目次

略語・略号一覧 2
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2 有害事象 16
2.7.4.2.1 有害事象の解析 16
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 76
2.7.4.3 臨床検査値の評価 77
2.7.4.3.1 血液学的検査項目 77
2.7.4.3.2 血液生化学検査項目 83
2.7.4.3.3 尿検査 88
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 90
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 91
2.7.4.5.1 内因性要因 91
2.7.4.5.2 外因性要因 139
2.7.4.5.3 薬物相互作用 165
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 165
2.7.4.5.5 過量投与 166
2.7.4.5.6 薬物乱用 166
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 166
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 166
2.7.4.6 市販後データ 166
2.7.4.6.1 世界における使用経験の程度 166
2.7.4.6.2 CIOMS などにより申請者が報告を受けた重篤な有害事象 167
2.7.4.6.3 国内における製造販売後調査などにおける副作用の発現状況 168
2.7.4.7 安全性結果の要約 176
2.7.4.8 付録 177
2.7.4.8.1 比較的よくみられる副作用 177
2.7.4.8.2 重篤な副作用 202
2.7.4.8.3 バイタルサイン 203
2.7.4.9 参考文献 207

略語・略号一覧

略号	用語又は定義	
Alb	Albumin	アルブミン
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AMY	Amylase	アミラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BMI	Body mass index	ボディマス指数
BS	Blood sugar	血糖
BUN	Urea nitrogen	尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
Cl	Cholide	クロール
Cre	Creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロムP450
G	Grade	－
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IP	Inorganic phosphorus	無機リン
K	Potassium	カリウム
KMP	Kasabach-merritt phenomenon	カサバッハ・メリット現象
LAM	Lymphangioleiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LM	lymphatic malformation	リンパ管奇形
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
Na	Sodium	ナトリウム
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間 国際標準比
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画

略号	用語又は定義	
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Arterial oxygen saturation of pulse oximetry	経皮的動脈血酸素飽和度
T.Bil	Total bilirubin	総ビリルビン
TG	Triglyceride	中性脂肪
TP	Total protein	総蛋白
UA	Uric acid	尿酸

2.7.4 臨床的安全性

シロリムスは、マクロライド系化合物として発見され、1999 年に最初に米国で、免疫抑制剤として腎移植に伴う拒絶反応の予防の効能・効果で承認された[1)]。2023 年 3 月現在、全世界の 110 の国・地域で承認され、77 の国・地域で販売されている[2)]。日本では「ラパリムス錠 1mg」として 2014 年 7 月にリンパ脈管筋腫症（LAM）の効能・効果で承認を取得、その後 2021 年 9 月に同製剤で難治性リンパ管疾患［リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病及びリンパ管拡張症］の効能追加を行った。米国での発売から 20[redacted] 年 3 月 14 日までにシロリムスが世界で投与された累積患者数は、世界の販売実績から投与量 3 mg/日として、781,430 患者・年と推定されている。日本では、ラパリムス錠 1mg が承認された 2014 年 7 月から 20[redacted] 年 9 月 14 日までに 675 人の患者に使用されていると推定された[3)]。

これまでに国内の患者に高頻度に認められた副作用（30%以上）[4)]には、口内炎、感染症、下痢があり、また製造販売後に 3 例以上認められた重篤な副作用には間質性肺疾患、低γグロブリン血症、気胸、細菌性肺炎及び肺炎[5)]がある。

本概要では、今回新たに得られた難治性の脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした医師主導治験（NPC-12T-CVA 試験）＜5.3.5.2-1＞及び先の承認時（承認番号：22600AMX00763000）から継続投与中の難治性血管・リンパ管疾患（難治性脈管腫瘍・脈管奇形）を対象とした特定臨床研究（SRL-CVA-01 試験：データカットオフ日 20[redacted]年 12 月 31 日）＜5.3.5.4-1 参＞の臨床的安全性の結果を概観した。また、市販後データとして、ラパリムス錠 1mg の国内承認日（2014 年 7 月 4 日）から 20[redacted]年 8 月 31 日までにファイザー社から提供を受けた Council for international organizations of medical sciences（CIOMS）情報、及び 2014 年 7 月 4 日から 20[redacted] 年 3 月 14 日までの国内製造販売後の使用成績調査の安全性の結果をまとめた。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

本概要では、国内で実施された医師主導治験である NPC-12T-CVA 試験＜5.3.5.2-1＞を「評価資料」、特定臨床研究である SRL-CVA-01 試験＜5.3.5.4-1 参＞を「参考資料」として、シロリムスの錠剤（NPC-12T 錠）及び顆粒剤（NPC-12K 顆粒）（申請製剤である両製剤をまとめて、以下、本剤）の安全性を評価した。NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の概要を表 2.7.4-1 に示した。

NPC-12T-CVA 試験は、多施設共同、非盲検、非対照で、治験薬投与期間の 52 週間（治験薬投与期 24 週間、治験薬継続投与期 28 週間）と後観察期 4 週間の計 56 週間の観察期間で実施した。対象は、脈管腫瘍・脈管奇形のうち、致死的かつ重篤な症状を起こし得る難治性の患者で、カポジ型血管内皮腫、房状血管腫、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群と確定診断された患者とした。安全性の評価項目として、有害事象、副作用、臨床検査値及びバイタルサインを評価した。なお、継続投与が必要な患者は SRL-CVA-01 試験に参加した。

SRL-CVA-01 試験は、多施設共同、非盲検、非対照の特定臨床研究として実施した。対象は、NPC-12T-LM 試験又は NPC-12T-CVA 試験からの継続投与例、及び新規参加の場合は、重度の障害、難治性の症状を有する血管・リンパ管疾患で、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、カポジ型血管内皮腫又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等と確定診断された患者とした。安全性の評価項目として、有害事象、副作用及び臨床検査値を評価した。SRL-CVA-01 試験では、本剤を必要とする患者の継続投与試験という位置づけから、具体的な投与期間を設けていないが、1 年以上を想定し、本剤の承認又は開発中止までとした。SRL-CVA-01 試験は現在も進行中であり、本概要では 20[redacted]年 12 月 31 日をデータカットオフ日とし、それまでに得られた結果を中間報告（中間報告書 3 [注1]）としてまとめた。なお、NPC-12T-LM 試験は先の承認時に評価資料とした医師主導治験であり、対象は、錠剤が内服可能なリンパ管疾患［リンパ管腫（頭頚部又は腹腔・後膜内に嚢胞を有する）、リンパ管腫症、ゴーハム病］患者で、測定可能な標的病変（リンパ管腫、リンパ浮腫など）を有し、重度の障害、致死的な症状を有する患者であった。SRL-CVA-01 試験には NPC-12T-LM 試験から移行した 5 例（症例番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）、及び NPC-12T-CVA 試験から移行した 3 例（症例番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）が含まれた。

注1 SRL-CVA-01 試験の中間報告書（データカットオフ日：20[redacted]年 3 月 31 日）は、先の「難治性リンパ管疾患」の承認申請時に提出した。中間報告書 2（データカットオフ日：20[redacted]年 12 月 31 日）は、ノーベルファーマ社内資料。中間報告書 3 は、これら中間報告書及び中間報告書 2 を包含する。

表 2.7.4-1 NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の概要

試験番号	NPC-12T-CVA	SRL-CVA-01
試験の種類	第Ⅲ相、医師主導治験	特定臨床研究
デザイン	多施設共同、非盲検、非対照	多施設共同、非盲検、非対照
目的	有効性及び安全性の検討	安全性及び有効性の検討
対象疾患	難治性の脈管腫瘍及び脈管奇形のうち、カポジ型血管内皮腫、房状血管腫、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、カポジ型血管内皮腫又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）
安全性評価例数	計 13 例 12 歳未満：9 例 12～19 歳：3 例 20 歳以上：1 例	計 119 例 12 歳未満：71 例 12～19 歳：27 例 20 歳以上：21 例
安全性評価項目	有害事象、副作用、臨床検査値、バイタルサイン	有害事象、副作用、臨床検査値
製剤	NPC-12T 錠（1 mg）又は NPC-12K 顆粒（0.2%）	NPC-12T 錠（1 mg）又は NPC-12K 顆粒（0.2%）
投与期間	52 週間	52 週間以上（最大で承認時まで投与継続予定）
用法・用量	・NPC-12T 錠を投与する場合 ＜体重 30 kg 以上＞ 1 日 1 回食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に 2 錠（シロリムス 2 mg）から投与開始した。投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように投与量を増減し、当該用量を維持した。効果が不十分な場合、トラフ濃度が 15 ng/mL を超えない範囲で増量を可能とした。有害事象等が発現した場合、必要に応じて、減量し、トラフ濃度が 5 ng/mL 未満でも可とした。 ・NPC-12K 顆粒を投与する場合 ＜体重 30 kg 以上＞ 1 回 0.7 g（シロリムスとして 1.4 mg）、1 日 1 回食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）に投与した。投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように投与量を増減し、当該用量を維持した。効果が不十分な場合、トラフ濃度が 15 ng/mL を超えない範囲で増量を可能とした。有害事象等が発現した場合、必要に応じて、減量し、トラフ濃度が 5 ng/mL 未満でも可とした。 ＜体重 30 kg 未満＞ 1 日 1 回食後又は空腹時（治験薬投与期中は、原則として、一定）、下表の用量	＜投与開始時、シロリムス投与を継続中である場合＞ 継続中の用量で開始し、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように用量を増減した。 ＜投与開始時、シロリムスを投与していない場合（シロリムスを休薬中の症例を含む）＞ ・NPC-12T 錠を投与する場合 【体表面積 1.0 m^2 以上】 開始用量 2 mg とし、1 日 1 回食後又は空腹時（試験薬投与中は、原則として、一定）に投与した。投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように用量を増減した。 【体表面積 1.0 m^2 未満】 開始用量 1 mg とし、1 日 1 回食後又は空腹時（試験薬投与中は、原則として、一定）に投与した。投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように投与量を増減した。 ・NPC-12K 顆粒を投与する場合 1 日 1 回朝夕食後又は空腹時（試験薬投与中は、原則として、一定）、下表の用量で投与開始した。開始用量は 1 日 0.7 g（シロリムスとして 1.4 mg）を超

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>NPC-12T-CVA</th><th>SRL-CVA-01</th></tr>
<tr><td></td><td>で投与開始した。開始用量は1日0.7 g（シロリムスとして1.4 mg）を超えないこととした。

<table><tr><th>年齢</th><th>1日あたり開始用量(シロリムス量)</th><th>1日あたり開始用量(NPC-12K顆粒の量)</th></tr><tr><td>3ヵ月未満</td><td>0.02 mg/kg</td><td>0.01 g/kg</td></tr><tr><td>3ヵ月以上～6ヵ月未満</td><td>0.04 mg/kg</td><td>0.02 g/kg</td></tr><tr><td>6ヵ月以上～12ヵ月未満</td><td>0.06 mg/kg</td><td>0.03 g/kg</td></tr><tr><td>12ヵ月以上</td><td>0.08 mg/kg（最大1.4 mg）</td><td>0.04 g/kg（最大0.7 g）</td></tr></table>
投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように投与量を増減、当該用量を維持した。効果が不十分な場合、トラフ濃度が15 ng/mLを超えない範囲で増量を可能とした。有害事象等が発現した場合、必要に応じて、減量し、トラフ濃度が5 ng/mL未満でも可とした。
なお、剤形の切り替えは、投与開始25週目以降で可能とした。</td><td>えないこととした。

<table><tr><th>年齢</th><th>1日あたり開始用量(シロリムス量)</th><th>1日あたり開始用量(NPC-12K顆粒の量)</th></tr><tr><td>3ヵ月未満</td><td>0.02 mg/kg</td><td>0.01 g/kg</td></tr><tr><td>3ヵ月以上～6ヵ月未満</td><td>0.04 mg/kg</td><td>0.02 g/kg</td></tr><tr><td>6ヵ月以上～12ヵ月未満</td><td>0.06 mg/kg</td><td>0.03 g/kg</td></tr><tr><td>12ヵ月以上</td><td>0.08 mg/kg（最大1.4 mg）</td><td>0.04 g/kg（最大0.7 g）</td></tr></table>
投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15 ng/mLとなるように投与量を増減、当該用量を維持した。増減の用量は、開始用量の30%とした。効果が不十分な場合、トラフ濃度が15 ng/mLを超えない範囲で増量を可能とした。有害事象等が発現した場合又は長期投与による有害事象の発現が懸念される場合、必要に応じて、減量し、トラフ濃度が5 ng/mL未満でも可とした。また、臨床症状・所見が安定している場合、トラフ濃度が5 ng/mL未満でも増量を行わなくてもよいこととした。必要に応じて、試験期間中の剤形の切り替えを可能とした。</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>1）同意取得時、修正月齢が1ヵ月以上である。
2）以下の疾患と各治験実施施設において診断されている。
・カポジ型血管内皮腫又は房状血管腫
・リンパ管腫、リンパ管腫症又はゴーハム病
・静脈奇形又は青色ゴムまり様母斑症候群
・混合型脈管奇形又はクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
3）治療開始前のMRIで1つ以上の測定可能な標的病変を有すると各治験実施施設において判定された。
4）対象疾患により、重度の障害、難治性の症状を有する。
5）登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている。（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く）
・血清T.Bil値：年齢別基準値上限の3</td><td>1）難治性血管・リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、カポジ型血管内皮腫又は房状血管腫、静脈奇形、動静脈奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形等）と各試験実施施設において確定診断されている。
2）本試験において、シロリムスの投与を開始する患者の場合、対象疾患により、重度の障害、難治性の症状#を有する。
3）登録時に十分な肝・腎・心機能を有し、以下の基準をすべて満たしている（ただし、対象疾患に起因する機能低下と考えられる場合を除く）。
・血清T.Bil値：年齢別基準値上限の3倍未満
・血清Cre値：年齢別基準値上限の3倍未満
4）本試験への参加について、患者本人</td></tr>
</table>

試験番号	NPC-12T-CVA	SRL-CVA-01
	倍未満 ・血清 Cre 値：年齢別基準値上限の 3 倍未満 6）本治験への参加について、患者本人又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている。	又は代諾者（同意取得時の年齢 20 歳未満の場合）からの同意が文書で得られている。 #：本試験における重度の障害、難治性の症状とは、血管・リンパ管疾患によって、全身又は局所に病変による明らかな臨床症状があり、何らかの治療を必要とするものを指す。重度、難治性の厳密な定義はないが、無治療の場合、日常生活に明らかな支障をきたし、手術や硬化療法などの既存治療のみでは、改善、治癒する見込みが低い場合に該当することとする。
除外基準	1）シロリムス以外の mTOR 阻害剤（エベロリムス等）、チロシンキナーゼ阻害剤（ベバシズマブ、ソラフェニブ等）等の mTOR 経路に関連する分子標的薬を登録前 8 週間以内に投与された。 2）全身的治療が必要な感染症を有する。 3）脳障害等による恒久的な後遺症のために、Karnofsky PS スコアが 30 以下（10 歳以上）又は Lansky play-performance scale が 30 以下（10 歳未満）である。 4）以下に示す、いずれかの合併症を有する。 ・間質性肺疾患 ・コントロール不良の糖尿病 ・コントロール不良の高血圧 ・コントロール不良の高脂血症 ・慢性の肝疾患 ・慢性の腎疾患 5）登録時、免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス等）又はステロイドを長期投与中（4 週以上）。ただし、局所注射、吸入ステロイド、ステロイド外用剤、生理的維持量のステロイドは全身的影響が少ないため、可とする。 6）シロリムス及び治験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある。 7）治験薬投与開始前 1 週間以降に、CYP3A4 活性に影響を与える薬剤の投与が必要である。 8）HIV、原発性免疫不全症等の免疫不全がある。 9）B 型肝炎ウイルスのキャリアー及び/又は C 型肝炎ウイルスのキャリアーである。 10）シロリムスの吸収障害を起こす可	1）全身的治療が必要な感染症を有する。 2）以下に示す、いずれかの合併症を有する。 ・コントロール不良の糖尿病 ・コントロール不良の高血圧 ・コントロール不良の高脂血症 ・ヘモグロビン値 7 g/dL 以上を維持するために、頻回（週に 1 回以上）の輸血を必要とする失血 3）シロリムス及び試験薬に使用されている添加剤にアレルギーの既往がある。 4）原発性免疫不全症や何らかの原因による続発性免疫不全を合併し、シロリムス投与によって明らかに感染症のリスクが増大するおそれのある症例*。 5）同意取得前 2 週間以内に、標的病変に対する手術（切除術、硬化療法、血管内治療）を受けた。 6）以下のいずれか一つでも該当する。 ・妊娠中又は妊娠している可能性がある ・授乳中である ・本試験期間中の避妊に同意しない 7）研究責任医師又は研究分担医師が本試験の対象として不適当と判断する場合#。 8）PS（10 歳以上は Karnofsky PS、10 歳未満は Lansky play-performance scale を使用）が 20 以下の場合。 *:本試験において除外されるべき免疫不全とは、先天性、続発性に免疫能低下状態があり、シロリムス投与によって悪化、あるいは明らかに感染症等のリスクが増大するおそれのある状態を指す。具体的には、治療開始時点で低

試験番号	NPC-12T-CVA	SRL-CVA-01
	能性がある。 11）同意取得前2週間以内に、標的病変に対する手術（切除術、硬化療法、血管内治療）を受けた、及び術後2週間経過した後でも、手術の影響と思われる病変部位の腫脹、感染、リンパ漏等が残存している。 12）登録前2週間以内に、対象疾患に対する治療薬（プロプラノロール、越婢加朮湯、黄耆建中湯、インターフェロン製剤、オクトレオチド、ビスフォスフォネート、デノスマブ等）が投与された。 13）登録前4週間以内に、骨髄抑制を起こす化学療法、生物学的製剤、保険適応外の薬剤等の投与を受けた。 14）同意取得前24週以内に、標的病変に対する放射線治療を受けた。 15）同意取得前4週間以内に他の治験に参加している。 16）MRIの画像評価に影響を及ぼす可能性がある歯列矯正具、人工内耳等を持つ。 17）以下のいずれか一つでも該当する。 ・妊娠中又は妊娠している可能性がある ・授乳中である ・本人又はパートナーが本治験期間中の避妊に同意しない 18）過去にシロリムスの臨床試験に参加した。 19）その他、治験責任医師／分担医師が本治験への参加は不適当と判断する。	栄養、免疫抑制療法、蛋白漏出などによって、白血球数や免疫グロブリン数が低下している場合（目安は、年齢基準値下限未満）、あるいは過去に敗血症や感染症を繰り返したことがある等の既往がある場合を指す。 +:除外基準には抵触しないが、全身状態が不良である、又は治療適応の判断が困難な症例は、研究代表者、各施設の研究責任医師、研究分担医師によって、この試験の適格性を協議する。
添付資料番号	5.3.5.2-1	5.3.5.4-1 参

2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述

NPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験における有害事象は、「本剤が投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない症状、疾病、傷害又はその徴候（臨床検査値の異常変動を含む）とし、本剤との因果関係の有無は問わない。」と定義した。NPC-12T-CVA試験及びSRL-CVA-01試験において有害事象を要約する際の有害事象名は、いずれもICH国際医薬用語集（MedDRA）のversion 25.0を使用し、器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）として表記した。本剤との因果関係は、「因果関係が否定できる」又は「因果関係が否定できない」の2区分で判定した。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）による有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0を用いて評価した。なお、重症度のカテゴリ区分について、同一症例で同一事象が同一カテゴリ区分で複数発現した場合、そのカテゴリ区分では発現例数

を1例として計上することとした。また、同一症例で同一事象が複数のカテゴリ区分にまたがって発現した場合、最高重症度で発現例数を1例として計上することとした。重篤な有害事象（死に至るものを含む）については、表 2.7.4-2 のとおり定義した。

表 2.7.4-2 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、以下に該当するものをいう。 1．死亡 2．死亡のおそれ 3．治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4．障害 5．障害のおそれ 6．その他、1.～5.に準じて重篤であるもの 7．後世代における先天性の疾病又は異常

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験では、身体検査、血液学的検査、生化学的検査などを試験計画書に規定された来院ごとに実施した。これら臨床検査値などの異常変動のうち、臨床的に有意であると治験責任医師／分担医師及び研究責任医師／分担医師により判断されたものは有害事象として取り扱った。NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験において安全性評価として実施した観察・検査項目一覧を表 2.7.4-3 に示した。

表 2.7.4-3 安全性評価として実施した観察・検査項目一覧

	NPC-12T-CVA 試験	SRL-CVA-01 試験
身体検査	身体所見（身長、体重）、バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸回数、SpO_2）	身体所見（身長、体重）
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、網状赤血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）	ヘモグロビン、白血球数、血小板数
凝固検査	プロトロンビン時間、APTT、フィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ、D-dimer	フィブリノゲン、D-dimer
血液生化学検査	TP、Alb、T.Bil、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Ca、IP、AMY、CRP、随時 BS、随時脂質（TG、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール）	Alb、随時脂質（TG、総コレステロール、HDL-コレステロール）
尿検査	尿定性（糖、蛋白、潜血）	実施せず

本剤が投与されたすべての症例を安全性解析対象例として解析した。また、剤形別解析対象例として、安全性解析対象例を投与開始時の NPC-12T 錠の使用例及び NPC-12K 顆粒の使用例に層別した。以下、剤形別の解析について述べる際には、それぞれ「NPC-12T 錠」及び「NPC-12K 顆粒」と表記した。剤形別の解析では、途中の剤形変更は考慮せず、簡易懸濁、分割及び粉砕により投与した症例は「NPC-12T 錠」として取り扱った。

有害事象の解析では、安全性解析対象例を対象疾患（2.7.4.2.1.1.3 参照）で層別した疾患群別の解析も実施した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における本剤の用法・用量を表 2.7.4-1 に示した。

NPC-12T 錠を投与する場合、NPC-12T-CVA 試験では開始用量をシロリムスとして 2 mg（体重 30 kg 以上の患者のみ）とし、SRL-CVA-01 試験では開始用量をシロリムスとして 2 mg（登録時の体表面積 1.0 m^2 以上の場合）又は 1 mg（登録時の体表面積 1.0 m^2 未満の場合）とした。

NPC-12K 顆粒を投与する場合、NPC-12T-CVA 試験の体重 30 kg 以上の患者では開始用量をシロリムスとして 1.4 mg とし、NPC-12T-CVA 試験の体重 30 kg 未満の患者及び SRL-CVA-01 試験の患者では開始用量を表 2.7.4-4 に示すとおりとした。

両試験のすべての患者に、NPC-12T 錠及び NPC-12K 顆粒のいずれを投与する場合も、投与開始後、定期的に血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるように用量を増減した。

必要に応じて、NPC-12T-CVA 試験では投与開始 25 週目以降、SRL-CVA-01 試験では試験期間中に、NPC-12T 錠から NPC-12K 顆粒、又は NPC-12K 顆粒から NPC-12T 錠への切り替えを可とした。

表 2.7.4-4 年齢区分別・体重あたりの開始用量

年齢	1 日あたり開始用量 （シロリムス量）	1 日あたり開始用量 （NPC-12K 顆粒の量）
3 ヵ月未満	0.02 mg/kg	0.01 g/kg
3 ヵ月以上～6 ヵ月未満	0.04 mg/kg	0.02 g/kg
6 ヵ月以上～12 ヵ月未満	0.06 mg/kg	0.03 g/kg
12 ヵ月以上	0.08 mg/kg（最大 1.4 mg）	0.04 g/kg（最大 0.7 g）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における本剤投与状況をそれぞれ表 2.7.4-5 及び表 2.7.4-6 に示した。

NPC-12T-CVA 試験 13 例（剤形別では、NPC-12T 錠 4 例及び NPC-12K 顆粒 9 例）、SRL-CVA-01 試験 119 例（剤形別では、NPC-12T 錠 87 例及び NPC-12K 顆粒 32 例）の計 132 例に本剤が投与され、両試験とも目標トラフ濃度が 5～15 ng/mL に達するように用量が調節された。

NPC-12T-CVA 試験における本剤の投与期間は、13 例全例で 337 日以上（最長 378 日）であった。本剤の平均服薬率は 96.91%であった。13 例のうち 12 例（92.3%）が服薬率 90%以上であり、残りの 1 例（7.7%）が 75%以上 90%未満であった。投与開始 52 週後時点の本剤の平均 1 日投与量は 2.14 mg であり、1～2 mg 未満が最も多かった。剤形別でみると、NPC-12T 錠の投与期間は、4 例全例で 337 日以上（最長 376 日）であった。NPC-12T 錠の平均服薬率は 98.42%であり、4 例全例が服薬率 90%以上であった。投与開始 52 週後時点の NPC-12T 錠の平均 1 日投与量は 2.45 mg であり、2～3 mg 未満が最も多かった。NPC-12K 顆粒の投与期間は、9 例全例で 337 日以上（最長 378 日）であった。NPC-12K 顆粒の平均服薬率は 96.24%であり、9 例のうち 8 例（88.9%）が服薬率 90%以上、残りの 1 例（11.1%）が 75%以上 90%未満であ

