）	14
投与群 （ /日）	プラセボ	NPC-15 1、2又は4 mg 適宜増減（Ⅱ期は休薬可）	—
	同意取得 睡眠衛生指導開始 ベッドタイムの設定	入眠潜時基準確認	
主たる目的	ベッドタイムを習慣づけた上での入眠潜時の評価	入眠潜時に対する有効性の評価 基礎疾患に伴う問題行動への影響の評価	離脱症状、反跳現象の確認

図 2.7.6-22 治験デザインの概略（NPC-15-6 試験）

引用元：5.3.5.2-1 図 9.1-1

ステージ	同意取得	スクリーニング期		投与期						後観察期	中止時
				Ⅰ期			Ⅱ期				
来院（Visit名）	IC	V1※1	V2	V3	V4	V5	V6, V7, V8	V9	V10	Stop	
V2起点基準日 （許容範囲）		-14 （±2）	-	+14 （±2）	+42 （±7）	+70 （±7）	+98, +126, +154 （±7）	+182 （±7）		中止日から 1週間以内	
V9起点基準日 （許容範囲）								-	+14 （±3）		
ベッドタイム		設定	変更不可			変更可			変更不可		
治験薬休薬			不可			可					
同意取得	○	※2									
背景基本情報	○										
現病歴・既往歴・前治療歴		○									
合併症		○									
併用薬剤・療法		○	○	○	○	○	○	○	○	▲●■	
選択・除外基準の確認		○	○								
身長・体重		○	体重	体重	体重	○	体重	○	体重	●■	
バイタルサイン		○	○	○	○	○	○	○	○	●■	
安静時12誘導心電図		○				○		○		●	
臨床検査		○		○		○		○		●	
睡眠衛生指導											
電子睡眠日誌											
PSI-SF			○			○		○		●	
ABC-J			○			○		○		●	
治験薬処方※3		○	○	○	○	○※4	○※4				
服薬状況											
有害事象											

○：実施

▲ :スクリーニング期に中止する場合、可能な限り実施

● : 投与期に中止する場合、有害事象の程度などの事由により実施困難な場合を除き、実施

■ 後観察期に中止する場合、有害事象の程度などの事由により実施困難な場合を除き、実施

※1：同意取得のための十分な時間が確保できる場合は、同意取得日と同日の実施を可とする

※2：同意取得日より4週間以上経過してからスクリーニング期に入る場合は、被験者（理解

参加の意思を再確認し、その旨を期間が開いた理由（例：併用禁止薬をウォッシュアウトしたため）とともにカルテ等に記録する。

※3：投与期に効果不十分で増量する場合は、増量前の用量を1週間以上継続投与した上で、必ず被験者を来院させて問診等を行い、有効性及び安全性を確認した上で判断する。有害事象の発生で減量する場合は、必ずしも被験者を来院させずに減量の指示を行うことは可とするが、可能な限り速やかに来院させた上で有害事象の調査を行う。

※4：治療薬休薬時は治療薬の処方不要。来院予定日の変更や休薬後の再開は、規定来院日に限らず可とするが、休薬後の再開は必ず被験者及び養育者を来院させ、治療責任（分担）医師の判断に基づいて行う。

図 2.7.6-23 治験スケジュール (NPC-15-6 試験)

引用元：5.3.5.2-1 表 9.5-1

### 2.7.6.6.2 被験者の内訳（NPC-15-6 試験）

#### (1) 被験者の内訳

第Ⅲ相試験の被験者の内訳を図 2.7.6-24 に、中止・脱落（仮登録例）を表 2.7.6-79 に示す。

同意取得例は 112 例、仮登録例（スクリーニング期）は 109 例で、そのうち 99 例が本登録された。スクリーニング期中止例は 10 例で、中止理由は全例「投与期移行前に、選択基準又は除外基準に不適格であった。」であった。

本登録例 99 例は投与期Ⅰ期に移行し、全例が NPC-15 の投与を開始した。

投与期Ⅰ期中止例は 2 例で、投与期Ⅱ期には 97 例が移行した。中止理由は「有害事象が原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。」及び「有害事象以外の原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。もしくは来院しなくなった。」が各 1 例であった。

投与期Ⅱ期中止例は 3 例で、後観察期に移行したのは 94 例であった。中止理由は全例「有害事象以外の原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。もしくは来院しなくなった。」であった。

後観察期での中止例は 1 例で、完了例は 93 例であった。中止理由は「有害事象以外の原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。もしくは来院しなくなった。」であった。

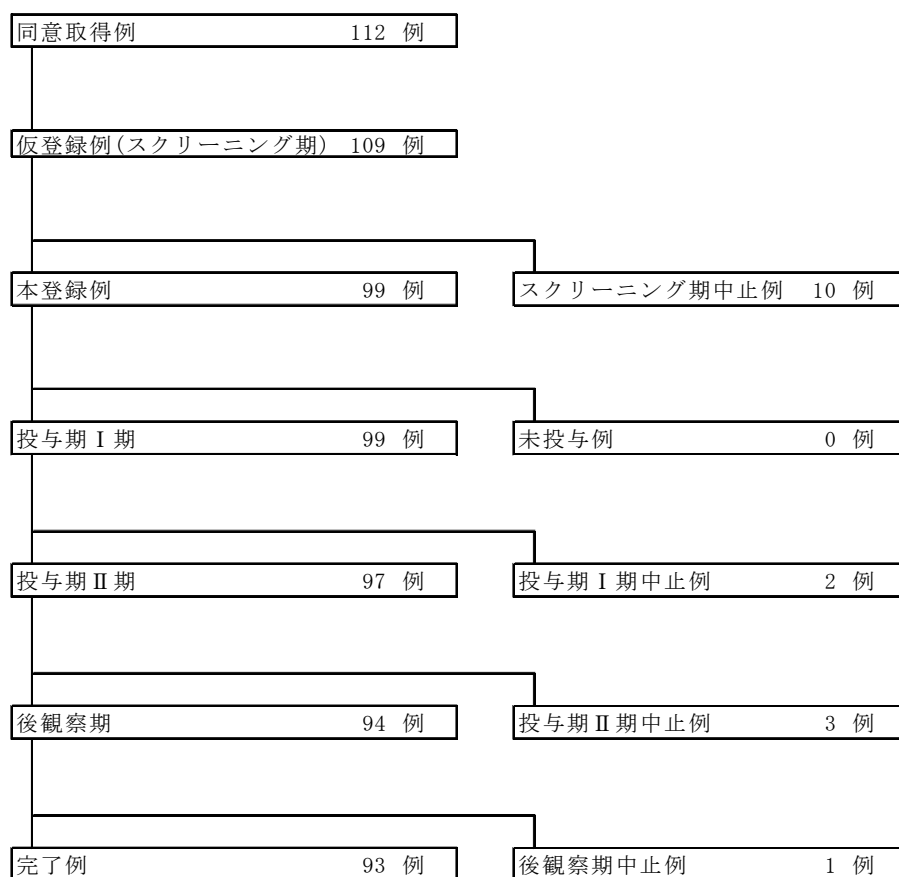


図 2.7.6-24 被験者の内訳（NPC-15-6 試験）

引用元：5.3.5.2-1 図 10.1-1

表 2.7.6-79 中止・脱落（仮登録例）

		例数 (%)			
		スクリーニング期	投与期Ⅰ期	投与期Ⅱ期	後観察期
対象例数		109	99	97	94
中止	なし	99 (90.8)	97 (98.0)	94 (96.9)	93 (98.9)
	あり	10 (9.2)	2 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.1)
中止理由	投与期移行前に、選択基準又は除外基準に不適格であった。	10 (100.0)	— —	— —	— —
	投与期移行後に、選択基準又は除外基準に不適格であることが判明した、もしくは不適格の状態となり、被験者の安全性の確保に懸念を生じた、又は有効性の評価に著しい妨げとなった。	— —	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	基礎疾患(神経発達障害)に伴う諸症状又は原疾患(睡眠障害)の悪化を認め、治験責任(分担)医師が継続困難と判断した。	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象を認め、治験責任(分担)医師が継続困難と判断した。	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象が原因で、被験者(又は養育者)が治験中止を申し出た。	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象以外の原因で、被験者(又は養育者)が治験中止を申し出た。もしくは来院しなくなった。	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (100.0)	1 (100.0)
	睡眠障害の改善が不十分であり、治験責任(分担)医師が継続困難と判断した。	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他の理由により、治験責任(分担)医師が継続困難と判断した。	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 10.1-2

## (2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6-80 (FAS) に示す。

性別では、男性が多く 80.8% (80/99 例) を占めた。年齢は平均 10.4 歳で、6 歳から 11 歳が 63.6% (63/99 例) と多く、体重は平均 37.12 kg で、30 kg 以上が 62.6% (62/99 例) と多かった。合併症の有無は「あり」の被験者が 82.8% (82/99 例) と多く、主な合併症は、アレルギー性鼻炎 26.3% (26/99 例)、季節性アレルギー 18.2% (18/99 例) 及び喘息 10.1% (10/99 例) であった (5.3.5.2-1 表 14.1-3)。

ラメルテオン治療歴の有無は「なし」の被験者が 75.8% (75/99 例) と多かった。

神経発達障害で多くみられたものは、自閉スペクトラム症が 74.7% (74/99 例) 及び注意欠如・多動症が 60.6% (60/99 例) であった。

表 2.7.6-80 被験者背景 (FAS)

背景因子	区分	例数 (%)
		NPC-15 群
対象例数	—	99
性別	男性	80 ( 80.8)
	女性	19 ( 19.2)
年齢 [歳]	例数	99
	平均値	10.4
	標準偏差	2.5
	最小値	6
	中央値	11.0
	最大値	15
	6<= <=11	63 ( 63.6)
	12<= <=15	36 ( 36.4)
体重 [kg] Baseline	例数	99
	平均値	37.12
	標準偏差	15.10
	最小値	16.4
	中央値	33.50
	最大値	85.8
	<30	37 ( 37.4)
	30<=	62 ( 62.6)
	<20	6 ( 6.1)
	20<= <30	31 ( 31.3)
	30<= <40	26 ( 26.3)
	40<= <50	18 ( 18.2)
	50<= <60	10 ( 10.1)
	60<=	8 ( 8.1)
身長 [cm] Baseline	例数	99
	平均値	140.26
	標準偏差	17.11
	最小値	107.1
	中央値	140.30
	最大値	174.3
	<100	0 ( 0.0)
	100<= <115	8 ( 8.1)
	115<= <130	25 ( 25.3)
	130<= <145	26 ( 26.3)
	145<= <160	26 ( 26.3)
	160<= <175	14 ( 14.1)
	175<=	0 ( 0.0)
既往歴	なし	42 ( 42.4)
	あり	57 ( 57.6)
合併症	なし	17 ( 17.2)
	あり	82 ( 82.8)
ラメルテオンの治療歴	なし	75 ( 75.8)
	あり	24 ( 24.2)

表 2.7.6-80 被験者背景（FAS）（続き）

背景因子	区分	例数 (%)
		NPC-15 群
知的能力障害群	なし	77 ( 77.8)
	あり	22 ( 22.2)
コミュニケーション症群	なし	98 ( 99.0)
	あり	1 ( 1.0)
自閉スペクトラム症	なし	25 ( 25.3)
	あり	74 ( 74.7)
注意欠如／多動症	なし	39 ( 39.4)
	あり	60 ( 60.6)
限局性学習症	なし	93 ( 93.9)
	あり	6 ( 6.1)
運動症群	なし	90 ( 90.9)
	あり	9 ( 9.1)
他の神経発達症群	なし	99 (100.0)
	あり	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 11.2-1

最大投与量別の被験者背景（FAS）を表 2.7.6-81 に示す。

年齢、体重、及び身長の平均値は最大投与量が多くなるとわずかに高くなる傾向がみられ、年齢（平均値）は最大投与量 1 mg で 9.9 歳、2 mg で 10.8 歳及び 4 mg で 11.1 歳（以下同順）、体重は 33.91 kg、39.16 kg 及び 41.82 kg、身長は 135.80 cm、143.27 cm 及び 146.31 cm であった。また、知的能力障害群の「あり」の割合も高くなる傾向であった。

表 2.7.6-81 最大投与量別被験者背景 (FAS)

背景因子	区分	最大投与量別の例数(%)		
		1 mg	2 mg	4 mg
対象例数	—	46	38	15
性別	男性	39 ( 84.8)	28 ( 73.7)	13 ( 86.7)
	女性	7 ( 15.2)	10 ( 26.3)	2 ( 13.3)
年齢 [歳]	例数	46	38	15
	平均値	9.9	10.8	11.1
	標準偏差	2.4	2.5	3.0
	最小値	6	6	6
	中央値	10.0	11.0	12.0
	最大値	14	15	15
	6<= <=11	33 ( 71.7)	23 ( 60.5)	7 ( 46.7)
	12<= <=15	13 ( 28.3)	15 ( 39.5)	8 ( 53.3)
体重 [kg] Baseline	例数	46	38	15
	平均値	33.91	39.16	41.82
	標準偏差	13.86	14.42	18.97
	最小値	16.4	18.1	20.6
	中央値	31.05	35.30	40.20
	最大値	82.4	84.2	85.8
	<30	20 ( 43.5)	11 ( 28.9)	6 ( 40.0)
	30<=	26 ( 56.5)	27 ( 71.1)	9 ( 60.0)
	<20	5 ( 10.9)	1 ( 2.6)	0 ( 0.0)
	20<= <30	15 ( 32.6)	10 ( 26.3)	6 ( 40.0)
	30<= <40	13 ( 28.3)	12 ( 31.6)	1 ( 6.7)
	40<= <50	8 ( 17.4)	7 ( 18.4)	3 ( 20.0)
	50<= <60	3 ( 6.5)	4 ( 10.5)	3 ( 20.0)
	60<=	2 ( 4.3)	4 ( 10.5)	2 ( 13.3)
身長 [cm] Baseline	例数	46	38	15
	平均値	135.80	143.27	146.31
	標準偏差	16.19	15.51	21.01
	最小値	107.1	108.5	109.5
	中央値	134.65	144.95	148.00
	最大値	169.2	172.2	174.3
	<100	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	100<= <115	6 ( 13.0)	1 ( 2.6)	1 ( 6.7)
	115<= <130	13 ( 28.3)	8 ( 21.1)	4 ( 26.7)
	130<= <145	14 ( 30.4)	10 ( 26.3)	2 ( 13.3)
	145<= <160	9 ( 19.6)	14 ( 36.8)	3 ( 20.0)
	160<= <175	4 ( 8.7)	5 ( 13.2)	5 ( 33.3)
	175<=	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
既往歴	なし	22 ( 47.8)	15 ( 39.5)	5 ( 33.3)
	あり	24 ( 52.2)	23 ( 60.5)	10 ( 66.7)
合併症	なし	12 ( 26.1)	3 ( 7.9)	2 ( 13.3)
	あり	34 ( 73.9)	35 ( 92.1)	13 ( 86.7)
ラメルテオンの治療歴	なし	38 ( 82.6)	27 ( 71.1)	10 ( 66.7)
	あり	8 ( 17.4)	11 ( 28.9)	5 ( 33.3)

表 2.7.6-81 最大投与量別被験者背景 (FAS) (続き)

背景因子	区分	最大投与量別の例数 (%)		
		1 mg	2 mg	4 mg
知的能力障害群	なし	40 ( 87.0)	28 ( 73.7)	9 ( 60.0)
	あり	6 ( 13.0)	10 ( 26.3)	6 ( 40.0)
コミュニケーション症群	なし	45 ( 97.8)	38 (100.0)	15 (100.0)
	あり	1 ( 2.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
自閉スペクトラム症	なし	12 ( 26.1)	8 ( 21.1)	5 ( 33.3)
	あり	34 ( 73.9)	30 ( 78.9)	10 ( 66.7)
注意欠如／多動症	なし	14 ( 30.4)	19 ( 50.0)	6 ( 40.0)
	あり	32 ( 69.6)	19 ( 50.0)	9 ( 60.0)
限局性学習症	なし	44 ( 95.7)	35 ( 92.1)	14 ( 93.3)
	あり	2 ( 4.3)	3 ( 7.9)	1 ( 6.7)
運動症群	なし	39 ( 84.8)	37 ( 97.4)	14 ( 93.3)
	あり	7 ( 15.2)	1 ( 2.6)	1 ( 6.7)
他の神経発達症群	なし	46 (100.0)	38 (100.0)	15 (100.0)
	あり	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 11.2-2

### 2.7.6.6.3 試験の結果 (NPC-15-6 試験)

#### 2.7.6.6.3.1 有効性の結果

有効性に関する結果を以下に示す。

有効性の解析対象は、「最大の解析対象集団 (FAS)」とし、FAS 不採用例はなく 99 例全例が含まれた。

#### (1) 主要評価項目

投与期 I 期終了時又は中止時までの 7 日間の入眠潜時 (電子睡眠日誌) の中央値のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。ベースラインは、スクリーニング期の投与期直前の 7 日間の入眠潜時の中央値とした。

##### 1) 主解析

入眠潜時 (電子睡眠日誌) 中央値の変化量を表 2.7.6-82 に、グラフを図 2.7.6-25 に示す。

投与期 I 期終了時又は中止時までの 7 日間における、入眠潜時 (電子睡眠日誌) の中央値のベースラインからの変化量は-30.0 分であり、Wilcoxon 符号付順位和検定で、スクリーニング期 (ベースライン) と比較して統計学的に有意な短縮を認めた ( $P < 0.0001$ )。



表 2.7.6-82 入眠潜時（電子睡眠日誌）中央値の変化量（FAS）

時期	要約統計量（分）								
	測定値 <sup>a)</sup>								
	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
スクリーニング期	99	65.0	51.9	54.6 ～ 75.3	13	35.0	50.0	72.0	390
投与期Ⅰ期	99	28.3	23.6	23.6 ～ 33.0	0	15.0	23.0	32.5	155

時期	要約統計量（分）									検定
	変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付 順位と検定
	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
スクリーニング期	—	—	—	— ～ —	—	—	—	—	—	—
投与期Ⅰ期	99	-36.7	46.1	-45.9 ～ -27.5	-330	-46.0	-30.0	-15.0	40	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期Ⅰ期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期Ⅰ期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-1

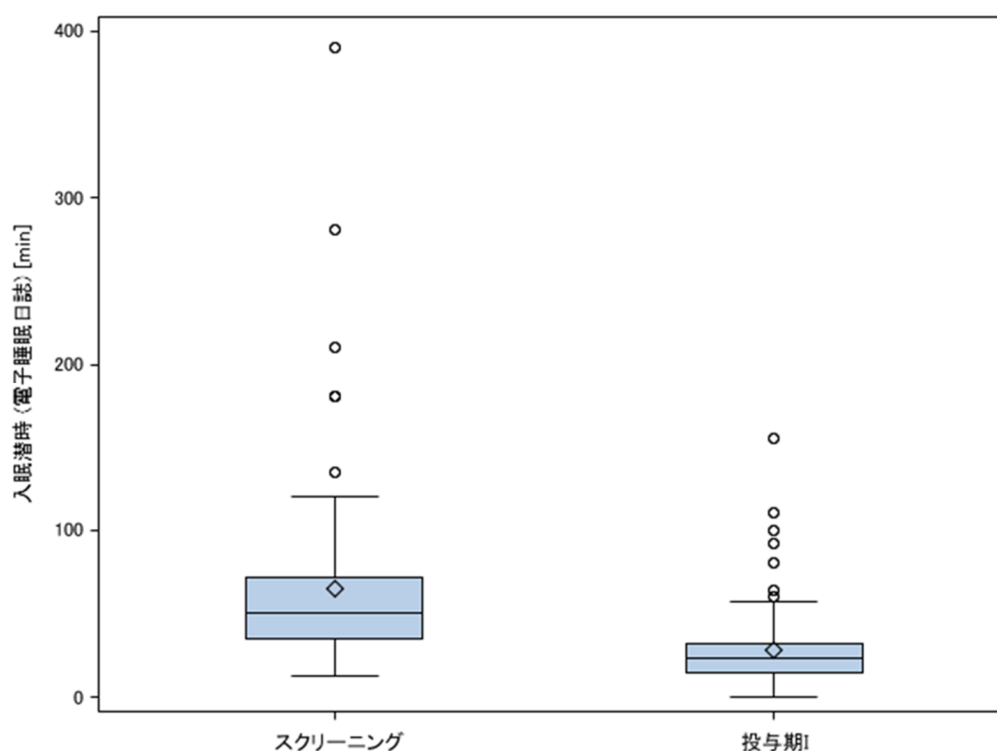


図 2.7.6-25 入眠潜時（電子睡眠日誌）中央値グラフ

引用元：5.3.5.2-1 図 11.4-1

## 2) 主要評価項目の副次的解析

入眠潜時（電子睡眠日誌）の要約を表 2.7.6-83 に、推移グラフを図 2.7.6-26 に示す。

全体での入眠潜時の測定値は、治験薬投与開始直後の投与期Ⅰ期（Visit 3）から短縮した。投与期Ⅰ期及びⅡ期を通じて入眠潜時変化量の中央値は-27.5～-31.5分で推移し、いずれの時期でもスクリーニング期（ベースライン）と比較して統計学的に有意な短縮を認めた（ $P < 0.0001$ ）。また、後観察期でも統計学的に有意な短縮は持続していた（ $P = 0.0012$ ）（表 2.7.6-87）。

最大投与量又は最終投与量が 4 mg の症例数は、それぞれ 15 例又は 13 例であり、入眠潜時の変化量は、最大投与量及び最終投与量が 1 mg 又は 2 mg であった症例と比べてやや小さかったが、入眠潜時の短縮は投与期Ⅱ期まで維持された。

また、全体での後観察期の測定値の中央値は、40.0 分であり、スクリーニング期の値には復していなかった。

表 2.7.6-83 入眠潜時（電子睡眠日誌）の要約（FAS）

投与量	時期	Visit	要約統計量											
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	スクリーニング期	Visit 2	99	65.0	51.9	13	50.0	390	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	32.5	25.0	0	23.5	130	99	-32.5	43.3	-293	-27.5	107
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	30.0	26.0	0	24.3	131	98	-35.2	45.8	-285	-30.0	53
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	28.5	23.7	0	23.3	155	98	-36.7	46.3	-330	-30.0	40
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	28.2	28.0	0	20.0	220	97	-37.0	37.8	-246	-30.0	19
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	28.6	20.8	0	20.0	100	96	-36.8	45.5	-290	-29.0	86
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	28.0	19.3	0	22.3	100	94	-37.6	46.0	-315	-29.0	83
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	25.7	20.1	0	20.0	125	92	-36.4	34.6	-221	-31.5	30
	後観察期	Visit 10	94	55.4	50.9	0	40.0	330	94	-10.1	46.7	-199	-11.5	157
最大投与量 1 mg	スクリーニング期	Visit 2	46	54.8	29.2	25	48.5	180	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	46	21.1	12.5	5	20.0	60	46	-33.7	24.5	-120	-30.0	5
	投与期Ⅰ期	Visit 4	45	18.7	12.1	0	16.0	65	45	-36.3	27.8	-160	-31.0	10
	投与期Ⅰ期	Visit 5	45	20.3	10.3	0	20.0	48	45	-34.6	28.0	-160	-31.0	15
	投与期Ⅱ期	Visit 6	45	19.9	13.3	0	20.0	66	45	-35.1	28.8	-160	-31.0	5
	投与期Ⅱ期	Visit 7	45	21.1	14.8	5	20.0	75	45	-33.9	28.7	-160	-32.0	15
	投与期Ⅱ期	Visit 8	45	23.2	14.8	3	20.0	76	45	-31.8	28.9	-160	-27.5	15
	投与期Ⅱ期	Visit 9	44	21.1	15.6	5	17.8	75	44	-33.7	30.1	-160	-30.5	15
	後観察期	Visit 10	45	40.5	28.1	8	30.0	123	45	-14.5	29.7	-90	-10.0	65
最大投与量 2 mg	スクリーニング期	Visit 2	38	78.6	73.5	20	59.5	390	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	38	39.1	26.9	10	30.0	130	38	-39.5	58.0	-293	-23.0	14
	投与期Ⅰ期	Visit 4	38	38.6	32.3	8	25.0	131	38	-40.0	64.9	-285	-31.0	53
	投与期Ⅰ期	Visit 5	38	37.6	30.0	6	30.5	155	38	-41.0	65.3	-330	-25.3	25
	投与期Ⅱ期	Visit 6	38	36.7	38.4	2	25.0	220	38	-41.9	49.6	-246	-30.5	7
	投与期Ⅱ期	Visit 7	37	33.0	21.8	6	26.0	100	37	-46.5	60.3	-290	-28.5	-3
	投与期Ⅱ期	Visit 8	35	30.4	21.1	0	25.0	100	35	-50.4	62.1	-315	-35.0	8
	投与期Ⅱ期	Visit 9	34	30.3	25.6	4	20.0	125	34	-41.4	40.8	-221	-38.0	22
	後観察期	Visit 10	35	72.7	69.2	5	47.0	330	35	-8.1	59.9	-199	-14.0	157
最大投与量 4 mg	スクリーニング期	Visit 2	15	61.7	31.8	13	60.0	135	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	15	50.6	32.9	0	40.0	120	15	-11.1	40.9	-70	-10.0	107
	投与期Ⅰ期	Visit 4	15	41.8	26.1	0	33.0	95	15	-19.9	25.3	-70	-15.0	19
	投与期Ⅰ期	Visit 5	15	29.9	27.2	0	27.0	100	15	-31.8	32.2	-80	-35.0	40
	投与期Ⅱ期	Visit 6	14	32.0	22.5	0	28.0	78	14	-29.8	25.2	-58	-27.0	19
	投与期Ⅱ期	Visit 7	14	41.1	26.3	0	36.5	99	14	-20.6	41.1	-75	-26.5	86
	投与期Ⅱ期	Visit 8	14	37.5	24.0	0	37.3	96	14	-24.3	38.2	-73	-25.3	83
	投与期Ⅱ期	Visit 9	14	29.3	15.3	0	30.0	55	14	-32.5	32.2	-80	-29.0	30
	後観察期	Visit 10	14	60.5	42.1	0	48.8	162	14	-1.2	55.6	-70	-10.0	149

