2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における性別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-45 及び表 2.7.4-46 に示した。

NPC-12T-CVA 試験における性別の有害事象発現率は、性別間で同じ（いずれも 100.0%）であった。40%以上に発現した有害事象は、男性では口内炎及び発熱、女性では口内炎、発熱及び下痢であった。性別間で 40%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、神経系障害（男性で 50.0%、女性で 0.0%）であったが、症例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

SRL-CVA-01 試験における性別の有害事象発現率は、女性（37.3%）で男性（25.0%）よりも高かった。10%以上に発現した有害事象は、男性ではみられず、女性では口内炎及びざ瘡様皮膚炎であったが、これらの事象の発現率に性別間で大きな違いは認められなかった（口内炎：男性 6.7%、女性 13.6%、ざ瘡様皮膚炎：男性 3.3%、女性 10.2%）。性別間で 10%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象はなかった。

以上より性別による有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-45 性別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	6		7	
すべての有害事象	6	100.0	7	100.0
感染症および寄生虫症	5	83.3	6	85.7
気管支炎	0		1	14.3
蜂巣炎	1	16.7	0	
結膜炎	0		1	14.3
膀胱炎	1	16.7	0	
胃腸炎	0		1	14.3
下気道感染	1	16.7	0	
上咽頭炎	1	16.7	2	28.6
中耳炎	1	16.7	1	14.3
咽頭炎	2	33.3	0	
上気道感染	1	16.7	1	14.3
細菌感染	1	16.7	0	
ＲＳウイルス感染	1	16.7	2	28.6
気道感染	0		1	14.3
血液およびリンパ系障害	0		2	28.6
リンパ球減少症	0		1	14.3
好中球減少症	0		1	14.3
代謝および栄養障害	0		1	14.3
高トリグリセリド血症	0		1	14.3
精神障害	1	16.7	0	
不眠症	1	16.7	0	
神経系障害	3	50.0	0	
頭部不快感	1	16.7	0	

有害事象名(SOC、PT)	男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
頭痛	2	33.3	0	
意識消失	1	16.7	0	
眼障害	0		1	14.3
アレルギー性結膜炎	0		1	14.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	50.0	3	42.9
咳嗽	1	16.7	0	
鼻出血	1	16.7	0	
アレルギー性鼻炎	1	16.7	0	
鼻漏	0		2	28.6
上気道の炎症	1	16.7	2	28.6
口腔咽頭痛	0		1	14.3
胃腸障害	5	83.3	7	100.0
腹痛	1	16.7	1	14.3
上腹部痛	0		1	14.3
便秘	0		1	14.3
下痢	1	16.7	3	42.9
悪心	1	16.7	1	14.3
口内炎	5	83.3	5	71.4
下部消化管出血	1	16.7	0	
皮膚および皮下組織障害	3	50.0	4	57.1
ざ瘡	1	16.7	2	28.6
皮膚炎	1	16.7	0	
おむつ皮膚炎	0		1	14.3
皮膚乾燥	1	16.7	1	14.3
腎および尿路障害	1	16.7	0	
蛋白尿	1	16.7	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	4	66.7	5	71.4
倦怠感	2	33.3	0	
疼痛	1	16.7	0	
発熱	4	66.7	5	71.4
臨床検査	2	33.3	2	28.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	14.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	14.3
好中球数減少	2	33.3	1	14.3

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-46 性別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	60		59	
すべての有害事象	15	25.0	22	37.3
感染症および寄生虫症	7	11.7	10	16.9
蜂巣炎	4	6.7	3	5.1
胃腸炎	0		1	1.7
リンパ管炎	0		1	1.7
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	1.7
腹膜炎	0		1	1.7

有害事象名(SOC、PT)	男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
肺炎	0		2	3.4
ヘモフィルス性肺炎	1	1.7	0	
敗血症	1	1.7	0	
皮膚感染	0		1	1.7
上気道感染	0		1	1.7
細菌性胃腸炎	1	1.7	0	
軟部組織感染	1	1.7	2	3.4
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	1.7	0	
血液およびリンパ系障害	1	1.7	0	
貧血	1	1.7	0	
代謝および栄養障害	1	1.7	1	1.7
高トリグリセリド血症	1	1.7	1	1.7
肥満	0		1	1.7
神経系障害	2	3.3	1	1.7
頭痛	1	1.7	0	
筋痙直	1	1.7	0	
神経痛	0		1	1.7
心臓障害	0		1	1.7
心不全	0		1	1.7
血管障害	0		1	1.7
内出血	0		1	1.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.7	2	3.4
咳嗽	0		1	1.7
呼吸不全	0		1	1.7
乳び胸	1	1.7	0	
胃腸障害	8	13.3	10	16.9
腹部膨満	0		1	1.7
下痢	2	3.3	0	
悪心	1	1.7	0	
口内炎	4	6.7	8	13.6
臍ヘルニア	0		1	1.7
嘔吐	1	1.7	0	
腹腔内出血	1	1.7	0	
皮膚および皮下組織障害	2	3.3	6	10.2
ざ瘡様皮膚炎	2	3.3	6	10.2
蕁麻疹	1	1.7	0	
手皮膚炎	0		1	1.7
筋骨格系および結合組織障害	1	1.7	0	
脊椎炎	1	1.7	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1.7	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	1	1.7	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		2	3.4
末梢性浮腫	0		1	1.7
発熱	0		1	1.7
臨床検査	1	1.7	1	1.7
好中球数減少	1	1.7	1	1.7