った。投与開始 52 週後時点の NPC-12K 顆粒の平均 1 日投与量は 2.01 mg であり、1～2 mg 未満が最も多かった。

SRL-CVA-01 試験における本剤の投与期間は、337 日以上（最長 1488 日）が最も多かった。本剤の平均服薬率は 98.05%であった。119 例のうち 112 例（94.1%）が服薬率 90%以上であり、6 例（5.0%）が 75%以上 90%未満、1 例（0.8%）が 50%未満であった。データカットオフ日又は試験薬投与中止時点の本剤の平均 1 日投与量は 1.56 mg であり、1～2 mg 未満が最も多かった。剤形別でみると、NPC-12T 錠の投与期間は、337 日以上（最長 1488 日）が最も多かった。NPC-12T 錠の平均服薬率は 98.31%であり、87 例のうち 84 例（96.6%）が服薬率 90%以上、2 例（2.3%）が 75%以上 90%未満、1 例（1.1%）が 50%未満であった。データカットオフ日又は試験薬投与中止時点の NPC-12T 錠の平均 1 日投与量は 1.67 mg であり、2～3 mg 未満が最も多かった。NPC-12K 顆粒の投与期間は、337 日以上（最長 813 日）が最も多かった。NPC-12K 顆粒の平均服薬率は 97.34%であり、32 例のうち 28 例（87.5%）が服薬率 90%以上、4 例（12.5%）が 75%以上 90%未満であった。データカットオフ日又は試験薬投与中止時点の NPC-12K 顆粒の平均 1 日投与量は 1.27 mg であり、1 mg 未満が最も多かった。

表 2.7.4-5 本剤投与状況（NPC-12T-CVA）

		全体			NPC-12T 錠			NPC-12K 顆粒		
項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差
安全性解析対象集団		13			4			9		
治験薬投与期間（日）		13	364.5	8.1	4	363.5	9.5	9	364.9	7.9
	>=337	13	100.0		4	100.0		9	100.0	
	Min-Max	353-378			353-376			354-378		
服薬率（%）*1		13	96.91	5.53	4	98.42	3.16	9	96.24	6.36
	>=75, <90	1	7.7		0	0.0		1	11.1	
	>=90	12	92.3		4	100.0		8	88.9	
	Min-Max	81.9-100.0			93.7-100.0			81.9-100.0		
治験薬投与量*2		13	2.14	1.24	4	2.45	0.53	9	2.01	1.47
	1 mg 未満/日	1	7.7		0	0.0		1	11.1	
	1－2 mg 未満/日	6	46.2		0	0.0		6	66.7	
	2－3 mg 未満/日	3	23.1		3	75.0		0	0.0	
	3－4 mg 未満/日	1	7.7		1	25.0		0	0.0	
	4 mg/日	1	7.7		0	0.0		1	11.1	
	4 mg/日超	1	7.7		0	0.0		1	11.1	
	Min-Max	0.9-5.0			2.0-3.0			0.9-5.0		

*1：服薬率=治験薬を服薬した日数/治験薬服薬期間(日)*100
*2：投与開始 52 週後のシロリムスとしての治験薬投与量
Source：<5.3.5.2-1>（表 4.3_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-6 本剤投与状況（SRL-CVA-01）

		全体			NPC-12T 錠			NPC-12K 顆粒		
項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差
安全性解析対象集団		119			87			32		
試験薬投与期間（日）		119	561.8	413.6	87	599.5	450.3	32	459.1	271.3
	<85	8	6.7		5	5.7		3	9.4	

		全体			NPC-12T 錠			NPC-12K 顆粒		
項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	例数	平均値又は割合(%)	標準偏差
	>=85, <169	8	6.7		6	6.9		2	6.3	
	>=169, <253	16	13.4		11	12.6		5	15.6	
	>=253, <337	9	7.6		7	8.0		2	6.3	
	>=337	78	65.5		58	66.7		20	62.5	
	Min-Max	5-1488			7-1488			5-813		
服薬率 (%)*1		119	98.05	6.72	87	98.31	6.95	32	97.34	6.10
	<50	1	0.8		1	1.1		0	0.0	
	>=50, <75	0	0.0		0	0.0		0	0.0	
	>=75, <90	6	5.0		2	2.3		4	12.5	
	>=90	112	94.1		84	96.6		28	87.5	
	Min-Max	41.5-100.0			41.5-100.0			76.3-100.0		
試験薬投与量*2		119	1.56	1.03	87	1.67	1.12	32	1.27	0.66
	1 mg 未満/日	34	28.6		20	23.0		14	43.8	
	1－2 mg 未満/日	36	30.3		23	26.4		13	40.6	
	2－3 mg 未満/日	30	25.2		25	28.7		5	15.6	
	3－4 mg 未満/日	15	12.6		15	17.2		0	0.0	
	4 mg/日	3	2.5		3	3.4		0	0.0	
	4 mg/日超	1	0.8		1	1.1		0	0.0	
	Min-Max	0.1-6.0			0.1-6.0			0.1-2.5		

*1：服薬率=試験薬を服薬した日数/試験薬服薬期間(日)*100
*2：データカットオフ日又は試験薬投与中止時のシロリムスとしての試験薬投与量
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T1_5_1、L1_4_1、L4_1_4）

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における人口統計学的特性及びその他の特性をそれぞれ表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 に示した。

NPC-12T-CVA 試験では、13 例のうち女性が 7 例（53.8%）、男性が 6 例（46.2%）であった。平均年齢は 11.7 歳（範囲 0～71 歳）であり、12 歳未満が最も多かった。平均体重は 27.32 kg（範囲 6.9～69.7 kg）であった。平均体表面積は 0.907 m^2(範囲 0.36～1.87 m^2)であり、1.0 m^2未満が 8 例（61.5%）、1.0 m^2以上が 5 例（38.5%）であった。対象疾患は、リンパ管疾患が 4 例（30.8%）、血管性腫瘍が 1 例（7.7%）、混合型脈管奇形が 5 例（38.5%）、静脈奇形が 3 例（23.1%）であった。投与開始時の剤形は NPC-12T 錠が 4 例（30.8%）、NPC-12K 顆粒が 9 例（69.2%）であった。剤形別でみると、NPC-12T 錠では 4 例全例が男性であった。平均年齢は 14.3 歳（範囲 9～18 歳）であり、12～19 歳が最も多かった。平均体重は 46.43 kg（範囲 31.0～69.7 kg）であった。平均体表面積は 1.421 m^2(範囲 1.08～1.87 m^2)であり、4 例全例が 1.0 m^2以上であった。対象疾患は、混合型脈管奇形が 2 例（50.0%）、静脈奇形が 2 例（50.0%）であった。NPC-12K 顆粒では 9 例のうち女性が 7 例（77.8%）、男性が 2 例（22.2%）であった。平均年齢は 10.6 歳（範囲 0～71 歳）であり、1 例（20 歳以上）を除いて 12 歳未満であった。平均体重は 18.82 kg（範囲 6.9～67.0 kg）であった。平均体表面積は 0.679 m^2(範囲 0.36～1.69 m^2)であり、1.0 m^2未満が 8 例（88.9%）、1.0 m^2以上が 1 例（11.1%）であった。対象疾患は、リンパ管疾患が 4 例（44.4%）、血管性腫瘍が 1 例（11.1%）、混合型脈管奇形が 3 例（33.3%）、静脈奇形が 1 例（11.1%）であった。

SRL-CVA-01 試験では、119 例のうち女性が 59 例（49.6%）、男性が 60 例（50.4%）であった。平均年齢は 11.9 歳（範囲 0～71 歳）であり、12 歳未満が最も多かった。平均体重は 30.72 kg（範囲 4.5～89.8 kg）であった。平均体表面積は 0.975 m^2(範囲 0.25～1.97 m^2)であり、1.0 m^2未満が 65 例（54.6%）、1.0 m^2以上が 54 例（45.4%）であった。対象疾患は、リンパ管疾患が 66 例（55.5%）、血管性腫瘍が 15 例（12.6%）、静脈奇形が 13 例（10.9%）、混合型脈管奇形が 17 例（14.3%）、その他が 8 例（6.7%）であった。投与開始時の剤形は NPC-12T 錠が 87 例（73.1%）、NPC-12K 顆粒が 32 例（26.9%）であった。剤形別でみると、NPC-12T 錠では 87 例のうち女性が 44 例（50.6%）、男性が 43 例（49.4%）であった。平均年齢は 14.7 歳（範囲 0～71 歳）であり、12 歳未満が最も多かった。平均体重は 36.41 kg（範囲 4.5～89.8 kg）であった。平均体表面積は 1.111 m^2(範囲 0.25～1.97 m^2)であり、1.0 m^2未満が 36 例（41.4%）、1.0 m^2以上が 51 例（58.6%）であった。対象疾患は、リンパ管疾患が 55 例（63.2%）、血管性腫瘍が 8 例（9.2%）、静脈奇形が 10 例（11.5%）、混合型脈管奇形が 9 例（10.3%）、その他が 5 例（5.7%）であった。NPC-12K 顆粒では 32 例のうち女性が 15 例（46.9%）、男性が 17 例（53.1%）であった。平均年齢は 4.4 歳（範囲 0～27 歳）であり、12 歳未満が最も多かった。平均体重は 15.25 kg（範囲 5.0～46.2 kg）であった。平均体表面積は 0.605 m^2(範囲 0.27～1.41 m^2)であり、1.0 m^2未満が 29 例（90.6%）、1.0 m^2以上が 3 例（9.4%）であった。対象疾患は、リンパ管疾患が 11 例（34.4%）、血管性腫瘍が 7 例（21.9%）、静脈奇形が 3 例（9.4%）、混合型脈管奇形が 8 例（25.0%）、その他が 3 例（9.4%）であった。

表 2.7.4-7 人口統計学的及びその他の基準値の特性（NPC-12T-CVA）

		全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
項目		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
安全性解析対象集団		13		4		9	
性別	男性	6	46.2	4	100.0	2	22.2
	女性	7	53.8	0	0.0	7	77.8
年齢(歳) *1		13	11.7±18.8	4	14.3±3.9	9	10.6±22.8
	<12	9	69.2	1	25.0	8	88.9
	>=12, <20	3	23.1	3	75.0	0	0.0
	>=20	1	7.7	0	0.0	1	11.1
	Min-Max	0-71		9-18		0-71	
身長(cm)		13	113.8±40.6	4	158.8±20.7	9	93.9±29.2
	Min-Max	65-181		135-181		65-154	
体重(kg)		13	27.32±22.21	4	46.43±18.32	9	18.82±18.71
	Min-Max	6.9-69.7		31.0-69.7		6.9-67.0	
BMI(kg/m^2)		13	18.05±4.09	4	17.78±2.74	9	18.18±4.71
	<25	12	92.3	4	100.0	8	88.9
	>=25	1	7.7	0	0.0	1	11.1
	Min-Max	14.5-28.3		14.7-21.3		14.5-28.3	
体表面積(m^2)		13	0.907±0.525	4	1.421±0.370	9	0.679±0.414
	<1.0	8	61.5	0	0.0	8	88.9
	>=1.0	5	38.5	4	100.0	1	11.1
	Min-Max	0.36-1.87		1.08-1.87		0.36-1.69	
対象疾患	リンパ管疾患	4	30.8	0	0.0	4	44.4
	血管性腫瘍	1	7.7	0	0.0	1	11.1
	混合型脈管奇形	5	38.5	2	50.0	3	33.3

		全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
項目		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
	静脈奇形	3	23.1	2	50.0	1	11.1
リンパ管疾患	リンパ管腫	3	23.1	0	0.0	3	33.3
	リンパ管腫症	1	7.7	0	0.0	1	11.1
血管性腫瘍	カポジ型血管内皮腫	1	7.7	0	0.0	1	11.1
混合型脈管奇形	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	3	23.1	1	25.0	2	22.2
	混合型脈管奇形	2	15.4	1	25.0	1	11.1
静脈奇形	青色ゴムまり様母斑症候群	2	15.4	1	25.0	1	11.1
	静脈奇形	1	7.7	1	25.0	0	0.0
対象疾患の罹病期間(年)*2		13	8.2±6.7	4	15.0±3.9	9	5.2±5.4
	Min-Max	1-19		10-19		1-18	
剤形	NPC-12T 錠	4	30.8	4	100.0	0	0.0
	NPC-12K 顆粒	9	69.2	0	0.0	9	100.0
Karnofsky PS スコア		4	75.0±10.0	3	73.3±11.5	1	80.0
	Min-Max	60-80		60-80		80-80	
Lansky play-performance scale		9	80.0±15.0	1	100.0	8	77.5±13.9
	Min-Max	60-100.0		100.0-100.0		60-100.0	

*1：同意取得日の年齢；[redacted]歳児（1例）の月齢：[redacted]ヵ月
*2：罹病期間は診断日と同意取得日から算出する
Source：<5.3.5.2-1>（表 4.2_1_1、表 4.2_2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-8 人口統計学的及びその他の基準値の特性（SRL-CVA-01）

		全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
項目		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
安全性解析対象集団		119		87		32	
性別	男性	60	50.4	43	49.4	17	53.1
	女性	59	49.6	44	50.6	15	46.9
年齢(歳) *1		119	11.9±12.4	87	14.7±13.1	32	4.4±5.8
	<12	71	59.7	41	47.1	30	93.8
	>=12, <20	27	22.7	26	29.9	1	3.1
	>=20	21	17.6	20	23.0	1	3.1
	Min-Max	0-71		0-71		0-27	
身長(cm)		119	120.4±36.3	87	131.0±33.1	32	91.7±28.2
	Min-Max	50-174		50-174		53-158	
体重(kg)		119	30.72±20.91	87	36.41±21.02	32	15.25±10.03
	Min-Max	4.5-89.8		4.5-89.8		5.0-46.2	
BMI(kg/m²)		119	18.39±4.24	87	18.97±4.50	32	16.82±2.97
	<25	110	92.4	79	90.8	31	96.9
	>=25	9	7.6	8	9.2	1	3.1
	Min-Max	10.8-37.4		10.8-37.4		12.7-28.8	
体表面積(m²)		119	0.975±0.487	87	1.111±0.474	32	0.605±0.297
	<1.0	65	54.6	36	41.4	29	90.6
	>=1.0	54	45.4	51	58.6	3	9.4
	Min-Max	0.25-1.97		0.25-1.97		0.27-1.41	
対象疾患	リンパ管疾患	66	55.5	55	63.2	11	34.4
	血管性腫瘍	15	12.6	8	9.2	7	21.9
	静脈奇形	13	10.9	10	11.5	3	9.4
	混合型脈管奇形	17	14.3	9	10.3	8	25.0
	その他	8	6.7	5	5.7	3	9.4
リンパ管疾患	リンパ管腫	28	23.5	21	24.1	7	21.9
	リンパ管腫症	28	23.5	24	27.6	4	12.5
	ゴーハム病	7	5.9	7	8.0	0	-
	リンパ管拡張症	3	2.5	3	3.4	0	-
血管性腫瘍	カポジ型血管内皮腫(KMP	5	4.2	2	2.3	3	9.4

項目		全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
		例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)	例数	平均値±SD 又は割合(%)
	伴う）						
	カポジ型血管内皮腫(KMP 伴わない)	6	5.0	4	4.6	2	6.3
	房状血管腫(KMP 伴う)	2	1.7	2	2.3	0	-
	房状血管腫(KMP 伴わない)	1	0.8	0	-	1	3.1
	血管性腫瘍	1	0.8	0	-	1	3.1
静脈奇形	青色ゴムまり様母斑症候群	7	5.9	5	5.7	2	6.3
	静脈奇形	6	5.0	5	5.7	1	3.1
混合型脈管奇形	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	9	7.6	5	5.7	4	12.5
	混合型脈管奇形	8	6.7	4	4.6	4	12.5
その他	動静脈奇形	3	2.5	2	2.3	1	3.1
	Congenital angiomatosis	1	0.8	0	-	1	3.1
	Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia	1	0.8	1	1.1	0	-
	Psuedomyogenic hemangioendothelioma	1	0.8	1	1.1	0	-
	原発性リンパ浮腫	1	0.8	1	1.1	0	-
	良性リンパ管内皮腫	1	0.8	0	-	1	3.1
対象疾患の罹病期間(年)*2		119	7.2±8.0	87	8.5±8.4	32	3.8±5.4
	Min-Max	0-36		0-36		0-27	
剤形	NPC-12T 錠	87	73.1	87	100.0	0	-
	NPC-12K 顆粒	32	26.9	0	-	32	100.0
SpO2(%)		85	98.4±1.2	56	98.3±1.1	29	98.7±1.2
	Min-Max	95-100.0		95-100		96-100	
Karnofsky PS スコア		56	76.6±16.5	53	76.0±16.8	3	86.7±5.8
	Min-Max	20-100.0		20-100.0		80-90	
Lansky play-performance scale		62	81.0±16.8	34	81.8±18.0	28	80.0±15.4
	Min-Max	20-100.0		20-100.0		20-100.0	

*1：同意取得日の年齢；[redacted]歳児（14 例）の月齢：[redacted]日 1 例、[redacted]カ月 1 例、[redacted]カ月 3 例、[redacted]カ月 3 例、[redacted]カ月 1 例、[redacted]カ月 1 例、[redacted]カ月 1 例、[redacted]カ月 1 例、[redacted]カ月 1 例、[redacted]カ月 1 例

*2：罹病期間は診断日と同意取得日から算出する

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、T1_4_1、L4_1_4）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における、全体及び剤形別、最高重症度別、疾患群別並びに発現時期別の有害事象発現例数（発現率）について、以下に示した。

なお、副作用については、付録 2.7.4.8 に示した。

2.7.4.2.1.1.1 全体及び剤形別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における全体及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-10 に示した。

NPC-12T-CVA 試験における有害事象の発現率は 100.0%（13/13 例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎 76.9%（10/13 例）であり、その他に 30%以上に発現した有害事象は、発熱 69.2%（9 例）及び下痢 30.8%（4 例）であった。剤形別でみると、有害事象の発現

率はNPC-12T錠では100.0%（4/4例）、NPC-12K顆粒では100.0%（9/9例）であった。NPC-12T錠で最もよくみられた有害事象は口内炎100.0%（4/4例）であり、その他に30%以上に発現した有害事象は、頭痛、倦怠感、発熱及び好中球数減少、各50.0%（各2例）であった。NPC-12K顆粒で最もよくみられた有害事象は発熱77.8%（7/9例）であり、その他に30%以上に発現した有害事象は、口内炎66.7%（6例）、RSウイルス感染、上気道の炎症及び下痢、各33.3%（各3例）であった。

SRL-CVA-01試験における有害事象の発現率は31.1%（37/119例）であった。最もよくみられた有害事象は口内炎 10.1%（12/119 例）であり、その他に 5%以上に発現した有害事象は、ざ瘡様皮膚炎6.7%（8例）及び蜂巣炎5.9%（7例）であった。剤形別でみると、有害事象の発現率はNPC-12T 錠では 26.4%（23/87 例）、NPC-12K 顆粒では 43.8%（14/32 例）であった。NPC-12T錠で最もよくみられた有害事象は口内炎9.2%（8/87例）であり、その他に5%以上に発現した有害事象は、ざ瘡様皮膚炎6.9%（6例）であった。NPC-12K顆粒で最もよくみられた有害事象は蜂巣炎及び口内炎、各12.5%（各4/32例）であり、その他に5%以上に発現した有害事象は、軟部組織感染9.4%（3例）、ざ瘡様皮膚炎及び好中球数減少、各6.3%（各2例）であった。

なお、NPC-12T-CVA試験とSRL-CVA-01試験で有害事象の発現率に違いが認められた。この大きな要因の一つとして、治験と特定臨床研究で本剤投与期間中の観察頻度が異なることが考えられた。すなわち、NPC-12T-CVA試験では治験薬投与期間中の52週間で、治験薬投与期では投与開始1、2及び4週後並びにそれ以降は4週間ごとに24週後まで、治験薬継続投与期では投与開始28、36、44及び52週後の計12回の来院があり、身体検査や問診、有害事象の確認を行っていたのに対して、SRL-CVA-01試験では、投与開始4、12、24、36及び52週後（以降24週ごとの来院）であった。また、NPC-12T-CVA試験では治験コーディネータによる有害事象の有無の確認などを実施したが、SRL-CVA-01試験では問診時以外は自発報告に委ねた情報収集のみであった。さらにSRL-CVA-01試験では、NPC-12T-CVA試験のように厳密にトラフ濃度の監視は行わなかったため、血中濃度が低く推移していた可能性も考えられた。このように両試験間で有害事象の監視体制に差があったことは否定できないが、有害事象の種類は類似しており、いずれの試験でも本剤の質的かつ重要な情報は得られているものと考えられた。

表 2.7.4-9 全体及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	全体		NPC-12T錠		NPC-12K顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13		4		9	
すべての有害事象	13	100.0	4	100.0	9	100.0
感染症および寄生虫症	11	84.6	3	75.0	8	88.9
気管支炎	1	7.7	0		1	11.1
蜂巣炎	1	7.7	1	25.0	0	
結膜炎	1	7.7	0		1	11.1
膀胱炎	1	7.7	1	25.0	0	
胃腸炎	1	7.7	0		1	11.1
下気道感染	1	7.7	1	25.0	0	
上咽頭炎	3	23.1	1	25.0	2	22.2
中耳炎	2	15.4	0		2	22.2

有害事象名(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
咽頭炎	2	15.4	1	25.0	1	11.1
上気道感染	2	15.4	1	25.0	1	11.1
細菌感染	1	7.7	0		1	11.1
ＲＳウイルス感染	3	23.1	0		3	33.3
気道感染	1	7.7	0		1	11.1
血液およびリンパ系障害	2	15.4	0		2	22.2
リンパ球減少症	1	7.7	0		1	11.1
好中球減少症	1	7.7	0		1	11.1
代謝および栄養障害	1	7.7	0		1	11.1
高トリグリセリド血症	1	7.7	0		1	11.1
精神障害	1	7.7	1	25.0	0	
不眠症	1	7.7	1	25.0	0	
神経系障害	3	23.1	2	50.0	1	11.1
頭部不快感	1	7.7	1	25.0	0	
頭痛	2	15.4	2	50.0	0	
意識消失	1	7.7	0		1	11.1
眼障害	1	7.7	0		1	11.1
アレルギー性結膜炎	1	7.7	0		1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	46.2	1	25.0	5	55.6
咳嗽	1	7.7	0		1	11.1
鼻出血	1	7.7	1	25.0	0	
アレルギー性鼻炎	1	7.7	0		1	11.1
鼻漏	2	15.4	0		2	22.2
上気道の炎症	3	23.1	0		3	33.3
口腔咽頭痛	1	7.7	0		1	11.1
胃腸障害	12	92.3	4	100.0	8	88.9
腹痛	2	15.4	1	25.0	1	11.1
上腹部痛	1	7.7	0		1	11.1
便秘	1	7.7	0		1	11.1
下痢	4	30.8	1	25.0	3	33.3
悪心	2	15.4	1	25.0	1	11.1
口内炎	10	76.9	4	100.0	6	66.7
下部消化管出血	1	7.7	1	25.0	0	
皮膚および皮下組織障害	7	53.8	2	50.0	5	55.6
ざ瘡	3	23.1	1	25.0	2	22.2
皮膚炎	1	7.7	1	25.0	0	
おむつ皮膚炎	1	7.7	0		1	11.1
皮膚乾燥	2	15.4	0		2	22.2
腎および尿路障害	1	7.7	0		1	11.1
蛋白尿	1	7.7	0		1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	69.2	2	50.0	7	77.8
倦怠感	2	15.4	2	50.0	0	
疼痛	1	7.7	0		1	11.1
発熱	9	69.2	2	50.0	7	77.8
臨床検査	4	30.8	2	50.0	2	22.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	7.7	0		1	11.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	7.7	0		1	11.1
好中球数減少	3	23.1	2	50.0	1	11.1

MedDRA/J Ver.25.0

有害事象名(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.1_1、表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-10 全体及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119		87		32	
すべての有害事象	37	31.1	23	26.4	14	43.8
感染症および寄生虫症	17	14.3	8	9.2	9	28.1
蜂巣炎	7	5.9	3	3.4	4	12.5
胃腸炎	1	0.8	0		1	3.1
リンパ管炎	1	0.8	1	1.1	0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	0.8	1	1.1	0	
腹膜炎	1	0.8	1	1.1	0	
肺炎	2	1.7	1	1.1	1	3.1
ヘモフィルス性肺炎	1	0.8	1	1.1	0	
敗血症	1	0.8	0		1	3.1
皮膚感染	1	0.8	0		1	3.1
上気道感染	1	0.8	0		1	3.1
細菌性胃腸炎	1	0.8	1	1.1	0	
軟部組織感染	3	2.5	0		3	9.4
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	0.8	1	1.1	0	
血液およびリンパ系障害	1	0.8	1	1.1	0	
貧血	1	0.8	1	1.1	0	
代謝および栄養障害	2	1.7	1	1.1	1	3.1
高トリグリセリド血症	2	1.7	1	1.1	1	3.1
肥満	1	0.8	1	1.1	0	
神経系障害	3	2.5	3	3.4	0	
頭痛	1	0.8	1	1.1	0	
筋痙直	1	0.8	1	1.1	0	
神経痛	1	0.8	1	1.1	0	
心臓障害	1	0.8	1	1.1	0	
心不全	1	0.8	1	1.1	0	
血管障害	1	0.8	0		1	3.1
内出血	1	0.8	0		1	3.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2.5	3	3.4	0	
咳嗽	1	0.8	1	1.1	0	
呼吸不全	1	0.8	1	1.1	0	
乳び胸	1	0.8	1	1.1	0	
胃腸障害	18	15.1	11	12.6	7	21.9
腹部膨満	1	0.8	1	1.1	0	
下痢	2	1.7	2	2.3	0	
悪心	1	0.8	1	1.1	0	
口内炎	12	10.1	8	9.2	4	12.5
臍ヘルニア	1	0.8	0		1	3.1
嘔吐	1	0.8	0		1	3.1
腹腔内出血	1	0.8	0		1	3.1
皮膚および皮下組織障害	8	6.7	6	6.9	2	6.3
ざ瘡様皮膚炎	8	6.7	6	6.9	2	6.3

有害事象名(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
蕁麻疹	1	0.8	1	1.1	0	
手皮膚炎	1	0.8	0		1	3.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.8	1	1.1	0	
脊椎炎	1	0.8	1	1.1	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.8	0		1	3.1
クリッペル・トレノーネイ症候群	1	0.8	0		1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1.7	2	2.3	0	
末梢性浮腫	1	0.8	1	1.1	0	
発熱	1	0.8	1	1.1	0	
臨床検査	2	1.7	0		2	6.3
好中球数減少	2	1.7	0		2	6.3