表 2.7.6-83 入眠潜時（電子睡眠日誌）の要約（FAS）（続き）

投与量	時期	Visit	要約統計量											
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
最終投与量 1 mg	スクリーニング期	Visit 2	51	58.6	35.9	25	49.0	210	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	51	25.3	22.2	5	20.0	130	51	-33.3	24.8	-120	-30.0	5
	投与期Ⅰ期	Visit 4	50	22.4	21.3	0	17.3	120	50	-36.4	28.3	-160	-31.5	10
	投与期Ⅰ期	Visit 5	50	22.7	16.3	0	20.0	110	50	-36.2	28.8	-160	-31.8	15
	投与期Ⅱ期	Visit 6	50	22.2	18.7	0	20.0	115	50	-36.7	28.9	-160	-33.0	5
	投与期Ⅱ期	Visit 7	50	22.9	17.8	5	20.0	95	50	-35.9	29.9	-160	-32.5	15
	投与期Ⅱ期	Visit 8	50	24.8	17.9	3	20.0	100	50	-34.0	30.0	-160	-28.3	15
	投与期Ⅱ期	Visit 9	49	23.3	21.1	5	19.0	125	49	-35.5	30.0	-160	-32.0	15
	後観察期	Visit 10	50	43.5	31.1	8	30.8	128	50	-15.3	30.9	-90	-11.5	65
最終投与量 2 mg	スクリーニング期	Visit 2	35	76.7	72.6	20	60.0	390	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	35	36.9	22.3	10	30.0	98	35	-39.8	59.9	-293	-22.5	14
	投与期Ⅰ期	Visit 4	35	37.6	30.1	8	25.0	131	35	-39.1	66.9	-285	-30.0	53
	投与期Ⅰ期	Visit 5	35	36.2	28.3	6	27.0	155	35	-40.5	67.1	-330	-25.0	25
	投与期Ⅱ期	Visit 6	35	35.3	37.4	2	25.0	220	35	-41.4	50.7	-246	-29.0	7
	投与期Ⅱ期	Visit 7	34	31.6	19.5	6	25.5	100	34	-46.0	61.6	-290	-27.0	-3
	投与期Ⅱ期	Visit 8	32	29.3	17.9	0	26.3	75	32	-49.6	63.8	-315	-35.0	8
	投与期Ⅱ期	Visit 9	31	27.8	20.0	4	20.0	92	31	-41.1	41.9	-221	-41.0	22
	後観察期	Visit 10	32	73.5	71.0	5	47.8	330	32	-5.4	60.6	-199	-14.0	157
最終投与量 4 mg	スクリーニング期	Visit 2	13	58.4	32.9	13	50.0	135	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	13	49.0	32.9	0	40.0	120	13	-9.4	42.9	-70	-10.0	107
	投与期Ⅰ期	Visit 4	13	38.7	23.2	0	33.0	88	13	-19.8	25.4	-70	-15.0	19
	投与期Ⅰ期	Visit 5	13	30.3	29.3	0	25.0	100	13	-28.1	33.1	-80	-26.0	40
	投与期Ⅱ期	Visit 6	12	32.8	24.1	0	28.0	78	12	-25.3	24.5	-58	-25.5	19
	投与期Ⅱ期	Visit 7	12	43.5	27.7	0	39.0	99	12	-14.6	41.4	-75	-18.5	86
	投与期Ⅱ期	Visit 8	12	37.6	26.0	0	37.3	96	12	-20.5	40.0	-73	-17.8	83
	投与期Ⅱ期	Visit 9	12	30.5	16.2	0	32.5	55	12	-27.6	32.2	-80	-24.0	30
	後観察期	Visit 10	12	57.3	42.6	0	45.0	162	12	-0.9	59.5	-70	-10.0	149

a) 各被験者各visitの代表値は直前の7日間の中央値とした

b) 変化量= a) - (Visit3の直前の最終7日間の中央値)

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-2

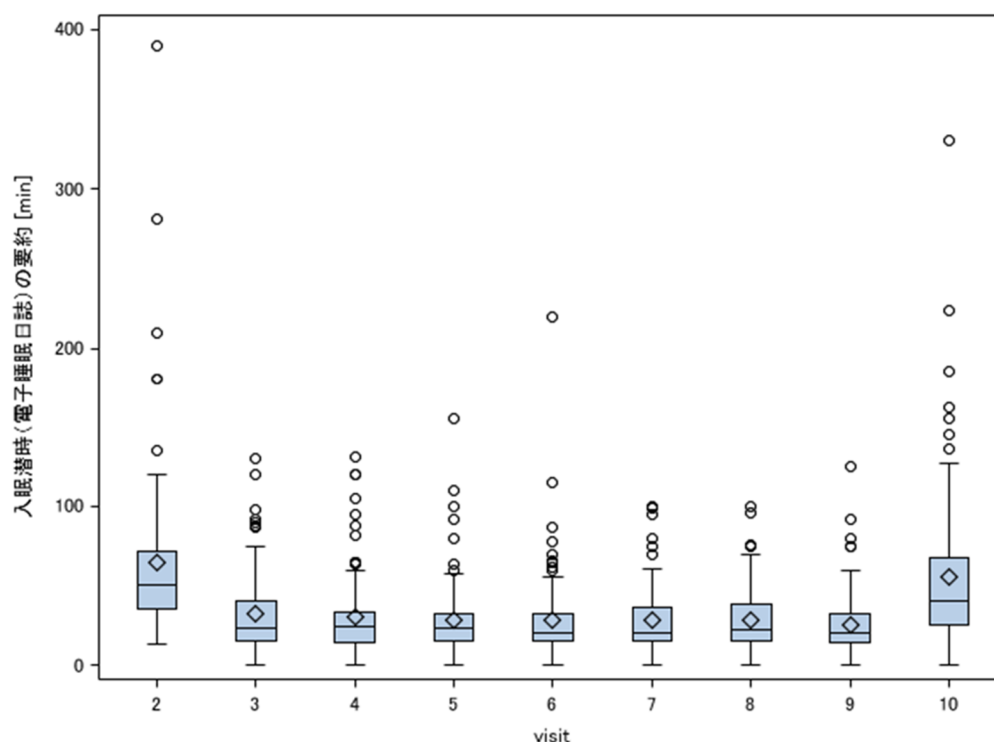


図 2.7.6-26 入睡潜時(電子睡眠日誌)の推移 (FAS)

visit 2 : スクリーニング期最終時

visit 3、4 及び 5 : それぞれ NPC-15 開始後 2、6 及び 10 週後 (投与期 I 期)

visit 6、7、8 及び 9 : それぞれ NPC-15 開始後 14、18、22 及び 26 週後 (投与期 II 期)

visit 10 : 後観察期終了時

引用元 : 5.3.5.2-1 図 11.4-2

## (2) 副次評価項目

### 1) 休薬までの期間

NPC-15 の投与によって睡眠状況が改善した場合又は安全性の問題を認めた場合、被験者又は養育者が治療の中断を希望する可能性が考えられたことから、以下について検討した。なお、睡眠状況や被験者及び養育者の希望を勘案し、それまでの被験者の睡眠状況の改善に基づいて、治験責任 (分担) 医師が判断した休薬を「有効休薬」とした。

#### a) 休薬までの期間の要約

休薬までの期間の要約を表 2.7.6-84 に示す。

休薬までの期間 (平均値±標準偏差) は、有効休薬 (休薬前日の投与量 1 mg、3 例) では  $112.7 \pm 37.4$  日であった。また、有害事象による休薬 (休薬前日の投与量 1 mg、1 例) では 127.0 日であった。

表 2.7.6-84 休薬までの期間の要約 (FAS)

項目	休薬前日の 投与量	要約統計量					
		休薬までの期間(日) <sup>a)</sup>					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有効休薬	NPC-15 1 mg	3	112.7	37.4	84	99.0	155
	NPC-15 2 mg	0	—	—	—	—	—
	NPC-15 4 mg	0	—	—	—	—	—
有害事象による休薬	NPC-15 1 mg	1	127.0	—	127	127.0	127
	NPC-15 2 mg	0	—	—	—	—	—
	NPC-15 4 mg	0	—	—	—	—	—

a) 備考：同一症例で2回以上休薬している場合は、初回の休薬のみ対象とする。

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-3

#### b) 休薬前日の入眠潜時

休薬前日の入眠潜時の要約を表 2.7.6-85 に示す。

休薬前日の入眠潜時（平均値±標準偏差）は、有効休薬（休薬前日の投与量 1 mg、3 例）では 19.0±9.6 分であった。また、有害事象による休薬（休薬前日の投与量 1 mg、1 例）では 10.0 分であった。

表 2.7.6-85 休薬前日の入眠潜時の要約 (FAS)

項目	休薬前日の 投与量	要約統計量					
		休薬前日の入眠潜時(分) <sup>a)</sup>					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有効休薬	NPC-15 1 mg	3	19.0	9.6	12	15.0	30
	NPC-15 2 mg	0	—	—	—	—	—
	NPC-15 4 mg	0	—	—	—	—	—
有害事象による休薬	NPC-15 1 mg	1	10.0	—	10	10.0	10
	NPC-15 2 mg	0	—	—	—	—	—
	NPC-15 4 mg	0	—	—	—	—	—

a) 備考：同一症例で2回以上休薬している場合は、初回の休薬のみ対象とする。

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-4

#### c) 休薬から服薬再開までの期間

休薬から服薬再開までの期間の要約を表 2.7.6-86 に示す。

休薬から服薬再開までの期間は、有効休薬の 1 例では 38.0 日であり、有害事象による休薬の 1 例では 29.0 日であった。なお、休薬の 2 例は、服薬再開せずに後観察期に移行した。

表 2.7.6-86 休薬から服薬再開までの期間の要約 (FAS)

項目	休薬前日の 投与量	要約統計量					
		休薬から服薬再開までの期間(日) <sup>a)</sup>					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
有効休薬	NPC-15 1 mg	1	38.0	—	38	38.0	38
	NPC-15 2 mg	0	—	—	—	—	—
	NPC-15 4 mg	0	—	—	—	—	—
有害事象による休薬	NPC-15 1 mg	1	29.0	—	29	29.0	29
	NPC-15 2 mg	0	—	—	—	—	—
	NPC-15 4 mg	0	—	—	—	—	—

a) 備考：同一症例で2回以上休薬している場合は、初回の休薬のみ対象とする。

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-5

## 2) 電子睡眠日誌

電子睡眠日誌パラメータの要約を表 2.7.6-87 に示す。

#### a) 夜間起床回数

夜間起床回数の変化量は、投与期Ⅱ期 (Visit 7 及び Visit 9) で P 値が 0.05 を下回る減少を認めた ( $P=0.0413$  及び  $P=0.0358$ ) が、スクリーニング期 (ベースライン) の平均値及び中央値がそれぞれ 0.5 回及び 0.0 回であり、投与期Ⅰ期への移行前から少なかった。

#### b) 目が覚めた時の機嫌

目が覚めた時の機嫌の変化量 (平均値) は、投与期Ⅰ期 (Visit 3) で 0.6 ( $P=0.0004$ )、投与期Ⅰ期 (Visit 4) から投与期Ⅱ期 (Visit 9) までは 0.8~1.3 ( $P<0.0001$ ) であり、いずれの時期でもスクリーニング期 (ベースライン) と比較して有意な改善を認めた。測定値 (平均値及び中央値) は、投与期Ⅱ期に入り投与期Ⅰ期よりさらに上昇 (改善) していた。後観察期でも有意な改善は持続していた ( $P=0.0002$ )。

#### c) 起床後の眠気の強さ

起床後の眠気の強さの変化量 (平均値) は、投与期Ⅰ期 (Visit 3) から投与期Ⅱ期 (Visit 9) までは 1.0~1.7 であり、いずれの時期でもスクリーニング期 (ベースライン) と比較して有意な改善を認めた ( $P<0.0001$ )。測定値 (平均値及び中央値) は、投与期Ⅱ期に入り投与期Ⅰ期よりさらに上昇 (改善) していた。後観察期でも有意な改善は持続していた ( $P=0.0014$ )。

#### d) 寝る時間になった時の入床への抵抗感

寝る時間になった時の入床への抵抗感の変化量 (平均値) は、投与期Ⅰ期 (Visit 3) から投与期Ⅱ期 (Visit 9) までは 1.2~1.7 であり、いずれの時期でもスクリーニング期 (ベースライン) と比較して有意な改善を認めた ( $P<0.0001$ )。測定値 (平均値及び中央値) は、投与期Ⅱ期に入り投与期Ⅰ期よりさらに上昇 (改善) していた。後観察期でも有意な改善は持続していた ( $P<0.0001$ )。

#### e) 入眠時刻

入眠時刻の変化量 (中央値) は、投与期Ⅰ期 (Visit 3) から投与期Ⅱ期 (Visit 9) までは -31~-44 分であり、いずれの時期でもスクリーニング期 (ベースライン) と比較して入眠時刻が有意に早くなった ( $P<0.0001$ )。後観察期でもこの傾向は持続していた ( $P=0.0007$ )。

#### f) 覚醒時刻

覚醒時刻の変化量 (中央値) は、投与期Ⅰ期 (Visit 3) から投与期Ⅱ期 (Visit 9) まで 0~-8 分であり、投与期Ⅰ期 (Visit 3) 及び投与期Ⅱ期 (Visit 9) でスクリーニング期 (ベースライン) と比較して覚醒時刻が有意に早くなった ( $P=0.0054$  及び  $P=0.0200$ )。しかし、その他の時期では明らかな変化を認めなかった。



**g) 離床時刻**

離床時刻の変化量（中央値）は投与期Ⅰ期（Visit 3）から投与期Ⅱ期（Visit 9）まで-5～-15 分であり、いずれの時期でもスクリーニング期（ベースライン）と比較して離床時刻が有意に早くなった（ $P=0.0147\sim P<0.0001$ ）。

表 2.7.6-87 電子睡眠日誌パラメータの要約 (FAS)

項目	時期	Visit	要約統計量												検定
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						Wilcoxon符号付 順位和検定
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P値
入眠潜時(分)	スクリーニング期	Visit 2	99	65.0	51.9	13	50.0	390	—	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	32.5	25.0	0	23.5	130	99	-32.5	43.3	-293	-27.5	107	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	30.0	26.0	0	24.3	131	98	-35.2	45.8	-285	-30.0	53	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	28.5	23.7	0	23.3	155	98	-36.7	46.3	-330	-30.0	40	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	28.2	28.0	0	20.0	220	97	-37.0	37.8	-246	-30.0	19	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	28.6	20.8	0	20.0	100	96	-36.8	45.5	-290	-29.0	86	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	28.0	19.3	0	22.3	100	94	-37.6	46.0	-315	-29.0	83	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	25.7	20.1	0	20.0	125	92	-36.4	34.6	-221	-31.5	30	<0.0001
	後観察期	Visit 10	94	55.4	50.9	0	40.0	330	94	-10.1	46.7	-199	-11.5	157	0.0012
夜間起床回数(回)	スクリーニング期	Visit 2	99	0.5	0.7	0	0.0	3	—	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	0.4	0.7	0	0.0	3	99	-0.1	0.7	-2	0.0	2	0.2660
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	0.4	0.6	0	0.0	4	98	-0.1	0.7	-2	0.0	2	0.0727
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	0.4	0.7	0	0.0	3	98	-0.1	0.7	-2	0.0	2	0.0650
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	0.4	0.7	0	0.0	3	97	-0.1	0.6	-2	0.0	2	0.1566
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	0.3	0.6	0	0.0	2	96	-0.1	0.7	-2	0.0	2	0.0413
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	0.4	0.7	0	0.0	3	94	-0.1	0.8	-2	0.0	3	0.2396
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	0.3	0.6	0	0.0	3	92	-0.2	0.7	-2	0.0	2	0.0358
	後観察期	Visit 10	94	0.4	0.8	0	0.0	4	94	-0.1	0.7	-2	0.0	3	0.2226
目が覚めた時の機嫌	スクリーニング期	Visit 2	99	5.9	2.2	1	6.0	10	—	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	6.5	2.2	1	7.0	10	99	0.6	1.8	-4	0.0	9	0.0004
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	6.7	2.2	1	7.0	10	98	0.9	1.9	-4	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	6.7	2.3	1	7.0	10	98	0.8	2.2	-4	0.5	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	7.0	2.2	1	8.0	10	97	1.2	2.0	-5	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	7.2	2.2	1	8.0	10	96	1.3	2.1	-5	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	7.2	2.0	1	8.0	10	94	1.2	2.0	-3	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	7.2	2.2	1	8.0	10	92	1.2	2.3	-3	1.0	9	<0.0001
	後観察期	Visit 10	94	6.8	2.1	1	7.0	10	94	0.8	2.0	-3	0.8	6	0.0002

表 2.7.6-87 電子睡眠日誌パラメータの要約 (FAS) (続き)

項目	時期	Visit	要約統計量												検定
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						Wilcoxon符号付 順位和検定
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P値
起床後の眠気の強さ	スクリーニング期	Visit 2	99	5.4	2.5	1	5.5	10	—	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	6.4	2.4	1	7.0	10	99	1.0	2.2	-4	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	6.7	2.4	1	7.0	10	98	1.3	2.3	-5	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	6.7	2.5	1	7.0	10	98	1.4	2.5	-5	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	7.0	2.3	1	7.5	10	97	1.6	2.5	-6	1.5	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	7.1	2.3	1	7.8	10	96	1.7	2.3	-5	1.8	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	7.1	2.3	1	8.0	10	94	1.6	2.5	-6	1.5	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	7.0	2.5	1	8.0	10	92	1.5	2.5	-5	2.0	9	<0.0001
	後観察期	Visit 10	94	6.3	2.4	1	7.0	10	94	0.9	2.4	-5	1.0	8	0.0014
寝る時間になった時の 入床への抵抗感	スクリーニング期	Visit 2	99	6.4	2.8	1	6.0	10	—	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	7.6	2.3	1	8.0	10	99	1.2	1.9	-2	0.5	9	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	7.8	2.3	1	8.5	10	98	1.3	2.4	-5	0.5	9	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	7.9	2.3	1	8.0	10	98	1.5	2.4	-5	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	8.1	2.2	1	9.0	10	97	1.6	2.3	-3	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	8.0	2.2	1	9.0	10	96	1.6	2.5	-5	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	8.1	2.2	1	9.0	10	94	1.7	2.5	-5	1.0	9	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	8.0	2.2	1	9.0	10	92	1.7	2.4	-3	1.0	9	<0.0001
	後観察期	Visit 10	94	7.4	2.5	1	8.0	10	94	1.0	2.2	-4	0.3	7	<0.0001
入眠時刻 (HH:MM)	スクリーニング期	Visit 2	99	23:07	1:20	19:30	22:55	28:10	—	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	22:30	1:10	18:29	22:23	25:30	99	-0:37	0:45	-4:55	-0:32	1:37	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	22:30	1:14	18:25	22:22	25:59	98	-0:38	0:48	-4:50	-0:31	0:54	<0.0001
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	22:26	1:13	18:30	22:15	26:05	98	-0:42	0:48	-5:40	-0:31	0:26	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	22:26	1:10	19:05	22:15	25:10	97	-0:41	0:41	-4:30	-0:38	0:35	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	22:21	1:10	18:15	22:20	25:00	96	-0:44	0:50	-5:10	-0:41	1:16	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	22:17	1:06	18:14	22:10	24:38	94	-0:48	0:47	-5:17	-0:44	1:13	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	22:17	1:11	18:30	22:05	25:26	92	-0:45	0:41	-3:55	-0:43	0:36	<0.0001
	後観察期	Visit 10	94	22:48	1:27	19:20	22:37	27:44	94	-0:17	0:57	-3:35	-0:13	2:38	0.0007

表 2.7.6-87 電子睡眠日誌パラメータの要約 (FAS) (続き)

項目	時期	Visit	要約統計量												検定
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>						Wilcoxon符号付 順位和検定
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P値
覚醒時刻 (HH:MM)	スクリーニング期	Visit 2	99	7:24	1:54	5:00	7:05	23:15	—	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	7:05	0:56	4:00	7:00	10:50	99	-0:19	1:50	-17:05	-0:05	2:08	0.0054
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	7:10	0:56	3:59	7:00	9:35	98	-0:14	1:58	-17:15	0:00	2:30	0.6646
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	7:12	1:04	5:05	7:00	11:19	98	-0:12	1:58	-16:45	-0:03	3:36	0.0827
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	7:08	0:55	4:45	7:00	10:10	97	-0:16	1:50	-16:45	-0:05	2:45	0.0602
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	7:08	1:00	3:32	7:00	10:25	96	-0:16	1:53	-16:30	0:00	2:34	0.2716
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	7:08	0:53	5:30	7:00	10:00	94	-0:13	1:50	-16:15	-0:05	3:30	0.1757
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	7:02	1:01	4:00	6:57	10:30	92	-0:17	1:51	-16:30	-0:08	1:54	0.0200
離床時刻 (HH:MM)	後観察期	Visit 10	94	7:14	1:18	4:30	7:03	12:45	94	-0:07	1:58	-16:30	-0:04	5:02	0.6453
	スクリーニング期	Visit 2	99	7:33	1:03	5:40	7:15	11:46	—	—	—	—	—	—	—
	投与期Ⅰ期	Visit 3	99	7:22	1:01	4:27	7:10	11:00	99	-0:11	0:48	-3:08	-0:05	2:24	0.0003
	投与期Ⅰ期	Visit 4	98	7:22	0:57	4:10	7:14	11:06	98	-0:11	0:57	-4:16	-0:05	3:10	0.0147
	投与期Ⅰ期	Visit 5	98	7:24	1:04	5:40	7:10	11:32	98	-0:09	1:02	-6:06	-0:05	3:36	0.0034
	投与期Ⅱ期	Visit 6	97	7:20	0:58	4:46	7:10	10:15	97	-0:13	0:51	-3:50	-0:10	2:15	<0.0001
	投与期Ⅱ期	Visit 7	96	7:20	1:02	3:33	7:11	10:45	96	-0:13	0:57	-5:01	-0:09	2:25	0.0109
	投与期Ⅱ期	Visit 8	94	7:19	0:52	5:57	7:10	10:30	94	-0:11	0:48	-2:30	-0:11	4:00	0.0007
	投与期Ⅱ期	Visit 9	92	7:12	1:00	4:01	7:05	10:31	92	-0:15	0:47	-2:44	-0:15	1:52	0.0003
	後観察期	Visit 10	94	7:26	1:21	4:31	7:09	12:55	94	-0:04	1:02	-2:14	-0:10	4:59	0.0821

a) 各被験者各visitの代表値は直前の7日間の中央値とした

標準偏差以外の要約統計量は時刻を示し、標準偏差は時間を示している

b) 変化量= a) - (Visit 2の直前の最終7日間の中央値)