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 試験における性及び疾患群（2 カテゴリ）別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-47 及び表 2.7.4-48 に示した。

性別の有害事象を疾患群別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-47 性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			
	男性		女性		男性		女性	
	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		6		3	
すべての有害事象	0		4	100.0	6	100.0	3	100.0
感染症および寄生虫症	0		3	75.0	5	83.3	3	100.0
気管支炎	0		1	25.0	0		0	
蜂巣炎	0		0		1	16.7	0	
結膜炎	0		1	25.0	0		0	
膀胱炎	0		0		1	16.7	0	
胃腸炎	0		0		0		1	33.3
下気道感染	0		0		1	16.7	0	
上咽頭炎	0		1	25.0	1	16.7	1	33.3
中耳炎	0		0		1	16.7	1	33.3
咽頭炎	0		0		2	33.3	0	
上気道感染	0		1	25.0	1	16.7	0	
細菌感染	0		0		1	16.7	0	
ＲＳウイルス感染	0		1	25.0	1	16.7	1	33.3
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	33.3
リンパ球減少症	0		1	25.0	0		0	
好中球減少症	0		0		0		1	33.3
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	16.7	0	
不眠症	0		0		1	16.7	0	
神経系障害	0		0		3	50.0	0	
頭部不快感	0		0		1	16.7	0	
頭痛	0		0		2	33.3	0	
意識消失	0		0		1	16.7	0	
眼障害	0		0		0		1	33.3
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	33.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	25.0	3	50.0	2	66.7
咳嗽	0		0		1	16.7	0	
鼻出血	0		0		1	16.7	0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	16.7	0	
鼻漏	0		0		0		2	66.7
上気道の炎症	0		1	25.0	1	16.7	1	33.3
口腔咽頭痛	0		0		0		1	33.3
胃腸障害	0		4	100.0	5	83.3	3	100.0
腹痛	0		1	25.0	1	16.7	0	
上腹部痛	0		1	25.0	0		0	
便秘	0		0		0		1	33.3

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	男性		女性		男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
下痢	0		1	25.0	1	16.7	2	66.7
悪心	0		0		1	16.7	1	33.3
口内炎	0		3	75.0	5	83.3	2	66.7
下部消化管出血	0		0		1	16.7	0	
皮膚および皮下組織障害	0		3	75.0	3	50.0	1	33.3
ざ瘡	0		2	50.0	1	16.7	0	
皮膚炎	0		0		1	16.7	0	
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	33.3
皮膚乾燥	0		1	25.0	1	16.7	0	
腎および尿路障害	0		0		1	16.7	0	
蛋白尿	0		0		1	16.7	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		3	75.0	4	66.7	2	66.7
倦怠感	0		0		2	33.3	0	
疼痛	0		0		1	16.7	0	
発熱	0		3	75.0	4	66.7	2	66.7
臨床検査	0		2	50.0	2	33.3	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	33.3	0	