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T3_1_1）

2.7.4.2.1.1.2 最高重症度別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-11 及び表 2.7.4-12 に示した。

NPC-12T-CVA 試験では Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）以上の有害事象は発現しなかった。NPC-12T-CVA 試験における最高重症度別の有害事象の発現率は、Grade 3 が 69.2%（9/13 例）、Grade 2 が 30.8%（4 例）であった。2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は、RS ウイルス感染及び好中球数減少、各 2/13 例（各 15.4%）であった。

SRL-CVA-01 試験における最高重症度別の有害事象の発現率は、Grade 4 以上が 4.2%（5/119 例）、Grade 3 が 15.1%（18 例）、Grade 2 が 6.7%（8 例）であった。2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は、蜂巣炎 7/119 例（5.9%）、軟部組織感染 3 例（2.5%）及び好中球数減少 2 例（1.7%）であった。Grade 4 以上の有害事象は、肺炎、敗血症、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、心不全、呼吸不全及び腹腔内出血で、各 1/119 例（各 0.8%）に発現した。これらのうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は、肺炎、敗血症、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症及び腹腔内出血であった。Grade 4 及び Grade 5（有害事象による死亡）の有害事象については、それぞれ 2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.2 に詳細を記述した。

表 2.7.4-11 最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	G1		G2		≧G3	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13					
すべての有害事象	0		4	30.8	9	69.2
感染症および寄生虫症	0		7	53.8	4	30.8
気管支炎	0		0		1	7.7
蜂巣炎	0		0		1	7.7
結膜炎	0		1	7.7	0	
膀胱炎	1	7.7	0		0	
胃腸炎	0		1	7.7	0	

有害事象名(SOC、PT)	G1		G2		≧G3	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
下気道感染	0		1	7.7	0	
上咽頭炎	0		3	23.1	0	
中耳炎	0		2	15.4	0	
咽頭炎	0		2	15.4	0	
上気道感染	1	7.7	1	7.7	0	
細菌感染	0		0		1	7.7
ＲＳウイルス感染	0		1	7.7	2	15.4
気道感染	1	7.7	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		0		2	15.4
リンパ球減少症	0		0		1	7.7
好中球減少症	0		0		1	7.7
代謝および栄養障害	0		1	7.7	0	
高トリグリセリド血症	0		1	7.7	0	
精神障害	0		1	7.7	0	
不眠症	0		1	7.7	0	
神経系障害	2	15.4	1	7.7	0	
頭部不快感	1	7.7	0		0	
頭痛	2	15.4	0		0	
意識消失	0		1	7.7	0	
眼障害	0		1	7.7	0	
アレルギー性結膜炎	0		1	7.7	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	15.4	3	23.1	1	7.7
咳嗽	1	7.7	0		0	
鼻出血	1	7.7	0		0	
アレルギー性鼻炎	0		1	7.7	0	
鼻漏	1	7.7	1	7.7	0	
上気道の炎症	0		2	15.4	1	7.7
口腔咽頭痛	1	7.7	0		0	
胃腸障害	3	23.1	8	61.5	1	7.7
腹痛	1	7.7	1	7.7	0	
上腹部痛	1	7.7	0		0	
便秘	0		1	7.7	0	
下痢	0		4	30.8	0	
悪心	0		2	15.4	0	
口内炎	5	38.5	5	38.5	0	
下部消化管出血	0		0		1	7.7
皮膚および皮下組織障害	1	7.7	6	46.2	0	
ざ瘡	1	7.7	2	15.4	0	
皮膚炎	0		1	7.7	0	
おむつ皮膚炎	0		1	7.7	0	
皮膚乾燥	0		2	15.4	0	
腎および尿路障害	0		0		1	7.7
蛋白尿	0		0		1	7.7
一般・全身障害および投与部位の状態	4	30.8	5	38.5	0	
倦怠感	2	15.4	0		0	
疼痛	1	7.7	0		0	
発熱	4	30.8	5	38.5	0	
臨床検査	0		1	7.7	3	23.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	7.7

有害事象名(SOC、PT)	G1		G2		≧G3	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	7.7
好中球数減少	0		1	7.7	2	15.4

MedDRA/J Ver.25.0

Source：<5.3.5.2-1>（表 4.5.1.2_4）

表 2.7.4-12 最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	G1		G2		G3		≧G4	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119							
すべての有害事象	6	5.0	8	6.7	18	15.1	5	4.2
感染症および寄生虫症	0		1	0.8	13	10.9	3	2.5
蜂巣炎	0		0		7	5.9	0	
胃腸炎	0		0		1	0.8	0	
リンパ管炎	0		0		1	0.8	0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		1	0.8	0	
腹膜炎	0		0		1	0.8	0	
肺炎	0		0		1	0.8	1	0.8
ヘモフィルス性肺炎	0		0		1	0.8	0	
敗血症	0		0		0		1	0.8
皮膚感染	0		1	0.8	0		0	
上気道感染	0		0		1	0.8	0	
細菌性胃腸炎	0		0		0		1	0.8
軟部組織感染	0		0		3	2.5	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		0		1	0.8
血液およびリンパ系障害	0		0		1	0.8	0	
貧血	0		0		1	0.8	0	
代謝および栄養障害	1	0.8	0		1	0.8	0	
高トリグリセリド血症	1	0.8	0		1	0.8	0	
肥満	1	0.8	0		0		0	
神経系障害	1	0.8	2	1.7	0		0	
頭痛	1	0.8	0		0		0	
筋痙直	0		1	0.8	0		0	
神経痛	0		1	0.8	0		0	
心臓障害	0		0		0		1	0.8
心不全	0		0		0		1	0.8
血管障害	1	0.8	0		0		0	
内出血	1	0.8	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.8	0		1	0.8	1	0.8
咳嗽	1	0.8	0		0		0	
呼吸不全	0		0		0		1	0.8
乳び胸	0		0		1	0.8	0	
胃腸障害	10	8.4	4	3.4	3	2.5	1	0.8
腹部膨満	0		0		1	0.8	0	
下痢	0		2	1.7	0		0	
悪心	1	0.8	0		0		0	
口内炎	9	7.6	2	1.7	1	0.8	0	
臍ヘルニア	0		0		1	0.8	0	
嘔吐	1	0.8	0		0		0	
腹腔内出血	0		0		0		1	0.8

有害事象名(SOC、PT)	G1		G2		G3		≧G4	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害	5	4.2	3	2.5	0		0	
ざ瘡様皮膚炎	5	4.2	3	2.5	0		0	
蕁麻疹	1	0.8	0		0		0	
手皮膚炎	1	0.8	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	0.8	0	
脊椎炎	0		0		1	0.8	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	0.8	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	0.8	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.8	0		1	0.8	0	
末梢性浮腫	0		0		1	0.8	0	
発熱	1	0.8	0		0		0	
臨床検査	0		0		2	1.7	0	
好中球数減少	0		0		2	1.7	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T3_2_1）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における最高重症度及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-13 及び表 2.7.4-14 に示した。

NPC-12T-CVA 試験において、剤形別で 30%以上に発現した Grade 2 以上の有害事象は、NPC-12T 錠では口内炎及び好中球数減少、各 50.0%（各 2/4 例）であり、NPC-12K 顆粒では発熱 44.4%（4/9 例）、RS ウイルス感染、上気道の炎症、下痢及び口内炎、各 33.3%（各 3 例）であった。

SRL-CVA-01 試験において、剤形別で 2 例以上に発現した Grade 2 以上の有害事象は、NPC-12T 錠では蜂巣炎 3/87 例（3.4%）、下痢及びざ瘡様皮膚炎、各 2 例（2.3%）であり、NPC-12K 顆粒では蜂巣炎 4/32 例（12.5%）、軟部組織感染 3 例（9.4%）、口内炎及び好中球数減少、各 2 例（6.3%）であった。

表 2.7.4-13 最高重症度及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	4				9			
すべての有害事象	0		4	100.0	0		9	100.0
感染症および寄生虫症	0		3	75.0	0		8	88.9
気管支炎	0		0		0		1	11.1
蜂巣炎	0		1	25.0	0		0	
結膜炎	0		0		0		1	11.1
膀胱炎	1	25.0	0		0		0	
胃腸炎	0		0		0		1	11.1
下気道感染	0		1	25.0	0		0	
上咽頭炎	0		1	25.0	0		2	22.2
中耳炎	0		0		0		2	22.2

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
咽頭炎	0		1	25.0	0		1	11.1
上気道感染	1	25.0	0		0		1	11.1
細菌感染	0		0		0		1	11.1
ＲＳウイルス感染	0		0		0		3	33.3
気道感染	0		0		1	11.1	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		0	2		22.2
リンパ球減少症	0		0		0		1	11.1
好中球減少症	0		0		0		1	11.1
代謝および栄養障害	0		0		0		1	11.1
高トリグリセリド血症	0		0		0		1	11.1
精神障害	0		1	25.0	0		0	
不眠症	0		1	25.0	0		0	
神経系障害	2	50.0	0		0		1	11.1
頭部不快感	1	25.0	0		0		0	
頭痛	2	50.0	0		0		0	
意識消失	0		0		0		1	11.1
眼障害	0		0		0		1	11.1
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	25.0	0		1	11.1	4	44.4
咳嗽	0		0		1	11.1	0	
鼻出血	1	25.0	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	11.1
鼻漏	0		0		1	11.1	1	11.1
上気道の炎症	0		0		0		3	33.3
口腔咽頭痛	0		0		1	11.1	0	
胃腸障害	1	25.0	3	75.0	2	22.2	6	66.7
腹痛	1	25.0	0		0		1	11.1
上腹部痛	0		0		1	11.1	0	
便秘	0		0		0		1	11.1
下痢	0		1	25.0	0		3	33.3
悪心	0		1	25.0	0		1	11.1
口内炎	2	50.0	2	50.0	3	33.3	3	33.3
下部消化管出血	0		1	25.0	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	25.0	1	25.0	0		5	55.6
ざ瘡	1	25.0	0		0		2	22.2
皮膚炎	0		1	25.0	0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	11.1
皮膚乾燥	0		0		0		2	22.2
腎および尿路障害	0		0		0		1	11.1
蛋白尿	0		0		0		1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	25.0	1	25.0	3	33.3	4	44.4
倦怠感	2	50.0	0		0		0	
疼痛	0		0		1	11.1	0	
発熱	1	25.0	1	25.0	3	33.3	4	44.4
臨床検査	0		2	50.0	0		2	22.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	11.1

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	11.1
好中球数減少	0		2	50.0	0		1	11.1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-14 最高重症度及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	87				32			
すべての有害事象	5	5.7	18	20.7	1	3.1	13	40.6
感染症および寄生虫症	0		8	9.2	0		9	28.1
蜂巣炎	0		3	3.4	0		4	12.5
胃腸炎	0		0		0		1	3.1
リンパ管炎	0		1	1.1	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	1.1	0		0	
腹膜炎	0		1	1.1	0		0	
肺炎	0		1	1.1	0		1	3.1
ヘモフィルス性肺炎	0		1	1.1	0		0	
敗血症	0		0		0		1	3.1
皮膚感染	0		0		0		1	3.1
上気道感染	0		0		0		1	3.1
細菌性胃腸炎	0		1	1.1	0		0	
軟部組織感染	0		0		0		3	9.4
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	1.1	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	1.1	0		0	
貧血	0		1	1.1	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	1.1	1	3.1	0	
高トリグリセリド血症	0		1	1.1	1	3.1	0	
肥満	1	1.1	0		0		0	
神経系障害	1	1.1	2	2.3	0		0	
頭痛	1	1.1	0		0		0	
筋痙直	0		1	1.1	0		0	
神経痛	0		1	1.1	0		0	
心臓障害	0		1	1.1	0		0	
心不全	0		1	1.1	0		0	
血管障害	0		0		1	3.1	0	
内出血	0		0		1	3.1	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.1	2	2.3	0		0	
咳嗽	1	1.1	0		0		0	
呼吸不全	0		1	1.1	0		0	
乳び胸	0		1	1.1	0		0	
胃腸障害	7	8.0	4	4.6	3	9.4	4	12.5
腹部膨満	0		1	1.1	0		0	
下痢	0		2	2.3	0		0	
悪心	1	1.1	0		0		0	
口内炎	7	8.0	1	1.1	2	6.3	2	6.3
臍ヘルニア	0		0		0		1	3.1
嘔吐	0		0		1	3.1	0	
腹腔内出血	0		0		0		1	3.1
皮膚および皮下組織障害	4	4.6	2	2.3	1	3.1	1	3.1
ざ瘡様皮膚炎	4	4.6	2	2.3	1	3.1	1	3.1
蕁麻疹	1	1.1	0		0		0	
手皮膚炎	0		0		1	3.1	0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
筋骨格系および結合組織障害	0		1	1.1	0		0	
脊椎炎	0		1	1.1	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	3.1
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.1	1	1.1	0		0	
末梢性浮腫	0		1	1.1	0		0	
発熱	1	1.1	0		0		0	
臨床検査	0		0		0		2	6.3
好中球数減少	0		0		0		2	6.3

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_1、L4_1_4）

2.7.4.2.1.1.3 疾患群別の有害事象

本項では、表 2.7.4-15 の 2 つのカテゴリで疾患群別の有害事象発例数（発現率）を示す。

表 2.7.4-15 疾患カテゴリ

疾患名	4 カテゴリ	2 カテゴリ
リンパ管腫	リンパ管疾患	リンパ管疾患
リンパ管腫症		
ゴーハム病		
リンパ管拡張症		
カポジ型血管内皮腫	血管性腫瘍	血管疾患等
房状血管腫		
血管性腫瘍		
青色ゴムまり様母斑症候群	静脈奇形	
静脈奇形		
クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	混合型脈管奇形	
混合型脈管奇形		
動静脈奇形	その他（SRL-CVA-01 試験のみ）	その他※（SRL-CVA-01 試験のみ）
Congenital angiomatosis		
Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia		
Psuedomyogenic hemangioendothelioma		
原発性リンパ浮腫		
良性リンパ管内皮腫		

※：剤形・グレードとのクロス集計からは除外した。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における 4 カテゴリ疾患群別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-16 及び表 2.7.4-17 に示した。

NPC-12T-CVA 試験における疾患群別の有害事象の発現率は、リンパ管疾患で 100.0%（4/4 例）、血管性腫瘍で 100.0%（1/1 例）、静脈奇形で 100.0%（3/3 例）及び混合型脈管奇形で 100.0%（5/5 例）であった。疾患群別で 2 例以上に発現した有害事象は、リンパ管疾患で口内炎及び発熱、各 3/4 例（各 75.0%）、並びにざ瘡 2 例（50.0%）、静脈奇形で口内炎 3/3 例

（100.0%）、頭痛、下痢、悪心、倦怠感及び発熱、各 2 例（各 66.7%）、混合型脈管奇形で口内炎及び発熱、各 3/5 例（各 60.0%）、並びに中耳炎及び RS ウイルス感染、各 2 例（各 40.0%）であり、血管性腫瘍（1 例）では該当する事象はなかった。

SRL-CVA-01 試験における疾患群別の有害事象の発現率は、リンパ管疾患で 34.8%（23/66 例）、血管性腫瘍で 0.0%（0/15 例）、静脈奇形で 15.4%（2/13 例）、混合型脈管奇形で 47.1%（8/17 例）、その他で 50.0%（4/8 例）であった。疾患群別で 2 例以上に発現した有害事象は、リンパ管疾患で口内炎 7/66 例（10.6%）、ざ瘡様皮膚炎 6 例（9.1%）、蜂巣炎 3 例（4.5%）、肺炎及び軟部組織感染、各 2 例（各 3.0%）、混合型脈管奇形で蜂巣炎 4/17 例（23.5%）及び口内炎 3 例（17.6%）であり、血管性腫瘍（15 例）、静脈奇形（13 例）及びその他（8 例）では該当する事象はなかった。

表 2.7.4-16 疾患群別の有害事象発現例数（4 カテゴリでの発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患		血管性腫瘍		静脈奇形		混合型脈管奇形	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	4		1		3		5	
すべての有害事象	4	100.0	1	100.0	3	100.0	5	100.0
感染症および寄生虫症	3	75.0	1	100.0	3	100.0	4	80.0
気管支炎	1	25.0	0		0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	20.0
結膜炎	1	25.0	0		0		0	
膀胱炎	0		0		0		1	20.0
胃腸炎	0		0		1	33.3	0	
下気道感染	0		0		1	33.3	0	
上咽頭炎	1	25.0	1	100.0	1	33.3	0	
中耳炎	0		0		0		2	40.0
咽頭炎	0		0		1	33.3	1	20.0
上気道感染	1	25.0	0		0		1	20.0
細菌感染	0		0		0		1	20.0
ＲＳウイルス感染	1	25.0	0		0		2	40.0
気道感染	1	25.0	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	1	25.0	1	100.0	0		0	
リンパ球減少症	1	25.0	0		0		0	
好中球減少症	0		1	100.0	0		0	
代謝および栄養障害	1	25.0	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	25.0	0		0		0	
精神障害	0		0		1	33.3	0	
不眠症	0		0		1	33.3	0	
神経系障害	0		0		2	66.7	1	20.0
頭部不快感	0		0		1	33.3	0	
頭痛	0		0		2	66.7	0	
意識消失	0		0		0		1	20.0
眼障害	0		0		1	33.3	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	33.3	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	25.0	1	100.0	1	33.3	3	60.0
咳嗽	0		0		0		1	20.0
鼻出血	0		0		0		1	20.0

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患		血管性腫瘍		静脈奇形		混合型脈管奇形	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	20.0
鼻漏	0		1	100.0	1	33.3	0	
上気道の炎症	1	25.0	1	100.0	0		1	20.0
口腔咽頭痛	0		0		1	33.3	0	
胃腸障害	4	100.0	1	100.0	3	100.0	4	80.0
腹痛	1	25.0	0		1	33.3	0	
上腹部痛	1	25.0	0		0		0	
便秘	0		0		0		1	20.0
下痢	1	25.0	1	100.0	2	66.7	0	
悪心	0		0		2	66.7	0	
口内炎	3	75.0	1	100.0	3	100.0	3	60.0
下部消化管出血	0		0		1	33.3	0	
皮膚および皮下組織障害	3	75.0	0		0		4	80.0
ざ瘡	2	50.0	0		0		1	20.0
皮膚炎	0		0		0		1	20.0
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	20.0
皮膚乾燥	1	25.0	0		0		1	20.0
腎および尿路障害	0		0		0		1	20.0
蛋白尿	0		0		0		1	20.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	75.0	1	100.0	2	66.7	3	60.0
倦怠感	0		0		2	66.7	0	
疼痛	0		0		0		1	20.0
発熱	3	75.0	1	100.0	2	66.7	3	60.0
臨床検査	2	50.0	0		1	33.3	1	20.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	25.0	0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	25.0	0		0		0	
好中球数減少	1	25.0	0		1	33.3	1	20.0

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.2_2_1、表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-17 疾患群別の有害事象発現例数（4 カテゴリでの発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名 (SOC、PT)	リンパ管疾患		血管性腫瘍		静脈奇形		混合型脈管奇形		その他	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	66		15		13		17		8	
すべての有害事象	23	34.8	0		2	15.4	8	47.1	4	50.0
感染症および寄生虫症	10	15.2	0		1	7.7	5	29.4	1	12.5
蜂巣炎	3	4.5	0		0		4	23.5	0	
胃腸炎	1	1.5	0		0		0		0	
リンパ管炎	1	1.5	0		0		0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	1.5	0		0		0		0	
腹膜炎	1	1.5	0		0		0		0	
肺炎	2	3.0	0		0		0		0	
ヘモフィルス性肺炎	1	1.5	0		0		0		0	
敗血症	1	1.5	0		0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0		1	12.5

有害事象名 (SOC、PT)	リンパ管疾患		血管性腫瘍		静脈奇形		混合型脈管奇形		その他	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
上気道感染	1	1.5	0		0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	7.7	0		0	
軟部組織感染	2	3.0	0		0		1	5.9	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	7.7	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	7.7	0		0	
貧血	0		0		1	7.7	0		0	
代謝および栄養障害	1	1.5	0		0		0		1	12.5
高トリグリセリド血症	1	1.5	0		0		0		1	12.5
肥満	1	1.5	0		0		0		0	
神経系障害	2	3.0	0		0		0		1	12.5
頭痛	1	1.5	0		0		0		0	
筋痙直	0		0		0		0		1	12.5
神経痛	1	1.5	0		0		0		0	
心臓障害	1	1.5	0		0		0		0	
心不全	1	1.5	0		0		0		0	
血管障害	1	1.5	0		0		0		0	
内出血	1	1.5	0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4.5	0		0		0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0		0		0	
呼吸不全	1	1.5	0		0		0		0	
乳び胸	1	1.5	0		0		0		0	
胃腸障害	10	15.2	0		1	7.7	4	23.5	3	37.5
腹部膨満	1	1.5	0		0		0		0	
下痢	1	1.5	0		0		0		1	12.5
悪心	1	1.5	0		0		0		0	
口内炎	7	10.6	0		1	7.7	3	17.6	1	12.5
臍ヘルニア	0		0		0		1	5.9	0	
嘔吐	0		0		0		0		1	12.5
腹腔内出血	1	1.5	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	6	9.1	0		0		1	5.9	1	12.5
ざ瘡様皮膚炎	6	9.1	0		0		1	5.9	1	12.5
蕁麻疹	0		0		0		0		1	12.5
手皮膚炎	1	1.5	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	1.5	0		0		0		0	
脊椎炎	1	1.5	0		0		0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	5.9	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	5.9	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3.0	0		0		0		0	
末梢性浮腫	1	1.5	0		0		0		0	
発熱	1	1.5	0		0		0		0	
臨床検査	1	1.5	0		0		1	5.9	0	
好中球数減少	1	1.5	0		0		1	5.9	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、L3_1_1）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における 2 カテゴリ疾患群別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19 に示した。

NPC-12T-CVA 試験における疾患群別の有害事象の発現率はいずれにおいても 100.0%であった。最もよくみられた有害事象は、リンパ管疾患では、口内炎 75.0%（3/4 例）、発熱 75.0%（3/4 例）、血管疾患等では、口内炎 77.8%（7/9 例）、発熱 66.7%（6/9 例）であった。その他 30%以上に発現した有害事象は、リンパ管疾患ではざ瘡 50.0%（2/4 例）、血管疾患等では下痢 33.3%（3/9 例）であった。

SRL-CVA-01 試験では、リンパ管疾患では 34.8%（23/66 例）、血管疾患等では 22.2%（10/45 例）に発現した。いずれの疾患群も口内炎の頻度が最も高かった。

表 2.7.4-18 疾患群別の有害事象発現例数（2 カテゴリでの発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患		血管疾患等	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	4		9	
すべての有害事象	4	100.0	9	100.0
感染症および寄生虫症	3	75.0	8	88.9
気管支炎	1	25.0	0	
蜂巣炎	0		1	11.1
結膜炎	1	25.0	0	
膀胱炎	0		1	11.1
胃腸炎	0		1	11.1
下気道感染	0		1	11.1
上咽頭炎	1	25.0	2	22.2
中耳炎	0		2	22.2
咽頭炎	0		2	22.2
上気道感染	1	25.0	1	11.1
細菌感染	0		1	11.1
ＲＳウイルス感染	1	25.0	2	22.2
気道感染	1	25.0	0	
血液およびリンパ系障害	1	25.0	1	11.1
リンパ球減少症	1	25.0	0	
好中球減少症	0		1	11.1
代謝および栄養障害	1	25.0	0	
高トリグリセリド血症	1	25.0	0	
精神障害	0		1	11.1
不眠症	0		1	11.1
神経系障害	0		3	33.3
頭部不快感	0		1	11.1
頭痛	0		2	22.2
意識消失	0		1	11.1
眼障害	0		1	11.1
アレルギー性結膜炎	0		1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	25.0	5	55.6
咳嗽	0		1	11.1
鼻出血	0		1	11.1
アレルギー性鼻炎	0		1	11.1

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患		血管疾患等	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
鼻漏	0		2	22.2
上気道の炎症	1	25.0	2	22.2
口腔咽頭痛	0		1	11.1
胃腸障害	4	100.0	8	88.9
腹痛	1	25.0	1	11.1
上腹部痛	1	25.0	0	
便秘	0		1	11.1
下痢	1	25.0	3	33.3
悪心	0		2	22.2
口内炎	3	75.0	7	77.8
下部消化管出血	0		1	11.1
皮膚および皮下組織障害	3	75.0	4	44.4
ざ瘡	2	50.0	1	11.1
皮膚炎	0		1	11.1
おむつ皮膚炎	0		1	11.1
皮膚乾燥	1	25.0	1	11.1
腎および尿路障害	0		1	11.1
蛋白尿	0		1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	75.0	6	66.7
倦怠感	0		2	22.2
疼痛	0		1	11.1
発熱	3	75.0	6	66.7
臨床検査	2	50.0	2	22.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	25.0	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	25.0	0	
好中球数減少	1	25.0	2	22.2