要約統計量は時間を示している

引用元 : 5.3.5.2-1 表 11.4-6

## 3) 育児ストレスインデックスショートフォーム (PSI-SF)

育児ストレスインデックスショートフォームによる検討を表 2.7.6-88 に示す。

育児ストレスインデックスショートフォーム (PSI-SF) では、親項目の変化量 (平均値±標準偏差) は、Visit 5 で $-0.1 \pm 4.1$  及び Visit 9 で $-0.1 \pm 4.8$  (以下同順)、子項目の変化量は $-0.6 \pm 4.2$  及び $-0.4 \pm 3.5$ 、合計の変化量は $-0.7 \pm 7.1$  及び $-0.5 \pm 6.7$  であり、いずれも明確な変化は認めなかった。

表 2.7.6-88 育児ストレスインデックスショートフォームによる検討 (PSI-SF) (FAS)

スケール	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
親項目	Visit 2	99	25.4	6.2	14	25.0	45
	Visit 5	99	25.3	6.9	12	25.0	45
	Visit 9	97	25.1	6.7	10	26.0	42
子項目	Visit 2	99	27.0	5.1	15	27.0	39
	Visit 5	99	26.4	5.6	11	26.0	39
	Visit 9	97	26.5	5.1	13	27.0	38
合計	Visit 2	99	52.4	9.6	32	53.0	84
	Visit 5	99	51.7	11.0	27	52.0	83
	Visit 9	97	51.6	9.9	25	52.0	76

スケール	Visit	要約統計量						検定
		変化量 <sup>a)</sup>						Wilcoxon符号付 <sup>b)</sup>
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P値
親項目	Visit 2	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 5	99	-0.1	4.1	-14	0.0	13	0.9861
	Visit 9	97	-0.1	4.8	-12	0.0	13	0.9532
子項目	Visit 2	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 5	99	-0.6	4.2	-21	0.0	7	0.3661
	Visit 9	97	-0.4	3.5	-10	0.0	12	0.3846
合計	Visit 2	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 5	99	-0.7	7.1	-35	0.0	19	0.5719
	Visit 9	97	-0.5	6.7	-16	0.0	20	0.7760

a) 変化量=(各Visitの測定値) - (Visit2の測定値)

b) Visit 2との比較

引用元 : 5.3.5.2-1 表 11.4-7

## 4) 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)

異常行動チェックリスト日本語版による検討を表 2.7.6-89 に示す。

異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) では、投与期Ⅰ期 (Visit 5) でⅢ (常同行動)、投与期Ⅱ期 (Visit 9) でⅠ (興奮性)、Ⅳ (多動) 及びⅤ (不適切な言語) において有意な改善を認めた ( $P=0.0322$ 、 $P=0.0094$ 、 $P=0.0025$  及び  $P=0.0125$ )。また、Ⅱ (無気力) は、各時期において有意な変化は認めなかった。

表 2.7.6-89 異常行動チェックリスト日本語版による検討 (ABC-J) (FAS)

スケール	Visit	要約統計量					
		測定値					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
I (興奮性)	Visit 2	99	12.2	8.9	0	11.0	38
	Visit 5	99	11.2	9.3	0	9.0	39
	Visit 9	97	10.4	9.6	0	8.0	39
II (無気力)	Visit 2	99	10.6	9.0	0	8.0	44
	Visit 5	99	10.4	10.3	0	7.0	45
	Visit 9	97	9.3	9.5	0	6.0	44
III (常同行動)	Visit 2	99	3.7	4.4	0	2.0	18
	Visit 5	99	3.2	4.5	0	2.0	20
	Visit 9	97	3.3	4.7	0	1.0	19
IV (多動)	Visit 2	99	15.7	9.9	0	15.0	40
	Visit 5	99	15.1	10.6	0	14.0	39
	Visit 9	97	13.6	10.5	0	10.0	39
V (不適切な言語)	Visit 2	99	3.7	3.4	0	3.0	12
	Visit 5	99	3.5	3.2	0	3.0	12
	Visit 9	97	3.2	3.3	0	2.0	12

スケール	Visit	要約統計量						検定
		変化量 <sup>a)</sup>						Wilcoxon符号付 <sup>b)</sup> 順位和検定
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	P値
I (興奮性)	Visit 2	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 5	99	-1.0	6.4	-20	0.0	17	0.1197
	Visit 9	97	-1.8	6.1	-21	-1.0	13	0.0094
II (無気力)	Visit 2	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 5	99	-0.3	6.3	-16	0.0	16	0.5533
	Visit 9	97	-1.1	6.6	-29	-1.0	14	0.1267
III (常同行動)	Visit 2	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 5	99	-0.5	2.8	-9	0.0	10	0.0322
	Visit 9	97	-0.4	2.7	-9	0.0	7	0.1035
IV (多動)	Visit 2	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 5	99	-0.6	7.6	-24	0.0	20	0.5504
	Visit 9	97	-2.1	7.4	-20	-1.0	23	0.0025
V (不適切な言語)	Visit 2	—	—	—	—	—	—	—
	Visit 5	99	-0.2	2.4	-6	0.0	7	0.3078
	Visit 9	97	-0.5	2.1	-7	0.0	5	0.0125

a) 変化量=(各Visitの測定値) - (Visit2の測定値)

b) Visit 2との比較

引用元 : 5.3.5.2-1 表 11.4-8

## 5) 体重との相関

10 kg ごとの体重区分での入眠潜時 (分) の変化量の要約統計量を表 2.7.6-90 に示す。

体重区分で検討した結果、入眠潜時の変化量 (中央値) の最小 (-22.0 分) の区分は「30 <= < 40 kg」、最大 (-45.0 分) の区分は「50 <= < 60 kg」であったが、体重と変化量 (中央値) との間に一定の傾向は認めなかった。

表 2.7.6-90 体重区分ごとの入眠潜時（分）の変化量の要約統計量（FAS）

解析項目	体重区分 (kg) <sup>b)</sup>	変化量の要約統計量 <sup>a)</sup>					
		例数	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
入眠潜時(分) (電子睡眠日誌)	< 20	6	-53	-52.0	-34.5	-33.0	-15
	20<= <30	30	-90	-49.0	-31.0	-20.0	40
	30<= <40	26	-330	-38.0	-22.0	-10.0	25
	40<= <50	18	-100	-40.0	-30.0	-15.0	22
	50<= <60	10	-80	-61.5	-45.0	-25.0	-3
	60<=	8	-160	-37.5	-22.3	-16.8	-11

a) 変化量=(Visit 5 最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

b) Baseline の体重

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-9

## 6) 部分集団解析

主要評価項目である投与期 I 期終了時又は中止時までの 7 日間の入眠潜時（電子睡眠日誌）の中央値のベースラインからの変化量について、下記に示す部分集団ごとに検討した。

- ・性別：男性／女性
- ・年齢（同意取得時）：6 <= <= 11/12 <= <= 15 歳
- ・体重（スクリーニング期（ベースライン））：< 30/30 <= kg
- ・ラメルテオンの治療歴：なし／あり
- ・最大投与量：1/2/4 mg
- ・知的能力障害群：なし／あり
- ・コミュニケーション症群：なし／あり
- ・自閉スペクトラム症：なし／あり
- ・注意欠如・多動症：なし／あり
- ・限局性学習症：なし／あり
- ・運動症群：なし／あり
- ・他の神経発達症群：なし／あり

部分集団（性別、年齢、体重、ラメルテオンの治療歴、知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、他の神経発達症群）の解析結果を表 2.7.6-91～表 2.7.6-99 に示す。

いずれの部分集団でも、各区分で入眠潜時の変化量に大きな差を認めなかった。また、これらはいずれも有意な短縮であった。

なお、コミュニケーション症群「あり」の被験者は 1 例、他の神経発達症群「あり」の被験者は 0 例で、解析結果は得られなかった。

表 2.7.6-91 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(性別)(FAS)

性別	時期	要約統計量(分)																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付順位と検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
男性	スクリーニング期	80	63.4	53.4	51.5 ~ 75.3	20	35.0	49.0	66.0	390	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	80	26.8	22.9	21.7 ~ 31.9	0	15.0	21.5	30.0	155	80	-36.6	49.4	-47.6 ~ -25.6	-330	-45.0	-30.0	-15.0	40	<0.0001
女性	スクリーニング期	19	71.7	45.9	49.6 ~ 93.8	13	45.0	64.0	86.0	210	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	19	34.7	26.1	22.1 ~ 47.2	9	12.5	33.0	48.0	110	19	-37.0	29.3	-51.1 ~ -22.9	-100	-47.5	-32.0	-20.0	22	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-10

表 2.7.6-92 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(年齢)(FAS)

年齢 [歳]	時期	要約統計量(分)																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付順位と検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
6<= <=11	スクリーニング期	63	62.6	56.4	48.4 ~ 76.8	13	34.0	49.0	65.0	390	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	63	23.8	17.6	19.4 ~ 28.2	0	12.0	20.0	30.0	100	63	-38.8	51.9	-51.9 ~ -25.8	-330	-47.5	-32.0	-16.0	40	<0.0001
12<= <=15	スクリーニング期	36	69.1	43.4	54.4 ~ 83.8	27	45.0	57.5	77.5	210	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	36	36.2	30.3	25.9 ~ 46.4	0	20.0	28.0	45.0	155	36	-32.9	33.9	-44.4 ~ -21.5	-160	-44.5	-26.8	-13.5	25	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-11



表 2.7.6-93 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(体重)(FAS)

体重 [kg]	時期	要約統計量(分)																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付順位と検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
<30	スクリーニング期	37	56.4	27.0	47.4 ~ 65.4	20	40.0	49.0	64.0	135	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	37	22.2	19.4	15.8 ~ 28.7	0	11.0	17.0	28.0	100	37	-34.2	25.0	-42.5 ~ -25.9	-90	-49.0	-32.5	-20.0	40	<0.0001
30<=	スクリーニング期	62	70.1	61.9	54.4 ~ 85.8	13	35.0	56.8	75.0	390	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	62	31.9	25.3	25.5 ~ 38.4	0	18.0	27.0	35.5	155	62	-38.2	55.1	-52.2 ~ -24.2	-330	-44.0	-29.0	-11.0	25	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-12

表 2.7.6-94 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(ラメルテオンの治療歴)(FAS)

ラメルテオンの治療歴	時期	要約統計量(分)																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付順位と検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	スクリーニング期	75	57.1	39.8	47.9 ~ 66.2	13	33.0	49.0	64.0	281	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	75	24.2	19.2	19.7 ~ 28.6	0	11.0	20.0	30.0	110	75	-32.9	34.6	-40.9 ~ -25.0	-250	-45.0	-31.0	-15.0	40	<0.0001
あり	スクリーニング期	24	89.7	74.5	58.2 ~ 121.2	30	51.5	65.5	91.5	390	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	24	41.2	31.0	28.1 ~ 54.3	13	25.0	30.0	56.3	155	24	-48.5	70.7	-78.3 ~ -18.6	-330	-55.5	-30.0	-16.5	25	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-13

表 2.7.6-95 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(知的能力障害群)(FAS)

知的能力 障害群	時期	要約統計量(分)																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付 順位と検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	スクリーニング期	77	64.4	51.3	52.7 ~ 76.0	20	35.0	55.0	67.5	390	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	77	28.5	25.6	22.7 ~ 34.3	0	15.0	21.0	31.0	155	77	-35.8	44.6	-46.0 ~ -25.7	-330	-47.5	-31.0	-15.0	40	<0.0001
あり	スクリーニング期	22	67.2	55.1	42.8 ~ 91.6	13	45.0	47.0	75.0	281	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	22	27.5	15.5	20.6 ~ 34.4	2	15.0	30.0	35.0	64	22	-39.7	52.1	-62.8 ~ -16.6	-250	-40.0	-25.8	-15.0	22	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-14

表 2.7.6-96 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(コミュニケーション症群)(FAS)

コミュニケーション 症群	時期	要約統計量(分)																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付 順位と検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	スクリーニング期	98	65.0	52.2	54.5 ~ 75.5	13	35.0	50.0	72.0	390	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	98	28.3	23.8	23.5 ~ 33.0	0	15.0	22.8	32.5	155	98	-36.7	46.3	-46.0 ~ -27.4	-330	-46.0	-30.0	-15.0	40	<0.0001
あり	スクリーニング期	1	63.0	-	- ~ -	63	63.0	63.0	63.0	63	-	-	-	- ~ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	1	30.0	-	- ~ -	30	30.0	30.0	30.0	30	1	-33.0	-	- ~ -	-33	-33.0	-33.0	-33.0	-33	1.0000

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-15

表 2.7.6-97 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(自閉スペクトラム症)(FAS)

自閉スペクトラム症	時期	要約統計量（分）																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付順位と検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	スクリーニング期	25	66.5	46.5	47.3 ～ 85.7	25	32.5	50.0	75.0	210	-	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	-
	投与期Ⅰ期	25	30.3	24.8	20.0 ～ 40.5	2	18.0	25.0	30.0	110	25	-36.2	40.5	-53.0 ～ -19.5	-160	-50.0	-26.0	-15.5	40	<0.0001
あり	スクリーニング期	74	64.5	53.9	52.0 ～ 77.0	13	39.0	52.5	70.0	390	-	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	-
	投与期Ⅰ期	74	27.6	23.4	22.2 ～ 33.0	0	14.0	20.5	33.0	155	74	-36.8	48.1	-48.0 ～ -25.7	-330	-45.0	-31.0	-15.0	25	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-16

表 2.7.6-98 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(注意欠如・多動症)(FAS)

注意欠如／多動症	時期	要約統計量（分）																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付順位と検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	スクリーニング期	39	71.2	67.9	49.2 ～ 93.2	23	41.0	55.0	70.0	390	-	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	-
	投与期Ⅰ期	39	28.5	20.6	21.8 ～ 35.2	0	14.0	27.0	34.5	92	39	-42.7	62.5	-62.9 ～ -22.4	-330	-45.0	-28.0	-15.0	25	<0.0001
あり	スクリーニング期	60	61.0	38.3	51.1 ～ 70.9	13	33.5	49.5	73.5	210	-	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	-
	投与期Ⅰ期	60	28.2	25.6	21.5 ～ 34.8	0	15.0	20.5	30.5	155	60	-32.8	31.2	-40.9 ～ -24.7	-160	-46.8	-31.5	-15.5	40	<0.0001

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-17

表 2.7.6-99 入眠潜時(電子睡眠日誌)中央値の変化量、部分集団(他の神経発達症群)(FAS)

他の神経発達 症群	時期	要約統計量（分）																		検定
		測定値 <sup>a)</sup>									変化量 <sup>b)</sup>									Wilcoxon符号付 順位和検定
		例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	例数	平均値	標準偏差	95%信頼区間	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P値
なし	スクリーニング期	99	65.0	51.9	54.6 ～ 75.3	13	35.0	50.0	72.0	390	-	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	99	28.3	23.6	23.6 ～ 33.0	0	15.0	23.0	32.5	155	99	-36.7	46.1	-45.9 ～ -27.5	-330	-46.0	-30.0	-15.0	40	<0.0001
あり	スクリーニング期	0	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	-	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	-
	投与期 I 期	0	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	0	-	-	- ～ -	-	-	-	-	-	-

a) スクリーニング期最終7日間の中央値の要約、投与期 I 期最終7日間の中央値の要約

b) 変化量=(投与期 I 期最終7日間の中央値) - (スクリーニング期最終7日間の中央値)

引用元: 5.3.5.2-1 表 11.4-18

### 7) 部分集団解析

有効性の追加検討として、NPC-15 の増量と入眠潜時（電子睡眠日誌）の関連性の追加解析結果を表 2.7.6-100 に示す。

本試験の投与量は、効果不十分で安全性が許容できる場合は、1→2 mg、2→4 mg と順次増量することを可としたが、最大投与量別及び最終投与量別の入眠潜時の推移の検討のみでは、増量された症例での有効性への影響が不明であった。そのため、最終投与量が 2 mg 又は 4 mg の症例について、増量と入眠潜時との関連性を追加検討した。

最終投与量が 2 mg（増量パターン 1→2 mg）であった症例において、入眠潜時の変化量（中央値）は、NPC-15 1 mg 投与最終で-22.0 分であったが、NPC-15 2 mg 投与最終では-32.0 分へとさらに短縮した。同様に、最終投与量が 4 mg（増量パターン 1→2→4 mg）であった症例では、1 mg、2 mg 及び 4 mg の変化量はそれぞれ-10.0 分、-15.0 分及び-28.0 分であり、2 mg への増量では変化が小さかったが、4 mg への増量により有効性は増大した。

表 2.7.6-100 NPC-15 の増量と入眠潜時（電子睡眠日誌）の関連性

最終投与量	増量パターン	時期	要約統計量（分）											
			測定値 <sup>a)</sup>						変化量 <sup>b)</sup>					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
NPC-15 4 mg	1 ⇒ 2 ⇒ 4 mg	スクリーニング期	13	58.4	32.9	13	50.0	135	—	—	—	—	—	—
		NPC-15 1 mg 投与 最終Visit	13	49.0	32.9	0	40.0	120	13	-9.4	42.9	-70	-10.0	107
		NPC-15 2 mg 投与 最終Visit	13	44.3	29.5	0	40.0	96	13	-14.1	38.0	-70	-15.0	83
		NPC-15 4 mg 投与 最終Visit	13	28.4	17.7	0	30.0	55	13	-30.0	32.4	-80	-28.0	30
NPC-15 2 mg	1 ⇒ 2 mg	スクリーニング期	35	76.7	72.6	20	60.0	390	—	—	—	—	—	—
		NPC-15 1 mg 投与 最終Visit	35	41.8	25.7	12	32.5	120	35	-34.9	62.5	-293	-22.0	53
		NPC-15 2 mg 投与 最終Visit	34	27.2	16.8	4	20.0	80	34	-40.3	39.3	-221	-32.0	-2

a) 各被験者各visitの代表値は最後の7日間の中央値とした

b) スクリーニング期からの変化量

引用元：5.3.5.2-1 表 11.4-19

### 2.7.6.6.3.2 安全性の結果

安全性に関する結果を以下に示す。

安全性の解析対象は、「安全性の解析対象集団 (SP)」とし、仮登録例 109 例のうち、スクリーニング期中止例の SP 不採用例 10 例を除く 99 例が SP に含まれた。

#### (1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の概要を表 2.7.6-101 に示す。

有害事象は 99 例中 81 例 (81.8%) に発現した。このうち副作用とされたものは 14 例 (14.1%) であった。

重篤な有害事象は 1 例 (1.0%) に発現し、重篤な副作用の発現はなかった。

高度な有害事象は 1 例 (1.0%)、治験薬投与一時中断に至った有害事象は 1 例 (1.0%)、治験薬投与中止に至った有害事象は 2 例 (2.0%) に発現した。

表 2.7.6-101 有害事象の発現状況 (要約) (SP)

	投与期	
	NPC-15 群	
対象例数	99	
有害事象	81	( 81.8)
副作用	14	( 14.1)
重篤な有害事象	1	( 1.0)
重篤な副作用	0	( 0.0)
高度な有害事象	1	( 1.0)
治験薬投与一時中断に至った有害事象	1	( 1.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	2	( 2.0)
転帰が死亡の有害事象	0	( 0.0)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 12.2-1

#### (2) 症状別の有害事象

有害事象名は MedDRA (Ver. 19.0) で読替え、器官別大分類は SOC、症状名は PT を使用した。

##### 1) 有害事象

症状ごとの有害事象発現状況を表 2.7.6-102 に示す。

有害事象は、投与期の前半 10 週間である投与期Ⅰ期では 59/99 例 (59.6%) に 133 件、投与期の後半 16 週間である投与期Ⅱ期では 66/97 例 (68.0%) に 166 件発現した。

SOC 別で最も発現頻度の高かった有害事象は、投与期Ⅰ期では「感染症および寄生虫症」39/99 例 (39.4%) であり、次いで「胃腸障害」15/99 例 (15.2%) であった。投与期Ⅱ期でも「感染症および寄生虫症」48/97 例 (49.5%) が最も多く、次いで「胃腸障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」が各 12/97 例 (12.4%) であった。

PT 別で発現頻度の高かった有害事象 (発現率 5%以上) は、投与期Ⅰ期では鼻咽頭炎 17/99 例 (17.2%)、胃腸炎、咽頭炎及び上気道感染が各 5/99 例 (5.1%) であった。投与期Ⅱ期では

鼻咽頭炎 23/97 例 (23.7%)、インフルエンザ 9/97 例 (9.3%)、咽頭炎 8/97 例 (8.2%)、胃腸炎及び挫傷が各 5/97 例 (5.2%) であった。

表 2.7.6-102 症状ごとの有害事象発現状況 (SP)

	投与期Ⅰ期		投与期Ⅱ期	
	NPC-15 群 (99例)		NPC-15 群 (97例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	133	59 ( 59.6)	166	66 ( 68.0)
感染症および寄生虫症	56	39 ( 39.4)	72	48 ( 49.5)
急性副鼻腔炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
気管支炎	3	3 ( 3.0)	1	1 ( 1.0)
慢性副鼻腔炎	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
結膜炎	2	1 ( 1.0)	1	1 ( 1.0)
感染性クループ	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
胃腸炎	5	5 ( 5.1)	6	5 ( 5.2)
麦粒腫	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
膿痂疹	2	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
インフルエンザ	4	4 ( 4.0)	9	9 ( 9.3)
ムンプス	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	22	17 ( 17.2)	34	23 ( 23.7)
中耳炎	1	1 ( 1.0)	2	2 ( 2.1)
爪囲炎	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
咽頭炎	5	5 ( 5.1)	9	8 ( 8.2)
鼻炎	1	1 ( 1.0)	1	1 ( 1.0)
足部白癬	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
上気道感染	5	5 ( 5.1)	3	3 ( 3.1)
水痘	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
ウイルス感染	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
ウイルス性咽頭炎	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.1)
皮膚乳頭腫	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.1)
免疫系障害	2	2 ( 2.0)	2	2 ( 2.1)
過敏症	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
季節性アレルギー	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.1)
代謝および栄養障害	4	4 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
電解質失調	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
食欲減退	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
精神障害	4	4 ( 4.0)	7	7 ( 7.2)
激越	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
注意欠陥多動性障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.1)
歯ぎしり	1	1 ( 1.0)	1	1 ( 1.0)
易刺激性	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 3.1)
中期不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
ねごと	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
早朝覚醒型不眠症	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)



表 2.7.6-102 症状ごとの有害事象発現状況 (SP) (続き)

	投与期Ⅰ期		投与期Ⅱ期	
	NPC-15 群 (99例)		NPC-15 群 (97例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
神経系障害	6	5 ( 5.1)	10	9 ( 9.3)
浮動性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
頭痛	4	3 ( 3.0)	4	3 ( 3.1)
片頭痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
傾眠	2	2 ( 2.0)	4	4 ( 4.1)
眼障害	1	1 ( 1.0)	5	2 ( 2.1)
アレルギー性結膜炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
眼球回転発作	1	1 ( 1.0)	4	1 ( 1.0)
耳および迷路障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
回転性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	8 ( 8.1)	10	6 ( 6.2)
咳嗽	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
鼻出血	3	1 ( 1.0)	5	2 ( 2.1)
過換気	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
アレルギー性鼻炎	2	2 ( 2.0)	2	2 ( 2.1)
くしゃみ	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
いびき	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
上気道の炎症	3	3 ( 3.0)	1	1 ( 1.0)
胃腸障害	22	15 ( 15.2)	25	12 ( 12.4)
腹痛	6	4 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
下腹部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
便秘	3	3 ( 3.0)	3	3 ( 3.1)
下痢	1	1 ( 1.0)	2	1 ( 1.0)
腸炎	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
腸閉塞	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
悪心	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
口内炎	3	3 ( 3.0)	4	3 ( 3.1)
嘔吐	3	3 ( 3.0)	9	3 ( 3.1)
軟便	2	1 ( 1.0)	5	1 ( 1.0)
皮膚および皮下組織障害	10	7 ( 7.1)	12	8 ( 8.2)
ざ瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
皮膚炎	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.1)
皮膚乾燥	1	1 ( 1.0)	3	1 ( 1.0)
湿疹	1	1 ( 1.0)	2	2 ( 2.1)
皮下出血	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
過角化	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
そう痒症	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
発疹	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
顔面腫脹	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
蕁麻疹	2	1 ( 1.0)	3	2 ( 2.1)
皮脂欠乏症	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 ( 1.0)	1	1 ( 1.0)
背部痛	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
頸部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)