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-48 性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			
	男性		女性		男性		女性	
	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	33		33		21		24	
すべての有害事象	8	24.2	15	45.5	4	19.0	6	25.0
感染症および寄生虫症	4	12.1	6	18.2	3	14.3	3	12.5
蜂巣炎	2	6.1	1	3.0	2	9.5	2	8.3
胃腸炎	0		1	3.0	0		0	
リンパ管炎	0		1	3.0	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	3.0	0		0	
腹膜炎	0		1	3.0	0		0	
肺炎	0		2	6.1	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	1	3.0	0		0		0	
敗血症	1	3.0	0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	0		1	3.0	0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	4.8	0	
軟部組織感染	1	3.0	1	3.0	0		1	4.2
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	4.8	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	4.8	0	
貧血	0		0		1	4.8	0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	男性		女性		男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
代謝および栄養障害	0		1	3.0	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	3.0	0		0	
肥満	0		1	3.0	0		0	
神経系障害	1	3.0	1	3.0	0		0	
頭痛	1	3.0	0		0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	0		1	3.0	0		0	
心臓障害	0		1	3.0	0		0	
心不全	0		1	3.0	0		0	
血管障害	0		1	3.0	0		0	
内出血	0		1	3.0	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.0	2	6.1	0		0	
咳嗽	0		1	3.0	0		0	
呼吸不全	0		1	3.0	0		0	
乳び胸	1	3.0	0		0		0	
胃腸障害	4	12.1	6	18.2	1	4.8	4	16.7
腹部膨満	0		1	3.0	0		0	
下痢	1	3.0	0		0		0	
悪心	1	3.0	0		0		0	
口内炎	2	6.1	5	15.2	1	4.8	3	12.5
臍ヘルニア	0		0		0		1	4.2
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	1	3.0	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	3.0	5	15.2	0		1	4.2
ざ瘡様皮膚炎	1	3.0	5	15.2	0		1	4.2
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	0		1	3.0	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	3.0	0		0		0	
脊椎炎	1	3.0	0		0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	4.8	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	4.8	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		2	6.1	0		0	
末梢性浮腫	0		1	3.0	0		0	
発熱	0		1	3.0	0		0	
臨床検査	1	3.0	0		0		1	4.2
好中球数減少	1	3.0	0		0		1	4.2

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。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における性及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-49 及び表 2.7.4-50 に示した。

性別の有害事象を剤形別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-49 性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			
	男性		女性		男性		女性	
	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		0		2		7	
すべての有害事象	4	100.0	0		2	100.0	7	100.0
感染症および寄生虫症	3	75.0	0		2	100.0	6	85.7
気管支炎	0		0		0		1	14.3
蜂巣炎	1	25.0	0		0		0	
結膜炎	0		0		0		1	14.3
膀胱炎	1	25.0	0		0		0	
胃腸炎	0		0		0		1	14.3
下気道感染	1	25.0	0		0		0	
上咽頭炎	1	25.0	0		0		2	28.6
中耳炎	0		0		1	50.0	1	14.3
咽頭炎	1	25.0	0		1	50.0	0	
上気道感染	1	25.0	0		0		1	14.3
細菌感染	0		0		1	50.0	0	
ＲＳウイルス感染	0		0		1	50.0	2	28.6
気道感染	0		0		0		1	14.3
血液およびリンパ系障害	0		0		0		2	28.6
リンパ球減少症	0		0		0		1	14.3
好中球減少症	0		0		0		1	14.3
代謝および栄養障害	0		0		0		1	14.3
高トリグリセリド血症	0		0		0		1	14.3
精神障害	1	25.0	0		0		0	
不眠症	1	25.0	0		0		0	
神経系障害	2	50.0	0		1	50.0	0	
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		1	50.0	0	
眼障害	0		0		0		1	14.3
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	14.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	25.0	0		2	100.0	3	42.9
咳嗽	0		0		1	50.0	0	
鼻出血	1	25.0	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	50.0	0	
鼻漏	0		0		0		2	28.6
上気道の炎症	0		0		1	50.0	2	28.6
口腔咽頭痛	0		0		0		1	14.3
胃腸障害	4	100.0	0		1	50.0	7	100.0
腹痛	1	25.0	0		0		1	14.3
上腹部痛	0		0		0		1	14.3
便秘	0		0		0		1	14.3
下痢	1	25.0	0		0		3	42.9
悪心	1	25.0	0		0		1	14.3
口内炎	4	100.0	0		1	50.0	5	71.4
下部消化管出血	1	25.0	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	2	50.0	0		1	50.0	4	57.1
ざ瘡	1	25.0	0		0		2	28.6

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	男性		女性		男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
皮膚炎	1	25.0	0		0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	14.3
皮膚乾燥	0		0		1	50.0	1	14.3
腎および尿路障害	0		0		1	50.0	0	
蛋白尿	0		0		1	50.0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	50.0	0		2	100.0	5	71.4
倦怠感	2	50.0	0		0		0	
疼痛	0		0		1	50.0	0	
発熱	2	50.0	0		2	100.0	5	71.4
臨床検査	2	50.0	0		0		2	28.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	14.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	14.3
好中球数減少	2	50.0	0		0		1	14.3