MedDRA/J Ver.25.0

Source：<5.3.5.2-1>（表 4.2_2_1、表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-19 疾患群別の有害事象発現例数（2 カテゴリでの発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患		血管疾患等		その他	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	66		45		8	
すべての有害事象	23	34.8	10	22.2	4	50.0
感染症および寄生虫症	10	15.2	6	13.3	1	12.5
蜂巣炎	3	4.5	4	8.9	0	
胃腸炎	1	1.5	0		0	
リンパ管炎	1	1.5	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	1.5	0		0	
腹膜炎	1	1.5	0		0	
肺炎	2	3.0	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	1	1.5	0		0	
敗血症	1	1.5	0		0	
皮膚感染	0		0		1	12.5
上気道感染	1	1.5	0		0	
細菌性胃腸炎	0		1	2.2	0	
軟部組織感染	2	3.0	1	2.2	0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患		血管疾患等		その他	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	2.2	0	
血液およびリンパ系障害	0		1	2.2	0	
貧血	0		1	2.2	0	
代謝および栄養障害	1	1.5	0		1	12.5
高トリグリセリド血症	1	1.5	0		1	12.5
肥満	1	1.5	0		0	
神経系障害	2	3.0	0		1	12.5
頭痛	1	1.5	0		0	
筋痙直	0		0		1	12.5
神経痛	1	1.5	0		0	
心臓障害	1	1.5	0		0	
心不全	1	1.5	0		0	
血管障害	1	1.5	0		0	
内出血	1	1.5	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4.5	0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0	
呼吸不全	1	1.5	0		0	
乳び胸	1	1.5	0		0	
胃腸障害	10	15.2	5	11.1	3	37.5
腹部膨満	1	1.5	0		0	
下痢	1	1.5	0		1	12.5
悪心	1	1.5	0		0	
口内炎	7	10.6	4	8.9	1	12.5
臍ヘルニア	0		1	2.2	0	
嘔吐	0		0		1	12.5
腹腔内出血	1	1.5	0		0	
皮膚および皮下組織障害	6	9.1	1	2.2	1	12.5
ざ瘡様皮膚炎	6	9.1	1	2.2	1	12.5
蕁麻疹	0		0		1	12.5
手皮膚炎	1	1.5	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	1.5	0		0	
脊椎炎	1	1.5	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	2.2	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	2.2	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3.0	0	2	0	
末梢性浮腫	1	1.5	0		0	
発熱	1	1.5	0		0	
臨床検査	1	1.5	1	2.2	0	
好中球数減少	1	1.5	1	2.2	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、L3_1_1、L4_1_4）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における疾患群（2 カテゴリ）及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21 に示した。

NPC-12T-CVA 試験において、リンパ管疾患の 4 例全例が NPC-12K 顆粒であり、血管疾患等の 9 例のうち 4 例が NPC-12T 錠、5 例が NPC-12K 顆粒であった。疾患群及び剤形別の有害事象発現率は、リンパ管疾患・NPC-12K 顆粒で 100.0%（4/4 例）、血管疾患等・NPC-12T 錠で 100.0%（4/4 例）、血管疾患等・NPC-12K 顆粒で 100.0%（5/5 例）であった。疾患群及び剤形別で 30%以上に発現した有害事象は、リンパ管疾患・NPC-12K 顆粒では口内炎及び発熱、各 75.0%（各 3/4 例）並びにざ瘡 50.0%（2 例）、血管疾患等・NPC-12T 錠では口内炎 100.0%（4/4 例）、頭痛、倦怠感、発熱及び好中球数減少、各 50.0%（2 例）、血管疾患等・NPC-12K 顆粒では発熱 80.0%（4/5 例）、口内炎 60.0%（3 例）並びに中耳炎、RS ウイルス感染、鼻漏、上気道の炎症及び下痢、各 40.0%（2 例）であった。

SRL-CVA-01 試験において、リンパ管疾患の 66 例のうち 55 例が NPC-12T 錠、11 例が NPC-12K 顆粒であり、血管疾患等の 45 例のうち 27 例が NPC-12T 錠、18 例が NPC-12K 顆粒であった。疾患群及び剤形別の有害事象発現率は、リンパ管疾患・NPC-12T 錠で 29.1%（16/55 例）、リンパ管疾患・NPC-12K 顆粒で 63.6%（7/11 例）、血管疾患等・NPC-12T 錠で 18.5%（5/27 例）、血管疾患等・NPC-12K 顆粒で 27.8%（5/18 例）であった。疾患群及び剤形別で 2 例以上に発現した有害事象は、リンパ管疾患・NPC-12T 錠では口内炎 6/55 例（10.9%）及びざ瘡様皮膚炎 4 例（7.3%）、リンパ管疾患・NPC-12K 顆粒では蜂巣炎、軟部組織感染及びざ瘡様皮膚炎、各 2/11 例（各 18.2%）、血管疾患等・NPC-12T 錠では蜂巣炎 2/27 例（7.4%）、血管疾患等・NPC-12K 顆粒では口内炎 3/18 例（16.7%）及び蜂巣炎 2 例（11.1%）であった。

表 2.7.4-20 疾患群及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	0		4		4		5	
すべての有害事象	0		4	100.0	4	100.0	5	100.0
感染症および寄生虫症	0		3	75.0	3	75.0	5	100.0
気管支炎	0		1	25.0	0		0	
蜂巣炎	0		0		1	25.0	0	
結膜炎	0		1	25.0	0		0	
膀胱炎	0		0		1	25.0	0	
胃腸炎	0		0		0		1	20.0
下気道感染	0		0		1	25.0	0	
上咽頭炎	0		1	25.0	1	25.0	1	20.0
中耳炎	0		0		0		2	40.0
咽頭炎	0		0		1	25.0	1	20.0
上気道感染	0		1	25.0	1	25.0	0	
細菌感染	0		0		0		1	20.0
ＲＳウイルス感染	0		1	25.0	0		2	40.0
気道感染	0		1	25.0	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	25.0	0		1	20.0
リンパ球減少症	0		1	25.0	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
好中球減少症	0		0		0		1	20.0
代謝および栄養障害	0		1	25.0	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	25.0	0		0	
精神障害	0		0		1	25.0	0	
不眠症	0		0		1	25.0	0	
神経系障害	0		0		2	50.0	1	20.0
頭部不快感	0		0		1	25.0	0	
頭痛	0		0		2	50.0	0	
意識消失	0		0		0		1	20.0
眼障害	0		0		0		1	20.0
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	20.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	25.0	1	25.0	4	80.0
咳嗽	0		0		0		1	20.0
鼻出血	0		0		1	25.0	0	
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	20.0
鼻漏	0		0		0		2	40.0
上気道の炎症	0		1	25.0	0		2	40.0
口腔咽頭痛	0		0		0		1	20.0
胃腸障害	0		4	100.0	4	100.0	4	80.0
腹痛	0		1	25.0	1	25.0	0	
上腹部痛	0		1	25.0	0		0	
便秘	0		0		0		1	20.0
下痢	0		1	25.0	1	25.0	2	40.0
悪心	0		0		1	25.0	1	20.0
口内炎	0		3	75.0	4	100.0	3	60.0
下部消化管出血	0		0		1	25.0	0	
皮膚および皮下組織障害	0		3	75.0	2	50.0	2	40.0
ざ瘡	0		2	50.0	1	25.0	0	
皮膚炎	0		0		1	25.0	0	
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	20.0
皮膚乾燥	0		1	25.0	0		1	20.0
腎および尿路障害	0		0		0		1	20.0
蛋白尿	0		0		0		1	20.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0		3	75.0	2	50.0	4	80.0
倦怠感	0		0		2	50.0	0	
疼痛	0		0		0		1	20.0
発熱	0		3	75.0	2	50.0	4	80.0
臨床検査	0		2	50.0	2	50.0	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	25.0	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	25.0	0		0	
好中球数減少	0		1	25.0	2	50.0	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.2_2_1、表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-21 疾患群及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	55		11		27		18	
すべての有害事象	16	29.1	7	63.6	5	18.5	5	27.8
感染症および寄生虫症	5	9.1	5	45.5	3	11.1	3	16.7
蜂巣炎	1	1.8	2	18.2	2	7.4	2	11.1
胃腸炎	0		1	9.1	0		0	
リンパ管炎	1	1.8	0		0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	1.8	0		0		0	
腹膜炎	1	1.8	0		0		0	
肺炎	1	1.8	1	9.1	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	1	1.8	0		0		0	
敗血症	0		1	9.1	0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	0		1	9.1	0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	3.7	0	
軟部組織感染	0		2	18.2	0		1	5.6
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	3.7	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	3.7	0	
貧血	0		0		1	3.7	0	
代謝および栄養障害	1	1.8	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	1.8	0		0		0	
肥満	1	1.8	0		0		0	
神経系障害	2	3.6	0		0		0	
頭痛	1	1.8	0		0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	1	1.8	0		0		0	
心臓障害	1	1.8	0		0		0	
心不全	1	1.8	0		0		0	
血管障害	0		1	9.1	0		0	
内出血	0		1	9.1	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	5.5	0		0		0	
咳嗽	1	1.8	0		0		0	
呼吸不全	1	1.8	0		0		0	
乳び胸	1	1.8	0		0		0	
胃腸障害	8	14.5	2	18.2	1	3.7	4	22.2
腹部膨満	1	1.8	0		0		0	
下痢	1	1.8	0		0		0	
悪心	1	1.8	0		0		0	
口内炎	6	10.9	1	9.1	1	3.7	3	16.7
臍ヘルニア	0		0		0		1	5.6
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	0		1	9.1	0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	7.3	2	18.2	1	3.7	0	
ざ瘡様皮膚炎	4	7.3	2	18.2	1	3.7	0	
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	0		1	9.1	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	1.8	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
脊椎炎	1	1.8	0		0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	5.6
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	5.6
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3.6	0		0		0	
末梢性浮腫	1	1.8	0		0		0	
発熱	1	1.8	0		0		0	
臨床検査	0		1	9.1	0		1	5.6
好中球数減少	0		1	9.1	0		1	5.6

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、L3_1_1、L4_1_4）

「その他」の疾患群は除いた。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における疾患群（2 カテゴリ）及び最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23 に示した。

NPC-12T-CVA 試験において、疾患群別で 30%以上に発現した Grade 2 以上の有害事象は、リンパ管疾患ではざ瘡 50.0%（2/4 例）であり、血管疾患等では口内炎 55.6%（5/9 例）、発熱 44.4%（4 例）及び下痢 33.3%（3 例）であった。

SRL-CVA-01 試験において、疾患群別で 2 例以上に発現した Grade 2 以上の有害事象は、リンパ管疾患では蜂巣炎 3/66 例（4.5%）、肺炎、軟部組織感染及びざ瘡様皮膚炎、各 2 例（3.0%）、血管疾患等では蜂巣炎 4/45 例（8.9%）であった。

表 2.7.4-22 疾患群及び最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	4				9			
すべての有害事象	0		4	100.0	0		9	100.0
感染症および寄生虫症	0		3	75.0	0		8	88.9
気管支炎	0		1	25.0	0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	11.1
結膜炎	0		1	25.0	0		0	
膀胱炎	0		0		1	11.1	0	
胃腸炎	0		0		0		1	11.1
下気道感染	0		0		0		1	11.1
上咽頭炎	0		1	25.0	0		2	22.2
中耳炎	0		0		0		2	22.2
咽頭炎	0		0		0		2	22.2
上気道感染	0		1	25.0	1	11.1	0	
細菌感染	0		0		0		1	11.1
ＲＳウイルス感染	0		1	25.0	0		2	22.2

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
気道感染	1	25.0	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	25.0	0		1	11.1
リンパ球減少症	0		1	25.0	0		0	
好中球減少症	0		0		0		1	11.1
代謝および栄養障害	0		1	25.0	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	25.0	0		0	
精神障害	0		0		0		1	11.1
不眠症	0		0		0		1	11.1
神経系障害	0		0		2	22.2	1	11.1
頭部不快感	0		0		1	11.1	0	
頭痛	0		0		2	22.2	0	
意識消失	0		0		0		1	11.1
眼障害	0		0		0		1	11.1
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	25.0	2	22.2	3	33.3
咳嗽	0		0		1	11.1	0	
鼻出血	0		0		1	11.1	0	
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	11.1
鼻漏	0		0		1	11.1	1	11.1
上気道の炎症	0		1	25.0	0		2	22.2
口腔咽頭痛	0		0		1	11.1	0	
胃腸障害	2	50.0	2	50.0	1	11.1	7	77.8
腹痛	0		1	25.0	1	11.1	0	
上腹部痛	1	25.0	0		0		0	
便秘	0		0		0		1	11.1
下痢	0		1	25.0	0		3	33.3
悪心	0		0		0		2	22.2
口内炎	3	75.0	0		2	22.2	5	55.6
下部消化管出血	0		0		0		1	11.1
皮膚および皮下組織障害	0		3	75.0	1	11.1	3	33.3
ざ瘡	0		2	50.0	1	11.1	0	
皮膚炎	0		0		0		1	11.1
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	11.1
皮膚乾燥	0		1	25.0	0		1	11.1
腎および尿路障害	0		0		0		1	11.1
蛋白尿	0		0		0		1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	50.0	1	25.0	2	22.2	4	44.4
倦怠感	0		0		2	22.2	0	
疼痛	0		0		1	11.1	0	
発熱	2	50.0	1	25.0	2	22.2	4	44.4
臨床検査	0		2	50.0	0		2	22.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	25.0	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	25.0	0		0	
好中球数減少	0		1	25.0	0		2	22.2

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.2_2_1、表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-23 疾患群及び最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	66				45			
すべての有害事象	5	7.6	18	27.3	0		10	22.2
感染症および寄生虫症	0		10	15.2	0		6	13.3
蜂巣炎	0		3	4.5	0		4	8.9
胃腸炎	0		1	1.5	0		0	
リンパ管炎	0		1	1.5	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	1.5	0		0	
腹膜炎	0		1	1.5	0		0	
肺炎	0		2	3.0	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	1.5	0		0	
敗血症	0		1	1.5	0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	0		1	1.5	0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		0		1	2.2
軟部組織感染	0		2	3.0	0		1	2.2
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		0		1	2.2
血液およびリンパ系障害	0		0		0		1	2.2
貧血	0		0		0		1	2.2
代謝および栄養障害	0		1	1.5	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	1.5	0		0	
肥満	1	1.5	0		0		0	
神経系障害	1	1.5	1	1.5	0		0	
頭痛	1	1.5	0		0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	0		1	1.5	0		0	
心臓障害	0		1	1.5	0		0	
心不全	0		1	1.5	0		0	
血管障害	1	1.5	0		0		0	
内出血	1	1.5	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.5	2	3.0	0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0		0	
呼吸不全	0		1	1.5	0		0	
乳び胸	0		1	1.5	0		0	
胃腸障害	6	9.1	4	6.1	3	6.7	2	4.4
腹部膨満	0		1	1.5	0		0	
下痢	0		1	1.5	0		0	
悪心	1	1.5	0		0		0	
口内炎	6	9.1	1	1.5	3	6.7	1	2.2
臍ヘルニア	0		0		0		1	2.2
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	0		1	1.5	0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	6.1	2	3.0	0		1	2.2
ざ瘡様皮膚炎	4	6.1	2	3.0	0		1	2.2
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	1	1.5	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	1.5	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
脊椎炎	0		1	1.5	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	2.2
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	2.2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.5	1	1.5	0		0	
末梢性浮腫	0		1	1.5	0		0	
発熱	1	1.5	0		0		0	
臨床検査	0		1	1.5	0		1	2.2
好中球数減少	0		1	1.5	0		1	2.2

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、L3_1_1）

「その他」の疾患群は除いた。

2.7.4.2.1.1.4 発現時期別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における発現時期別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-24 及び表 2.7.4-25 に示した。

NPC-12T-CVA 試験における発現時期別の有害事象の発現率は、[1 ヵ月以内] で 76.9%（10/13 例）、[1 ヵ月超、3 ヵ月以内] で 69.2%（9/13 例）、[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で 100.0%（13/13 例）、[6 ヵ月超] で 92.3%（12/13 例）であり [3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で最も高かった。[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で最もよくみられた有害事象は口内炎であった。口内炎の発現率は、[1 ヵ月以内] で 53.8%（7/13 例）、[1 ヵ月超、3 ヵ月以内] で 15.4%（2/13 例）、[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で 61.5%（8/13 例）、[6 ヵ月超] で 30.8%（4/13 例）であり、[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で最も高かった。発現時期別で明らかな傾向が認められた事象はなかった。

SRL-CVA-01 試験における発現時期別の有害事象の発現率は、[1 ヵ月以内] で 14.3%（17/119 例）、[1 ヵ月超、3 ヵ月以内] で 11.2%（13/116 例）、[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で 13.6%（15/110 例）、[6 ヵ月超] で 17.2%（17/99 例）であり、各時期間で大きな違いはなかった。口内炎の発現率は、[1 ヵ月以内] で 6.7%（8/119 例）、[1 ヵ月超、3 ヵ月以内] で 1.7%（2/116 例）、[3 ヵ月超、6 ヵ月以内] で 3.6%（4/110 例）、[6 ヵ月超] で 1.0%（1/99 例）であり、[1 ヵ月以内] で最も高かった。発現時期別で明らかな傾向が認められた事象はなかった。

表 2.7.4-24 発現時期別の有害事象発現例数（発現率）(NPC-12T-CVA)

有害事象名(SOC、PT)	≦1 ヵ月		＞1 ヵ月, ≦3 ヵ月		＞3 ヵ月, ≦6 ヵ月		＞6 ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13		13		13		13	
すべての有害事象	10	76.9	9	69.2	13	100.0	12	92.3
感染症および寄生虫症	1	7.7	3	23.1	3	23.1	8	61.5
気管支炎	0		0		1	7.7	0	

有害事象名(SOC、PT)	≦1ヵ月		>1ヵ月, ≦3ヵ月		>3ヵ月, ≦6ヵ月		>6ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
蜂巣炎	0		1	7.7	0		1	7.7
結膜炎	0		0		0		1	7.7
膀胱炎	0		0		0		1	7.7
胃腸炎	1	7.7	0		0		0	
下気道感染	0		0		0		1	7.7
上咽頭炎	0		1	7.7	1	7.7	2	15.4
中耳炎	0		0		0		2	15.4
咽頭炎	0		1	7.7	0		1	7.7
上気道感染	0		1	7.7	0		1	7.7
細菌感染	0		0		1	7.7	0	
ＲＳウイルス感染	0		0		0		3	23.1
気道感染	0		0		0		1	7.7
血液およびリンパ系障害	1	7.7	0		0		1	7.7
リンパ球減少症	0		0		0		1	7.7
好中球減少症	1	7.7	0		0		0	
代謝および栄養障害	1	7.7	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	7.7	0		0		0	
精神障害	0		0		0		1	7.7
不眠症	0		0		0		1	7.7
神経系障害	2	15.4	0		0		1	7.7
頭部不快感	1	7.7	0		0		0	
頭痛	2	15.4	0		0		0	
意識消失	0		0		0		1	7.7
眼障害	0		0		1	7.7	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	7.7	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	7.7	3	23.1	3	23.1	2	15.4
咳嗽	0		0		0		1	7.7
鼻出血	0		0		1	7.7	0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	7.7	1	7.7
鼻漏	1	7.7	0		1	7.7	0	
上気道の炎症	0		3	23.1	0		0	
口腔咽頭痛	0		0		1	7.7	0	
胃腸障害	8	61.5	3	23.1	10	76.9	7	53.8
腹痛	2	15.4	0		0		0	
上腹部痛	0		0		0		1	7.7
便秘	0		0		1	7.7	0	
下痢	2	15.4	0		1	7.7	1	7.7
悪心	0		1	7.7	0		1	7.7
口内炎	7	53.8	2	15.4	8	61.5	4	30.8
下部消化管出血	0		0		0		1	7.7
皮膚および皮下組織障害	1	7.7	2	15.4	4	30.8	1	7.7
ざ瘡	0		1	7.7	2	15.4	0	
皮膚炎	0		0		0		1	7.7
おむつ皮膚炎	0		1	7.7	1	7.7	0	
皮膚乾燥	1	7.7	0		1	7.7	0	
腎および尿路障害	0		0		1	7.7	0	
蛋白尿	0		0		1	7.7	0	
一般・全身障害および投与部位の状	7	53.8	3	23.1	1	7.7	7	53.8

有害事象名(SOC、PT)	≦1ヵ月		>1ヵ月,≦3ヵ月		>3ヵ月,≦6ヵ月		>6ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
態								
倦怠感	2	15.4	0		0		0	
疼痛	0		0		0		1	7.7
発熱	7	53.8	3	23.1	1	7.7	6	46.2
臨床検査	1	7.7	1	7.7	2	15.4	2	15.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	7.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	7.7	0	
好中球数減少	1	7.7	1	7.7	1	7.7	1	7.7

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-25 発現時期別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	≦1ヵ月		>1ヵ月,≦3ヵ月		>3ヵ月,≦6ヵ月		>6ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119		116		110		99	
すべての有害事象	17	14.3	13	11.2	15	13.6	17	17.2
感染症および寄生虫症	1	0.8	6	5.2	7	6.4	7	7.1
蜂巣炎	0		1	0.9	3	2.7	3	3.0
胃腸炎	0		0		1	0.9	0	
リンパ管炎	0		0		0		1	1.0
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		0		1	1.0
腹膜炎	0		1	0.9	0		0	
肺炎	0		0		2	1.8	0	
ヘモフィルス性肺炎	0		0		0		1	1.0
敗血症	0		1	0.9	0		0	
皮膚感染	0		1	0.9	0		0	
上気道感染	0		0		0		1	1.0
細菌性胃腸炎	0		1	0.9	0		0	
軟部組織感染	1	0.8	1	0.9	3	2.7	1	1.0
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	0.9	0		0	
血液およびリンパ系障害	1	0.8	0		0		0	
貧血	1	0.8	0		0		0	
代謝および栄養障害	1	0.8	0		1	0.9	1	1.0
高トリグリセリド血症	1	0.8	0		0		1	1.0
肥満	0		0		1	0.9	0	
神経系障害	3	2.5	0		0		0	
頭痛	1	0.8	0		0		0	
筋痙直	1	0.8	0		0		0	
神経痛	1	0.8	0		0		0	
心臓障害	0		0		1	0.9	1	1.0
心不全	0		0		1	0.9	1	1.0
血管障害	0		1	0.9	0		0	
内出血	0		1	0.9	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.8	0		0		2	2.0
咳嗽	1	0.8	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	≦1ヵ月		>1ヵ月, ≦3ヵ月		>3ヵ月, ≦6ヵ月		>6ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
呼吸不全	0		0		0		1	1.0
乳び胸	0		0		0		1	1.0
胃腸障害	11	9.2	3	2.6	4	3.6	3	3.0
腹部膨満	0		1	0.9	0		0	
下痢	1	0.8	0		0		1	1.0
悪心	1	0.8	0		0		0	
口内炎	8	6.7	2	1.7	4	3.6	1	1.0
臍ヘルニア	0		0		0		1	1.0
嘔吐	1	0.8	0		0		0	
腹腔内出血	1	0.8	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	3.4	1	0.9	3	2.7	3	3.0
ざ瘡様皮膚炎	4	3.4	1	0.9	2	1.8	3	3.0
蕁麻疹	0		0		1	0.9	0	
手皮膚炎	0		0		1	0.9	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	1.0
脊椎炎	0		0		0		1	1.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	0.9	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	0.9	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.8	0		1	0.9	0	
末梢性浮腫	0		0		1	0.9	0	
発熱	1	0.8	0		0		0	
臨床検査	1	0.8	2	1.7	1	0.9	1	1.0
好中球数減少	1	0.8	2	1.7	1	0.9	1	1.0

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_1）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における発現時期（2 カテゴリ：3 ヵ月以内、3 ヵ月超）及び最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-26 及び表 2.7.4-27 を示した。

NPC-12T-CVA 試験において、発現時期別で 3 例以上に発現した Grade 2 以上の有害事象は、［3 ヵ月以内］では口内炎 4/13 例（30.8%）及び上気道の炎症 3 例（23.1%）であり、［3 ヵ月超］では発熱 4/13 例（30.8%）及び RS ウイルス感染 3 例（23.1%）であった。

SRL-CVA-01 試験において、発現時期別で 2 例以上に発現した Grade 2 以上の有害事象は、［3 ヵ月以内］では軟部組織感染、口内炎、ざ瘡様皮膚炎及び好中球数減少、各 2/119 例（各 1.7%）であり、［3 ヵ月超］では蜂巣炎 6/110 例（5.5%）、軟部組織感染 3 例（2.7%）、肺炎及び好中球数減少、各 2 例（各 1.8%）であった。

表 2.7.4-26 発現時期及び最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	≦3ヵ月				＞3ヵ月			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13				13			
すべての有害事象	0		11	84.6	0		13	100.0
感染症および寄生虫症	0		4	30.8	0		9	69.2
気管支炎	0		0		0		1	7.7
蜂巣炎	0		1	7.7	0		1	7.7
結膜炎	0		0		0		1	7.7
膀胱炎	0		0		1	7.7	0	
胃腸炎	0		1	7.7	0		0	
下気道感染	0		0		0		1	7.7
上咽頭炎	0		1	7.7	0		2	15.4
中耳炎	0		0		0		2	15.4
咽頭炎	0		1	7.7	0		1	7.7
上気道感染	1	7.7	0		0		1	7.7
細菌感染	0		0		0		1	7.7
ＲＳウイルス感染	0		0		0		3	23.1
気道感染	0		0		1	7.7	0	
血液およびリンパ系障害	0		1	7.7	0		1	7.7
リンパ球減少症	0		0		0		1	7.7
好中球減少症	0		1	7.7	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	7.7	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	7.7	0		0	
精神障害	0		0		0		1	7.7
不眠症	0		0		0		1	7.7
神経系障害	2	15.4	0		0		1	7.7
頭部不快感	1	7.7	0		0		0	
頭痛	2	15.4	0		0		0	
意識消失	0		0		0		1	7.7
眼障害	0		0		0		1	7.7
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	7.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		3	23.1	3	23.1	1	7.7
咳嗽	0		0		1	7.7	0	
鼻出血	0		0		1	7.7	0	
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	7.7
鼻漏	0		1	7.7	1	7.7	0	
上気道の炎症	0		3	23.1	0		0	
口腔咽頭痛	0		0		1	7.7	0	
胃腸障害	2	15.4	6	46.2	5	38.5	6	46.2
腹痛	1	7.7	1	7.7	0		0	
上腹部痛	0		0		1	7.7	0	
便秘	0		0		0		1	7.7
下痢	0		2	15.4	0		2	15.4
悪心	0		1	7.7	0		1	7.7
口内炎	3	23.1	4	30.8	8	61.5	2	15.4
下部消化管出血	0		0		0		1	7.7
皮膚および皮下組織障害	0		3	23.1	1	7.7	4	30.8
ざ瘡	0		1	7.7	1	7.7	1	7.7