表 2.7.6-102 症状ごとの有害事象発現状況 (SP) (続き)

	投与期Ⅰ期		投与期Ⅱ期	
	NPC-15 群 (99例)		NPC-15 群 (97例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3 ( 3.0)	3	3 ( 3.1)
疲労	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
発熱	2	2 ( 2.0)	1	1 ( 1.0)
乾燥症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
ワクチン接種部位紅斑	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
臨床検査	7	5 ( 5.1)	2	2 ( 2.1)
血中カリウム増加	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
尿 pH 上昇	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
体重増加	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.1)
尿比重増加	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5	5 ( 5.1)	14	12 ( 12.4)
節足動物刺傷	0	0 ( 0.0)	4	4 ( 4.1)
凍瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
顔面骨折	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
靱帯捻挫	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
挫傷	2	2 ( 2.0)	5	5 ( 5.2)
創傷	1	1 ( 1.0)	3	3 ( 3.1)
皮膚擦過傷	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 12.2-2

## 2) 副作用

症状ごとの副作用発現状況を表 2.7.6-103 に示す。

副作用は、投与期Ⅰ期では 11/99 例 (11.1%) に 18 件、投与期Ⅱ期では 4/97 例 (4.1%) に 4 件発現した。

PT 別で、投与期Ⅰ期では傾眠、蛋白尿及び尿中ウロビリノーゲンが各 2/99 例 (2.0%) 発現し、その他の副作用はいずれも 1 例の発現であった。投与期Ⅱ期では傾眠が 3/97 例 (3.1%) 及び易刺激性が 1/97 例 (1.0%) 発現した。

表 2.7.6-103 症状ごとの副作用発現状況 (SP)

	投与期Ⅰ期		投与期Ⅱ期	
	NPC-15 群 (99例)		NPC-15 群 (97例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	18	11 ( 11.1)	4	4 ( 4.1)
代謝および栄養障害	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
精神障害	1	1 ( 1.0)	1	1 ( 1.0)
易刺激性	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.0)
ねごと	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
神経系障害	3	3 ( 3.0)	3	3 ( 3.1)
頭痛	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
傾眠	2	2 ( 2.0)	3	3 ( 3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
いびき	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
胃腸障害	3	3 ( 3.0)	0	0 ( 0.0)
腹痛	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
悪心	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
口内炎	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
疲労	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
臨床検査	6	4 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
尿 pH 上昇	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
尿比重増加	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2	2 ( 2.0)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.0)	0	0 ( 0.0)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 12.2-3

## (3) 有害事象の程度 (重症度) 別発現状況

程度 (重症度) 別の有害事象発現状況を表 2.7.6-104 に、副作用発現状況を表 2.7.6-105 に示す。

投与期全体で発現した有害事象の程度 (重症度) は、軽度 75/99 例 (75.8%)、中等度 5/99 例 (5.1%) 及び高度 1/99 例 (1.0%) であった。副作用はすべて軽度であった。

中等度の有害事象は胃腸炎、インフルエンザ、注意欠陥多動性障害、易刺激性及び創傷が各 1 例、高度の有害事象は顔面骨骨折の 1 例で、いずれも治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6-104 程度（重症度）別の有害事象発現状況（SP）

	投与期(99例)		
	軽度	中等度	高度
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	75 ( 75.8)	5 ( 5.1)	1 ( 1.0)
感染症および寄生虫症	60 ( 60.6)	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)
急性副鼻腔炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
気管支炎	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
慢性副鼻腔炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
結膜炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
感染性クループ	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胃腸炎	8 ( 8.1)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
麦粒腫	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
膿痂疹	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
インフルエンザ	12 ( 12.1)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
ムンプス	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	31 ( 31.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
中耳炎	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
爪囲炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
咽頭炎	11 ( 11.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
鼻炎	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
足部白癬	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
上気道感染	6 ( 6.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
水痘	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ウイルス感染	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ウイルス性咽頭炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚乳頭腫	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
免疫系障害	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
過敏症	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
季節性アレルギー	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
代謝および栄養障害	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
電解質失調	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
食欲減退	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
精神障害	9 ( 9.1)	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)
激越	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
注意欠陥多動性障害	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
歯ぎしり	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
易刺激性	2 ( 2.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
中期不眠症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ねごと	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
早朝覚醒型不眠症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

表 2.7.6-104 程度（重症度）別の有害事象発現状況（SP）（続き）

	投与期(99例)		
	軽度	中等度	高度
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
神経系障害	13 ( 13.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
浮動性めまい	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
頭痛	5 ( 5.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
片頭痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
傾眠	6 ( 6.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
眼障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
アレルギー性結膜炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
眼球回転発作	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
耳および迷路障害	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
回転性めまい	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 ( 13.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
咳嗽	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
鼻出血	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
過換気	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
アレルギー性鼻炎	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
くしゃみ	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
いびき	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
上気道の炎症	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胃腸障害	22 ( 22.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腹痛	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
下腹部痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
便秘	5 ( 5.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
下痢	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腸炎	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腸閉塞	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
悪心	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口内炎	5 ( 5.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
嘔吐	5 ( 5.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
軟便	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚および皮下組織障害	15 ( 15.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ざ瘡	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚炎	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚乾燥	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
湿疹	3 ( 3.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮下出血	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
過角化	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
そう痒症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
発疹	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
顔面腫脹	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
蕁麻疹	3 ( 3.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮脂欠乏症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
背部痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
頸部痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

表 2.7.6-104 程度（重症度）別の有害事象発現状況（SP）（続き）

	投与期(99例)		
	軽度	中等度	高度
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
腎および尿路障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
蛋白尿	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 ( 6.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
疲労	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
発熱	3 ( 3.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
乾燥症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ワクチン接種部位紅斑	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
臨床検査	7 ( 7.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中カリウム増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
体重増加	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿比重増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
傷害、中毒および処置合併症	13 ( 13.1)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)
節足動物刺傷	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
凍瘡	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
顔面骨骨折	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
靱帯捻挫	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
挫傷	7 ( 7.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
創傷	3 ( 3.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)
皮膚擦過傷	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-4

表 2.7.6-105 程度（重症度）別の副作用発現状況（SP）

	投与期 (99例)		
	軽度	中等度	高度
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
発現例数	14 ( 14.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
代謝および栄養障害	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
精神障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
易刺激性	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ねごと	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
神経系障害	6 ( 6.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
頭痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
傾眠	5 ( 5.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
いびき	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胃腸障害	3 ( 3.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腹痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
悪心	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口内炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
蛋白尿	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
疲労	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
臨床検査	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿比重増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-5

**(4) 比較的频率の高い有害事象**

比較的频率の高い（発現率5%以上）有害事象の発現状況を表 2.7.6-106 に、副作用の発現状況を表 2.7.6-107 に示す。

投与期全体で発現率5%以上の有害事象は、61/99 例（61.6%）であった。鼻咽頭炎 31/99 例（31.3%）が最も多く、次いでインフルエンザ 13/99 例（13.1%）、咽頭炎 11/99 例（11.1%）であった。

発現率5%以上の副作用は、傾眠 5/99 例（5.1%）のみであった。

表 2.7.6-106 比較的頻度の高い有害事象の発現状況（SP）

発現率5%以上

	投与期 (99例)
	例数 (%)
発現例数	61 ( 61.6)
鼻咽頭炎	31 ( 31.3)
インフルエンザ	13 ( 13.1)
咽頭炎	11 ( 11.1)
胃腸炎	9 ( 9.1)
挫傷	7 ( 7.1)
傾眠	6 ( 6.1)
上気道感染	6 ( 6.1)
便秘	5 ( 5.1)
頭痛	5 ( 5.1)
口内炎	5 ( 5.1)
嘔吐	5 ( 5.1)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-8

表 2.7.6-107 比較的頻度の高い副作用の発現状況（SP）

発現率5%以上

	投与期 (99例)
	例数 (%)
発現例数	5 ( 5.1)
傾眠	5 ( 5.1)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-9

## (5) 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団）

投与期の症状ごとの有害事象及び副作用の発現状況について、部分集団（性別、年齢、体重、ラメルテオンの治療歴、知的能力障害群、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症）の集計結果を表 2.7.6-108～表 2.7.6-121 に示す。

いずれの部分集団でも、各区分で症状ごとの有害事象及び副作用の発現状況に大きな差を認めなかった。



表 2.7.6-108 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：性別）（SP）

	男性		女性	
	(80例)		(19例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	238	65 ( 81.3)	61	16 ( 84.2)
感染症および寄生虫症	97	50 ( 62.5)	31	12 ( 63.2)
急性副鼻腔炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
気管支炎	3	3 ( 3.8)	1	1 ( 5.3)
慢性副鼻腔炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
結膜炎	0	0 ( 0.0)	3	1 ( 5.3)
感染性クループ	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
胃腸炎	10	8 ( 10.0)	1	1 ( 5.3)
麦粒腫	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
膿痂疹	2	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
インフルエンザ	9	9 ( 11.3)	4	4 ( 21.1)
ムンプス	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	40	23 ( 28.8)	16	8 ( 42.1)
中耳炎	3	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
爪囲炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
咽頭炎	11	9 ( 11.3)	3	2 ( 10.5)
鼻炎	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 5.3)
足部白癬	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
上気道感染	7	5 ( 6.3)	1	1 ( 5.3)
水痘	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ウイルス感染	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ウイルス性咽頭炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	1	1 ( 1.3)	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）	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 5.3)
皮膚乳頭腫	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 5.3)
免疫系障害	4	4 ( 5.0)	0	0 ( 0.0)
過敏症	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
季節性アレルギー	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
代謝および栄養障害	3	3 ( 3.8)	1	1 ( 5.3)
電解質失調	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
食欲減退	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
精神障害	8	8 ( 10.0)	3	3 ( 15.8)
激越	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
注意欠陥多動性障害	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
歯ぎしり	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
易刺激性	2	2 ( 2.5)	1	1 ( 5.3)
中期不眠症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ねごと	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
早朝覚醒型不眠症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
神経系障害	15	12 ( 15.0)	1	1 ( 5.3)
浮動性めまい	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
頭痛	8	5 ( 6.3)	0	0 ( 0.0)
片頭痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傾眠	5	5 ( 6.3)	1	1 ( 5.3)
眼障害	6	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
アレルギー性結膜炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
眼球回転発作	5	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-108 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：性別）（SP）（続き）

	男性		女性	
	(80例)		(19例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
耳および迷路障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
回転性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	10 ( 12.5)	3	3 ( 15.8)
咳嗽	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
鼻出血	8	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
過換気	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
アレルギー性鼻炎	4	4 ( 5.0)	0	0 ( 0.0)
くしゃみ	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
いびき	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
上気道の炎症	2	2 ( 2.5)	2	2 ( 10.5)
胃腸障害	36	14 ( 17.5)	11	8 ( 42.1)
腹痛	5	3 ( 3.8)	1	1 ( 5.3)
下腹部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
便秘	1	1 ( 1.3)	5	4 ( 21.1)
下痢	3	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
腸炎	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 5.3)
腸閉塞	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
悪心	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 10.5)
口内炎	5	3 ( 3.8)	2	2 ( 10.5)
嘔吐	12	5 ( 6.3)	0	0 ( 0.0)
軟便	7	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
皮膚および皮下組織障害	18	13 ( 16.3)	4	2 ( 10.5)
ざ瘡	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
皮膚炎	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
皮膚乾燥	4	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
湿疹	1	1 ( 1.3)	2	2 ( 10.5)
皮下出血	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
過角化	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
そう痒症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
発疹	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 5.3)
顔面腫脹	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
蕁麻疹	5	3 ( 3.8)	0	0 ( 0.0)
皮脂欠乏症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
背部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
頸部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5 ( 6.3)	1	1 ( 5.3)
疲労	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
発熱	2	2 ( 2.5)	1	1 ( 5.3)
乾燥症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ワクチン接種部位紅斑	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-108 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：性別）（SP）（続き）

	男性		女性	
	(80例)		(19例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
臨床検査	9	7 ( 8.8)	0	0 ( 0.0)
血中カリウム増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
体重増加	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
尿比重増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傷害、中毒および処置合併症	15	11 ( 13.8)	4	4 ( 21.1)
節足動物刺傷	3	3 ( 3.8)	1	1 ( 5.3)
凍瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
顔面骨折	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
靱帯捻挫	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
挫傷	6	6 ( 7.5)	1	1 ( 5.3)
創傷	3	3 ( 3.8)	1	1 ( 5.3)
皮膚擦過傷	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-10

表 2.7.6-109 症状ごとの副作用発現状況（部分集団：性別）（SP）

	男性		女性	
	(80例)		(19例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	17	10 ( 12.5)	5	4 ( 21.1)
代謝および栄養障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
高カリウム血症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
精神障害	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 5.3)
易刺激性	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ねごと	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
神経系障害	5	5 ( 6.3)	1	1 ( 5.3)
頭痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傾眠	4	4 ( 5.0)	1	1 ( 5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
いびき	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
胃腸障害	2	2 ( 2.5)	1	1 ( 5.3)
腹痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
悪心	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 5.3)
口内炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
疲労	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
臨床検査	6	4 ( 5.0)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿比重増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2	2 ( 2.5)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-11

表 2.7.6-110 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：年齢）（SP）

	6<= <=11		12<= <=15	
	(63例)		(36例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	219	53 ( 84.1)	80	28 ( 77.8)
感染症および寄生虫症	92	43 ( 68.3)	36	19 ( 52.8)
急性副鼻腔炎	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
気管支炎	2	2 ( 3.2)	2	2 ( 5.6)
慢性副鼻腔炎	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
結膜炎	0	0 ( 0.0)	3	1 ( 2.8)
感染性クループ	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
胃腸炎	9	7 ( 11.1)	2	2 ( 5.6)
麦粒腫	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
膿痂疹	2	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
インフルエンザ	7	7 ( 11.1)	6	6 ( 16.7)
ムンプス	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	43	23 ( 36.5)	13	8 ( 22.2)
中耳炎	3	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
爪囲炎	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
咽頭炎	8	7 ( 11.1)	6	4 ( 11.1)
鼻炎	2	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
足部白癬	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
上気道感染	7	5 ( 7.9)	1	1 ( 2.8)
水痘	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
ウイルス感染	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
ウイルス性咽頭炎	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
皮膚乳頭腫	2	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
免疫系障害	2	2 ( 3.2)	2	2 ( 5.6)
過敏症	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
季節性アレルギー	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
代謝および栄養障害	3	3 ( 4.8)	1	1 ( 2.8)
電解質失調	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
食欲減退	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
精神障害	6	6 ( 9.5)	5	5 ( 13.9)
激越	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
注意欠陥多動性障害	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
歯ぎしり	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
易刺激性	2	2 ( 3.2)	1	1 ( 2.8)
中期不眠症	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
ねごと	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
早朝覚醒型不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
神経系障害	11	8 ( 12.7)	5	5 ( 13.9)
浮動性めまい	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
頭痛	8	5 ( 7.9)	0	0 ( 0.0)
片頭痛	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
傾眠	1	1 ( 1.6)	5	5 ( 13.9)
眼障害	6	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
アレルギー性結膜炎	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
眼球回転発作	5	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-110 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：年齢）（SP）（続き）

	6<= <=11		12<= <=15	
	(63例)		(36例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
耳および迷路障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
回転性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	9 ( 14.3)	4	4 ( 11.1)
咳嗽	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
鼻出血	7	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
過換気	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
アレルギー性鼻炎	3	3 ( 4.8)	1	1 ( 2.8)
くしゃみ	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
いびき	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
上気道の炎症	3	3 ( 4.8)	1	1 ( 2.8)
胃腸障害	40	15 ( 23.8)	7	7 ( 19.4)
腹痛	5	3 ( 4.8)	1	1 ( 2.8)
下腹部痛	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
便秘	4	3 ( 4.8)	2	2 ( 5.6)
下痢	3	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
腸炎	2	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
腸閉塞	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
悪心	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
口内炎	5	3 ( 4.8)	2	2 ( 5.6)
嘔吐	11	4 ( 6.3)	1	1 ( 2.8)
軟便	7	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
皮膚および皮下組織障害	19	12 ( 19.0)	3	3 ( 8.3)
ざ瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
皮膚炎	2	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
皮膚乾燥	4	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
湿疹	2	2 ( 3.2)	1	1 ( 2.8)
皮下出血	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
過角化	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
そう痒症	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
発疹	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
顔面腫脹	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
蕁麻疹	5	3 ( 4.8)	0	0 ( 0.0)
皮脂欠乏症	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
背部痛	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
頸部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
腎および尿路障害	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
蛋白尿	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5 ( 7.9)	1	1 ( 2.8)
疲労	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
発熱	3	3 ( 4.8)	0	0 ( 0.0)
乾燥症	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
ワクチン接種部位紅斑	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-110 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：年齢）（SP）（続き）

	6<= <=11		12<= <=15	
	(63例)		(36例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
臨床検査	4	4 ( 6.3)	5	3 ( 8.3)
血中カリウム増加	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
体重増加	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
尿比重増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
尿中ウロビリノーゲン	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 5.6)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
傷害、中毒および処置合併症	11	8 ( 12.7)	8	7 ( 19.4)
節足動物刺傷	3	3 ( 4.8)	1	1 ( 2.8)
凍瘡	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
顔面骨折	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
靱帯捻挫	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
挫傷	3	3 ( 4.8)	4	4 ( 11.1)
創傷	2	2 ( 3.2)	2	2 ( 5.6)
皮膚擦過傷	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-12

表 2.7.6-111 症状ごとの副作用発現状況（部分集団：年齢）（SP）

	6<= <=11		12<= <=15	
	(63例)		(36例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	10	8 ( 12.7)	12	6 ( 16.7)
代謝および栄養障害	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
精神障害	2	2 ( 3.2)	0	0 ( 0.0)
易刺激性	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
ねごと	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
神経系障害	2	2 ( 3.2)	4	4 ( 11.1)
頭痛	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
傾眠	1	1 ( 1.6)	4	4 ( 11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
いびき	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
胃腸障害	1	1 ( 1.6)	2	2 ( 5.6)
腹痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
悪心	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
口内炎	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
蛋白尿	1	1 ( 1.6)	1	1 ( 2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
疲労	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
臨床検査	2	2 ( 3.2)	4	2 ( 5.6)
好酸球数増加	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
尿比重増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 2.8)
尿中ウロビリノーゲン	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 5.6)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.6)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-13

表 2.7.6-112 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：体重）（SP）

	<30		30<=	
	(37例)		(62例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	122	34 ( 91.9)	177	47 ( 75.8)
感染症および寄生虫症	68	30 ( 81.1)	60	32 ( 51.6)
急性副鼻腔炎	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
気管支炎	2	2 ( 5.4)	2	2 ( 3.2)
慢性副鼻腔炎	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
結膜炎	3	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
感染性クループ	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
胃腸炎	7	5 ( 13.5)	4	4 ( 6.5)
麦粒腫	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
膿痂疹	0	0 ( 0.0)	2	1 ( 1.6)
インフルエンザ	6	6 ( 16.2)	7	7 ( 11.3)
ムンプス	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	28	15 ( 40.5)	28	16 ( 25.8)
中耳炎	3	2 ( 5.4)	0	0 ( 0.0)
爪囲炎	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
咽頭炎	6	5 ( 13.5)	8	6 ( 9.7)
鼻炎	2	2 ( 5.4)	0	0 ( 0.0)
足部白癬	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
上気道感染	1	1 ( 2.7)	7	5 ( 8.1)
水痘	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
ウイルス感染	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
ウイルス性咽頭炎	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	1	1 ( 2.7)	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）	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
皮膚乳頭腫	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
免疫系障害	1	1 ( 2.7)	3	3 ( 4.8)
過敏症	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
季節性アレルギー	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.2)
代謝および栄養障害	2	2 ( 5.4)	2	2 ( 3.2)
電解質失調	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
食欲減退	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.2)
精神障害	3	3 ( 8.1)	8	8 ( 12.9)
激越	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
注意欠陥多動性障害	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
歯ざしり	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.2)
易刺激性	1	1 ( 2.7)	2	2 ( 3.2)
中期不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
ねごと	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
早朝覚醒型不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
神経系障害	4	4 ( 10.8)	12	9 ( 14.5)
浮動性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
頭痛	2	2 ( 5.4)	6	3 ( 4.8)
片頭痛	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
傾眠	1	1 ( 2.7)	5	5 ( 8.1)
眼障害	1	1 ( 2.7)	5	1 ( 1.6)
アレルギー性結膜炎	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
眼球回転発作	0	0 ( 0.0)	5	1 ( 1.6)

表 2.7.6-112 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：体重）（SP）（続き）

	<30		30<=	
	(37例)		(62例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
耳および迷路障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
回転性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	6 ( 16.2)	14	7 ( 11.3)
咳嗽	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
鼻出血	0	0 ( 0.0)	8	2 ( 3.2)
過換気	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
アレルギー性鼻炎	2	2 ( 5.4)	2	2 ( 3.2)
くしゃみ	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
いびき	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
上気道の炎症	3	3 ( 8.1)	1	1 ( 1.6)
胃腸障害	15	9 ( 24.3)	32	13 ( 21.0)
腹痛	2	2 ( 5.4)	4	2 ( 3.2)
下腹部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
便秘	3	2 ( 5.4)	3	3 ( 4.8)
下痢	1	1 ( 2.7)	2	1 ( 1.6)
腸炎	2	2 ( 5.4)	0	0 ( 0.0)
腸閉塞	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
悪心	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
口内炎	1	1 ( 2.7)	6	4 ( 6.5)
嘔吐	4	3 ( 8.1)	8	2 ( 3.2)
軟便	0	0 ( 0.0)	7	1 ( 1.6)
皮膚および皮下組織障害	10	7 ( 18.9)	12	8 ( 12.9)
ざ瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
皮膚炎	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
皮膚乾燥	1	1 ( 2.7)	3	1 ( 1.6)
湿疹	1	1 ( 2.7)	2	2 ( 3.2)
皮下出血	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
過角化	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
そう痒症	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
発疹	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
顔面腫脹	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
蕁麻疹	3	2 ( 5.4)	2	1 ( 1.6)
皮脂欠乏症	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.2)
背部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
頸部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
腎および尿路障害	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
蛋白尿	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4 ( 10.8)	2	2 ( 3.2)
疲労	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
発熱	2	2 ( 5.4)	1	1 ( 1.6)
乾燥症	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
ワクチン接種部位紅斑	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)



表 2.7.6-112 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：体重）（SP）（続き）

	<30		30<=	
	(37例)		(62例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
臨床検査	1	1 ( 2.7)	8	6 ( 9.7)
血中カリウム増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
好酸球数増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
尿pH上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
体重増加	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.2)
尿比重増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
尿中ウロビリノーゲン	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.2)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5	5 ( 13.5)	14	10 ( 16.1)
節足動物刺傷	2	2 ( 5.4)	2	2 ( 3.2)
凍瘡	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
顔面骨折	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
靱帯捻挫	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
挫傷	1	1 ( 2.7)	6	6 ( 9.7)
創傷	1	1 ( 2.7)	3	3 ( 4.8)
皮膚擦過傷	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-14

表 2.7.6-113 症状ごとの副作用発現状況（部分集団：体重）（SP）

	<30		30<=	
	(37例)		(62例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	9	7 ( 18.9)	13	7 ( 11.3)
代謝および栄養障害	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
精神障害	2	2 ( 5.4)	0	0 ( 0.0)
易刺激性	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
ねごと	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
神経系障害	2	2 ( 5.4)	4	4 ( 6.5)
頭痛	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
傾眠	1	1 ( 2.7)	4	4 ( 6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
いびき	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
胃腸障害	1	1 ( 2.7)	2	2 ( 3.2)
腹痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
悪心	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
口内炎	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
蛋白尿	1	1 ( 2.7)	1	1 ( 1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
疲労	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
臨床検査	1	1 ( 2.7)	5	3 ( 4.8)
好酸球数増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
尿pH上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
尿比重増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.6)
尿中ウロビリノーゲン	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.2)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-15

表 2.7.6-114 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：ラメルテオンの治療歴）（SP）

	なし		あり	
	(75例)		(24例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	263	64 ( 85.3)	36	17 ( 70.8)
感染症および寄生虫症	112	50 ( 66.7)	16	12 ( 50.0)
急性副鼻腔炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
気管支炎	3	3 ( 4.0)	1	1 ( 4.2)
慢性副鼻腔炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.2)
結膜炎	3	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
感染性クループ	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
胃腸炎	10	8 ( 10.7)	1	1 ( 4.2)
麦粒腫	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
膿痂疹	2	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
インフルエンザ	9	9 ( 12.0)	4	4 ( 16.7)
ムンプス	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	51	27 ( 36.0)	5	4 ( 16.7)
中耳炎	3	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
爪囲炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
咽頭炎	12	9 ( 12.0)	2	2 ( 8.3)
鼻炎	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
足部白癬	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
上気道感染	6	5 ( 6.7)	2	1 ( 4.2)
水痘	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ウイルス感染	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ウイルス性咽頭炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
皮膚乳頭腫	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
免疫系障害	3	3 ( 4.0)	1	1 ( 4.2)
過敏症	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.2)
季節性アレルギー	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
代謝および栄養障害	3	3 ( 4.0)	1	1 ( 4.2)
電解質失調	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
食欲減退	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.2)
精神障害	7	7 ( 9.3)	4	4 ( 16.7)
激越	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.2)
注意欠陥多動性障害	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.2)
歯ざしり	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.2)
易刺激性	3	3 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
中期不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.2)
ねごと	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
早朝覚醒型不眠症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
神経系障害	13	10 ( 13.3)	3	3 ( 12.5)
浮動性めまい	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
頭痛	7	4 ( 5.3)	1	1 ( 4.2)
片頭痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傾眠	4	4 ( 5.3)	2	2 ( 8.3)
眼障害	6	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
アレルギー性結膜炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
眼球回転発作	5	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-114 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：ラメルテオンの治療歴）（SP）（続き）

	なし		あり	
	(75例)		(24例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
耳および迷路障害	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
回転性めまい	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	11 ( 14.7)	2	2 ( 8.3)
咳嗽	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
鼻出血	7	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.2)
過換気	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.2)
アレルギー性鼻炎	4	4 ( 5.3)	0	0 ( 0.0)
くしゃみ	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
いびき	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
上気道の炎症	4	4 ( 5.3)	0	0 ( 0.0)
胃腸障害	44	19 ( 25.3)	3	3 ( 12.5)
腹痛	6	4 ( 5.3)	0	0 ( 0.0)
下腹部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
便秘	5	4 ( 5.3)	1	1 ( 4.2)
下痢	3	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
腸炎	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
腸閉塞	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
悪心	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
口内炎	7	5 ( 6.7)	0	0 ( 0.0)
嘔吐	10	3 ( 4.0)	2	2 ( 8.3)
軟便	7	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
皮膚および皮下組織障害	21	14 ( 18.7)	1	1 ( 4.2)
ざ瘡	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
皮膚炎	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
皮膚乾燥	4	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
湿疹	3	3 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
皮下出血	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
過角化	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
そう痒症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
発疹	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.2)
顔面腫脹	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
蕁麻疹	5	3 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
皮脂欠乏症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
背部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
頸部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4 ( 5.3)	2	2 ( 8.3)
疲労	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
発熱	1	1 ( 1.3)	2	2 ( 8.3)
乾燥症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ワクチン接種部位紅斑	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-114 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：ラメルテオンの治療歴）（SP）（続き）

	なし (75例)		あり (24例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
臨床検査	9	7 ( 9.3)	0	0 ( 0.0)
血中カリウム増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
体重増加	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
尿比重増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傷害、中毒および処置合併症	16	12 ( 16.0)	3	3 ( 12.5)
節足動物刺傷	4	4 ( 5.3)	0	0 ( 0.0)
凍瘡	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
顔面骨折	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
靱帯捻挫	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
挫傷	6	6 ( 8.0)	1	1 ( 4.2)
創傷	2	2 ( 2.7)	2	2 ( 8.3)
皮膚擦過傷	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-16

表 2.7.6-115 症状ごとの副作用発現状況（部分集団：ラメルテオンの治療歴）（SP）

	なし (75例)		あり (24例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	20	12 ( 16.0)	2	2 ( 8.3)
代謝および栄養障害	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
精神障害	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
易刺激性	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ねごと	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
神経系障害	4	4 ( 5.3)	2	2 ( 8.3)
頭痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傾眠	3	3 ( 4.0)	2	2 ( 8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
いびき	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
胃腸障害	3	3 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
腹痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
悪心	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
口内炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
疲労	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
臨床検査	6	4 ( 5.3)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿比重増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2	2 ( 2.7)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-17

表 2.7.6-116 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：知的能力障害群）（SP）

	なし		あり	
	(77例)		(22例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	233	61 ( 79.2)	66	20 ( 90.9)
感染症および寄生虫症	88	46 ( 59.7)	40	16 ( 72.7)
急性副鼻腔炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
気管支炎	3	3 ( 3.9)	1	1 ( 4.5)
慢性副鼻腔炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
結膜炎	0	0 ( 0.0)	3	1 ( 4.5)
感染性クループ	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
胃腸炎	6	6 ( 7.8)	5	3 ( 13.6)
麦粒腫	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
膿痂疹	2	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
インフルエンザ	10	10 ( 13.0)	3	3 ( 13.6)
ムンプス	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
鼻咽頭炎	41	22 ( 28.6)	15	9 ( 40.9)
中耳炎	3	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
爪囲炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
咽頭炎	8	6 ( 7.8)	6	5 ( 22.7)
鼻炎	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.5)
足部白癬	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
上気道感染	8	6 ( 7.8)	0	0 ( 0.0)
水痘	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ウイルス感染	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
ウイルス性咽頭炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
β溶血性レンサ球菌感染	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
皮膚乳頭腫	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
免疫系障害	3	3 ( 3.9)	1	1 ( 4.5)
過敏症	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
季節性アレルギー	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.5)
代謝および栄養障害	4	4 ( 5.2)	0	0 ( 0.0)
電解質失調	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
食欲減退	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
精神障害	8	8 ( 10.4)	3	3 ( 13.6)
激越	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
注意欠陥多動性障害	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
歯ぎしり	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.5)
易刺激性	2	2 ( 2.6)	1	1 ( 4.5)
中期不眠症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ねごと	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
早朝覚醒型不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
神経系障害	14	11 ( 14.3)	2	2 ( 9.1)
浮動性めまい	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
頭痛	8	5 ( 6.5)	0	0 ( 0.0)
片頭痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傾眠	4	4 ( 5.2)	2	2 ( 9.1)
眼障害	6	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
アレルギー性結膜炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
眼球回転発作	5	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-116 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：知的能力障害群）（SP）（続き）

	なし		あり	
	(77例)		(22例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
耳および迷路障害	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
回転性めまい	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	10 ( 13.0)	3	3 ( 13.6)
咳嗽	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
鼻出血	8	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
過換気	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
アレルギー性鼻炎	3	3 ( 3.9)	1	1 ( 4.5)
くしゃみ	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
いびき	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
上気道の炎症	3	3 ( 3.9)	1	1 ( 4.5)
胃腸障害	43	18 ( 23.4)	4	4 ( 18.2)
腹痛	6	4 ( 5.2)	0	0 ( 0.0)
下腹部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
便秘	3	2 ( 2.6)	3	3 ( 13.6)
下痢	3	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
腸炎	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
腸閉塞	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
悪心	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.5)
口内炎	7	5 ( 6.5)	0	0 ( 0.0)
嘔吐	12	5 ( 6.5)	0	0 ( 0.0)
軟便	7	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
皮膚および皮下組織障害	19	12 ( 15.6)	3	3 ( 13.6)
ざ瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
皮膚炎	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
皮膚乾燥	4	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
湿疹	3	3 ( 3.9)	0	0 ( 0.0)
皮下出血	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
過角化	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
そう痒症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
発疹	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.5)
顔面腫脹	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
蕁麻疹	4	2 ( 2.6)	1	1 ( 4.5)
皮脂欠乏症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
背部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
頸部痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3 ( 3.9)	3	3 ( 13.6)
疲労	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
発熱	2	2 ( 2.6)	1	1 ( 4.5)
乾燥症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
ワクチン接種部位紅斑	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)

表 2.7.6-116 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：知的能力障害群）（SP）（続き）

	なし		あり	
	(77例)		(22例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
臨床検査	8	6 ( 7.8)	1	1 ( 4.5)
血中カリウム増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
体重増加	1	1 ( 1.3)	1	1 ( 4.5)
尿比重増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傷害、中毒および処置合併症	13	10 ( 13.0)	6	5 ( 22.7)
節足動物刺傷	3	3 ( 3.9)	1	1 ( 4.5)
凍瘡	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
顔面骨折	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
靱帯捻挫	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
挫傷	4	4 ( 5.2)	3	3 ( 13.6)
創傷	3	3 ( 3.9)	1	1 ( 4.5)
皮膚擦過傷	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-18

表 2.7.6-117 症状ごとの副作用発現状況（部分集団：知的能力障害群）（SP）

	なし		あり	
	(77例)		(22例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	20	12 ( 15.6)	2	2 ( 9.1)
代謝および栄養障害	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
精神障害	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
易刺激性	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
ねごと	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
神経系障害	5	5 ( 6.5)	1	1 ( 4.5)
頭痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
傾眠	4	4 ( 5.2)	1	1 ( 4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
いびき	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
胃腸障害	2	2 ( 2.6)	1	1 ( 4.5)
腹痛	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
悪心	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 4.5)
口内炎	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
蛋白尿	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
疲労	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
臨床検査	6	4 ( 5.2)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿比重増加	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2	2 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.3)	0	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-19

表 2.7.6-118 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：自閉スペクトラム症）（SP）

	なし		あり	
	(25例)		(74例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	94	21 ( 84.0)	205	60 ( 81.1)
感染症および寄生虫症	39	17 ( 68.0)	89	45 ( 60.8)
急性副鼻腔炎	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
気管支炎	0	0 ( 0.0)	4	4 ( 5.4)
慢性副鼻腔炎	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
結膜炎	0	0 ( 0.0)	3	1 ( 1.4)
感染性クレーブ	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
胃腸炎	5	4 ( 16.0)	6	5 ( 6.8)
麦粒腫	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
膿痂疹	0	0 ( 0.0)	2	1 ( 1.4)
インフルエンザ	4	4 ( 16.0)	9	9 ( 12.2)
ムンプス	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	20	11 ( 44.0)	36	20 ( 27.0)
中耳炎	0	0 ( 0.0)	3	2 ( 2.7)
爪囲炎	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
咽頭炎	3	3 ( 12.0)	11	8 ( 10.8)
鼻炎	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
足部白癬	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
上気道感染	0	0 ( 0.0)	8	6 ( 8.1)
水痘	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
ウイルス感染	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
ウイルス性咽頭炎	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 ( 8.0)	0	0 ( 0.0)
皮膚乳頭腫	2	2 ( 8.0)	0	0 ( 0.0)
免疫系障害	1	1 ( 4.0)	3	3 ( 4.1)
過敏症	1	1 ( 4.0)	1	1 ( 1.4)
季節性アレルギー	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
代謝および栄養障害	0	0 ( 0.0)	4	4 ( 5.4)
電解質失調	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
高カリウム血症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
食欲減退	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
精神障害	1	1 ( 4.0)	10	10 ( 13.5)
激越	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
注意欠陥多動性障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
歯ぎしり	1	1 ( 4.0)	1	1 ( 1.4)
易刺激性	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 4.1)
中期不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
ねごと	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
早朝覚醒型不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
神経系障害	7	6 ( 24.0)	9	7 ( 9.5)
浮動性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
頭痛	4	3 ( 12.0)	4	2 ( 2.7)
片頭痛	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
傾眠	2	2 ( 8.0)	4	4 ( 5.4)
眼障害	0	0 ( 0.0)	6	2 ( 2.7)
アレルギー性結膜炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
眼球回転発作	0	0 ( 0.0)	5	1 ( 1.4)



表 2.7.6-118 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：自閉スペクトラム症）（SP）（続き）

	なし		あり	
	(25例)		(74例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
耳および迷路障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
回転性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	6 ( 24.0)	7	7 ( 9.5)
咳嗽	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
鼻出血	8	2 ( 8.0)	0	0 ( 0.0)
過換気	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
アレルギー性鼻炎	2	2 ( 8.0)	2	2 ( 2.7)
くしゃみ	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
いびき	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
上気道の炎症	1	1 ( 4.0)	3	3 ( 4.1)
胃腸障害	15	4 ( 16.0)	32	18 ( 24.3)
腹痛	1	1 ( 4.0)	5	3 ( 4.1)
下腹部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
便秘	2	1 ( 4.0)	4	4 ( 5.4)
下痢	2	1 ( 4.0)	1	1 ( 1.4)
腸炎	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
腸閉塞	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
悪心	1	1 ( 4.0)	1	1 ( 1.4)
口内炎	1	1 ( 4.0)	6	4 ( 5.4)
嘔吐	8	2 ( 8.0)	4	3 ( 4.1)
軟便	0	0 ( 0.0)	7	1 ( 1.4)
皮膚および皮下組織障害	9	5 ( 20.0)	13	10 ( 13.5)
ざ瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
皮膚炎	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
皮膚乾燥	3	1 ( 4.0)	1	1 ( 1.4)
湿疹	1	1 ( 4.0)	2	2 ( 2.7)
皮下出血	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
過角化	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
そう痒症	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
発疹	2	2 ( 8.0)	0	0 ( 0.0)
顔面腫脹	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
蕁麻疹	1	1 ( 4.0)	4	2 ( 2.7)
皮脂欠乏症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
背部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
頸部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
腎および尿路障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
蛋白尿	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 ( 4.0)	5	5 ( 6.8)
疲労	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
発熱	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 4.1)
乾燥症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
ワクチン接種部位紅斑	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-118 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：自閉スペクトラム症）（SP）（続き）

	なし (25例)		あり (74例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
臨床検査	1	1 ( 4.0)	8	6 ( 8.1)
血中カリウム増加	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
好酸球数増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
尿pH上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
体重増加	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
尿比重増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
尿中ウロビリノーゲン	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
肝機能検査値上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
傷害、中毒および処置合併症	5	5 ( 20.0)	14	10 ( 13.5)
節足動物刺傷	1	1 ( 4.0)	3	3 ( 4.1)
凍瘡	1	1 ( 4.0)	0	0 ( 0.0)
顔面骨折	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
靱帯捻挫	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
挫傷	3	3 ( 12.0)	4	4 ( 5.4)
創傷	0	0 ( 0.0)	4	4 ( 5.4)
皮膚擦過傷	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-20

表 2.7.6-119 症状ごとの副作用発現状況（部分集団：自閉スペクトラム症）（SP）

	なし (25例)		あり (74例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	2	2 ( 8.0)	20	12 ( 16.2)
代謝および栄養障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
高カリウム血症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
精神障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
易刺激性	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
ねごと	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
神経系障害	2	2 ( 8.0)	4	4 ( 5.4)
頭痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
傾眠	2	2 ( 8.0)	3	3 ( 4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
いびき	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
胃腸障害	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 4.1)
腹痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
悪心	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
口内炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
腎および尿路障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
蛋白尿	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
疲労	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
臨床検査	0	0 ( 0.0)	6	4 ( 5.4)
好酸球数増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
尿pH上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
尿比重増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)
尿中ウロビリノーゲン	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 2.7)
肝機能検査値上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.4)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-21

表 2.7.6-120 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：注意欠如・多動症）（SP）

	なし		あり	
	(39例)		(60例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
発現例数	109	30 ( 76.9)	190	51 ( 85.0)
感染症および寄生虫症	56	23 ( 59.0)	72	39 ( 65.0)
急性副鼻腔炎	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
気管支炎	0	0 ( 0.0)	4	4 ( 6.7)
慢性副鼻腔炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
結膜炎	3	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
感染性クレープ	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
胃腸炎	7	5 ( 12.8)	4	4 ( 6.7)
麦粒腫	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
膿痂疹	0	0 ( 0.0)	2	1 ( 1.7)
インフルエンザ	3	3 ( 7.7)	10	10 ( 16.7)
ムンプス	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	22	10 ( 25.6)	34	21 ( 35.0)
中耳炎	0	0 ( 0.0)	3	2 ( 3.3)
爪囲炎	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
咽頭炎	8	7 ( 17.9)	6	4 ( 6.7)
鼻炎	2	2 ( 5.1)	0	0 ( 0.0)
足部白癬	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
上気道感染	4	2 ( 5.1)	4	4 ( 6.7)
水痘	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
ウイルス感染	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
ウイルス性咽頭炎	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
アデノウイルス感染	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.3)
皮膚乳頭腫	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.3)
免疫系障害	1	1 ( 2.6)	3	3 ( 5.0)
過敏症	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.3)
季節性アレルギー	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
代謝および栄養障害	3	3 ( 7.7)	1	1 ( 1.7)
電解質失調	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
高カリウム血症	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
食欲減退	2	2 ( 5.1)	0	0 ( 0.0)
精神障害	5	5 ( 12.8)	6	6 ( 10.0)
激越	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
注意欠陥多動性障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.3)
歯ぎしり	2	2 ( 5.1)	0	0 ( 0.0)
易刺激性	2	2 ( 5.1)	1	1 ( 1.7)
中期不眠症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
ねごと	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
早朝覚醒型不眠症	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
神経系障害	1	1 ( 2.6)	15	12 ( 20.0)
浮動性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
頭痛	0	0 ( 0.0)	8	5 ( 8.3)
片頭痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
傾眠	1	1 ( 2.6)	5	5 ( 8.3)
眼障害	1	1 ( 2.6)	5	1 ( 1.7)
アレルギー性結膜炎	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
眼球回転発作	0	0 ( 0.0)	5	1 ( 1.7)

表 2.7.6-120 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：注意欠如・多動症）（SP）（続き）

	なし		あり	
	(39例)		(60例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
耳および迷路障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
回転性めまい	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4 ( 10.3)	16	9 ( 15.0)
咳嗽	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
鼻出血	0	0 ( 0.0)	8	2 ( 3.3)
過換気	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
アレルギー性鼻炎	1	1 ( 2.6)	3	3 ( 5.0)
くしゃみ	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
いびき	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
上気道の炎症	2	2 ( 5.1)	2	2 ( 3.3)
胃腸障害	17	7 ( 17.9)	30	15 ( 25.0)
腹痛	4	2 ( 5.1)	2	2 ( 3.3)
下腹部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
便秘	2	2 ( 5.1)	4	3 ( 5.0)
下痢	0	0 ( 0.0)	3	2 ( 3.3)
腸炎	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
腸閉塞	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
悪心	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.3)
口内炎	1	1 ( 2.6)	6	4 ( 6.7)
嘔吐	1	1 ( 2.6)	11	4 ( 6.7)
軟便	7	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
皮膚および皮下組織障害	6	5 ( 12.8)	16	10 ( 16.7)
ざ瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
皮膚炎	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
皮膚乾燥	0	0 ( 0.0)	4	2 ( 3.3)
湿疹	2	2 ( 5.1)	1	1 ( 1.7)
皮下出血	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
過角化	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
そう痒症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
発疹	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
顔面腫脹	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
蕁麻疹	1	1 ( 2.6)	4	2 ( 3.3)
皮脂欠乏症	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.3)
背部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
頸部痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
腎および尿路障害	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
蛋白尿	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3 ( 7.7)	3	3 ( 5.0)
疲労	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
発熱	1	1 ( 2.6)	2	2 ( 3.3)
乾燥症	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
ワクチン接種部位紅斑	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)

表 2.7.6-120 症状ごとの有害事象発現状況（部分集団：注意欠如・多動症）（SP）（（続き）

	なし		あり	
	(39例)		(60例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
臨床検査	2	2 ( 5.1)	7	5 ( 8.3)
血中カリウム増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
好酸球数増加	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
体重増加	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
尿比重増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
尿中ウロビリノーゲン	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.3)
肝機能検査値上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
傷害、中毒および処置合併症	9	7 ( 17.9)	10	8 ( 13.3)
節足動物刺傷	2	2 ( 5.1)	2	2 ( 3.3)
凍瘡	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
顔面骨折	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
靱帯捻挫	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
挫傷	3	3 ( 7.7)	4	4 ( 6.7)
創傷	3	3 ( 7.7)	1	1 ( 1.7)
皮膚擦過傷	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-22

表 2.7.6-121 症状ごとの副作用発現状況（部分集団：注意欠如・多動症）（SP）

	なし		あり	
	(39例)		(60例)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
発現例数	4	3 ( 7.7)	18	11 ( 18.3)
代謝および栄養障害	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
高カリウム血症	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
精神障害	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
易刺激性	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
ねごと	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
神経系障害	0	0 ( 0.0)	6	6 ( 10.0)
頭痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
傾眠	0	0 ( 0.0)	5	5 ( 8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
いびき	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
胃腸障害	0	0 ( 0.0)	3	3 ( 5.0)
腹痛	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
悪心	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
口内炎	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
腎および尿路障害	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
蛋白尿	1	1 ( 2.6)	1	1 ( 1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
疲労	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
臨床検査	1	1 ( 2.6)	5	3 ( 5.0)
好酸球数増加	1	1 ( 2.6)	0	0 ( 0.0)
尿pH上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
尿比重増加	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)
尿中ウロビリノーゲン	0	0 ( 0.0)	2	2 ( 3.3)
肝機能検査値上昇	0	0 ( 0.0)	1	1 ( 1.7)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-23

#### (6) 発現時投与量別有害事象

発現時投与量別の有害事象を表 2.7.6-122 に、副作用を表 2.7.6-123 に示す。

NPC-15 1 mg 投与時に発現した有害事象は 56 例、NPC-15 2 mg 投与時は 31 例、NPC-15 4 mg 投与時は 10 例及び未服薬時は 6 例であった（以下同順）。副作用は 5 例、5 例、3 例及び 2 例の発現であった。指示以外服薬時に有害事象の発現はなかった。

NPC-15 1 mg 及び 2 mg 投与時に最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎であった（24 例及び 5 例）。NPC-15 4 mg 投与時に多く発現した有害事象はインフルエンザ（5 例）であった。同様に、副作用について、NPC-15 1 mg 投与時は蛋白尿及び尿中ウロビリノーゲン（各 2 例）であり、NPC-15 2 mg 及び 4 mg 投与時は傾眠（各 2 例）であった。

表 2.7.6-122 発現時投与量別有害事象 (SP)

前日の投与量 <sup>a)</sup>	NPC-15 1 mg (99例)	NPC-15 2 mg (53例)	NPC-15 4 mg (15例)	未服薬 (54例)	指示以外服薬 (3例)	不明 (99例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
発現例数	56 ( 56.6)	31 ( 58.5)	10 ( 66.7)	5 ( 9.3)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
感染症および寄生虫症	43 ( 43.4)	16 ( 30.2)	8 ( 53.3)	2 ( 3.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
急性副鼻腔炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
気管支炎	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	2 ( 13.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
慢性副鼻腔炎	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
結膜炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
感染性クルーズ	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胃腸炎	6 ( 6.1)	3 ( 5.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
麦粒腫	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
膿疱疹	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
インフルエンザ	7 ( 7.1)	1 ( 1.9)	5 ( 33.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ムンプス	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
鼻咽頭炎	24 ( 24.2)	5 ( 9.4)	2 ( 13.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
中耳炎	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
爪囲炎	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
咽頭炎	8 ( 8.1)	2 ( 3.8)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
鼻炎	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
足部白癬	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
上気道感染	5 ( 5.1)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
水痘	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ウイルス感染	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ウイルス性咽頭炎	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
β溶血性レンサ球菌感染	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
アデノウイルス感染	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚乳頭腫	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
免疫系障害	2 ( 2.0)	1 ( 1.9)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
過敏症	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
季節性アレルギー	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
代謝および栄養障害	2 ( 2.0)	1 ( 1.9)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
電解質失調	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高カリウム血症	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
食欲減退	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
精神障害	3 ( 3.0)	5 ( 9.4)	1 ( 6.7)	2 ( 3.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
激越	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
注意欠陥多動性障害	0 ( 0.0)	2 ( 3.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
歯ぎしり	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
易刺激性	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
中期不眠症	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ねごと	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
早朝覚醒型不眠症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
神経系障害	6 ( 6.1)	3 ( 5.7)	3 ( 20.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
浮動性めまい	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
頭痛	3 ( 3.0)	0 ( 0.0)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
片頭痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
傾眠	1 ( 1.0)	3 ( 5.7)	2 ( 13.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
眼障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
アレルギー性結膜炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
眼球回転発作	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
耳および迷路障害	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
回転性めまい	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