有害事象名(SOC、PT)	≦3ヵ月				＞3ヵ月			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
皮膚炎	0		0		0		1	7.7
おむつ皮膚炎	0		1	7.7	0		1	7.7
皮膚乾燥	0		1	7.7	0		1	7.7
腎および尿路障害	0		0		0		1	7.7
蛋白尿	0		0		0		1	7.7
一般・全身障害および投与部位の状態	5	38.5	2	15.4	3	23.1	4	30.8
倦怠感	2	15.4	0		0		0	
疼痛	0		0		1	7.7	0	
発熱	5	38.5	2	15.4	2	15.4	4	30.8
臨床検査	0		2	15.4	0		3	23.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	7.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	7.7
好中球数減少	0		2	15.4	0		2	15.4

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-27 発現時期及び最高重症度別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	≦3ヵ月				＞3ヵ月			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119				110			
すべての有害事象	9	7.6	17	14.3	3	2.7	21	19.1
感染症および寄生虫症	0		7	5.9	0		12	10.9
蜂巣炎	0		1	0.8	0		6	5.5
胃腸炎	0		0		0		1	0.9
リンパ管炎	0		0		0		1	0.9
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		0		1	0.9
腹膜炎	0		1	0.8	0		0	
肺炎	0		0		0		2	1.8
ヘモフィルス性肺炎	0		0		0		1	0.9
敗血症	0		1	0.8	0		0	
皮膚感染	0		1	0.8	0		0	
上気道感染	0		0		0		1	0.9
細菌性胃腸炎	0		1	0.8	0		0	
軟部組織感染	0		2	1.7	0		3	2.7
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	0.8	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	0.8	0		0	
貧血	0		1	0.8	0		0	
代謝および栄養障害	1	0.8	0		0		1	0.9
高トリグリセリド血症	1	0.8	0		0		1	0.9
肥満	0		0		1	0.9	0	
神経系障害	1	0.8	2	1.7	0		0	
頭痛	1	0.8	0		0		0	
筋痙直	0		1	0.8	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	≦3ヵ月				＞3ヵ月			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
神経痛	0		1	0.8	0		0	
心臓障害	0		0		0		1	0.9
心不全	0		0		0		1	0.9
血管障害	1	0.8	0		0		0	
内出血	1	0.8	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.8	0		0		2	1.8
咳嗽	1	0.8	0		0		0	
呼吸不全	0		0		0		1	0.9
乳び胸	0		0		0		1	0.9
胃腸障害	9	7.6	5	4.2	3	2.7	3	2.7
腹部膨満	0		1	0.8	0		0	
下痢	0		1	0.8	0		1	0.9
悪心	1	0.8	0		0		0	
口内炎	8	6.7	2	1.7	3	2.7	1	0.9
臍ヘルニア	0		0		0		1	0.9
嘔吐	1	0.8	0		0		0	
腹腔内出血	0		1	0.8	0		0	
皮膚および皮下組織障害	3	2.5	2	1.7	4	3.6	1	0.9
ざ瘡様皮膚炎	3	2.5	2	1.7	3	2.7	1	0.9
蕁麻疹	0		0		1	0.9	0	
手皮膚炎	0		0		1	0.9	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	0.9
脊椎炎	0		0		0		1	0.9
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	0.9
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	0.9
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.8	0		0		1	0.9
末梢性浮腫	0		0		0		1	0.9
発熱	1	0.8	0		0		0	
臨床検査	0		2	1.7	0		2	1.8
好中球数減少	0		2	1.7	0		2	1.8

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_1）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における発現時期（2 カテゴリ：3 ヵ月以内、3 ヵ月超）及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-28 及び表 2.7.4-29 に示した。

NPC-12T-CVA 試験における発現時期別の有害事象の発現率は、NPC-12T 錠では［3 ヵ月以内］で 100.0%（4/4 例）、［3 ヵ月超］で 100.0%（4/4 例）、NPC-12K 顆粒では［3 ヵ月以内］で 77.8%（7/9 例）、［3 ヵ月超］で 100.0%（9/9 例）であった。口内炎の発現率は、NPC-12T 錠では［3 ヵ月以内］で 100.0%（4/4 例）、［3 ヵ月超］で 100.0%（4/4 例）、NPC-12K 顆粒では［3 ヵ月以内］で 33.3%（3/9 例）、［3 ヵ月超］で 66.7%（6/9 例）であり、いずれの剤形でも発現時期に大きな差はなかった。

SRL-CVA-01 試験における発現時期別の有害事象の発現率は、NPC-12T 錠では［3 ヵ月以内］で 17.2%（15/87 例）、［3 ヵ月超］で 17.3%（14/81 例）、NPC-12K 顆粒では［3 ヵ月以内］で 34.4%（11/32 例）、［3 ヵ月超］で 34.5%（10/29 例）であった。口内炎の発現率は、NPC-12T 錠では［3 ヵ月以内］で 8.0%（7/87 例）、［3 ヵ月超］で 3.7%（3/81 例）、NPC-12K 顆粒では［3 ヵ月以内］で 9.4%（3/32 例）、［3 ヵ月超］で 3.4%（1/29 例）であり、いずれの剤形でも発現時期に大きな差はなかった。

表 2.7.4-28 発現時期及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	≦3 ヵ月		＞3 ヵ月		≦3 ヵ月		＞3 ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	4		4		9		9	
すべての有害事象	4	100.0	4	100.0	7	77.8	9	100.0
感染症および寄生虫症	2	50.0	2	50.0	2	22.2	7	77.8
気管支炎	0		0		0		1	11.1
蜂巣炎	1	25.0	1	25.0	0		0	
結膜炎	0		0		0		1	11.1
膀胱炎	0		1	25.0	0		0	
胃腸炎	0		0		1	11.1	0	
下気道感染	0		1	25.0	0		0	
上咽頭炎	1	25.0	0		0		2	22.2
中耳炎	0		0		0		2	22.2
咽頭炎	0		1	25.0	1	11.1	0	
上気道感染	1	25.0	0		0		1	11.1
細菌感染	0		0		0		1	11.1
ＲＳウイルス感染	0		0		0		3	33.3
気道感染	0		0		0		1	11.1
血液およびリンパ系障害	0		0		1	11.1	1	11.1
リンパ球減少症	0		0		0		1	11.1
好中球減少症	0		0		1	11.1	0	
代謝および栄養障害	0		0		1	11.1	0	
高トリグリセリド血症	0		0		1	11.1	0	
精神障害	0		1	25.0	0		0	
不眠症	0		1	25.0	0		0	
神経系障害	2	50.0	0		0		1	11.1
頭部不快感	1	25.0	0		0		0	
頭痛	2	50.0	0		0		0	
意識消失	0		0		0		1	11.1
眼障害	0		0		0		1	11.1
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	25.0	3	33.3	3	33.3
咳嗽	0		0		0		1	11.1
鼻出血	0		1	25.0	0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	11.1
鼻漏	0		0		1	11.1	1	11.1
上気道の炎症	0		0		3	33.3	0	
口腔咽頭痛	0		0		0		1	11.1

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	≦3 ヵ月		＞3 ヵ月		≦3 ヵ月		＞3 ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
胃腸障害	4	100.0	4	100.0	4	44.4	7	77.8
腹痛	1	25.0	0		1	11.1	0	
上腹部痛	0		0		0		1	11.1
便秘	0		0		0		1	11.1
下痢	0		1	25.0	2	22.2	1	11.1
悪心	1	25.0	0		0		1	11.1
口内炎	4	100.0	4	100.0	3	33.3	6	66.7
下部消化管出血	0		1	25.0	0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		2	50.0	3	33.3	3	33.3
ざ瘡	0		1	25.0	1	11.1	1	11.1
皮膚炎	0		1	25.0	0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		1	11.1	1	11.1
皮膚乾燥	0		0		1	11.1	1	11.1
腎および尿路障害	0		0		0		1	11.1
蛋白尿	0		0		0		1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	50.0	1	25.0	5	55.6	6	66.7
倦怠感	2	50.0	0		0		0	
疼痛	0		0		0		1	11.1
発熱	2	50.0	1	25.0	5	55.6	5	55.6
臨床検査	1	25.0	2	50.0	1	11.1	1	11.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	11.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	11.1
好中球数減少	1	25.0	2	50.0	1	11.1	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-29 発現時期及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	≦3 ヵ月		＞3 ヵ月		≦3 ヵ月		＞3 ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	87		81		32		29	
すべての有害事象	15	17.2	14	17.3	11	34.4	10	34.5
感染症および寄生虫症	2	2.3	6	7.4	5	15.6	6	20.7
蜂巣炎	0		3	3.7	1	3.1	3	10.3
胃腸炎	0		0		0		1	3.4
リンパ管炎	0		1	1.2	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	1.2	0		0	
腹膜炎	1	1.1	0		0		0	
肺炎	0		1	1.2	0		1	3.4
ヘモフィルス性肺炎	0		1	1.2	0		0	
敗血症	0		0		1	3.1	0	
皮膚感染	0		0		1	3.1	0	
上気道感染	0		0		0		1	3.4
細菌性胃腸炎	1	1.1	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	≦3 ヵ月		＞3 ヵ月		≦3 ヵ月		＞3 ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
軟部組織感染	0		0		2	6.3	3	10.3
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	1.1	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	1	1.1	0		0		0	
貧血	1	1.1	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		1	1.2	1	3.1	0	
高トリグリセリド血症	0		1	1.2	1	3.1	0	
肥満	0		1	1.2	0		0	
神経系障害	3	3.4	0		0		0	
頭痛	1	1.1	0		0		0	
筋痙直	1	1.1	0		0		0	
神経痛	1	1.1	0		0		0	
心臓障害	0		1	1.2	0		0	
心不全	0		1	1.2	0		0	
血管障害	0		0		1	3.1	0	
内出血	0		0		1	3.1	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.1	2	2.5	0		0	
咳嗽	1	1.1	0		0		0	
呼吸不全	0		1	1.2	0		0	
乳び胸	0		1	1.2	0		0	
胃腸障害	9	10.3	4	4.9	5	15.6	2	6.9
腹部膨満	1	1.1	0		0		0	
下痢	1	1.1	1	1.2	0		0	
悪心	1	1.1	0		0		0	
口内炎	7	8.0	3	3.7	3	9.4	1	3.4
臍ヘルニア	0		0		0		1	3.4
嘔吐	0		0		1	3.1	0	
腹腔内出血	0		0		1	3.1	0	
皮膚および皮下組織障害	3	3.4	3	3.7	2	6.3	2	6.9
ざ瘡様皮膚炎	3	3.4	3	3.7	2	6.3	1	3.4
蕁麻疹	0		1	1.2	0		0	
手皮膚炎	0		0		0		1	3.4
筋骨格系および結合組織障害	0		1	1.2	0		0	
脊椎炎	0		1	1.2	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	3.4
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	3.4
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.1	1	1.2	0		0	
末梢性浮腫	0		1	1.2	0		0	
発熱	1	1.1	0		0		0	
臨床検査	0		0		2	6.3	2	6.9
好中球数減少	0		0		2	6.3	2	6.9

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_1、L4_1_4）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における発現時期（2 カテゴリ：3 ヵ月以内、3 ヵ月超）及び疾患群（2 カテゴリ：リンパ管疾患、血管疾患等）別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31 に示した。

NPC-12T-CVA 試験における発現時期別の有害事象の発現率は、リンパ管疾患では［3 ヵ月以内］で 75.0%（3/4 例）、［3 ヵ月超］で 100.0%（4/4 例）、血管疾患等では［3 ヵ月以内］で 88.9%（8/9 例）、［3 ヵ月超］で 100.0%（9/9 例）であった。口内炎の発現率は、リンパ管疾患では［3 ヵ月以内］で 25.0%（1/4 例）、［3 ヵ月超］で 75.0%（3/4 例）、血管疾患等では［3 ヵ月以内］で 66.7%（6/9 例）、［3 ヵ月超］で 77.8%（7/9 例）であった。

SRL-CVA-01 試験における発現時期別の有害事象の発現率は、リンパ管疾患では［3 ヵ月以内］で 22.7%（15/66 例）、［3 ヵ月超］で 25.4%（16/63 例）、血管疾患等では［3 ヵ月以内］で 15.6%（7/45 例）、［3 ヵ月超］で 15.4%（6/39 例）であった。口内炎の発現率は、リンパ管疾患では［3 ヵ月以内］で 9.1%（6/66 例）、［3 ヵ月超］で 3.2%（2/63 例）、血管疾患等では［3 ヵ月以内］で 6.7%（3/45 例）、［3 ヵ月超］で 2.6%（1/39 例）であり、いずれの疾患群でも発現時期に大きな差はなかった。

表 2.7.4-30 発現時期及び疾患群別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	≦3 ヵ月		>3 ヵ月		≦3 ヵ月		>3 ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	4		4		9		9	
すべての有害事象	3	75.0	4	100.0	8	88.9	9	100.0
感染症および寄生虫症	0		3	75.0	4	44.4	6	66.7
気管支炎	0		1	25.0	0		0	
蜂巣炎	0		0		1	11.1	1	11.1
結膜炎	0		1	25.0	0		0	
膀胱炎	0		0		0		1	11.1
胃腸炎	0		0		1	11.1	0	
下気道感染	0		0		0		1	11.1
上咽頭炎	0		1	25.0	1	11.1	1	11.1
中耳炎	0		0		0		2	22.2
咽頭炎	0		0		1	11.1	1	11.1
上気道感染	0		1	25.0	1	11.1	0	
細菌感染	0		0		0		1	11.1
ＲＳウイルス感染	0		1	25.0	0		2	22.2
気道感染	0		1	25.0	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	25.0	1	11.1	0	
リンパ球減少症	0		1	25.0	0		0	
好中球減少症	0		0		1	11.1	0	
代謝および栄養障害	1	25.0	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	25.0	0		0		0	
精神障害	0		0		0		1	11.1
不眠症	0		0		0		1	11.1
神経系障害	0		0		2	22.2	1	11.1
頭部不快感	0		0		1	11.1	0	
頭痛	0		0		2	22.2	0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	≦3ヵ月		>3ヵ月		≦3ヵ月		>3ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
意識消失	0		0		0		1	11.1
眼障害	0		0		0		1	11.1
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	25.0	0		2	22.2	4	44.4
咳嗽	0		0		0		1	11.1
鼻出血	0		0		0		1	11.1
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	11.1
鼻漏	0		0		1	11.1	1	11.1
上気道の炎症	1	25.0	0		2	22.2	0	
口腔咽頭痛	0		0		0		1	11.1
胃腸障害	2	50.0	3	75.0	6	66.7	8	88.9
腹痛	1	25.0	0		1	11.1	0	
上腹部痛	0		1	25.0	0		0	
便秘	0		0		0		1	11.1
下痢	1	25.0	0		1	11.1	2	22.2
悪心	0		0		1	11.1	1	11.1
口内炎	1	25.0	3	75.0	6	66.7	7	77.8
下部消化管出血	0		0		0		1	11.1
皮膚および皮下組織障害	2	50.0	1	25.0	1	11.1	4	44.4
ざ瘡	1	25.0	1	25.0	0		1	11.1
皮膚炎	0		0		0		1	11.1
おむつ皮膚炎	0		0		1	11.1	1	11.1
皮膚乾燥	1	25.0	0		0		1	11.1
腎および尿路障害	0		0		0		1	11.1
蛋白尿	0		0		0		1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	50.0	2	50.0	5	55.6	5	55.6
倦怠感	0		0		2	22.2	0	
疼痛	0		0		0		1	11.1
発熱	2	50.0	2	50.0	5	55.6	4	44.4
臨床検査	1	25.0	1	25.0	1	11.1	2	22.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	25.0	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	25.0	0		0	
好中球数減少	1	25.0	0		1	11.1	2	22.2

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.2_2_1、表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-31 発現時期及び疾患群別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	≦3ヵ月		>3ヵ月		≦3ヵ月		>3ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	66		63		45		39	
すべての有害事象	15	22.7	16	25.4	7	15.6	6	15.4
感染症および寄生虫症	4	6.1	8	12.7	2	4.4	4	10.3
蜂巣炎	0		3	4.8	1	2.2	3	7.7

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	≦3ヵ月		>3ヵ月		≦3ヵ月		>3ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
胃腸炎	0		1	1.6	0		0	
リンパ管炎	0		1	1.6	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	1.6	0		0	
腹膜炎	1	1.5	0		0		0	
肺炎	0		2	3.2	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	1.6	0		0	
敗血症	1	1.5	0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	0		1	1.6	0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	2.2	0	
軟部組織感染	2	3.0	2	3.2	0		1	2.6
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	2.2	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	2.2	0	
貧血	0		0		1	2.2	0	
代謝および栄養障害	0		1	1.6	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	1.6	0		0	
肥満	0		1	1.6	0		0	
神経系障害	2	3.0	0		0		0	
頭痛	1	1.5	0		0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	1	1.5	0		0		0	
心臓障害	0		1	1.6	0		0	
心不全	0		1	1.6	0		0	
血管障害	1	1.5	0		0		0	
内出血	1	1.5	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.5	2	3.2	0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0		0	
呼吸不全	0		1	1.6	0		0	
乳び胸	0		1	1.6	0		0	
胃腸障害	9	13.6	2	3.2	3	6.7	2	5.1
腹部膨満	1	1.5	0		0		0	
下痢	1	1.5	0		0		0	
悪心	1	1.5	0		0		0	
口内炎	6	9.1	2	3.2	3	6.7	1	2.6
臍ヘルニア	0		0		0		1	2.6
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	1	1.5	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	6.1	4	6.3	1	2.2	0	
ざ瘡様皮膚炎	4	6.1	3	4.8	1	2.2	0	
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	0		1	1.6	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	1.6	0		0	
脊椎炎	0		1	1.6	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	2.6
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	2.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.5	1	1.6	0		0	
末梢性浮腫	0		1	1.6	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	≦3ヵ月		>3ヵ月		≦3ヵ月		>3ヵ月	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
発熱	1	1.5	0		0		0	
臨床検査	1	1.5	1	1.6	1	2.2	1	2.6
好中球数減少	1	1.5	1	1.6	1	2.2	1	2.6

MedDRA/J Ver.25.0

Source：<5.3.5.4-1 参>（L1_2_1、L3_1_1）

2.7.4.2.1.2 死亡

NPC-12T-CVA 試験では、死亡例は認められなかった。

SRL-CVA-01 試験における死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.4-32 に示した。ただし、これらの有害事象は先の承認時（承認番号：22600AMX00763000）に報告したものであり、今回の申請で新たに報告すべき死亡に至った有害事象はなかった。なお、先の承認時に報告した症例番号 [redacted] の事象名について、敗血症及び腸炎がそれぞれ劇症型溶血性レンサ球菌感染症及び細菌性胃腸炎に変更された。

SRL-CVA-01 試験では死亡例が 4 例認められ、このうち 2 例（症例番号 [redacted] 及び [redacted]）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。死亡例 4 例の詳細及び研究責任医師／分担医師の見解を示す。

症例番号 [redacted]（報告時有害事象名：胸水、死亡に至った有害事象名：呼吸不全）：

- リンパ管腫症を有する [redacted] 歳女性で、剤形は NPC-12T 錠（粉砕）（投与期間を通して剤形変更なし）であった。RS ウイルス感染症に伴い、急性肺炎を起こし、その後回復した。回復後から肺炎の炎症の影響によって、原疾患が悪化し、胸水が出現した。本剤投与開始 435 日目、胸水が徐々に増加し、コントロール困難となったため入院。本剤の投与は、投与開始 449 日目まで継続していた。その後、呼吸状態改善せず、本剤投与開始 450 日目に死亡。今回の有害事象は RS ウイルス肺炎が引き金になっていると考えられ、本剤との因果関係はなしと判断した。その他の併用薬などに関しても、胸水を誘発する可能性は低いと考えた。
- 剖検で確定した死因：
  胸水、リンパ管腫症病変による呼吸不全

症例番号 [redacted]（報告時有害事象名：腹腔内出血、死亡に至った有害事象名：敗血症）：

- リンパ管腫症を有する [redacted] 歳男性で、剤形は NPC-12K 顆粒（投与期間を通して剤形変更なし）であった。本剤投与後、明らかな消化管出血（吐血、下血）や皮下出血の増悪はなく無症候であったが、貧血の進行速度が速くなり、輸血需要が増加し、腹腔ドレナージにて腹腔内出血を認め、本剤の投与を中止。その後、全身状態も改善傾向となったため一般病棟に転棟した。病棟では状態は安定したが、その後、尿量増加により脱水と低カ

リウム血症が進行し、本剤投与中止 6 日目（本剤投与開始 30 日目）に不整脈を認め ICU に入室。本剤投与開始 32 日目に敗血症を発現した。その後に敗血症性ショックとなり、本剤投与中止 10 日目（本剤投与開始 34 日目）に死亡。活動性の腹腔内出血と本剤との因果関係は否定できないと考えた。本剤投与中止により止血が得られ、循環動態は安定した。腹腔内出血そのものは直接の死因ではないと考えた。脱水と低カリウム血症が進行したことは原疾患に伴う腎機能障害が主因であり、本剤との因果関係はないと判断した。敗血症について、複数の血液培養からグラム陰性桿菌が分離され、起因菌であると判断できる。感染門戸について、腹水及び血液培養からグラム陰性桿菌が分離されており（尿中白血球増多なく、尿路感染の可能性は低いと判断）、腹腔内からの感染であった可能性が高いと考えた。腹腔内出血の発症及び腹腔ドレナージを行ったこととの因果関係はあると判断した。

・ 臨床研究に用いた医薬品以外の疾病等の発生要因：
腹腔内出血が原疾患であるリンパ管疾患の進行に伴う合併症であった可能性がある。

・ 剖検で確定した死因：
剖検での確定は困難である。ただし、回盲部を中心に腸管壁及び腸管膜に出血が疑われる変化を認め、今回の腹腔内出血の出血的であった可能性がある。出血が疑われた部位並びに、その部位以外にも、縦隔や腹腔及び腹壁に血液混入を伴う異常リンパ管が多数認められ、リンパうっ滞並びに出血の原因となっていた可能性がある。この変化そのものは原疾患の経過に伴うものであったと推察される。このため、出血をきたした背景に原疾患の進行があったことが推察される。出血をきたしたことにどの程度本剤が関与したかは、判断は困難である。

症例番号[redacted]［報告時有害事象名：敗血症（劇症型溶血性レンサ球菌感染症）、胃腸障害（胃腸炎）、死亡に至った有害事象名：劇症型溶血性レンサ球菌感染症、細菌性胃腸炎］：

・ 静脈奇形を有する 1[redacted]歳男性で、剤形は NPC-12T 錠（投与期間を通して剤形変更なし）であった。咽頭部からの出血を数日認めた 4 日後に咽頭炎疑いの発熱を発症。その 4 日目（本剤投与開始 85 日目）に胃腸炎症状発症。血液データ上の大きな変化はなかったが、念のため入院。その数時間後に急速に悪化し、上気道閉塞により呼吸停止、心停止に至った。入院時の血液培養が陽性であり、胃腸炎から敗血症を続発した可能性がある。上気道閉塞はもともと咽頭部の病変により高度の狭窄をきたしており、いつ閉塞してもおかしくない状況であった。本剤と胃腸炎及び敗血症との因果関係は否定できないが、気道閉塞とは直接関係はないと考えられる。

・ 臨床研究に用いた医薬品以外の疾病等の発生要因：
胃腸障害（感染性胃腸炎疑い）の症状に対する保存的治療のために入院したが、後に明らかになった劇症型溶血性レンサ球菌感染症による敗血症を併発しており、数時間で急速に多臓器不全に進行し死亡した。もともと高度の気道狭窄をきたしていたため呼吸障害も急速に悪化したと考えられる。連鎖球菌の侵入経路は明らかではないが、咽頭部を含め全身に広がる血管病変のいずれかの部と考えられる。

・　剖検で確定した死因：
　　未確定

症例番号[redacted]（報告時有害事象名：心不全、死亡に至った有害事象名：心不全）：

・　リンパ管腫症を有する[redacted]歳女性で、剤形はNPC-12T錠（分割）（投与期間を通して剤形変更なし）であった。本剤投与後、四肢浮腫が発現し入院。入院3日後に心不全を発症した。本剤の投与を中止した。一旦心不全徴候は改善し、一般病棟へ転棟するまで回復した。四肢浮腫及び心不全と本剤との因果関係は否定できないと判断された。その後、本剤の投与中止から3ヵ月後より、全身状態の増悪を認め、本剤投与開始255日目に心不全を発現し、最終的には死亡となった。原疾患に起因する肺出血、心不全を発症し死亡に至っているが、本剤の投与は中止の状態であることから、本剤との因果関係は否定できると判断された。
・　臨床研究に用いた医薬品以外の疾病等の発生要因：
　　原疾患
・　剖検で確定した死因：
　　肺出血に伴う循環呼吸不全

表 2.7.4-32 死亡に至った有害事象一覧（SRL-CVA-01）

症例番号	年齢	性別	体重(kg)	有害事象名(SOC)	有害事象名(PT)	重症度(Grade)	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	試験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	11.9	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	5	435 日目	死亡	450 日目	該当せず	なし	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	17.7	感染症および寄生虫症	敗血症	5	32 日目	死亡	34 日目	該当せず	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	感染症および寄生虫症	細菌性胃腸炎	5	85 日目	死亡	86 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	劇症型溶血性レンサ球菌感染症	5	85 日目	死亡	86 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	心臓障害	心不全	5	255 日目	死亡	269 日目	該当せず	あり	否定できる