表 2.7.6-122 発現時投与量別有害事象（SP）（続き）

前日の投与量 <sup>a)</sup>	NPC-15 1 mg (99例)	NPC-15 2 mg (53例)	NPC-15 4 mg (15例)	未服薬 (54例)	指示以外服薬 (3例)	不明 (99例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	7 ( 7.1)	3 ( 5.7)	1 ( 6.7)	2 ( 3.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
咳嗽	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
鼻出血	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
過換気	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
アレルギー性鼻炎	2 ( 2.0)	1 ( 1.9)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
くしゃみ	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
いびき	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
上気道の炎症	2 ( 2.0)	2 ( 3.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胃腸障害	14 ( 14.1)	6 ( 11.3)	2 ( 13.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腹痛	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
下腹部痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
便秘	2 ( 2.0)	3 ( 5.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
下痢	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腸炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腸閉塞	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
悪心	1 ( 1.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口内炎	4 ( 4.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
嘔吐	3 ( 3.0)	1 ( 1.9)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
軟便	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚および皮下組織障害	11 ( 11.1)	2 ( 3.8)	1 ( 6.7)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
さ瘡	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚炎	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚乾燥	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
湿疹	1 ( 1.0)	2 ( 3.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮下出血	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
過角化	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
そう痒症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
発疹	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
顔面腫脹	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
蕁麻疹	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮脂欠乏症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
背部痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
頸部痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
蛋白尿	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 ( 2.0)	4 ( 7.5)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
疲労	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
発熱	1 ( 1.0)	2 ( 3.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
乾燥症	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ワクチン接種部位紅斑	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
臨床検査	5 ( 5.1)	1 ( 1.9)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中カリウム増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
好酸球数増加	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
体重増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿比重増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)



表 2.7.6-122 発現時投与量別有害事象 (SP) (続き)

前日の投与量 <sup>a)</sup>	NPC-15 1 mg (99例)	NPC-15 2 mg (53例)	NPC-15 4 mg (15例)	未服薬 (54例)	指示以外服薬 (3例)	不明 (99例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	10 ( 10.1)	5 ( 9.4)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
節足動物刺傷	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
凍瘡	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
顔面骨折	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
靱帯捻挫	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
挫傷	5 ( 5.1)	2 ( 3.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
創傷	2 ( 2.0)	2 ( 3.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚擦過傷	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

a) 発現日前日の投与量で分類

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-24

表 2.7.6-123 発現時投与量別副作用 (SP)

前日の投与量 <sup>a)</sup>	NPC-15 1 mg (99例)	NPC-15 2 mg (53例)	NPC-15 4 mg (15例)	未服薬 (54例)	指示以外服薬 (3例)	不明 (99例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
発現例数	5 ( 5.1)	5 ( 9.4)	3 ( 20.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
代謝および栄養障害	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高カリウム血症	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 6.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
精神障害	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
易刺激性	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
ねごと	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
神経系障害	1 ( 1.0)	2 ( 3.8)	2 ( 13.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
頭痛	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
傾眠	1 ( 1.0)	2 ( 3.8)	2 ( 13.3)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
いびき	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胃腸障害	2 ( 2.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腹痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
悪心	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口内炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
蛋白尿	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
疲労	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
臨床検査	3 ( 3.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
好酸球数増加	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿pH上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿比重増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

a) 発現日前日の投与量で分類

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-25

## (7) 発現時期別有害事象

発現時期別の有害事象を表 2.7.6-124 に、副作用を表 2.7.6-125 に示す。

有害事象発現までの NPC-15 投与開始からの経過日数が「1 ≤ < 29 日」は 38/99 例 (38.4%)、「29 ≤ < 57 日」は 25/98 例 (25.5%)、「57 ≤ < 85 日」は 34/98 例 (34.7%)、「85 ≤ < 113 日」は 23/97 例 (23.7%)、「113 ≤ < 141 日」は 23/95 例 (24.2%)、「141 ≤ < 169 日」は 21/95 例 (22.1%) 及び「169 ≤ 日」は 22/94 例 (23.4%) (以下同順) であった。

副作用は 6/99 例 (6.1%)、1/98 例 (1.0%)、5/98 例 (5.1%)、2/97 例 (2.1%)、0/95 例 (0.0%)、0/95 例 (0.0%) 及び 3/94 例 (3.2%) の発現であった。いずれの時期でも副作用の発現率に大きな変化は認めなかった。

発現時期別の有害事象及び副作用は、NPC-15 投与開始時以降、「1 ≤ < 29 日」及び「57 ≤ < 85 日」が他の期間に比べてやや高い発現率であったが、投与期間の延長に伴って発現頻度が増える傾向は認めなかった。

表 2.7.6-124 発現時期別有害事象 (SP)

NPC-15投与開始からの経過日数 [日]	1 ≤ < 29		29 ≤ < 57		57 ≤ < 85		85 ≤ < 113		113 ≤ < 141		141 ≤ < 169		169 ≤	
	(99例)		(98例)		(98例)		(97例)		(95例)		(95例)		(94例)	
	例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)	
発現例数	38	( 38.4)	25	( 25.5)	34	( 34.7)	23	( 23.7)	23	( 24.2)	21	( 22.1)	22	( 23.4)
感染症および寄生虫症	22	( 22.2)	16	( 16.3)	15	( 15.3)	12	( 12.4)	14	( 14.7)	7	( 7.4)	5	( 5.3)
急性副鼻腔炎	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
気管支炎	1	( 1.0)	1	( 1.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
慢性副鼻腔炎	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
結膜炎	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
感染性クループ	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
胃腸炎	2	( 2.0)	3	( 3.1)	1	( 1.0)	1	( 1.0)	1	( 1.1)	1	( 1.1)	0	( 0.0)
麦粒腫	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
膿痂疹	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
インフルエンザ	2	( 2.0)	2	( 2.0)	1	( 1.0)	2	( 2.1)	4	( 4.2)	2	( 2.1)	0	( 0.0)
ムンプス	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
鼻咽頭炎	12	( 12.1)	1	( 1.0)	6	( 6.1)	4	( 4.1)	3	( 3.2)	3	( 3.2)	2	( 2.1)
中耳炎	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
爪囲炎	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
咽頭炎	3	( 3.0)	2	( 2.0)	1	( 1.0)	4	( 4.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
鼻炎	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
副鼻腔炎	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
足部白癬	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)
上気道感染	1	( 1.0)	3	( 3.1)	2	( 2.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
水痘	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
ウイルス感染	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
ウイルス性咽頭炎	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
β 溶血性レンサ球菌感染	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
アデノウイルス感染	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	2	( 2.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
皮膚乳頭腫	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	2	( 2.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)

表 2.7.6-124 発現時期別有害事象（SP）（続き）

NPC-15投与開始からの経過日数 [日]	1 <= < 29	29 <= < 57	57 <= < 85	85 <= < 113	113 <= < 141	141 <= < 169	169 <=
	(99例)	(98例)	(98例)	(97例)	(95例)	(95例)	(94例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
免疫系障害	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
過敏症	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
季節性アレルギー	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
代謝および栄養障害	0 ( 0.0)	2 ( 2.0)	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
電解質失調	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高カリウム血症	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
食欲減退	0 ( 0.0)	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
精神障害	4 ( 4.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	2 ( 2.1)	1 ( 1.1)	3 ( 3.2)	2 ( 2.1)
激越	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
注意欠陥多動性障害	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.1)	0 ( 0.0)
歯ぎしり	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
易刺激性	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)
中期不眠症	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
落ち着きのなさ	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
睡眠障害	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
ねごと	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
早朝覚醒型不眠症	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
神経系障害	3 ( 3.0)	2 ( 2.0)	3 ( 3.1)	4 ( 4.1)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)	2 ( 2.1)
浮動性めまい	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
頭痛	2 ( 2.0)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.1)
片頭痛	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)	0 ( 0.0)
傾眠	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	3 ( 3.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
眼障害	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
アレルギー性結膜炎	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
眼球回転発作	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
耳および迷路障害	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
回転性めまい	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)

表 2.7.6-124 発現時期別有害事象（SP）（続き）

NPC-15投与開始からの経過日数 [日]	1 ≤ < 29		29 ≤ < 57		57 ≤ < 85		85 ≤ < 113		113 ≤ < 141		141 ≤ < 169		169 ≤	
	(99例)		(98例)		(98例)		(97例)		(95例)		(95例)		(94例)	
	例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)	
心臓障害	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
第一度房室ブロック	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	( 5.1)	1	( 1.0)	3	( 3.1)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	2	( 2.1)	3	( 3.2)
喘息	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
咳嗽	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)
鼻出血	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)
過換気	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
アレルギー性鼻炎	1	( 1.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
くしゃみ	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
いびき	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
上気道の炎症	1	( 1.0)	0	( 0.0)	2	( 2.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
胃腸障害	8	( 8.1)	5	( 5.1)	5	( 5.1)	3	( 3.1)	4	( 4.2)	2	( 2.1)	1	( 1.1)
腹痛	3	( 3.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
下腹部痛	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
便秘	1	( 1.0)	1	( 1.0)	1	( 1.0)	1	( 1.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
下痢	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)
腸炎	0	( 0.0)	0	( 0.0)	2	( 2.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
腸閉塞	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
悪心	1	( 1.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
口内炎	2	( 2.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	1	( 1.1)	0	( 0.0)
嘔吐	0	( 0.0)	2	( 2.0)	1	( 1.0)	2	( 2.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
軟便	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
肝胆道系障害	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
肝機能異常	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)

表 2.7.6-124 発現時期別有害事象（SP）（続き）

NPC-15投与開始からの経過日数 [日]	1 ≤ < 29		29 ≤ < 57		57 ≤ < 85		85 ≤ < 113		113 ≤ < 141		141 ≤ < 169		169 ≤	
	(99例)		(98例)		(98例)		(97例)		(95例)		(95例)		(94例)	
	例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)	
皮膚および皮下組織障害	4	( 4.0)	2	( 2.0)	3	( 3.1)	1	( 1.0)	2	( 2.1)	4	( 4.2)	4	( 4.3)
ざ瘡	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)
皮膚炎	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	1	( 1.1)
アトピー性皮膚炎	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
皮膚乾燥	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
湿疹	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
皮下出血	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
過角化	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)
そう痒症	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
発疹	1	( 1.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
顔面腫脹	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
蕁麻疹	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	2	( 2.1)
皮脂欠乏症	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
背部痛	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
頸部痛	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
腎および尿路障害	1	( 1.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
蛋白尿	1	( 1.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	( 3.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	2	( 2.1)	1	( 1.1)
疲労	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
発熱	2	( 2.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	1	( 1.1)
乾燥症	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
ワクチン接種部位紅斑	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	0	( 0.0)	1	( 1.1)	0	( 0.0)

表 2.7.6-124 発現時期別有害事象（SP）（続き）

NPC-15投与開始からの経過日数〔日〕	1 ≤ < 29	29 ≤ < 57	57 ≤ < 85	85 ≤ < 113	113 ≤ < 141	141 ≤ < 169	169 ≤
	(99例)	(98例)	(98例)	(97例)	(95例)	(95例)	(94例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	3 ( 3.0)	0 ( 0.0)	3 ( 3.1)	0 ( 0.0)	2 ( 2.1)	0 ( 0.0)	3 ( 3.2)
血中カリウム増加	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
血中トリグリセリド増加	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
好酸球数増加	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿pH上昇	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
体重増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿比重増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
尿中ウロビリノーゲン	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 ( 3.0)	2 ( 2.0)	3 ( 3.1)	3 ( 3.1)	1 ( 1.1)	3 ( 3.2)	4 ( 4.3)
節足動物刺傷	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)	2 ( 2.1)	1 ( 1.1)
凍瘡	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
顔面骨骨折	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
靱帯捻挫	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
挫傷	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.1)	2 ( 2.1)
創傷	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
皮膚擦過傷	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-26

表 2.7.6-125 発現時期別副作用 (SP)

NPC-15投与開始からの経過日数 [日]	1 <= < 29 (99例)	29 <= < 57 (98例)	57 <= < 85 (98例)	85 <= < 113 (97例)	113 <= < 141 (95例)	141 <= < 169 (95例)	169 <= (94例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
発現例数	6 ( 6.1)	1 ( 1.0)	5 ( 5.1)	2 ( 2.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	3 ( 3.2)
代謝および栄養障害	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
高カリウム血症	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
精神障害	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.1)
易刺激性	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
落ち着きのなさ	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
睡眠障害	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
ねごと	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
神経系障害	2 ( 2.0)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	2 ( 2.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
頭痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
傾眠	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	1 ( 1.0)	2 ( 2.1)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
いびき	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
胃腸障害	3 ( 3.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腹痛	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
悪心	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
口内炎	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腎および尿路障害	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
蛋白尿	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
疲労	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
臨床検査	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	2 ( 2.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)
好酸球数増加	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿 pH 上昇	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿比重増加	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
尿中ウロビリノーゲン	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
肝機能検査値上昇	1 ( 1.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)

引用元：5.3.5.2-1 表 12.2-27

### (8) 死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、治療期Ⅱ期に顔面骨骨折が1例に発現した（被験者識別コード：NPC15-██████）。NPC-15 初回投与開始から98日後に発現し、治験薬の投与は中止した。発現8日後に転帰は未回復であることを確認したが、追跡調査により最終転帰は軽快となった（発現14日後）。本有害事象は偶発的なものであるため、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は2例に4件発現した。治療期Ⅰ期では、軽度のねごと及びいびき（1例に2件、被験者識別コード：NPC15-██████）が発現した。治療処置は行われず、3日後に消失・回復した。本有害事象の治験薬との関連性は「関連あり」と判断された。また、治療期Ⅱ期では、高度の顔面骨骨折及び軽度の挫傷（1例に2件、被験者識別コード：NPC15-██████）が発現した。顔面骨骨折は重篤な有害事象として報告され、治療処置が行われたが、転帰は軽快であった。挫傷に対する治療処置はなく、転帰は不明であった。いずれも偶発的なものであるため、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

治験薬を一時中断した有害事象は、投与期Ⅰ期に血中カリウム増加及び投与期Ⅱ期に頭痛（1例に2件、被験者識別コード：NPC15-██████）が発現した。いずれも重症度は軽度で、治療処置は行わず消失・回復した。本有害事象の治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

治験薬の減量に至った有害事象は7例に7件発現し、傾眠4件（被験者識別コード：NPC15-██████、NPC15-██████、NPC15-██████、NPC15-██████）、頭痛1件（NPC15-██████）、悪心1件（NPC15-██████）及び易刺激性1件（NPC15-██████）であった。頭痛に対して治療処置が行われたが、その他に治療処置は行われず、すべての事象は消失・回復した。また、頭痛の治験薬との関連性は「関連なし」と判断され、その他の事象は「関連あり」と判断された。なお、傾眠が発現した1例

（NPC15-██████）は、後観察期で治験中止（中止理由：有害事象以外の原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。もしくは来院しなくなった。）となったが、その他の6例は治験を完遂した。

### (9) 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のスクリーニング期（ベースライン）、Visit 3、Visit 5及びVisit 9における各検査値の要約統計量を表 2.7.6-126～表 2.7.6-158に示す。

SOCが「臨床検査」の有害事象は10例に13件発現した。その内訳は体重増加が3件、肝機能検査値上昇及び尿中ウロビリノーゲンが各2件、トランスアミナーゼ上昇、血中カリウム増加、血中トリグリセリド増加、好酸球数増加、尿pH上昇及び尿比重増加が各1件で、重症度はいずれも軽度であった。治験薬との関連性が「関連あり」と判断されたのは、肝機能検査値上昇及び尿中ウロビリノーゲンが各2件、好酸球数増加、尿pH上昇及び尿比重増加が各1件で、いずれも治験薬投与量の変更はなく、治療処置なしで消失・回復した。



表 2.7.6-126 白血球数 [uL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	6405.1	1556.1	3600	6200.0	10800	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	6577.8	2031.9	3400	6400.0	14600	99	172.7	1824.3	-4200	200.0	7100
Visit 5	97	6368.0	1763.6	2500	6000.0	11900	97	-38.1	1391.5	-3800	0.0	4900
Visit 9	95	6347.4	1538.5	3400	6200.0	10800	95	-94.7	1509.0	-3200	-200.0	4400
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-127 赤血球数 [10<sup>4</sup>/uL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	478.7	33.0	406	472.0	553	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	476.9	34.0	400	471.0	566	99	-1.8	20.4	-42	-3.0	51
Visit 5	97	480.0	34.2	393	481.0	570	97	0.9	21.3	-49	2.0	48
Visit 9	95	479.2	33.9	422	473.0	589	95	0.9	21.5	-43	1.0	60
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-128 ヘモグロビン量 [g/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	13.57	1.06	11.6	13.50	16.4	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	13.53	1.14	11.4	13.40	16.5	99	-0.04	0.63	-1.5	-0.10	1.8
Visit 5	97	13.59	1.16	11.1	13.40	16.8	97	0.00	0.62	-1.6	0.00	1.3
Visit 9	95	13.58	1.12	11.7	13.50	17.7	95	0.02	0.63	-1.4	0.00	1.8
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-129 ヘマトクリット値 [%] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	40.36	2.99	34.7	39.90	47.7	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	40.33	3.14	33.6	39.80	47.2	99	-0.03	1.65	-3.0	-0.20	4.4
Visit 5	97	40.55	3.14	32.7	40.10	48.0	97	0.16	1.79	-4.0	0.20	4.7
Visit 9	95	40.44	3.09	35.0	39.80	50.3	95	0.13	1.83	-3.3	-0.20	5.7
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-130 血小板数 [10<sup>4</sup>/uL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	31.85	6.81	15.8	31.70	52.2	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	32.15	7.87	16.5	31.40	60.2	99	0.30	5.13	-14.1	-0.10	17.3
Visit 5	97	31.92	7.61	15.8	31.20	62.7	97	0.31	4.41	-8.7	-0.40	19.2
Visit 9	95	31.28	5.39	18.1	31.40	43.5	95	-0.62	3.96	-14.6	-0.50	10.7
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-131 好中球 [%] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	49.07	10.63	19.8	48.50	67.5	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	51.04	11.07	23.1	50.40	81.6	99	1.97	9.97	-20.7	1.40	32.0
Visit 5	97	50.22	9.85	25.7	51.10	72.3	97	1.13	9.08	-23.7	1.50	33.7
Visit 9	95	49.77	10.23	28.7	50.40	72.2	95	0.67	9.32	-25.2	-0.20	23.3
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-132 リンパ球 [%] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	40.15	9.67	23.6	40.60	72.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	38.32	10.63	9.2	38.20	64.5	99	-1.84	9.12	-30.6	-1.40	19.8
Visit 5	97	39.53	9.19	18.1	39.10	67.5	97	-0.68	7.98	-30.8	-0.70	20.6
Visit 9	95	39.82	8.88	21.1	40.10	62.2	95	-0.40	8.62	-20.9	0.10	24.3

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-133 単球 [%] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	5.59	1.39	2.3	5.40	10.1	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	5.71	1.63	3.1	5.50	11.9	99	0.12	1.56	-4.0	0.00	6.3
Visit 5	97	5.46	1.37	2.6	5.30	9.6	97	-0.15	1.47	-4.1	0.00	3.4
Visit 9	95	5.50	1.37	3.2	5.30	12.2	95	-0.11	1.36	-4.4	-0.10	4.4

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-134 好酸球 [%] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.65	3.77	0.5	3.90	18.6	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.37	3.49	0.3	3.10	15.0	99	-0.28	2.30	-9.1	-0.20	5.2
Visit 5	97	4.27	4.52	0.2	2.80	32.2	97	-0.28	4.11	-14.5	-0.40	30.0
Visit 9	95	4.33	3.57	0.7	3.30	17.6	95	-0.20	2.30	-8.8	0.00	7.9

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-135 好塩基球 [%] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	0.54	0.35	0.1	0.40	1.7	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	0.56	0.40	0.0	0.50	2.1	99	0.03	0.28	-1.0	0.00	1.3
Visit 5	97	0.51	0.36	0.1	0.40	2.0	97	-0.02	0.30	-1.1	0.00	1.1
Visit 9	95	0.53	0.36	0.0	0.50	2.1	95	0.00	0.28	-1.1	0.00	1.3

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-136 アルブミン [g/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.540	0.220	4.00	4.600	5.20	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.534	0.225	3.90	4.500	5.20	99	-0.006	0.226	-0.70	0.000	0.50
Visit 5	97	4.533	0.209	4.10	4.500	5.20	97	-0.009	0.213	-0.70	0.000	0.50
Visit 9	95	4.518	0.210	4.10	4.500	5.30	95	-0.026	0.183	-0.50	0.000	0.50

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-137 総蛋白 [g/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	7.151	0.395	6.40	7.100	8.40	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	7.188	0.442	6.10	7.200	8.40	99	0.037	0.346	-1.00	0.000	0.70
Visit 5	97	7.185	0.385	6.10	7.200	8.50	97	0.030	0.339	-0.70	0.000	0.80
Visit 9	95	7.111	0.402	6.40	7.100	8.70	95	-0.052	0.310	-0.90	-0.100	0.70

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-138 AST [U/L] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	23.12	6.61	14.0	22.00	57.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	23.20	6.49	12.0	23.00	51.0	99	0.08	5.57	-35.0	0.00	23.0
Visit 5	97	23.20	5.83	15.0	23.00	53.0	97	0.00	4.90	-33.0	0.00	10.0
Visit 9	95	22.85	5.76	12.0	23.00	44.0	95	-0.42	6.32	-35.0	0.00	20.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-139 ALT [U/L] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	15.13	8.28	6.0	13.00	63.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	15.56	8.08	6.0	12.00	49.0	99	0.42	5.76	-18.0	0.00	28.0
Visit 5	97	15.82	10.04	7.0	13.00	78.0	97	0.63	5.74	-22.0	1.00	22.0
Visit 9	95	15.77	10.38	5.0	13.00	67.0	95	0.52	7.50	-20.0	0.00	44.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-140 ALP [U/L] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	792.3	292.3	226	775.0	2367	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	792.0	313.2	262	739.0	2416	99	-0.3	113.0	-525	4.0	262
Visit 5	97	799.4	322.9	210	756.0	2272	97	8.6	120.5	-281	-5.0	480
Visit 9	95	792.7	298.0	210	736.0	1712	95	-3.2	175.9	-826	-11.0	468

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-141 LDH [U/L] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	203.0	38.1	117	200.0	350	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	203.4	48.9	110	197.0	509	99	0.4	37.1	-81	-3.0	294
Visit 5	97	203.2	36.9	101	203.0	289	97	-0.4	25.0	-61	0.0	111
Visit 9	95	201.5	39.0	120	198.0	360	95	-2.4	29.4	-119	-2.0	120

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-142  $\gamma$ -GTP [U/L] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	13.87	4.32	7.0	13.00	32.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	14.23	4.67	7.0	13.00	34.0	99	0.36	2.33	-5.0	1.00	9.0
Visit 5	97	14.31	4.88	8.0	13.00	33.0	97	0.38	2.39	-6.0	0.00	8.0
Visit 9	95	14.68	6.57	8.0	13.00	54.0	95	0.83	4.07	-5.0	0.00	22.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-143 総ビリルビン [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	0.436	0.215	0.20	0.400	1.30	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	0.454	0.215	0.20	0.400	1.40	99	0.017	0.193	-0.50	0.000	0.60
Visit 5	97	0.425	0.201	0.10	0.400	1.20	97	-0.015	0.154	-0.40	0.000	0.50
Visit 9	95	0.435	0.180	0.20	0.400	1.00	95	0.009	0.166	-0.50	0.000	0.50

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-144 総コレステロール [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	162.5	25.5	104	163.0	233	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	164.4	24.4	107	160.0	234	99	1.9	14.6	-34	1.0	36
Visit 5	97	164.0	23.3	102	166.0	222	97	1.3	14.9	-33	2.0	45
Visit 9	95	164.6	26.8	96	161.0	244	95	0.8	16.2	-54	0.0	42

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-145 HDL コレステロール [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	60.1	12.1	29	58.0	86	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	60.1	12.3	33	59.0	96	99	-0.1	7.9	-23	1.0	20
Visit 5	97	59.9	13.9	36	58.0	97	97	-0.4	8.6	-20	0.0	24
Visit 9	95	60.2	13.1	32	57.0	91	95	-0.2	7.9	-20	0.0	18

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-146 LDL コレステロール [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	92.8	21.0	47	91.0	142	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	94.0	21.1	50	94.0	142	99	1.1	13.2	-35	2.0	39
Visit 5	97	94.1	19.2	57	92.0	148	97	1.1	11.3	-26	2.0	38
Visit 9	95	94.1	22.5	57	92.0	163	95	0.3	14.0	-47	-1.0	36

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-147 中性脂肪 [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	94.2	54.7	22	83.0	277	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	100.4	67.1	21	79.0	305	99	6.2	61.1	-139	1.0	210
Visit 5	97	104.3	69.9	25	82.0	327	97	11.0	66.3	-109	5.0	281
Visit 9	95	94.8	59.7	26	77.0	293	95	0.8	59.3	-134	1.0	248

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-148 クレアチニン [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	0.454	0.108	0.26	0.430	0.79	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	0.462	0.113	0.24	0.440	0.83	99	0.009	0.057	-0.11	0.000	0.27
Visit 5	97	0.464	0.110	0.28	0.440	0.89	97	0.009	0.051	-0.11	0.010	0.13
Visit 9	95	0.467	0.108	0.30	0.440	0.75	95	0.019	0.055	-0.14	0.010	0.19

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-149 尿素窒素 [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	12.22	2.90	7.3	11.90	20.4	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	12.32	3.36	6.3	11.70	21.9	99	0.09	3.26	-6.8	0.20	12.4
Visit 5	97	12.45	3.09	7.0	12.20	22.7	97	0.19	3.06	-7.3	0.20	9.3
Visit 9	95	12.43	3.20	4.6	12.20	22.1	95	0.22	2.83	-7.2	0.00	8.1

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-150 尿酸 [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.664	1.204	2.50	4.400	8.00	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.643	1.191	2.00	4.500	8.30	99	-0.020	0.589	-1.60	0.000	1.20
Visit 5	97	4.687	1.237	2.00	4.500	7.90	97	0.023	0.595	-2.10	0.000	1.60
Visit 9	95	4.764	1.294	1.90	4.500	8.80	95	0.135	0.618	-1.90	0.100	1.90

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-151 ナトリウム [mEq/L] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	141.41	1.62	138.0	141.00	147.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	141.25	1.30	138.0	141.00	146.0	99	-0.16	1.77	-5.0	0.00	3.0
Visit 5	97	141.47	1.65	139.0	141.00	150.0	97	0.08	1.98	-5.0	0.00	7.0
Visit 9	95	141.41	1.65	138.0	141.00	147.0	95	0.04	1.84	-5.0	0.00	3.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-152 カリウム [mEq/L] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.192	0.341	3.50	4.200	5.50	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.199	0.379	3.40	4.200	6.40	99	0.007	0.461	-1.20	0.000	2.80
Visit 5	97	4.209	0.384	3.50	4.100	6.30	97	0.016	0.379	-1.10	0.000	1.60
Visit 9	95	4.252	0.311	3.70	4.200	5.40	95	0.056	0.369	-0.90	0.000	1.30

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-153 クロール [mEq/L] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	103.58	1.90	100.0	104.00	109.0	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	103.43	2.06	99.0	104.00	108.0	99	-0.14	2.26	-8.0	0.00	6.0
Visit 5	97	103.54	2.00	100.0	104.00	111.0	97	-0.04	2.47	-7.0	0.00	6.0
Visit 9	95	103.66	2.10	99.0	104.00	108.0	95	0.19	2.42	-8.0	0.00	7.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-154 カルシウム [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	9.489	0.317	8.70	9.500	10.40	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	9.480	0.320	8.70	9.500	10.30	99	-0.009	0.308	-0.70	0.000	0.70
Visit 5	97	9.451	0.356	8.40	9.400	10.60	97	-0.033	0.288	-0.90	0.000	0.60
Visit 9	95	9.460	0.280	8.80	9.400	10.10	95	-0.031	0.298	-0.90	0.000	0.70

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-155 無機リン [mg/dL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	4.697	0.631	2.90	4.700	6.10	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	4.823	0.697	2.40	4.900	6.50	99	0.126	0.573	-1.80	0.100	1.50
Visit 5	97	4.777	0.669	2.90	4.800	6.30	97	0.082	0.566	-1.70	0.100	1.60
Visit 9	95	4.797	0.683	2.40	4.900	6.10	95	0.085	0.548	-1.20	0.200	1.30

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-156 HbA1c [uL] 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	5.51	0.21	4.8	5.50	6.1	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	5.51	0.23	4.8	5.50	6.0	99	0.00	0.11	-0.2	0.00	0.4
Visit 5	97	5.55	0.23	4.9	5.60	6.1	97	0.04	0.14	-0.2	0.00	0.5
Visit 9	95	5.51	0.22	4.9	5.50	6.0	95	0.01	0.16	-0.4	0.00	0.4

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-157 比重 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	1.0240	0.0083	1.003	1.0250	1.038	—	—	—	—	—	—
Visit 3	98	1.0244	0.0081	1.004	1.0245	1.039	98	0.0004	0.0085	-0.023	0.0010	0.026
Visit 5	98	1.0237	0.0093	1.002	1.0250	1.043	98	-0.0002	0.0092	-0.026	0.0010	0.025
Visit 9	95	1.0239	0.0083	1.005	1.0250	1.039	95	0.0002	0.0099	-0.028	0.0000	0.026

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-158 pH 測定値

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	6.55	0.85	5.5	6.50	8.5	—	—	—	—	—	—
Visit 3	98	6.56	0.82	5.0	6.50	8.5	98	0.03	1.06	-2.5	0.00	3.0
Visit 5	98	6.58	0.72	5.5	6.50	8.5	98	0.02	1.08	-2.5	0.00	3.0
Visit 9	95	6.51	0.74	5.5	6.50	8.5	95	-0.06	1.01	-2.5	0.00	2.0

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.5-1

## (10) 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

バイタルサイン、身長・体重の推移（要約統計量）を表 2.7.6-159～表 2.7.6-164 に、安静時 12 誘導心電図の正異集計を表 2.7.6-165 に示す。

いずれの検査項目でも、特筆すべき変化は認めなかった。

表 2.7.6-159 収縮期血圧 [mmHg]

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	106.3	11.8	80	107.0	139	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	107.6	11.3	83	107.0	139	99	1.3	13.2	-31	1.0	38
Visit 4	98	107.8	12.9	81	106.0	150	98	1.4	13.0	-40	0.0	43
Visit 5	98	109.4	12.5	84	109.0	152	98	3.1	12.0	-37	3.0	29
Visit 6	96	107.7	12.6	85	107.0	157	96	1.4	12.7	-25	2.0	41
Visit 7	94	107.5	12.7	80	106.5	141	94	1.4	13.9	-41	-0.5	49
Visit 8	94	106.8	11.0	82	107.0	141	94	0.7	12.5	-30	0.5	36
Visit 9	94	109.0	12.2	84	110.0	142	94	2.9	12.7	-24	3.0	31
Visit 10	94	107.9	12.7	84	108.0	153	94	1.8	12.6	-31	2.0	32

a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)

表 2.7.6-160 拡張期血圧 [mmHg]

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	64.2	10.9	40	64.0	95	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	63.5	11.8	42	63.0	96	99	-0.7	11.1	-24	-1.0	38
Visit 4	98	63.3	11.8	31	61.0	92	98	-0.9	11.5	-34	-3.0	38
Visit 5	98	62.8	12.0	25	62.0	102	98	-1.5	12.2	-31	-1.0	35
Visit 6	96	64.1	10.6	42	64.0	95	96	0.0	11.7	-30	-0.5	29
Visit 7	94	62.4	11.7	34	63.0	100	94	-1.6	12.9	-37	-3.5	46
Visit 8	94	63.5	11.2	42	62.5	101	94	-0.6	11.5	-35	-2.5	37
Visit 9	94	63.7	10.9	41	62.5	91	94	-0.4	11.1	-27	1.0	23
Visit 10	94	63.0	10.8	40	62.0	88	94	-1.0	11.7	-32	-2.5	31
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-161 脈拍数 [回/分]

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	85.3	15.0	52	85.0	128	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	86.3	14.0	57	85.0	122	99	1.0	14.3	-33	2.0	44
Visit 4	98	85.1	14.5	54	84.5	125	98	-0.1	15.2	-30	-2.0	53
Visit 5	98	86.1	15.2	59	85.5	123	98	0.9	13.9	-30	1.0	49
Visit 6	96	87.9	15.2	52	86.0	122	96	2.2	14.1	-40	2.0	48
Visit 7	94	87.1	16.0	59	86.0	133	94	1.5	13.8	-31	0.5	42
Visit 8	94	86.3	14.1	59	84.0	122	94	0.6	15.3	-34	-2.0	44
Visit 9	94	86.6	14.2	56	87.0	122	94	1.0	14.0	-29	-1.0	40
Visit 10	94	85.5	13.9	57	85.5	125	94	-0.1	15.8	-45	1.5	38
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-162 体温 [度]

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	36.60	0.42	35.4	36.70	37.6	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	36.65	0.42	35.8	36.70	37.6	99	0.05	0.46	-1.5	0.10	1.2
Visit 4	98	36.65	0.41	35.3	36.70	37.6	98	0.04	0.49	-1.5	0.00	1.3
Visit 5	98	36.54	0.42	35.2	36.60	37.4	98	-0.06	0.49	-1.6	-0.10	1.3
Visit 6	96	36.65	0.41	35.6	36.70	37.8	96	0.04	0.49	-1.3	0.00	1.4
Visit 7	94	36.59	0.48	35.0	36.60	37.5	94	-0.02	0.55	-1.3	0.00	1.9
Visit 8	94	36.55	0.37	35.4	36.60	37.4	94	-0.06	0.50	-1.4	-0.10	1.3
Visit 9	94	36.52	0.42	35.0	36.50	37.4	94	-0.09	0.48	-1.3	-0.10	1.1
Visit 10	94	36.62	0.48	35.1	36.70	39.0	94	0.01	0.58	-1.5	0.00	2.2
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-163 体重 [kg]

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	37.12	15.10	16.4	33.50	85.8	—	—	—	—	—	—
Visit 3	99	37.28	15.13	16.8	33.50	86.0	99	0.16	0.70	-2.1	0.10	1.7
Visit 4	98	37.96	15.48	17.5	34.75	88.1	98	0.73	1.18	-2.6	0.65	4.8
Visit 5	98	38.26	15.56	17.3	35.05	88.4	98	1.03	1.30	-1.6	0.85	5.1
Visit 6	96	38.44	15.76	17.8	35.50	89.7	96	1.53	1.80	-2.5	1.35	7.3
Visit 7	94	38.26	15.38	17.9	35.60	90.4	94	1.81	2.02	-4.8	1.60	8.0
Visit 8	94	38.55	15.32	17.9	35.85	90.4	94	2.10	2.23	-4.8	1.85	9.3
Visit 9	94	38.79	15.46	17.5	35.75	90.3	94	2.34	2.45	-4.3	2.10	10.5
Visit 10	94	38.95	15.64	17.9	35.75	91.2	94	2.50	2.44	-4.1	2.20	10.0
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

表 2.7.6-164 身長 [cm]

Visit	要約統計量											
	検査結果						変化量 <sup>a)</sup>					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	99	140.26	17.11	107.1	140.30	174.3	—	—	—	—	—	—
Visit 5	99	141.51	16.93	107.8	140.90	173.7	99	1.25	1.19	-0.6	1.10	9.0
Visit 9	95	142.62	16.33	108.9	142.80	172.4	95	3.08	1.72	-0.3	2.90	9.0
a) 変化量=(各Visitの検査結果) - (Baselineの検査結果)												

引用元 : 5.3.5.2-1 表 14.3.6-1

表 2.7.6-165 安静時 12 誘導心電図の正異集計

Visit		Baseline		
		異常所見なし	異常所見あり (臨床上問題なし)	異常所見あり (臨床上問題あり)
Visit 5	異常所見なし	77	9	0
	異常所見あり(臨床上問題なし)	3	8	0
	異常所見あり(臨床上問題あり)	0	1	1
Visit 9	異常所見なし	71	9	0
	異常所見あり(臨床上問題なし)	6	8	0
	異常所見あり(臨床上問題あり)	0	0	1

引用元：5.3.5.2-1 表 14.3.7-1

## (11) 後観察期の安全性（離脱症状及び反跳現象）

## 1) 症状別の有害事象

後観察期の症状ごとの有害事象発現状況を表 2.7.6-166 に示す。

後観察期に 22 例 26 件の有害事象を認めたが、投与期Ⅰ期及び投与期Ⅱ期と比較して発現率に差は認めなかった。ただし、SOC 別で「精神障害」に分類される落ち着きのなさ及び睡眠障害が各 1 例（1.1％）に発現し、程度はいずれも軽度であり、治験薬との関連性は「関連あり」と判断された。



表 2.7.6-166 症状ごとの有害事象発現状況【後観察期】(SP)

	後観察期	
	NPC-15 群 (94例)	
	件数	例数(%)
	26	22 ( 23.4)
感染症および寄生虫症	6	6 ( 6.4)
気管支炎	1	1 ( 1.1)
鼻咽頭炎	1	1 ( 1.1)
咽頭炎	1	1 ( 1.1)
副鼻腔炎	1	1 ( 1.1)
上気道感染	1	1 ( 1.1)
ウイルス感染	1	1 ( 1.1)
精神障害	2	2 ( 2.1)
落ち着きのなさ	1	1 ( 1.1)
睡眠障害	1	1 ( 1.1)
神経系障害	2	2 ( 2.1)
頭痛	2	2 ( 2.1)
心臓障害	1	1 ( 1.1)
第一度房室ブロック	1	1 ( 1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 ( 2.1)
喘息	1	1 ( 1.1)
アレルギー性鼻炎	1	1 ( 1.1)
胃腸障害	3	2 ( 2.1)
便秘	1	1 ( 1.1)
嘔吐	2	1 ( 1.1)
肝胆道系障害	1	1 ( 1.1)
肝機能異常	1	1 ( 1.1)
皮膚および皮下組織障害	2	2 ( 2.1)
そう痒症	1	1 ( 1.1)
蕁麻疹	1	1 ( 1.1)
腎および尿路障害	2	2 ( 2.1)
蛋白尿	2	2 ( 2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 ( 1.1)
発熱	1	1 ( 1.1)
臨床検査	3	3 ( 3.2)
血中トリグリセリド増加	1	1 ( 1.1)
トランスアミナーゼ上昇	1	1 ( 1.1)
肝機能検査値上昇	1	1 ( 1.1)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 ( 1.1)
靱帯捻挫	1	1 ( 1.1)

引用元：5.3.4.3-1 表 12.6-1

## 2) 後観察期の入眠潜時の推移

スクリーニング期の最終7日間の入眠潜時の推移及び後観察期の入眠潜時の推移を図2.7.6-27に示す。

全体としては、投与終了直後（後観察期の初め）に入眠潜時の著明な悪化を認めず、後観察期を通じてスクリーニング期と比較して延長することもなく、反跳現象は認めなかった。

ただし、後半で入眠潜時が大きく延長していた被験者を数例認めた。

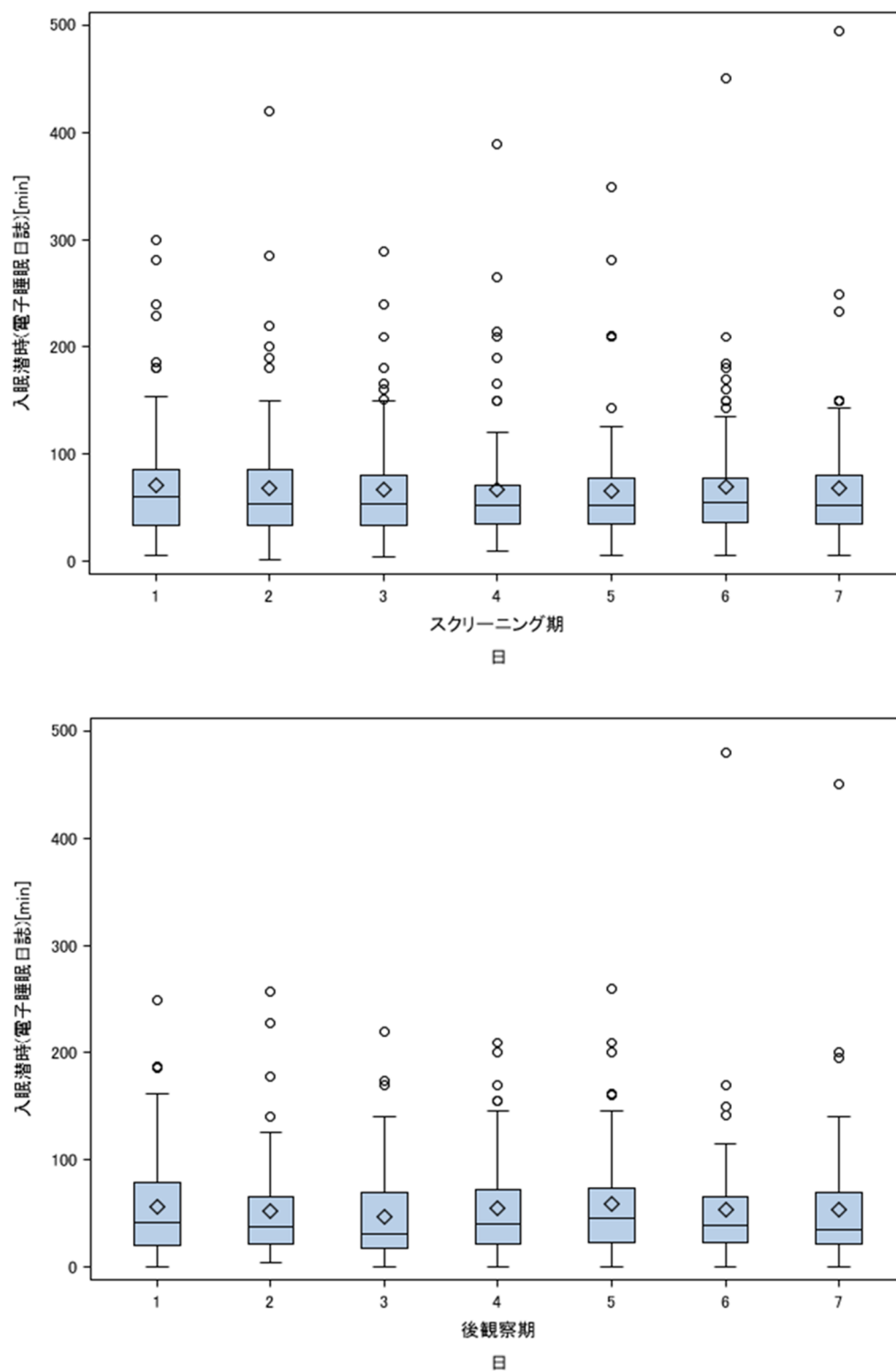


図 2.7.6-27 反跳現象の有無

引用元 : 5.3.5.2-1 図 12.6-1

### 2.7.6.6.3.3 結論

NPC-15 の 1、2 及び 4 mg の適宜増減での 26 週間投与による有効性が示された。この有効性は、神経発達障害の診断分類である自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症及び知的能力障害群の部分集団でも大きな差を認めず、これらのいずれの診断分類でも有意な短縮であった。また、26 週間の投与期間を通じて入眠潜時の短縮は維持されており、入眠潜時に対する効果に減弱を認めなかった。各時刻の測定値（中央値）に関しては、入眠時刻及び離床時刻は、投与期間を通じて早まっていく傾向を認めたが、覚醒時刻はほぼ一定の 7:00 前後であった。一方、入眠及び覚醒・離床に関わる機嫌及び様子は、入眠時刻及び離床時刻が早まっていくのと同様に投与期間の経過に伴った改善を示した。すなわち、覚醒時刻は、日常生活における通学などの社会生活に伴って養育者に起こされるなどの介入を受けることが多く、大きな変化を認めなかったものの、覚醒・離床に関わる機嫌及び様子の改善によって、より速やかな離床につながったものと考えられた。

異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）では、投与期Ⅰ期（Visit 5）でⅢ（常同行動）、投与期Ⅱ期（Visit 9）でⅠ（興奮性）、Ⅳ（多動）及びⅤ（不適切な言語）において有意な改善を認めた。

安全性については、治験薬の投与中止に至った副作用は、1 例のねごと及びいびき（いずれも「軽度」）であり、投与開始 6 日後の中止であった。なお、中止理由は、「有害事象が原因で、被験者（又は養育者）が治験中止を申し出た。」であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、7 例に 7 件発現した（傾眠 4 件、頭痛、悪心及び易刺激性が各 1 件）。これらはいずれも投与期（Ⅰ期、Ⅱ期）を完了して後観察期に移行したが、傾眠が発現した 1 例は、後観察期で有害事象以外の原因で治験中止となった。

これ以外に特筆すべき有害事象、副作用は認めなかった。また、NPC-15 投与開始時以降、いずれの時期でも有害事象及び副作用の発現率に大きな変化は認めなかった。

## 2.7.6.7 臨床薬理試験（NPC-15-7 試験）

&lt;添付資料 5.3.5.4-2&gt;

## 2.7.6.7.1 試験方法の概略（NPC-15-7 試験）

表 2.7.6-167 試験方法の概略（NPC-15-7 試験）

項 目	内 容
治験実施計画書 番号	NPC-15-7
標題	NPC-15 の臨床薬理試験 健康成人に対する催不整脈作用の検討
治験の目的	<p>【主要目的】</p> <p>NPC-15 の QTc 延長作用を評価する。</p> <p>【副次目的】</p> <p>NPC-15 顆粒 0.2% 4 g 及び 8 g（メラトニンとして 8 mg 及び 16 mg）投与時の薬物動態プロファイル及び安全性を評価する。</p>
治験デザイン	用量漸増、プラセボ対照、オープン試験
対象	日本人健康成人
被験者数	12 名（うち男性 6 名、女性 6 名）
選択基準	<p>(1) 年齢 20 歳～45 歳の日本人健康成人男性又は女性</p> <p>(2) BMI が 17.6 kg/m<sup>2</sup> 以上 30.0 kg/m<sup>2</sup> 未満の者</p> <p>(3) 初回治験薬投与前 1 週間の入眠時刻が 21～25 時、起床時刻が 5～9 時である者</p> <p>(4) 自由意思に基づいて本治験の参加を志願し、文書による同意が得られた者</p> <p>(5) 治験期間中の遵守項目に従うことができる者</p>
除外基準	<p>(1) 12 誘導心電図で、QTcF (Fridericia 法で補正した QT 間隔) が男性で 450 ms、女性で 470 ms を超える者、又はその他の所見で臨床的に重大な心電図異常がみられる者</p> <p>(2) 血清電解質値（カリウム、カルシウム、マグネシウム）が施設基準値未満の者</p> <p>(3) トルサード・ド・ポアンツ（TdP）又は QT 延長症候群の家族歴を有する者</p> <p>(4) メラトニン又はラメルテオンに過敏症又はアレルギーの既往歴がある者</p> <p>(5) 本治験への参加が不適当と考えられる心血管疾患、肺疾患、肝疾患、血液疾患、腎疾患、消化器疾患、内分泌系疾患、脳疾患又は精神神経疾患の現病歴又は既往歴がある者及び治療を要する現病歴を有する者</p> <p>(6) アルコール依存と判断された者又はその既往がある者</p> <p>(7) 乱用薬物検査（尿検査）で陽性反応を認めた者又は違法薬物の使用歴がある者</p> <p>(8) 初回治験薬投与前 16 週間に、他の治験薬（プラセボを含む）を投与された者</p> <p>(9) 下記の採血又は献血を行った者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 初回治験薬投与前 4 週間に 200 mL 以上の全血</li> <li>・ 男性の場合、初回治験薬投与前 12 週間に 400 mL 以上の全血</li> <li>・ 女性の場合、初回治験薬投与前 16 週間に 400 mL 以上の全血</li> <li>・ 初回治験薬投与前 2 週間に成分献血</li> </ul> <p>(10) HCV 抗体、HBs 抗原、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応（TP 抗体法又は RPR 法）が陽性の者</p> <p>(11) 初回治験薬投与前 2 週間に、一般用又は医療用医薬品を服用した者</p> <p>(12) 初回治験薬投与前 4 週間に、セントジョーンズワート含有物、又はメラトニン含有のサプリメントを服用した者</p> <p>(13) 初回治験薬投与前 24 週間に喫煙歴があった、又は日常的な受動喫煙の機会があった者</p> <p>(14) 現在妊娠中又は授乳中の者、もしくは妊娠を希望しておりスクリーニング検査から治験終了までの間の避妊に同意しない者</p> <p>(15) 日本語による会話及び読み書きができない者</p> <p>(16) その他、治験担当医師が不適当と判断した者</p>