※1.発現時期 = 有害事象発現日 − 投与開始日 + 1

※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 − 投与開始日 + 1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_3）

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な副作用の発現例数（発現率）については、付録 2.7.4.8 に示した。

2.7.4.2.1.3.1 NPC-12T-CVA 試験における重篤な有害事象

NPC-12T-CVA 試験における重篤な有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.4-33 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-34 に示した。

NPC-12T-CVA 試験では、重篤な有害事象は 4/13 例（30.8%）に 6 件発現した。剤形別でみると、NPC-12T 錠では 1/4 例（25.0%）に 1 件、NPC-12K 顆粒では 3/9 例（33.3%）に 5 件発現した。全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、RS ウイルス感染であり、2/13 例（15.4%）に発現した。重篤な有害事象の重症度は、いずれも Grade 3 であった。

重篤な有害事象を発現した 4 例の詳細を以下に示す。

症例番号[redacted]［投与開始時の剤形（以下同様）：NPC-12K 顆粒］は、混合型脈管奇形を有する[redacted]歳男性であり、本剤投与開始 128 日目に細菌感染を発現した。本剤の投与は変更されず、事象は発現 7 日目に回復した。治験責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

症例番号[redacted]（NPC-12K 顆粒）は、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を有する[redacted]歳[redacted]女性であり、本剤投与開始 290 日目に RS ウイルス感染を発現した。本剤の投与は変更されず、事象は発現 11 日目に回復した。治験責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

症例番号[redacted]（NPC-12T 錠）は、青色ゴムまり様母斑症候群を有する 1[redacted]歳男性であり、本剤投与開始 353 日目に本剤は投与中止され、本剤投与終了後の後観察期（本剤投与開始 363 日目）に下部消化管出血を発現し、事象は発現 5 日目に回復した。下部消化管出血は本剤投与終了後の期間に発現したものであり、原疾患の進行に伴う症状と、治験責任医師／分担医師により判断され、本剤との因果関係は否定された。

症例番号[redacted]（NPC-12K 顆粒）は、リンパ管腫を有する[redacted]歳女性であり、本剤投与開始 75 日目に上気道の炎症、本剤投与開始 136 日目に気管支炎、本剤投与開始 203 日目に RS ウイルス感染を発現した。いずれの事象に対しても本剤の投与は変更されず、いずれの事象も発現 6～13 日目に回復した。いずれの事象も、治験責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4-33 重篤な有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13		4		9	
すべての有害事象	4	30.8	1	25.0	3	33.3
感染症および寄生虫症	3	23.1	0		3	33.3
気管支炎	1	7.7	0		1	11.1
細菌感染	1	7.7	0		1	11.1
ＲＳウイルス感染	2	15.4	0		2	22.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	7.7	0		1	11.1
上気道の炎症	1	7.7	0		1	11.1
胃腸障害	1	7.7	1	25.0	0	
下部消化管出血	1	7.7	1	25.0	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.1_3、表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-34 重篤な有害事象一覧（NPC-12T-CVA）

症例番号	年齢（月齢）	性別	体重（kg）	有害事象名（SOC）	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	男性	[redacted]	感染症および寄生虫症	細菌感染	3	128 日目	回復	134 日目	変更せず	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	[redacted]	感染症および寄生虫症	ＲＳウイルス感染	3	290 日目	回復	300 日目	変更せず	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.6	胃腸障害	下部消化管出血	3	363 日目	回復	367 日目	該当せず	あり	否定できる
[redacted]	[redacted]	女性	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	3	75 日目	回復	85 日目	変更せず	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	気管支炎	3	136 日目	回復	141 日目	変更せず	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	ＲＳウイルス感染	3	203 日目	回復	215 日目	変更せず	あり	否定できない

※1.発現時期 = 有害事象発現日 － 投与開始日 ＋1

※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 － 投与開始日 ＋1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_2）

2.7.4.2.1.3.2 SRL-CVA-01 試験における重篤な有害事象

SRL-CVA-01 試験における重篤な有害事象（死亡を含む、以下同様）の発現例数（発現率）を表 2.7.4-35 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-36 に示した。

SRL-CVA-01 試験では、重篤な有害事象は 17/119 例（14.3%）に 32 件発現した。剤形別にみると、NPC-12T 錠では 11/87 例（12.6%）に 19 件、NPC-12K 顆粒では 6/32 例（18.8%）に 13 件発現した。全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、蜂巣炎及び肺炎であり、それぞれ 7/119 例（5.9%）及び 2 例（1.7%）に発現した。重篤な有害事象の重症度は、クリッペル・トレノーネイ症候群及び筋痙直が Grade 2 で、これら以外はいずれも Grade 3 以上［Grade 4（生命を脅かす又は緊急処置を要する）の事象は腹腔内出血、心不全及び肺炎が各 1 件、Grade 5（有害事象による死亡）の事象は 2.7.4.2.1.2 参照］であった。

死亡以外の重篤な有害事象を発現した 15 例（死亡及びその他の重篤な有害事象の両方を発現した症例番号[redacted]及び[redacted]を含む）の詳細を以下に示す。なお、死亡例 4 例（症例番号[redacted]、[redacted]、[redacted]1 及び[redacted]）の死亡に至った有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.2 に記載した。

〔症例番号[redacted]：蜂巣炎〕

NPC-12T 錠で投与を開始したクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を有する[redacted]歳[redacted]男性に、本剤投与開始 230 日目に蜂巣炎（Grade 3）が発現した。本剤は投与中止され、事象は発現 10 日目に回復した。研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

〔症例番号[redacted]：蜂巣炎〕

NPC-12T 錠で投与を開始したゴーハム病を有する 2[redacted]歳男性に、本剤投与開始 375、406 及び 442 日目に蜂巣炎（いずれも Grade 3）が発現した。本剤投与開始 406 日目に本剤は投与中止され、いずれの事象も発現 11～21 日目に回復した。いずれの事象も、研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

〔症例番号[redacted]：蜂巣炎〕

NPC-12K 顆粒で投与を開始したリンパ管腫を有する[redacted]歳[redacted]女性に、本剤投与開始 167 日目に蜂巣炎（Grade 3）が発現した。本剤は投与中断され、事象は発現 6 日目に回復した。研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

〔症例番号[redacted]：蜂巣炎、臍ヘルニア〕

NPC-12K 顆粒で投与を開始したクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を有する[redacted]歳[redacted]女性に、本剤投与開始 112 及び 138 日目に蜂巣炎、本剤投与開始 261 日目に臍ヘルニアが発現した（いずれも Grade 3）。いずれの事象によっても本剤は投与中断され、蜂巣炎 2 件はいずれも発現 8 日目に回復し、臍ヘルニアは発現 3 日目に回復した。研究責任医師／分担

医師により、蜂巣炎2件は本剤との因果関係が否定されず、臍ヘルニアは、薬物とは関連性のない発現と判断され、本剤との因果関係が否定された。

〔症例番号[redacted]：ヘモフィルス性肺炎、脊椎炎〕

NPC-12T錠で投与を開始したゴーハム病を有する4[redacted]歳男性に、本剤投与開始196日目にヘモフィルス性肺炎、本剤投与開始374日目に脊椎炎が発現した（いずれもGrade 3）。ヘモフィルス性肺炎により本剤は投与中断され、脊椎炎により投与中止された。ヘモフィルス性肺炎は発現15日目に回復し、脊椎炎は発現39日目に回復した。いずれの事象も、研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

〔症例番号[redacted]：蜂巣炎、クリッペル・トレノーネイ症候群〕

NPC-12K顆粒で投与を開始したクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を有する[redacted]歳男性に、本剤投与開始57及び73日目に蜂巣炎（いずれもGrade 3）が発現した。本剤投与開始93日目にクリッペル・トレノーネイ症候群（原疾患、Grade 2）の確定診断目的での生検術施行のために入院した。いずれの事象によっても本剤は投与中断され、蜂巣炎2件は発現9及び11日目にいずれも回復し、クリッペル・トレノーネイ症候群は発現9日目に回復（退院）した。研究責任医師／分担医師により、蜂巣炎2件は本剤との因果関係が否定されず、クリッペル・トレノーネイ症候群は原疾患であるため本剤との因果関係が否定された。

〔症例番号[redacted]：蜂巣炎〕

NPC-12T錠で投与を開始したクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を有する1[redacted]歳女性に、本剤投与開始196日目に蜂巣炎（Grade 3）が発現した。本剤の投与は変更されず、事象は発現4日目に回復した。研究責任医師／分担医師により、生下時からのクリッペルトレノネー症候群の皮膚病変であり先天性であると判断され、本剤との因果関係は否定された。

〔症例番号[redacted]：腹部膨満、肺炎〕

NPC-12T錠で投与を開始したリンパ管腫症を有する2[redacted]歳女性に、本剤投与開始63日目に腹部膨満、本剤投与開始98日目に肺炎が発現した（いずれもGrade 3）。腹部膨満により本剤は減量され、肺炎により投与中断された。腹部膨満は発現26日目に軽快し、肺炎は発現28日目に軽快した。いずれの事象も、研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

〔症例番号[redacted]：レンサ球菌性髄膜炎、リンパ管炎〕

NPC-12T錠で投与を開始したゴーハム病を有する1[redacted]歳女性に、本剤投与開始398日目にレンサ球菌性髄膜炎、本剤投与開始576日目にリンパ管炎が発現した（いずれもGrade 3）。いずれの事象によっても本剤は投与中断され、レンサ球菌性髄膜炎は発現24日目に回復し、リンパ管炎は発現21日目に回復した。いずれの事象も、研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

〔症例番号[redacted]：腹腔内出血〕

NPC-12K 顆粒で投与を開始したリンパ管腫症を有する[redacted]歳男性に、本剤投与開始 25 日目に腹腔内出血（Grade 4）が発現した。本剤は投与中止され、腹腔内出血の転帰は未回復であった。研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。なお、症例番号[redacted]の死亡に至った有害事象［敗血症（本剤投与開始 32 日目に発現）］の詳細については 2.7.4.2.1.2 参照。

〔症例番号[redacted]：乳び胸〕

NPC-12T 錠で投与を開始したリンパ管腫を有する[redacted]歳男性に、本剤投与開始 310 日目に乳び胸（Grade 3）が発現した。本剤の投与は変更されず、事象は発現 21 日目に軽快した。研究責任医師／分担医師により、原疾患に伴う左乳び胸水に対して胸腔腹腔シャント留置中であり、胸腔腹腔シャントの閉塞による乳び胸の悪化と判断され、本剤との因果関係は否定された。

〔症例番号[redacted]：末梢性浮腫、心不全〕

NPC-12T 錠で投与を開始したリンパ管腫症を有する[redacted]歳女性に、本剤投与開始 159 日目に末梢性浮腫（Grade 3）、本剤投与開始 162 日目に心不全（Grade 4）が発現した。末梢性浮腫により本剤は減量され、心不全により投与中止された。末梢性浮腫の転帰は未回復であり、心不全は発現 40 日目に回復した。研究責任医師／分担医師により、末梢性浮腫は本剤との因果関係が否定されず、心不全は本剤との因果関係が否定された。なお、症例番号[redacted]の死亡に至った有害事象［心不全（本剤投与開始 255 日目に発現）］の詳細については 2.7.4.2.1.2 参照。

〔症例番号[redacted]：胃腸炎、肺炎、上気道感染〕

NPC-12K 顆粒で投与を開始したリンパ管腫を有する[redacted]歳女性に本剤投与開始 125 日目に胃腸炎（Grade 3）、本剤投与開始 155 日目に肺炎（Grade 4）、本剤投与開始 653 日目に上気道感染（Grade 3）が発現した。いずれの事象によっても本剤は投与中断され、胃腸炎は発現 7 日目に回復し、肺炎は発現 27 日目に回復し、上気道感染は発現 19 日目に回復した。いずれの事象も、研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

〔症例番号[redacted]：筋痙直〕

NPC-12T 錠で投与を開始した動静脈奇形を有する 1[redacted]歳男性に、本剤投与開始 18 日目に筋痙直（Grade 2）が発現した。本剤は投与中断され、事象は発現 2 日目に回復した。研究責任医師／分担医師により、本剤投与開始前からけいれん・痙直の既往があり、原疾患に伴う高心拍出性心不全からのけいれん・痙直と判断され、本剤との因果関係は否定された。

〔症例番号[redacted]：蜂巣炎〕

NPC-12K 顆粒で投与を開始したリンパ管腫症を有する[redacted]歳[redacted]男性に、本剤投与開始170 日目に蜂巣炎（Grade 3）が発現した。本剤の投与は変更されず、事象は発現 7 日目に回復した。研究責任医師／分担医師により本剤との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4-35 重篤な有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名（SOC、PT）	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119		87		32	
すべての重篤な有害事象	17	14.3	11	12.6	6	18.8
感染症および寄生虫症	13	10.9	7	8.0	6	18.8
蜂巣炎	7	5.9	3	3.4	4	12.5
胃腸炎	1	0.8	0		1	3.1
リンパ管炎	1	0.8	1	1.1	0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	0.8	1	1.1	0	
肺炎	2	1.7	1	1.1	1	3.1
ヘモフィルス性肺炎	1	0.8	1	1.1	0	
敗血症	1	0.8	0		1	3.1
上気道感染	1	0.8	0		1	3.1
細菌性胃腸炎	1	0.8	1	1.1	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	0.8	1	1.1	0	
神経系障害	1	0.8	1	1.1	0	
筋痙直	1	0.8	1	1.1	0	
心臓障害	1	0.8	1	1.1	0	
心不全	1	0.8	1	1.1	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1.7	2	2.3	0	
呼吸不全	1	0.8	1	1.1	0	
乳び胸	1	0.8	1	1.1	0	
胃腸障害	3	2.5	1	1.1	2	6.3
腹部膨満	1	0.8	1	1.1	0	
臍ヘルニア	1	0.8	0		1	3.1
腹腔内出血	1	0.8	0		1	3.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.8	1	1.1	0	
脊椎炎	1	0.8	1	1.1	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.8	0		1	3.1
クリッペル・トレノーネイ症候群	1	0.8	0		1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.8	1	1.1	0	
末梢性浮腫	1	0.8	1	1.1	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T3_1_3）

表 2.7.4-36 重篤な有害事象一覧（SRL-CVA-01）

症例番号	年齢（月齢）	性別	体重（kg）	有害事象名（SOC）	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	試験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	11.9	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	5	435 日目	死亡	450 日目	該当せず	なし	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	4.5	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	230 日目	回復	239 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	2[redacted]	男性	57.2	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	375 日目	回復	385 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	406 日目	回復	417 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	442 日目	回復	462 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	6.6	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	167 日目	回復	172 日目	中断した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	6	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	112 日目	回復	119 日目	中断した	なし	否定できない
				感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	138 日目	回復	145 日目	中断した	なし	否定できない
				胃腸障害	臍ヘルニア	3	261 日目	回復	263 日目	中断した	なし	否定できる
[redacted]	4[redacted]	男性	80	感染症および寄生虫症	ヘモフィルス性肺炎	3	196 日目	回復	210 日目	中断した	あり	否定できない
				筋骨格系および結合組織障害	脊椎炎	3	374 日目	回復	412 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	11.8	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	57 日目	回復	65 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	73 日目	回復	83 日目	中断した	あり	否定できない
				先天性、家族性および遺伝性障害	クリッペル・トレノーネイ症候群	2	93 日目	回復	101 日目	中断した	なし	否定できる
[redacted]	1[redacted]	女性	51	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	196 日目	回復	199 日目	変更せず	あり	否定できる
[redacted]	2[redacted]	女性	43.5	胃腸障害	腹部膨満	3	63 日目	軽快	88 日目	減量した	なし	否定できない
				感染症および寄生虫症	肺炎	3	98 日目	軽快	125 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	43.9	感染症および寄生虫症	レンサ球菌性髄膜炎	3	398 日目	回復	421 日目	中断した	なし	否定できない
				感染症および寄生虫症	リンパ管炎	3	576 日目	回復	596 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	17.7	胃腸障害	腹腔内出血	4	25 日目	未回復	27 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	敗血症	5	32 日目	死亡	34 日目	該当せず	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	感染症および寄生虫症	細菌性胃腸炎	5	85 日目	死亡	86 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	劇症型溶血性レンサ球菌感染症	5	85 日目	死亡	86 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	23.9	呼吸器、胸郭および縦隔障害	乳び胸	3	310 日目	軽快	330 日目	変更せず	あり	否定できる
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	心臓障害	心不全	4	162 日目	回復	201 日目	中止した	あり	否定できる
				心臓障害	心不全	5	255 日目	死亡	269 日目	該当せず	あり	否定できる
				一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	3	159 日目	未回復	182 日目	減量した	なし	否定できない

症例番号	年齢（月齢）	性別	体重（kg）	有害事象名（SOC）	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	試験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	8.9	感染症および寄生虫症	胃腸炎	3	125 日目	回復	131 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	肺炎	4	155 日目	回復	181 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	上気道感染	3	653 日目	回復	671 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	44.5	神経系障害	筋痙直	2	18 日目	回復	19 日目	中断した	なし	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	8.1	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	170 日目	回復	176 日目	変更せず	あり	否定できない

※1.発現時期 = 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 - 投与開始日 + 1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_2）

なお、中間報告書3のデータカットオフ（20■年12月31日）後の20■年1月1日～20■年12月31日の1年間に新たに報告された有害事象を表 2.7.4-37にまとめた。有害事象は12例、18件あり、うち4例、5件に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象を発現した4例の詳細を以下に示す。

〔症例番号■■■■■：急性胃腸炎〕

20■年■月■日よりNPC-12K顆粒で投与を開始したリンパ管腫症を有する■歳女性に、急性胃腸炎（Grade 2）が20■年■月■日に発現した。本剤の投与は継続し、回復した。20■年■月■日より本剤1.4 mg/日を投与中に20■年■月■日から食欲低下が出現し、再度、急性胃腸炎（Grade 3）（EDCでは感染性小腸結腸炎と入力されている）が発現した。20■年■月■日に経口摂取不良、嘔吐が続き、救急受診。元気がなく、経口摂取不良、脱水のため、入院となる。CRP、白血球数は正常範囲内、細菌培養の結果は陰性であった。同■月■日脱水は著明に改善。本人も状態が良好となり、退院。治癒と判定された。研究担当医師は、「シロリムスとは関連性のない、外部からの感染症が疑われる。軽症であったが、念のための入院となった。」と報告した。

〔症例番号■■■■■：蜂窩織炎〕

20■年■月■日よりNPC-12T錠で投与を開始したクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群を有する1■歳女性に、蜂窩織炎が20■年■月■日に発現した。40度台の発熱、腹部、下肢の皮膚の発赤が認められた。炎症反応上昇のため入院となる。メロペネム点滴を開始した。シロリムスは継続された。20■年■月■日のWBC正常、CRP 5.01 mg/dLであった。翌日下熱傾向と病変部位の発赤が改善。研究担当医師は「以前から起こしている病変部位の蜂窩織炎の再燃と考えた。」と報告した。

〔症例番号■■■■■：腎機能障害〕

20■年■月■日よりNPC-12T錠で投与を開始した青色ゴムまり様母斑症候群を有する3■歳男性に、20■年■月■日に腎機能障害（EDCでは慢性腎臓病と入力）が発現した。研究担当医師は、「現疾患である血管腫に伴うlocalized intravascular coagulopathyによる凝固機能障害、および学童期に行われた放射線治療に伴う骨髄異形成症候群による汎血球減少、青色ゴムまり母斑症候群および放射線性腸炎による下血に伴う貧血を基礎疾患として有する。また、放射線治療によると思われる左腎の無機能、消失を認めており、薬剤投与前の段階でeGFR 57 ml/min/1.73 m^2と軽度～中等度低下を認めていた。20■年■月■日より本剤の投与を開始。下腿の浮腫の増悪を認め、■月■日より利尿剤の内服を開始。慢性腎機能障害に対して■月■日よりフォシーガの内服を開始。以降も徐々に腎機能の増悪を認め、20■年■月■日の段階で14 ml/min/1.73 m^2と高度低下を認めたため、本剤の関連を疑い投与を中止した。」と報告した。

〔症例番号■■■■■：リンパ管炎〕

20■年■月■日よりNPC-12T錠で開始したゴーハム病を有する1■歳女性に、20■年■月■日にリンパ管炎が発現した。発熱、右側頚部痛が出現、血液検査で白血球数上昇あり、同部位の異常リンパ組織へのリンパ管炎と診断され入院した。本剤を中止し、抗菌薬治療開始した。20■年■月■日に解熱、食欲回復傾向あり。同■月■日頚部の疼痛・圧痛が軽減した。研究担当医師は「右側頚部～後頚部に異常リンパ組織があり、過去にも同部位に炎症が生じることがあった。今回は発熱、右頸部痛が増強して来院、同部位の細菌感染と判断し、経静脈的抗菌薬治療の適応と判断し入院とした。本剤投与による免疫機能低下が感染に関与した可能性がある。ただし、主たる要因は既知の解剖学的異常によるバリア機能障害であると考える。」と報告した。

表 2.7.4-37 有害事象一覧（SRL-CVA-01）
（調査対象期間：20■年1月1日～20■年12月31日）

症例番号	年齢（月齢）	性別	体重（kg）	疾患名	有害事象名	Grade CTCAE	重篤度	転帰	因果関係
■	■	女	7.8	房状血管腫(KMP伴う)	咽頭炎	1	非重篤	回復	否定できない
■	2■	男	61.3	青色ゴムまり様母斑症候群	口腔粘膜炎	1	非重篤	回復	否定できない
■	■	女	21.7	リンパ管腫症	**急性胃腸炎**	**2**	**重篤**	**回復**	**否定できる**
					急性胃腸炎*1	**3**	**重篤**	**回復**	**否定できる**
■	1■	女	51	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	**蜂窩織炎**	**2**	**重篤**	**回復**	**否定できる**
■	3■	男	64.8	青色ゴムまり様母斑症候群	下部消化管出血	3	非重篤	未回復	否定できる
					腎機能障害*2	**4**	**重篤**	**未回復**	**否定できない**
■	1■	女	43.9	ゴーハム病	**リンパ管炎**	**3**	**重篤**	**回復**	**否定できない**
■	■	男	6.8	カポジ型血管内皮腫(KMP伴う)	COVID-19	1	非重篤	回復	否定できる
■	■	女	6.2	カポジ型血管内皮腫(KMP伴う)	COVID-19	1	非重篤	回復	否定できない
■	■	女	18.4	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	好中球数減少	3	非重篤	回復	否定できない
■	1■	男	33.8	青色ゴムまり様母斑症候群	発熱	1	非重篤	回復	否定できない
					ざ瘡様皮疹	1	非重篤	未回復	否定できない
					疼痛	1	非重篤	回復	否定できない
					下痢	1	非重篤	軽快	否定できない
■	■	女	10.8	房状血管腫(KMP伴う)	痙攣発作	2	非重篤	回復	否定できない
					発熱	2	非重篤	回復	否定できない
■	■	女	4.68	房状血管腫(KMP伴う)	好中球数減少	3	非重篤	回復	否定できない

*1：EDCには「感染性小腸結腸炎」と入力
*2：EDCには「慢性腎臓病」と入力

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験におけるその他の重要な有害事象の評価として、投与中止、投与中断及び減量に至った有害事象について評価した。また LAM 患者固有のリスクも含まれているが、LAM 及びリンパ管疾患［リンパ管腫（リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病及びリンパ管拡張症］を効能効果としたラパリムス錠 1 mgに係る医薬品リスク管理計画書（2023 年 1 月）の安全性検討事項（表 2.7.4-38）である重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに基づいて、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における有害事象を評価した。

表 2.7.4-38 ラパリムス錠 1 mgに係る医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項

重要な特定されたリスク	間質性肺疾患、重篤な感染症、アナフィラキシー、体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水)、脂質異常症、創傷治療不良、腎障害、消化管障害、皮膚障害、CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用
重要な潜在的リスク	悪性リンパ腫及び悪性腫瘍、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象、汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等)、血栓性微小血管障害、肺胞蛋白症、高血糖、発育遅延

2.7.4.2.1.4.1 投与中止、投与中断及び減量に至った有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験において、本剤の投与中止、投与中断及び減量に至った有害事象について検討した。

NPC-12T-CVA 試験では、本剤の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

SRL-CVA-01 試験における本剤の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-39 に示した。

SRL-CVA-01 試験では、本剤の投与中止に至った有害事象は 9/119 例に 12 件発現した。その内訳は蜂巣炎（2 例 4 件)、ざ瘡様皮膚炎（2 例 2 件)、脊椎炎、腹膜炎、腹腔内出血、細菌性胃腸炎、劇症型溶血性レンサ球菌感染症及び心不全（各 1 例 1 件）であった。このうち、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症は同一被験者に発現した。ざ瘡様皮膚炎及び腹膜炎以外の有害事象は重篤であり、死亡に至った有害事象は細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症であった。心不全以外の有害事象は、本剤との因果関係が否定できないと判断された。重症度は、ざ瘡様皮膚炎（Grade 2 及び Grade 1 が各 1 件）以外はいずれも Grade 3 以上（Grade 4 の事象は腹腔内出血及び心不全が各 1 件、Grade 5 の事象は細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症が各 1 件）であった。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における本剤の投与中断又は減量に至った有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4-40 及び表 2.7.4-41 に示した。

本剤の投与中断又は減量に至った有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では 4/13 例に 4 件、SRL-CVA-01 試験では 16/119 例に 31 件発現した。