投与方法	<p>【使用薬剤】  NPC-15 顆粒 0.2% (被験薬) :  1 包 0.5 g 中にメラトニンを 1 mg 含有する顆粒剤  NPC-15 顆粒 プラセボ (プラセボ) :  1 包 0.5 g 中にメラトニンを含まない顆粒剤</p> <p>【投与量】  第Ⅰ期 : NPC-15 顆粒 プラセボ 8 g (16 包)  第Ⅱ期 : NPC-15 顆粒 0.2% 4 g (8 包) + NPC-15 顆粒 プラセボ 4 g (8 包)  第Ⅲ期 : NPC-15 顆粒 0.2% 8 g (16 包)</p> <p>【投与方法】  各期の 1 日目、20:00 に投与した。なお、実施運用上、最大 30 分までの遅れは許容した。顆粒は 100 mL の水に懸濁して服用させ、続けて容器を 1 回あたり 50 mL の水ですすぎ、この溶液も同様に服用させた。すすぎは計 2 回行った。なお、服用時は治験担当医師又は治験協力者が立ち会い、被験者が全量を服用したことを確認した。</p>
評価項目	<p>【薬力学的評価項目】  QT/QTc 間隔 (QT 間隔、QTcF)  1) ベースライン値で調整した QTc (<math>\Delta</math>QTc) の、時点を一致させた被験薬投与時とプラセボ投与時の差 (<math>\Delta</math>QTc)  2) 各時点での QTc が <math>&gt;450</math> ms、<math>&gt;480</math> ms、<math>&gt;500</math> ms 及び <math>\Delta</math>QTc が <math>&gt;30</math> ms、<math>&gt;60</math> ms の症例数とその割合</p> <p>【薬物動態学的評価項目】  1) 血清中メラトニン濃度  2) 薬物動態パラメータ (<math>C_{\max}</math>、<math>t_{\max}</math>、<math>AUC_t</math>、<math>AUC_{\inf}</math>、<math>\lambda_z</math>、<math>MRT_t</math>、<math>t_{1/2}</math>、CL、Vd)</p> <p>【安全性評価項目】  1) 有害事象及び副作用  2) 臨床検査値及びバイタルサイン  3) ホルター12誘導心電図</p>
解析方法	<p>【薬力学的評価】  PK/PD 解析  ・ ベースライン値で調整した QTc (<math>\Delta</math>QTc) の被験薬投与時とプラセボ投与時の差 (<math>\Delta</math>QTc) と、血清中メラトニン濃度の関係を回帰分析し、相関係数を算出した。</p> <p>薬力学的解析  ・ 中心傾向の解析として、時点を一致させた <math>\Delta</math>QTc について線形混合効果モデルにより点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。  ・ 治験薬投与後に QTc が <math>&gt;450</math> ms、<math>&gt;480</math> ms、<math>&gt;500</math> ms 及び <math>\Delta</math>QTc が <math>&gt;30</math> ms、<math>&gt;60</math> ms がみられた症例数及び発現割合を各計測時点で投与群別に集計した。</p> <p>【薬物動態学的評価】  ・ 血清中メラトニン濃度並びに算出した薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。</p> <p>【安全性評価】  ・ 有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数を集計し、発現頻度を算出した。  ・ 臨床検査値、バイタルサインの一覧表を作成した。  ・ ホルター12誘導心電図の、所定のデータ抽出時点における不整脈及び波形異常の一覧表を作成した。</p>
実施医療機関 (施設数)	医療法人相生会 博多クリニック (1 施設)
治験期間	2018 年 4 月 3 日～2018 年 4 月 29 日

## 2.7.6.7.2 被験者の内訳（NPC-15-7 試験）

## (1) 被験者の内訳

男性 6 名、女性 6 名の計 12 名に治験薬を投与した。

## (2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-168 に示す。性別間の年齢構成はほぼ同一であった。中止・脱落症例はなかった。

表 2.7.6-168 人口統計学的及び他の基準値の特性（NPC-15-7 試験）

		全体 n=12		男性 n=6		女性 n=6	
年齢（歳）	例数	12		6		6	
	平均値	32.6		32.8		32.3	
	標準偏差	8.4		8.9		8.6	
	最小値	21		21		21	
	中央値	32.0		32.5		32.0	
	最大値	45		45		43	
身長（cm）	例数	12		6		6	
	平均値	167.17		173.95		160.38	
	標準偏差	8.24		3.28		5.30	
	最小値	155.0		169.5		155.0	
	中央値	168.30		174.30		158.20	
	最大値	178.8		178.8		167.1	
体重（kg）	例数	12		6		6	
	平均値	60.85		67.95		53.75	
	標準偏差	11.26		11.69		4.59	
	最小値	49.3		55.4		49.3	
	中央値	56.35		67.80		52.85	
	最大値	82.7		82.7		62.0	
BMI（kg/m <sup>2</sup> ）	例数	12		6		6	
	平均値	21.64		22.45		20.83	
	標準偏差	3.01		4.07		1.32	
	最小値	18.0		18.0		19.2	
	中央値	20.85		22.00		20.85	
	最大値	27.5		27.5		22.4	
		n	%	n	%	n	%
合併症	無	12	100.0	6	100.0	6	100.0
	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0
既往歴	無	9	75.0	6	100.0	3	50.0
	有	3	25.0	0	0.0	3	50.0
併用薬	無	12	100.0	6	100.0	6	100.0
	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0

引用元：5.3.5.4-2 表 11.2-1

### 2.7.6.7.3 試験の結果（NPC-15-7 試験）

#### 2.7.6.7.3.1 薬力学的及び薬物動態学的評価の結果

治験薬を投与した全 12 例を、薬力学及び薬物動態学的解析対象とした。また、ホルター心電図は、測定時点ごとに抽出された 3 データの平均値を解析に用いた。

##### (1) PK/PD 解析

血清中メラトニン濃度は、外因性血清中メラトニン濃度による効果を評価するため、被験薬投与時の実測値をプラセボ投与時、すなわち内因性の血清中濃度で補正した値（被験薬投与時とプラセボ投与時の差、以下「外因性血清中メラトニン濃度」という）を評価に用いた。

$\Delta\Delta QTcF$  と、外因性血清中メラトニン濃度との関連を散布図で図示し、その相関係数及び回帰直線を図 2.7.6-28 に示す。両者の相関係数は 0.079 であり、相関はみられなかった。

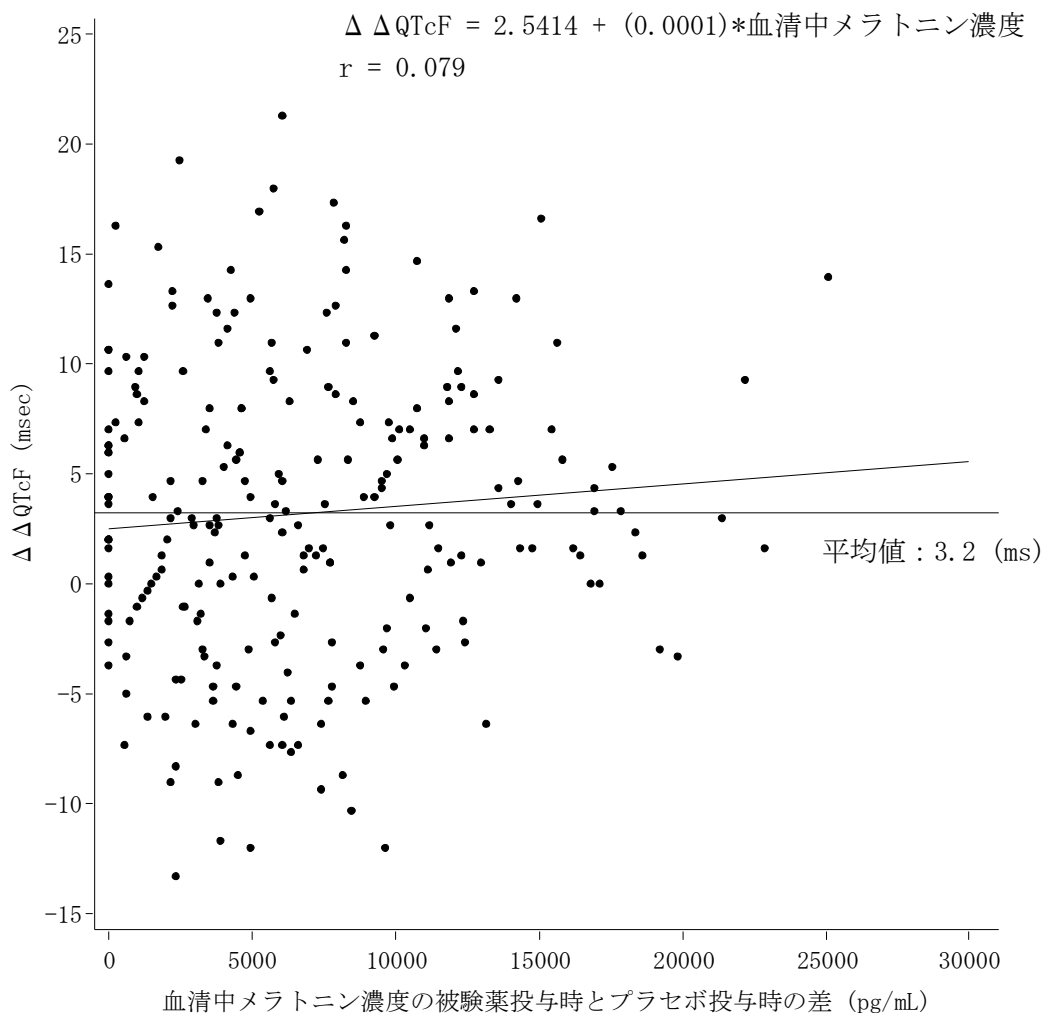


図 2.7.6-28  $\Delta\Delta QTcF$  と外因性血清中メラトニン濃度の関連（NPC-15-7 試験）

引用元：5.3.5.4-2 図 11.4-1



## (2) 薬力学的解析

## 1) 中心傾向の解析

時点を一致させた $\Delta\Delta\text{QTcF}$ について、線形混合効果モデルにより算出した点推定値及び両側90%信頼区間を図 2.7.6-29 に示した。両側90%信頼区間の上限値は、全測定時点で10 msを下回った。

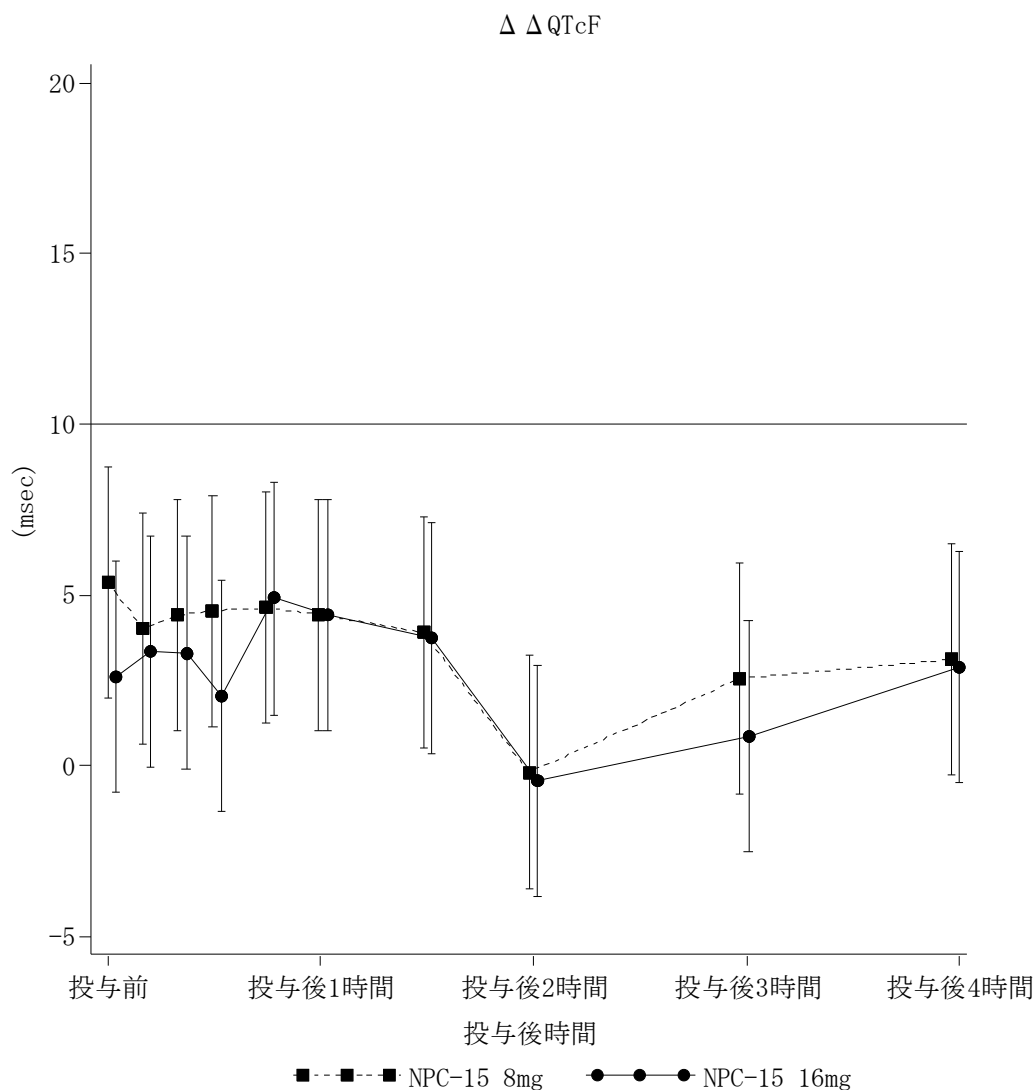


図 2.7.6-29  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の推移 (NPC-15-7 試験)

引用元 : 5.3.5.4-2 図 11.4-2

## 2) カテゴリカル解析

QTcF 間隔を  $>450$  ms、 $>480$  ms、 $>500$  ms、 $\Delta\text{QTcF}$  を  $>30$  ms、 $>60$  ms に分類し、性別及び投与量別に頻度を集計して表 2.7.6-169 に示した。

女性の1例で治験薬投与後(8 mg 投与時に1件、16 mg 投与時に4件)にQTcF 間隔 $>450$  ms がみられたが、女性の一般的な正常範囲とされる470 msを超えるものではなかった。

また、 $\Delta\text{QTcF}$  が30 msを超えた症例はなかった。

表 2.7.6-169 QTcF 間隔及び $\Delta$ QTcF カテゴリカル解析 (NPC-15-7 試験)

投与量	項目	区分	全体 n=12			男性 n=6			女性 n=6		
			件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
プラセボ	QTcF 間隔	450 < $\leq$ 480 ms*	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
		480 < $\leq$ 500 ms	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
		> 500 ms	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	$\Delta$ QTcF	30 < $\leq$ 60 ms の増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
		60 ms を超える増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
NPC-15 8 mg	QTcF 間隔	450 < $\leq$ 480 ms*	1	1	8.3	0	0	0.0	1	1	16.7
		480 < $\leq$ 500 ms	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
		> 500 ms	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	$\Delta$ QTcF	30 < $\leq$ 60 ms の増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
		60 ms を超える増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
NPC-15 16 mg	QTcF 間隔	450 < $\leq$ 480 ms*	4	1	8.3	0	0	0.0	4	1	16.7
		480 < $\leq$ 500 ms	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
		> 500 ms	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	$\Delta$ QTcF	30 < $\leq$ 60 ms の増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
		60 ms を超える増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

\*: 女性の場合、以下の被験者をカウントした

- ・登録時 450 ms 以下、投与後 450 ms を超える被験者
- ・登録時 450 <  $\leq$  470 ms、投与後 470 ms を超える被験者

引用元：5.3.5.4-2 表 11.4-2

### (3) 薬物動態学的解析

血清中メラトニン濃度の薬物動態パラメータについて、投与量別の要約統計量を表 2.7.6-170 に示す。また、投与量別の血清中メラトニン濃度（平均値 $\pm$ 標準偏差）の経時的推移を図 2.7.6-30 に示す。

プラセボ投与時の血清中メラトニン濃度（内因性血清中メラトニン濃度、いずれも平均値 $\pm$ 標準偏差）は、投与後 3 時間（23:00）で上昇傾向となり、投与後 8 時間（4:00）でピークに達した後、投与後 12 時間（8:00）に投与後 3 時間と同程度まで低下した。

一方、NPC-15 8 mg 投与時、血清中メラトニン濃度は投与後 20 分にピークに達した後、徐々に低下した。また、NPC-15 16 mg 投与時には、投与後 20 分、投与後 1 時間に二峰性のピークを示し、その後、徐々に低下した。いずれの投与量でも、血清中メラトニン濃度は、投与後 12 時間後までにはほぼプラセボ投与時の値まで低下した。

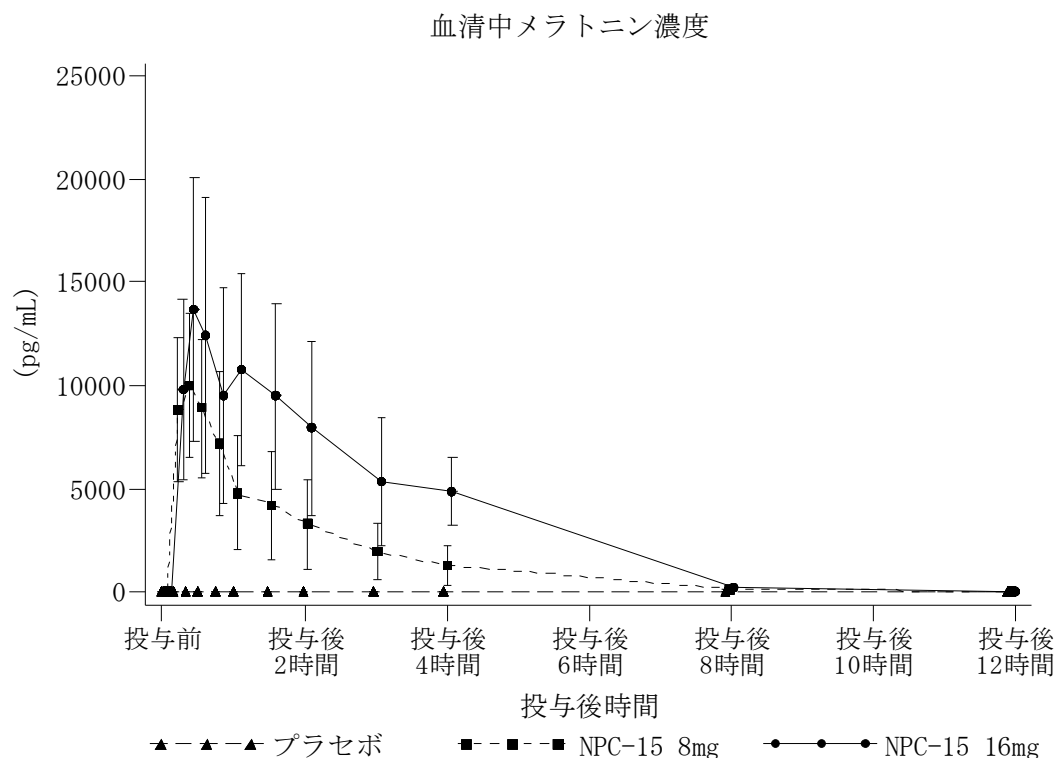
$t_{\max}$  は NPC-15 投与時、各投与量でほぼ同様であった。一方、 $t_{1/2}$  は NPC-15 8 mg 投与時と比較し、16 mg 投与時でやや短縮した。

なお、NPC-15 投与時とプラセボ投与時の差（外因性メラトニン濃度）も同様の傾向を示した。

表 2.7.6-170 血清中メラトニン濃度 薬物動態パラメータ（実測値） 要約統計量（NPC-15-7 試験）

投与量		$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$AUC_t$ (pg·hr/mL)	$AUC_{\inf}$ (pg·hr/mL)	遡点数	$\lambda_z$	$MRT_t$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL ( $\times 10^5$ mL/hr)	Vd ( $\times 10^5$ mL)
プラセボ	例数	12	12	12	—	—	—	12	—	—	—
	平均値	75.79	7.361	393.284	—	—	—	7.523	—	—	—
	標準偏差	33.25	2.213	200.741	—	—	—	0.882	—	—	—
	最小値	32.0	0.33	164.30	—	—	—	6.09	—	—	—
	中央値	78.20	8.000	317.188	—	—	—	7.396	—	—	—
	最大値	124.7	8.00	727.98	—	—	—	8.90	—	—	—
NPC-15 8 mg	例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	11183.23	0.319	19170.525	19256.467	3.9	0.43455	1.935	1.701	5.035	9.857
	標準偏差	2966.06	0.111	8434.968	8435.103	1.8	0.10054	0.292	0.513	2.384	4.392
	最小値	6210.8	0.17	8379.41	8508.03	3	0.2480	1.53	1.22	2.39	5.52
	中央値	11617.15	0.333	18360.713	18434.505	3.0	0.45957	1.998	1.509	4.349	7.663
	最大値	15640.7	0.50	33343.66	33406.74	8	0.5675	2.37	2.79	9.40	17.71
NPC-15 16 mg	例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	14971.17	0.347	42440.807	42522.947	5.9	0.55543	2.440	1.268	4.350	10.899
	標準偏差	6422.26	0.111	16114.047	16109.713	2.7	0.07198	0.253	0.170	1.802	4.979
	最小値	6968.3	0.17	21219.53	21301.28	3	0.4547	2.08	1.05	2.30	5.56
	中央値	14040.55	0.333	39296.921	39369.795	6.0	0.57097	2.432	1.216	4.064	9.655
	最大値	25093.3	0.50	69403.22	69478.71	10	0.6605	2.93	1.52	7.51	19.64

引用元：5.3.5.4-2 表 11.4-6 を一部抜粋、改変



引用元：5.3.5.4-2 図 11.4-7

図 2.7.6-30 投与量別 血清中メラトニン濃度（実測値）の経時的推移（平均値±標準偏差）  
（NPC-15-7 試験）

なお、NPC-15 8 mg 及び 16 mg 投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  について、パワーモデルによる回帰分析を実施したところ、 $C_{max}$  に用量比例性は認められず、その増分は用量比以下であった。一方、 $AUC_t$  には用量比例性が認められた。

#### 2.7.6.7.3.2 安全性の結果

治験薬を投与した全 12 例を、安全性の解析対象とした。有害事象の発現はなかった。

#### 2.7.6.7.3.3 結論

- ・  $\Delta\Delta QTcF$  と、血清中メラトニン濃度の被験薬投与時とプラセボ投与時との差、すなわち外因性血清中メラトニン濃度の間に相関は認められなかった。
- ・  $\Delta\Delta QTcF$  最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の上限は、すべての時点で 10 ms を下回り、ICH E14 ガイドラインの  $QT/QTc$  評価試験の陰性基準を満たしていた。
- ・  $QTcF$  が 480 ms を超えた症例、及び  $\Delta QTcF$  が 30 ms を超えた症例はなかった。女性の 1 例で治験薬投与後に  $QTcF$  間隔 > 450 ms がみられたが、女性の一般的な正常範囲上限とされる 470 ms の逸脱はなかった。

- ・ 有害事象は発現せず、治験薬の安全性に問題は認められなかった。

陽性対照を設定せず、また検出力を考慮した症例数設定ではないものの、上記の所見から、今回検討した投与量の範囲において、NPC-15 が被験者の QTcF 間隔に影響を及ぼす可能性のある所見はみられなかった。また、NPC-15 8 mg 及び 16 mg 単回投与の安全性が確認された。