表 2.7.4-39 本剤の投与中止に至った有害事象一覧（SRL-CVA-01）

症例番号	年齢（月齢）	性別	体重（kg）	有害事象名（SOC）	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	重篤度	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	試験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	男性	4.5	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	230 日目	回復	239 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	2[redacted]	男性	57.2	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	375 日目	回復	385 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	406 日目	回復	417 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	442 日目	回復	462 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	4[redacted]	男性	80	筋骨格系および結合組織障害	脊椎炎	3	重篤	374 日目	回復	412 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	45	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎	2	非重篤	4 日目	回復	69 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	46.8	感染症および寄生虫症	腹膜炎	3	非重篤	53 日目	軽快	92 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	17.7	胃腸障害	腹腔内出血	4	重篤	25 日目	未回復	27 日目	中止した	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	32.1	感染症および寄生虫症	細菌性胃腸炎	5	重篤	85 日目	死亡	86 日目	中止した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	劇症型溶血性レンサ球菌感染症	5	重篤	85 日目	死亡	86 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	49.8	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎	1	非重篤	35 日目	未回復	50 日目	中止した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	心臓障害	心不全	4	重篤	162 日目	回復	201 日目	中止した	あり	否定できる

※1.発現時期 = 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 - 投与開始日 + 1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：<5.3.5.4-1 参>（L3_1_4）

表 2.7.4-40 本剤の投与中断又は減量に至った有害事象一覧（NPC-12T-CVA）

症例番号	年齢	性別	体重（kg）	有害事象名（SOC）	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	重篤度	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	治験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	男性	12.6	腎および尿路障害	蛋白尿	3	非重篤	113 日目	未回復	398 日目	減量した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	52.4	胃腸障害	下痢	2	非重篤	178 日目	未回復	393 日目	減量した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	19.7	臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	54 日目	回復	85 日目	中断した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	31	臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	111 日目	回復	129 日目	中断した	なし	否定できない

※1.発現時期 = 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 - 投与開始日 + 1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：<5.3.5.2-1>（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-41 本剤の投与中断又は減量に至った有害事象一覧（SRL-CVA-01）

症例番号	年齢（月齢）	性別	体重（kg）	有害事象名（SOC）	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	重篤度	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	試験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	6.6	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	167 日目	回復	172 日目	中断した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	6	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	112 日目	回復	119 日目	中断した	なし	否定できない
				感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	138 日目	回復	145 日目	中断した	なし	否定できない
				胃腸障害	臍ヘルニア	3	重篤	261 日目	回復	263 日目	中断した	なし	否定できる
[redacted]	4[redacted]	男性	80	感染症および寄生虫症	ヘモフィルス性肺炎	3	重篤	196 日目	回復	210 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	[redacted]	男性	11.8	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	57 日目	回復	65 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	蜂巣炎	3	重篤	73 日目	回復	83 日目	中断した	あり	否定できない
				先天性、家族性および遺伝性障害	クリッペル・トレノーネイ症候群	2	重篤	93 日目	回復	101 日目	中断した	なし	否定できる
[redacted]	2[redacted]	女性	43.5	胃腸障害	腹部膨満	3	重篤	63 日目	軽快	88 日目	減量した	なし	否定できない
				感染症および寄生虫症	肺炎	3	重篤	98 日目	軽快	125 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	43.9	感染症および寄生虫症	レンサ球菌性髄膜炎	3	重篤	398 日目	回復	421 日目	中断した	なし	否定できない
				感染症および寄生虫症	リンパ管炎	3	重篤	576 日目	回復	596 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	21.4	感染症および寄生虫症	軟部組織感染	3	非重篤	87 日目	軽快	105 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	軟部組織感染	3	非重篤	109 日目	軽快	139 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	2[redacted]	女性	55.6	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎	2	非重篤	8 日目	未回復	150 日目	減量した	あり	否定できない
[redacted]	1[redacted]	女性	47.3	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1	非重篤	10 日目	軽快	42 日目	中断した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	13.8	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	3	重篤	159 日目	未回復	182 日目	減量した	なし	否定できない
[redacted]	[redacted]	女性	8.9	感染症および寄生虫症	胃腸炎	3	重篤	125 日目	回復	131 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	肺炎	4	重篤	155 日目	回復	181 日目	中断した	あり	否定できない
				感染症および寄生虫症	上気道感染	3	重篤	653 日目	回復	671 日目	中断した	あり	否定できない
[redacted]	4[redacted]	男性	79.2	胃腸障害	悪心	1	非重篤	17 日目	軽快	24 日目	減量した	なし	否定できない
				神経系障害	頭痛	1	非重篤	17 日目	軽快	24 日目	減量した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	44.5	神経系障害	筋痙直	2	重篤	18 日目	回復	19 日目	中断した	なし	否定できる
[redacted]	[redacted]	男性	8.1	臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	4 日目	回復	23 日目	中断した	あり	否定できない
				臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	193 日目	回復	210 日目	中断した	なし	否定できない
				臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	269 日目	回復	280 日目	中断した	なし	否定できない
				臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	62 日目	軽快	64 日目	中断した	あり	否定できない
				臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	67 日目	軽快	68 日目	中断した	あり	否定できない

症例番号	年齢（月齢）	性別	体重（kg）	有害事象名（SOC）	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	重篤度	発現時期※1	転帰	転帰確認時期※2	試験薬の処置	その他の処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	女性	18.4	臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	73日目	回復	94日目	中断した	なし	否定できない
				臨床検査	好中球数減少	3	非重篤	164日目	回復	185日目	中断した	なし	否定できない
[redacted]	1[redacted]	男性	33.8	血液およびリンパ系障害	貧血	3	非重篤	28日目	回復	30日目	中断した	あり	否定できる

※1.発現時期 = 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

※2.転帰確認時期 = 転帰確認日 - 投与開始日 + 1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：<5.3.5.4-1 参> (L3_1_1)

2.7.4.2.1.4.2 重要な特定されたリスク

現行の医薬品リスク管理計画（RMP）に記載されている重要な特定されたリスクに照らして、発現した有害事象で該当すると考えられるものを示した。

（1）間質性肺疾患

間質性肺疾患及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（2）重篤な感染症

重篤な感染症は、NPC-12T-CVA 試験では、RS ウイルス感染が 2/13 例（15.4%）、気管支炎及び細菌感染が各 1 例（各 7.7%）にみられた。これら重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3.1 に記載した。

SRL-CVA-01 試験では、蜂巣炎が 7/119 例（5.9%）、肺炎が 2 例（1.7%）、胃腸炎、リンパ管炎、レンサ球菌性髄膜炎、ヘモフィルス性肺炎、敗血症、上気道感染、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症が各 1 例（各 0.8%）にみられた。このうち、敗血症、細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症（細菌性胃腸炎及び劇症型溶血性レンサ球菌感染症は同一被験者に発現）は死亡に至った有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.2 に記載した。死亡以外の重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（3）アナフィラキシー

アナフィラキシー及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（4）体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）

体液貯留の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験ではみられなかった。

SRL-CVA-01 試験では、乳び胸及び末梢性浮腫が各 1/119 例（各 0.8%）にみられた。いずれも重篤な有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（5）脂質異常症

脂質異常症の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、高トリグリセリド血症が 1/13 例（7.7%）にみられ、非重篤であった。

SRL-CVA-01 試験では、高トリグリセリド血症が 2/119 例（1.7%）、肥満が 1 例（0.8%）にみられ、いずれも非重篤であった。

（6）創傷治療不良

創傷治療不良の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（7）腎障害

腎障害及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、蛋白尿が 1/13 例（7.7%）にみられ、非重篤であった。SRL-CVA-01 試験ではみられなかった。

（8）消化管障害

消化管障害及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、口内炎が 10/13 例（76.9%）、下痢が 4 例（30.8%）、腹痛及び悪心が各 2 例（各 15.4%）、上腹部痛、便秘及び下部消化管出血が各 1 例（各 7.7%）にみられた。このうち、下部消化管出血は重篤な有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.3.1 に記載した。

SRL-CVA-01 試験では、口内炎が 12/119 例（10.1%）、下痢が 2 例（1.7%）、腹部膨満、悪心、臍ヘルニア、嘔吐及び腹腔内出血が各 1 例（各 0.8%）にみられた。このうち、腹部膨満、臍ヘルニア及び腹腔内出血は重篤な有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.3.2 に記載した。

（9）皮膚障害

皮膚障害の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、ざ瘡が 3/13 例（23.1%）、皮膚乾燥が 2 例（15.4%）、皮膚炎及びおむつ皮膚炎が各 1 例（各 7.7%）にみられ、いずれも非重篤であった。

SRL-CVA-01 試験では、ざ瘡様皮膚炎が 8/119 例（6.7%）、蕁麻疹及び手皮膚炎が各 1 例（各 0.8%）にみられ、いずれも非重篤であった。

（10）CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験では、本剤の投与期間中に、シロリムスの血中濃度に影響を及ぼす、又は併用により重篤な有害事象を起こす可能性がある薬剤・食品の併用を禁止していた。NPC-12T-CVA 試験では、1 例（症例番号 ■）が NPC-12K 顆粒投与期間中に CYP3A4 阻害薬であるマクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン）を 1 回目 14 日間、2 回目 7 日間、併用した。当該症例では、併用期間中に新たに発現した有害事象はなかった。SRL-CVA-01 試験では、CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬剤が併用された症例はなかった。

2.7.4.2.1.4.3 重要な潜在的なリスク

現行の RMP に記載されている重要な潜在的リスクに照らして、発現した有害事象で該当すると考えられるものを示した。

（1）悪性リンパ腫及び悪性腫瘍

悪性リンパ腫及び悪性腫瘍の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（2）性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象

性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（3）汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等

汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等に関する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験では、好中球数減少が 3/13 例（23.1%）、リンパ球減少症及び好中球減少症が各 1 例（7.7%）にみられ、いずれも非重篤であった。SRL-CVA-01 試験では、好中球数減少が 2/119 例（1.7%）、貧血が 1 例（0.8%）にみられ、いずれも非重篤であった。

（4）静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）

静脈血栓塞栓症及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（5）血栓性微小血管障害

血栓性微小血管障害の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（6）肺胞蛋白症

肺胞蛋白症の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（7）高血糖

高血糖及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

（8）発育遅延

発育遅延及び関連する有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験のいずれでもみられなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験で発現した有害事象については、表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-10 でその詳細を示したが、SOC 別での有害事象の発現状況を検討するため、MedDRA SOC 別の有害事象発現例数（発現率）を表 2.7.4-42 及び表 2.7.4-43 に示した。

NPC-12T-CVA 試験において、最もよくみられた有害事象は胃腸障害 92.3%（12/13 例）であり、その他に 70%以上に発現した有害事象は感染症および寄生虫症 84.6%（11 例）であった。剤形別でみると、NPC-12T 錠でよくみられた有害事象は全体と同様であった［胃腸障害 100.0%（4/4 例）、感染症および寄生虫症 75.0%（3 例）］。NPC-12K 顆粒では、最もよくみられた有害事象は胃腸障害及び感染症および寄生虫症、各 88.9%（各 8/9 例）であり、その他

に 70%以上に発現した有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態 77.8%（7 例）であった。

SRL-CVA-01 試験において、最もよくみられた有害事象は胃腸障害 15.1%（18/119 例）であり、その他に 10%以上に発現した有害事象は感染症および寄生虫症 14.3%（17 例）であった。剤形別でみると、NPC-12T 錠では、最もよくみられた有害事象は胃腸障害 12.6%（11/87 例）であり、その他に発現率が 10%以上の有害事象はみられなかった。NPC-12K 顆粒では、最もよくみられた有害事象は感染症および寄生虫症 28.1%（9/32 例）であり、その他に 10%以上に発現した有害事象は胃腸障害 21.9%（7 例）であった。

NPC-12T-CVA 試験又は SRL-CVA-01 試験でよくみられた胃腸障害、感染症および寄生虫症及び一般・全身障害および投与部位の状態は、LAM 患者を対象とした試験及びリンパ管疾患［リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病及びリンパ管拡張症］患者を対象とした試験においても、いずれも発現率が 70%以上であった。

表 2.7.4-42 SOC 別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象の種類(SOC)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	13		4		9	
すべての有害事象	13	100.0	4	100.0	9	100.0
胃腸障害	12	92.3	4	100.0	8	88.9
感染症および寄生虫症	11	84.6	3	75.0	8	88.9
一般・全身障害および投与部位の状態	9	69.2	2	50.0	7	77.8
皮膚および皮下組織障害	7	53.8	2	50.0	5	55.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	46.2	1	25.0	5	55.6
臨床検査	4	30.8	2	50.0	2	22.2
神経系障害	3	23.1	2	50.0	1	11.1
血液およびリンパ系障害	2	15.4	0		2	22.2
代謝および栄養障害	1	7.7	0		1	11.1
精神障害	1	7.7	1	25.0	0	
眼障害	1	7.7	0		1	11.1
腎および尿路障害	1	7.7	0		1	11.1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.1_1、表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-43 SOC 別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象の種類(SOC)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	119		87		32	
すべての有害事象	37	31.1	23	26.4	14	43.8
胃腸障害	18	15.1	11	12.6	7	21.9
感染症および寄生虫症	17	14.3	8	9.2	9	28.1
皮膚および皮下組織障害	8	6.7	6	6.9	2	6.3
神経系障害	3	2.5	3	3.4	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2.5	3	3.4	0	
代謝および栄養障害	2	1.7	1	1.1	1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1.7	2	2.3	0	
臨床検査	2	1.7	0		2	6.3

有害事象の種類(SOC)	全体		NPC-12T 錠		NPC-12K 顆粒	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
血液およびリンパ系障害	1	0.8	1	1.1	0	
心臓障害	1	0.8	1	1.1	0	
血管障害	1	0.8	0		1	3.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.8	1	1.1	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.8	0		1	3.1

MedDRA/J Ver.25.0
Source：＜5.3.5.4-1 参＞（T3_1_1）

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験で発現した死亡、その他の重篤な有害事象の詳細は、それぞれ 2.7.4.2.1.2、2.7.4.2.1.3 に提示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の臨床検査値の推移を示す。これら臨床検査値について、臨床的に意味のある変動であると治験責任医師／分担医師又は研究責任医師／分担医師により判断されたものは別途有害事象として取り扱った。

2.7.4.3.1 血液学的検査項目

NPC-12T-CVA 試験の血液学的検査値の推移を図 2.7.4-1、白血球分画の推移を図 2.7.4-2、凝固系検査値の推移を図 2.7.4-3 に示した。

また、SRL-CVA-01 試験の血液学的検査値及び凝固系検査値の推移を図 2.7.4-4 に示した。なお、SRL-CVA-01 試験では白血球分画の測定は実施していない。

NPC-12T-CVA 試験において臨床検査値（血液学的検査、白血球分画及び凝固）の変動を呈した症例を以下に示した。

症例番号[redacted]：リンパ球数の割合減少
［有害事象：リンパ球減少症（非重篤、Grade 3)］
症例番号[redacted]：PT-INR 上昇、APTT 延長
症例番号[redacted]：ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少
［有害事象：好中球数減少（2 件）（いずれも非重篤、Grade 2)］
症例番号[redacted]：白血球数減少
［有害事象：好中球数減少（非重篤、Grade 3)］
症例番号[redacted]：白血球数減少
［有害事象：好中球数減少（非重篤、Grade 3)］
症例番号[redacted]：フィブリノゲン上昇

また、その他臨床検査値（血液学的検査、白血球分画及び凝固）に関連する有害事象は、非重篤の好中球減少症（Grade 3）が 1/13 例（7.7%）に発現した（表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-11)。

SRL-CVA-01 試験において臨床検査値（血液学的検査及び凝固）の変動を呈した症例を以下に示した。

症例番号[redacted]：D-dimer 上昇
症例番号[redacted]：フィブリノゲン上昇
症例番号[redacted]：ヘモグロビン減少、フィブリノゲン上昇
症例番号[redacted]：フィブリノゲン上昇
症例番号[redacted]：白血球数増加
症例番号[redacted]：フィブリノゲン上昇
症例番号[redacted]：ヘモグロビン減少

症例番号[redacted]：白血球数減少
［有害事象：好中球数減少（2 件）（いずれも非重篤、Grade 3）］

これらの検査値の変動とは別に、試験計画書に規定された受診時以外の検査に基づいて好中球数減少が 1 例（症例番号[redacted]）で 5 件（いずれも非重篤、Grade 3）報告された。従って、SRL-CVA-01 試験では好中球数減少が計 2/119 例（1.7%）に計 7 件（いずれも非重篤、Grade 3）発現した。また、その他臨床検査値（血液学的検査及び凝固）に関連する有害事象は、非重篤の貧血（Grade 3）が 1/119 例（0.8%）に発現した（表 2.7.4-10 及び表 2.7.4-12）。

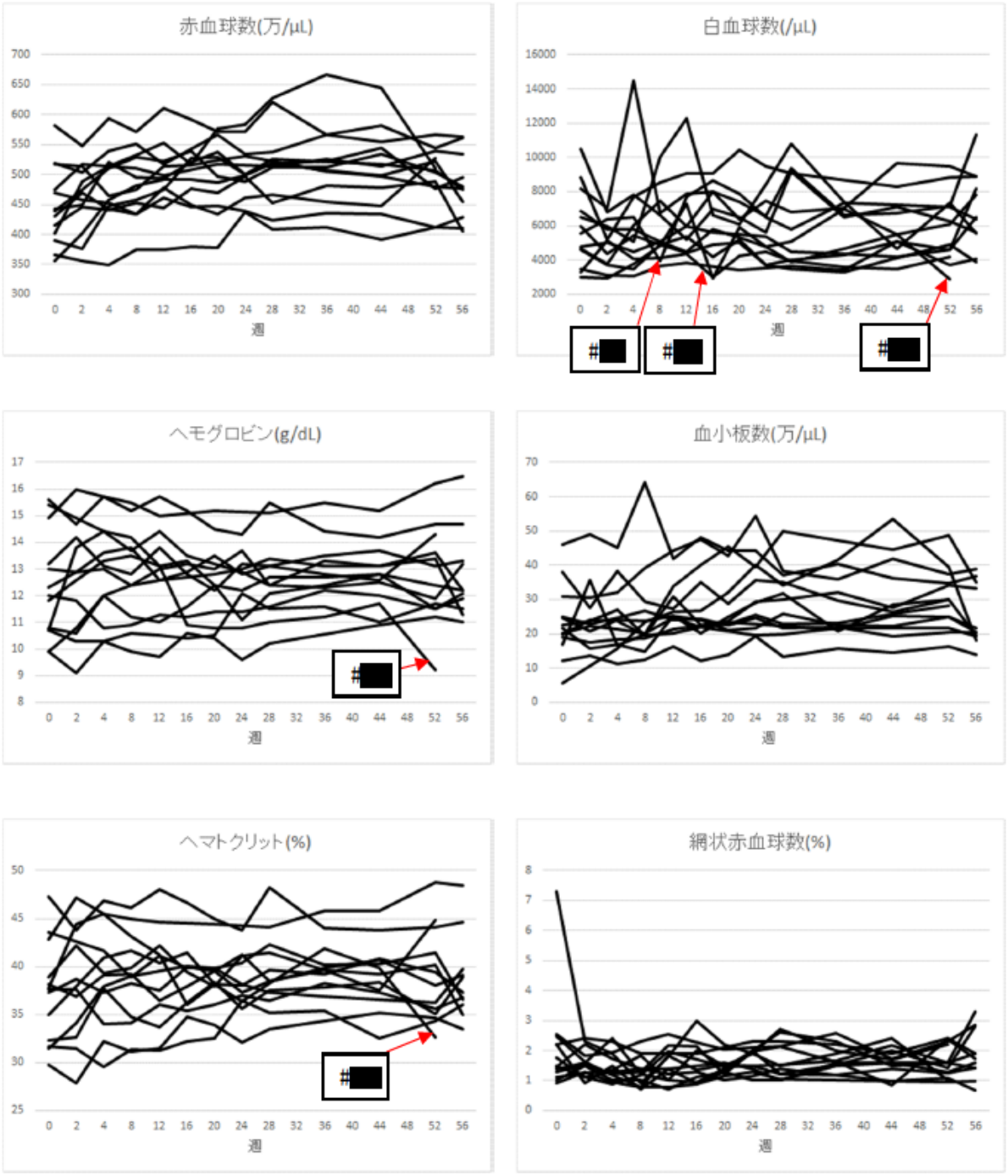


図 2.7.4-1 臨床検査値の推移（血液学的検査）（NPC-12T-CVA）

Source：<5.3.5.2-1>（図 4.5.2_1_1、表 4.5.2_2_1）

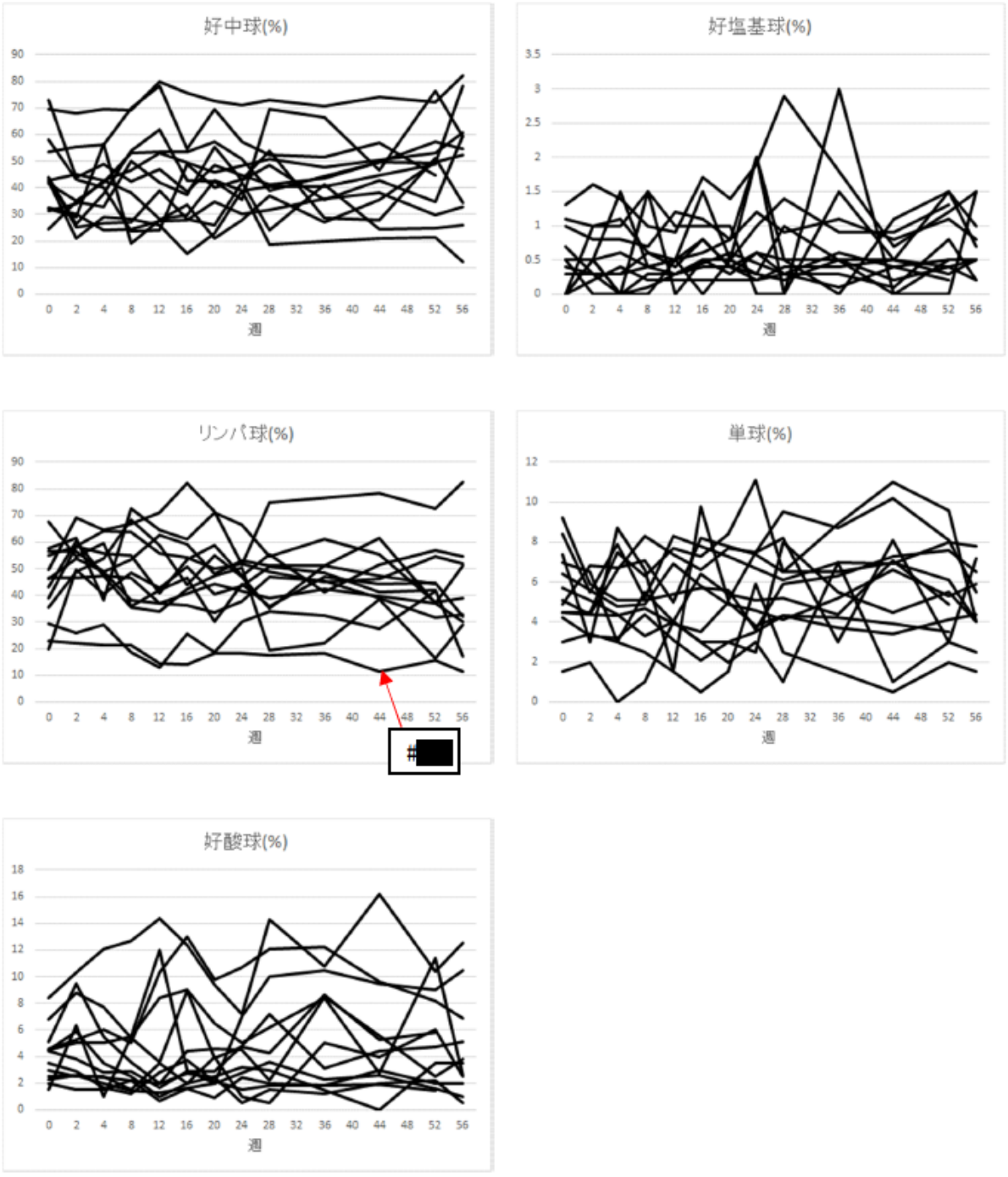


図 2.7.4-2 臨床検査値の推移（白血球分画）（NPC-12T-CVA）

Source：<5.3.5.2-1>（図 4.5.2_1_2、表 4.5.2_2_2）

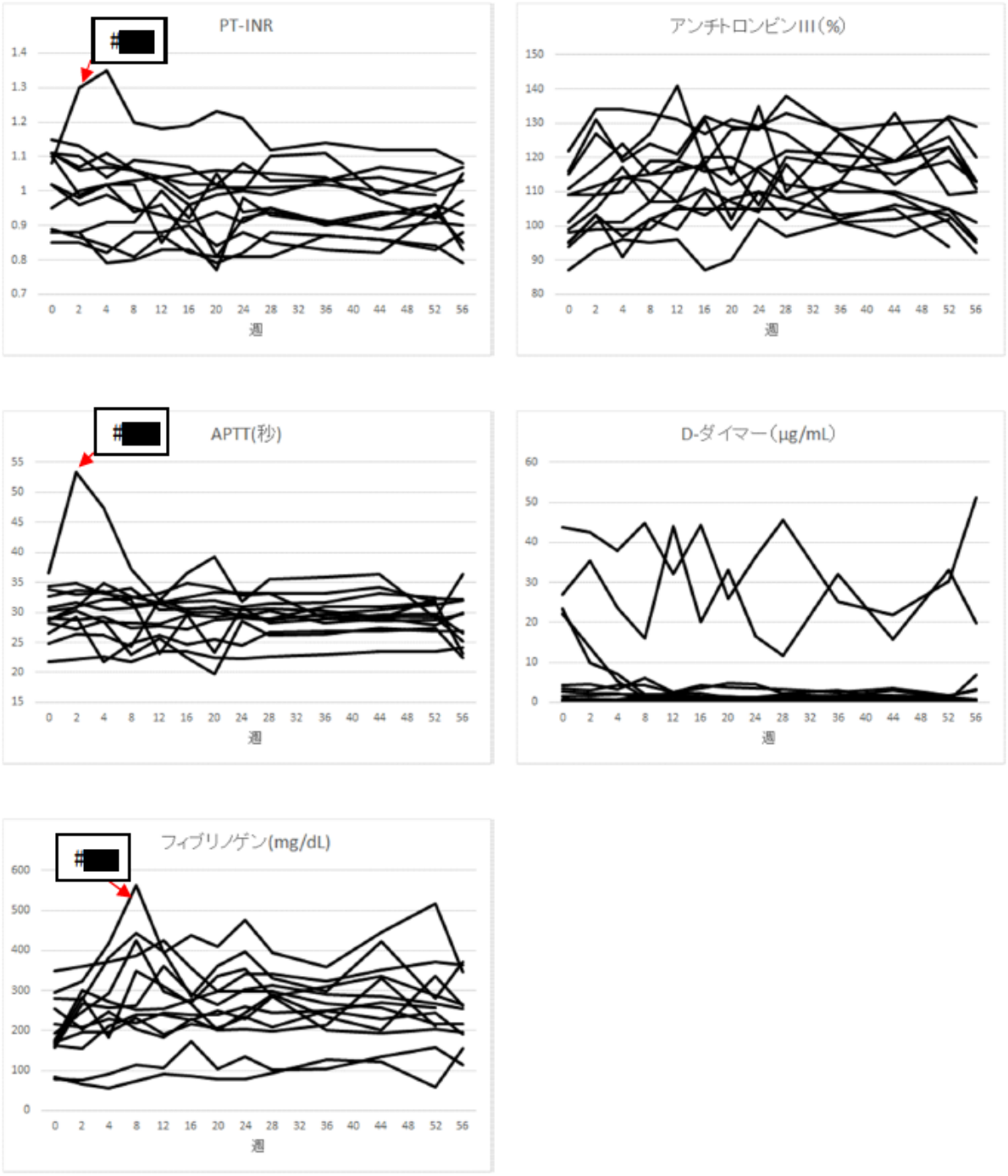


図 2.7.4-3 臨床検査値の推移（凝固）（NPC-12T-CVA）

Source：<5.3.5.2-1>（図 4.5.2_1_3、表 4.5.2_2_3）

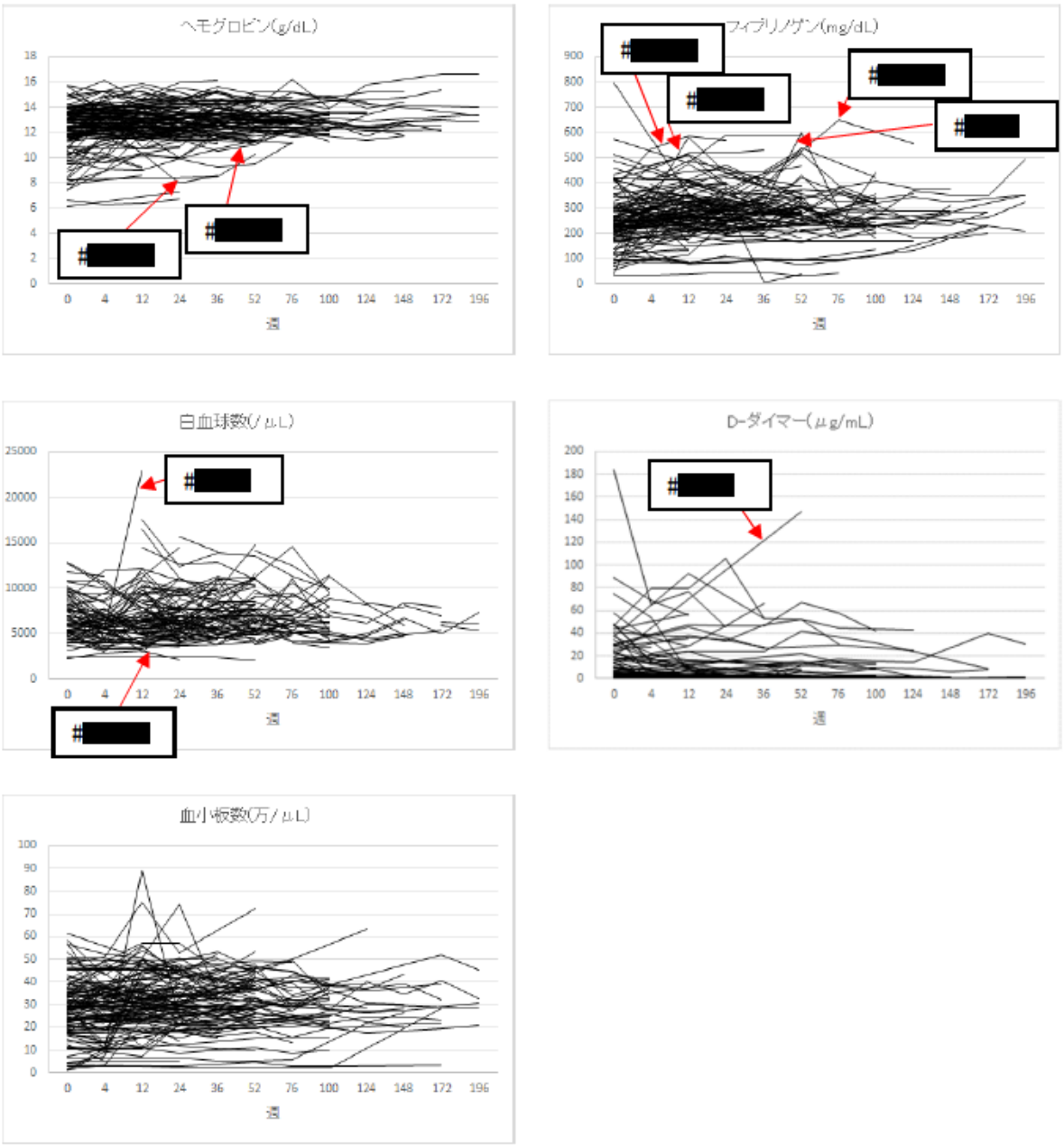


図 2.7.4-4 臨床検査値の推移（血液学的検査及び凝固）（SRL-CVA-01）

Source：<5.3.5.4-1 参> (F1_1_1、F1_1_2、F1_1_3、F1_1_4、F1_1_5、L4_1_1、L4_1_2)

2.7.4.3.2 血液生化学検査項目

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験の臨床検査値（血液生化学検査）の推移を図 2.7.4-5 及び図 2.7.4-6 に示した。

NPC-12T-CVA 試験で臨床検査値（血液生化学検査）の変動を呈した症例を以下に示した。
症例番号[redacted]：食前 BS 上昇
症例番号[redacted]：AST 上昇、LDH 上昇
症例番号[redacted]：LDH 上昇、TG 上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇
症例番号[redacted]：AST 上昇、ALT 上昇、γ-GTP 上昇、BUN 上昇
［有害事象：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（非重篤、Grade 3）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（非重篤、Grade 3）］
症例番号[redacted]：食前 BS 上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇
症例番号[redacted]：AST 上昇、LDH 上昇
症例番号[redacted]：LDL-コレステロール上昇
症例番号[redacted]：TG 上昇
［有害事象：高トリグリセリド血症（非重篤、Grade 2）］
症例番号[redacted]：AST 上昇、LDH 上昇、TG 上昇
症例番号[redacted]：LDH 上昇

また、その他臨床検査値（血液生化学検査）に関連する有害事象は認められなかった。

SRL-CVA-01 試験で臨床検査値（血液生化学検査）の変動を呈した症例を以下に示した。
症例番号[redacted]：Alb 低下
症例番号[redacted]：HDL-コレステロール上昇
症例番号[redacted]：TG 上昇
症例番号[redacted]：TG 上昇
症例番号[redacted]：TG 上昇
症例番号[redacted]：TG 上昇、総コレステロール上昇
症例番号[redacted]：TG 上昇
［有害事象：高トリグリセリド血症（非重篤、Grade 3）］
症例番号[redacted]：TG 上昇
症例番号[redacted]：Alb 上昇
症例番号[redacted]：Alb 上昇
症例番号[redacted]：TG 上昇
［有害事象：高トリグリセリド血症（非重篤、Grade 1）］

また、その他臨床検査値（血液生化学検査）に関連する有害事象は認められなかった。

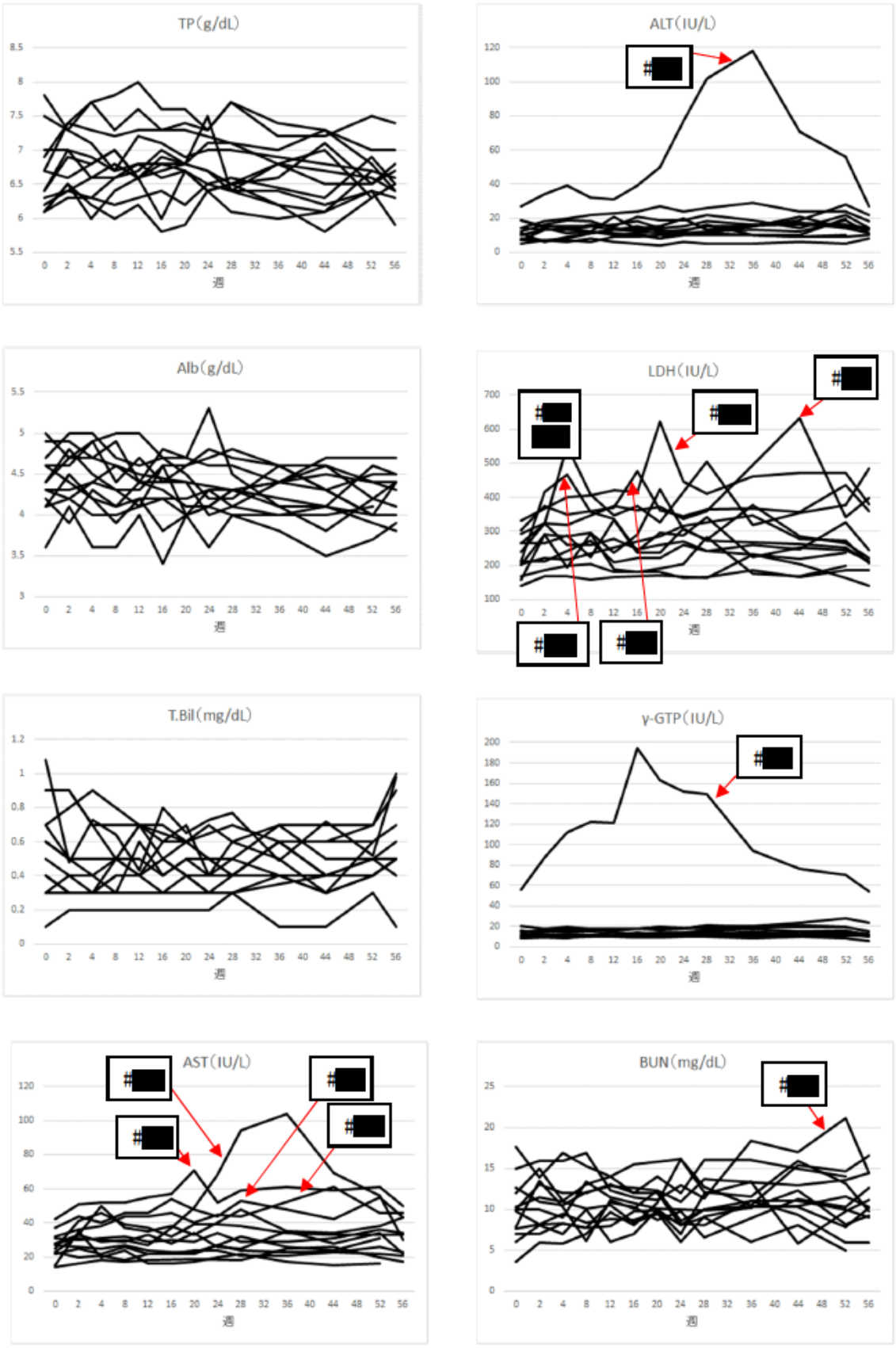


図 2.7.4-5 臨床検査値の推移（血液生化学検査）（NPC-12T-CVA）

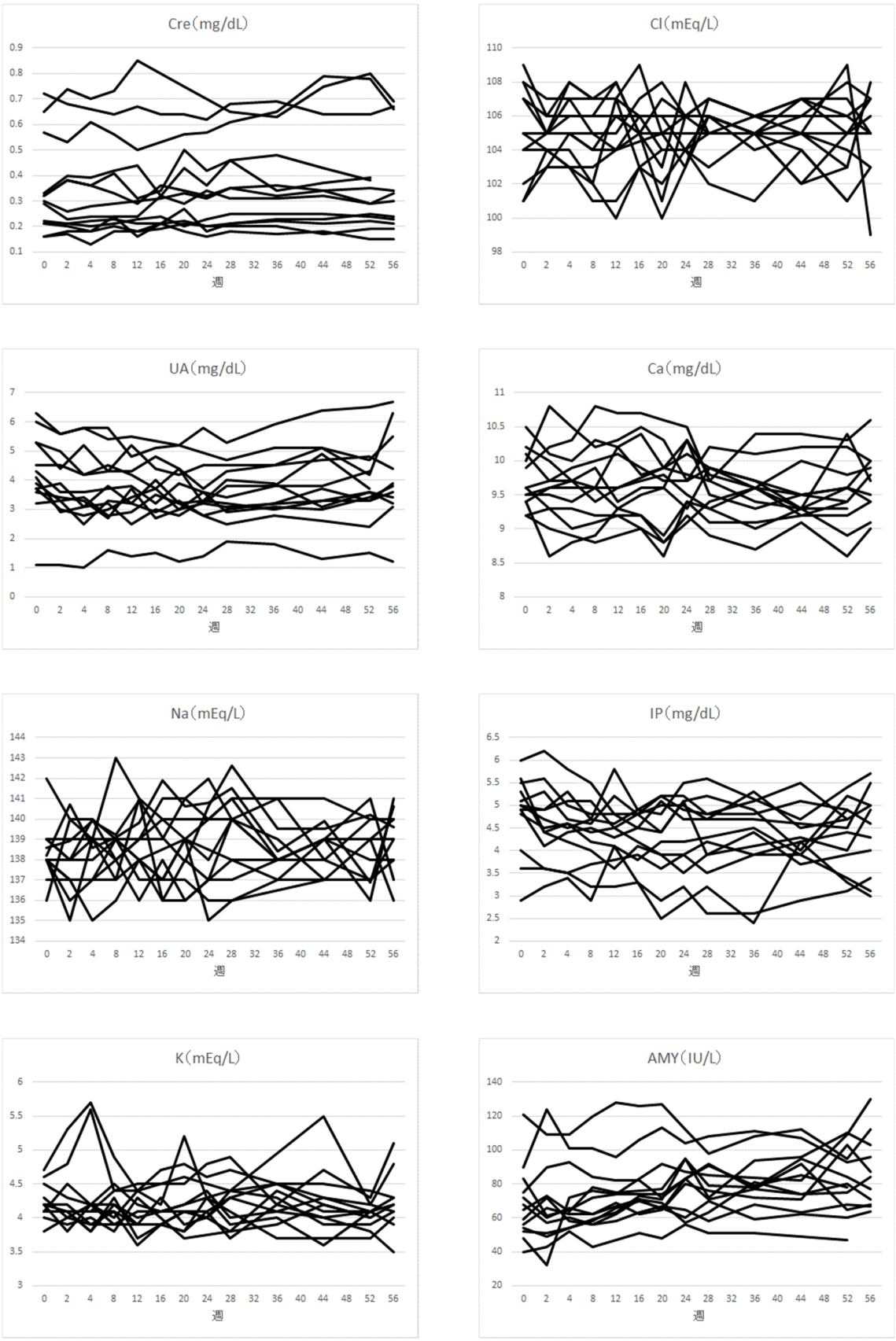


図 2.7.4-5 臨床検査値の推移（血液生化学検査）（NPC-12T-CVA）（続き）

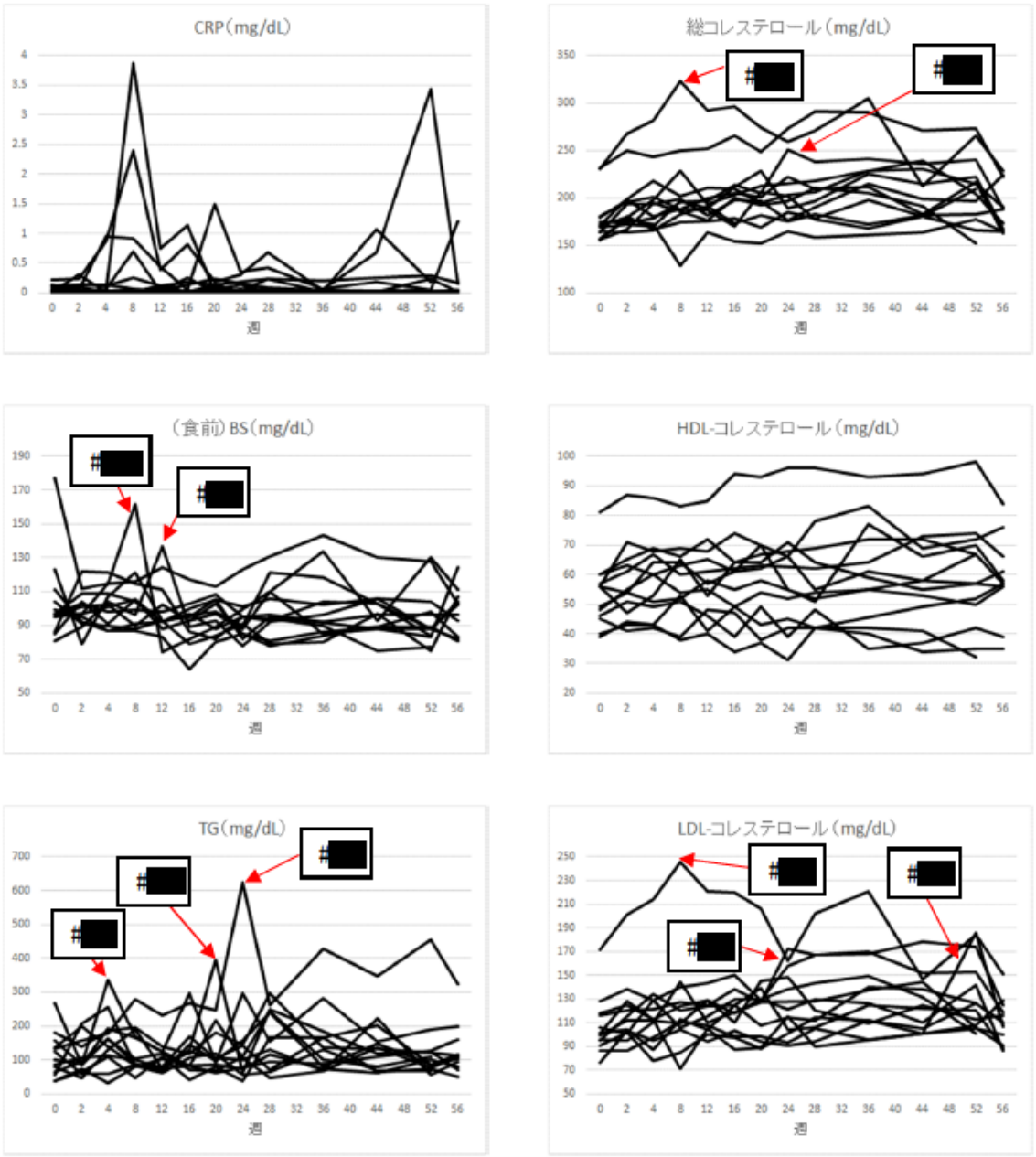


図 2.7.4-5 臨床検査値の推移（血液生化学検査）（NPC-12T-CVA）（続き）

Source：<5.3.5.2-1>（図 4.5.2_1_4、表 4.5.2_2_4）

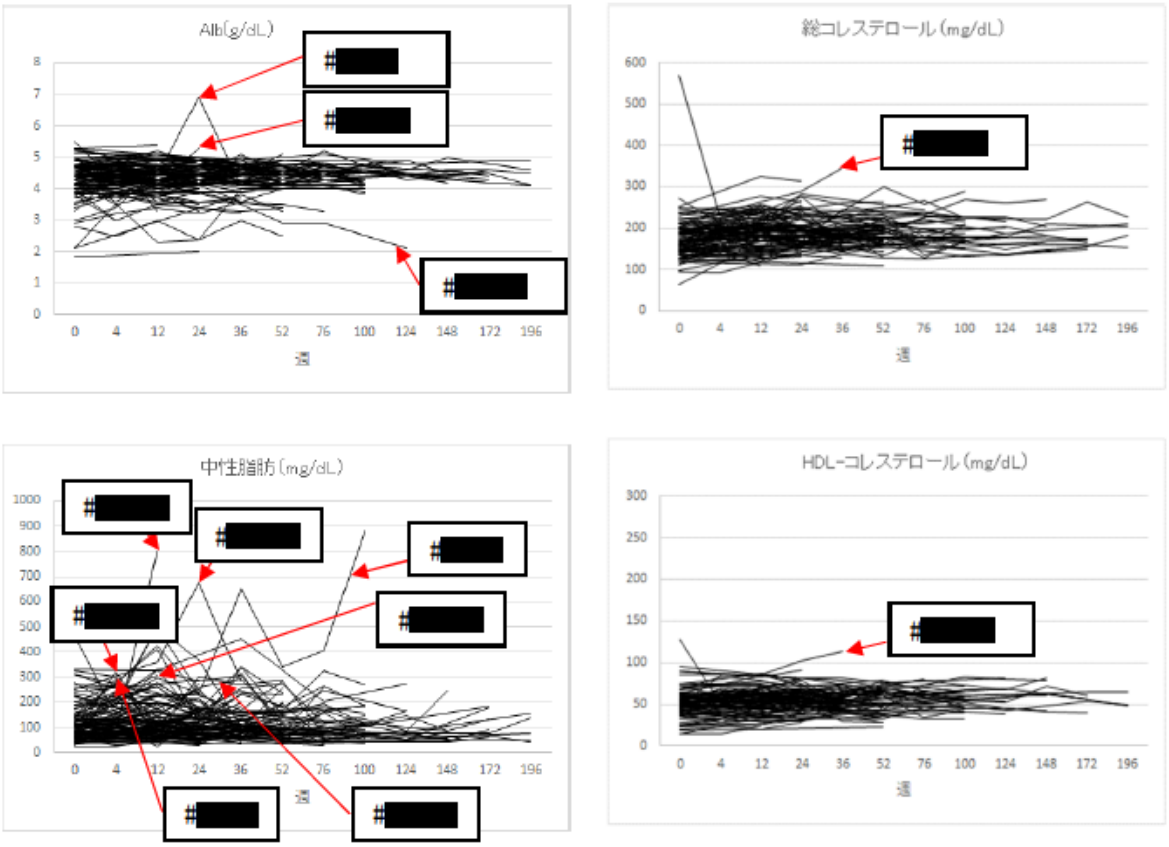


図 2.7.4-6 臨床検査値の推移（血液生化学検査）（SRL-CVA-01）

Source：<5.3.5.4-1 参>（F1_1_6、F1_1_7、F1_1_8、F1_1_9、L4_1_3）

2.7.4.3.3 尿検査

NPC-12T-CVA 試験の臨床検査値［尿検査（定性）］の集計を表 2.7.4-44 に示した。なお、SRL-CVA-01 試験では尿検査（定性）は実施していない。

NPC-12T-CVA 試験において臨床検査値［尿検査（定性）］の変動を呈した症例を以下に示した。

症例番号■：尿糖 2＋
症例番号■：尿潜血 2＋
症例番号■：尿潜血 2＋
症例番号■：尿蛋白 3＋、尿潜血 3＋
［有害事象：蛋白尿（非重篤、Grade 3）］
症例番号■：尿蛋白 2＋
症例番号■：尿潜血 2＋

その他臨床検査値［尿検査（定性）］に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-44 臨床検査値の集計［尿検査（定性）］（NPC-12T-CVA）

臨床検査項目名	週	開始前	2	4	8	12	16	20	24	28	36	44	52	中止時	後観察
糖	評価例数	13	13	12	13	12	12	13	12	13	12	13	12	0	10
	－	13	13	12	13	12	12	13	12	13	12	13	12	0	10
	±	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
	+2	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
	+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白	評価例数	13	13	12	13	12	12	13	12	13	12	13	12	0	10
	－	10	12	12	12	10	9	10	9	11	9	9	7	0	7
	±	3	1	0	1	0	1	2	1	1	1	2	4	0	2
	+1	0	0	0	0	2	2	1	0	0	1	1	0	0	0
	+2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	1
	+3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潜血	評価例数	13	13	12	13	12	12	13	12	13	12	13	12	0	10
	－	11	13	10	10	9	9	9	10	9	8	10	8	0	6
	±	0	0	1	2	0	2	2	0	1	2	1	1	0	0
	+1	0	0	1	0	2	1	0	1	1	1	1	1	0	1
	+2	2	0	0	1	1	0	2	1	2	0	0	2	0	2
	+3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.2_1_5）

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸回数、SpO_2）は、NPC-12T-CVA 試験のみで解析した。バイタルサインの異常変動のうち、臨床的に意味のある変動であると治験責任医師／分担医師により判断されたものは別途有害事象として取り扱った。

NPC-12T-CVA 試験におけるバイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸回数、SpO_2）について、投与開始後に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

NPC-12T-CVA 試験におけるバイタルサインの要約を付録 2.7.4.8.3 に示した。