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-50 性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			
	男性		女性		男性		女性	
	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	43		44		17		15	
すべての有害事象	10	23.3	13	29.5	5	29.4	9	60.0
感染症および寄生虫症	4	9.3	4	9.1	3	17.6	6	40.0
蜂巣炎	2	4.7	1	2.3	2	11.8	2	13.3
胃腸炎	0		0		0		1	6.7
リンパ管炎	0		1	2.3	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	2.3	0		0	
腹膜炎	0		1	2.3	0		0	
肺炎	0		1	2.3	0		1	6.7
ヘモフィルス性肺炎	1	2.3	0		0		0	
敗血症	0		0		1	5.9	0	
皮膚感染	0		0		0		1	6.7
上気道感染	0		0		0		1	6.7
細菌性胃腸炎	1	2.3	0		0		0	
軟部組織感染	0		0		1	5.9	2	13.3
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	2.3	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	1	2.3	0		0		0	
貧血	1	2.3	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		1	2.3	1	5.9	0	
高トリグリセリド血症	0		1	2.3	1	5.9	0	
肥満	0		1	2.3	0		0	
神経系障害	2	4.7	1	2.3	0		0	
頭痛	1	2.3	0		0		0	
筋痙直	1	2.3	0		0		0	
神経痛	0		1	2.3	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	男性		女性		男性		女性	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
心臓障害	0		1	2.3	0		0	
心不全	0		1	2.3	0		0	
血管障害	0		0		0		1	6.7
内出血	0		0		0		1	6.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.3	2	4.5	0		0	
咳嗽	0		1	2.3	0		0	
呼吸不全	0		1	2.3	0		0	
乳び胸	1	2.3	0		0		0	
胃腸障害	6	14.0	5	11.4	2	11.8	5	33.3
腹部膨満	0		1	2.3	0		0	
下痢	2	4.7	0		0		0	
悪心	1	2.3	0		0		0	
口内炎	4	9.3	4	9.1	0		4	26.7
臍ヘルニア	0		0		0		1	6.7
嘔吐	0		0		1	5.9	0	
腹腔内出血	0		0		1	5.9	0	
皮膚および皮下組織障害	1	2.3	5	11.4	1	5.9	1	6.7
ざ瘡様皮膚炎	1	2.3	5	11.4	1	5.9	1	6.7
蕁麻疹	1	2.3	0		0		0	
手皮膚炎	0		0		0		1	6.7
筋骨格系および結合組織障害	1	2.3	0		0		0	
脊椎炎	1	2.3	0		0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	5.9	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	5.9	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		2	4.5	0		0	
末梢性浮腫	0		1	2.3	0		0	
発熱	0		1	2.3	0		0	
臨床検査	0		0		1	5.9	1	6.7
好中球数減少	0		0		1	5.9	1	6.7

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 試験における性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 2.7.4-51 及び表 2.7.4-52 に示した。

性別の有害事象を最高重症度別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-51 性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)	男性				女性			
	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	6				7			
すべての有害事象	0		6	100.0	0		7	100.0
感染症および寄生虫症	0		5	83.3	0		6	85.7
気管支炎	0		0		0		1	14.3

有害事象名(SOC、PT)	男性				女性			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	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	16.7	0		0	
結膜炎	0		0		0		1	14.3
膀胱炎	1	16.7	0		0		0	
胃腸炎	0		0		0		1	14.3
下気道感染	0		1	16.7	0		0	
上咽頭炎	0		1	16.7	0		2	28.6
中耳炎	0		1	16.7	0		1	14.3
咽頭炎	0		2	33.3	0		0	
上気道感染	1	16.7	0		0		1	14.3
細菌感染	0		1	16.7	0		0	
ＲＳウイルス感染	0		1	16.7	0		2	28.6
気道感染	0		0		1	14.3	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		0		2	28.6
リンパ球減少症	0		0		0		1	14.3
好中球減少症	0		0		0		1	14.3
代謝および栄養障害	0		0		0		1	14.3
高トリグリセリド血症	0		0		0		1	14.3
精神障害	0		1	16.7	0		0	
不眠症	0		1	16.7	0		0	
神経系障害	2	33.3	1	16.7	0		0	
頭部不快感	1	16.7	0		0		0	
頭痛	2	33.3	0		0		0	
意識消失	0		1	16.7	0		0	
眼障害	0		0		0		1	14.3
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	14.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	16.7	2	33.3	1	14.3	2	28.6
咳嗽	1	16.7	0		0		0	
鼻出血	1	16.7	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		1	16.7	0		0	
鼻漏	0		0		1	14.3	1	14.3
上気道の炎症	0		1	16.7	0		2	28.6
口腔咽頭痛	0		0		1	14.3	0	
胃腸障害	1	16.7	4	66.7	2	28.6	5	71.4
腹痛	1	16.7	0		0		1	14.3
上腹部痛	0		0		1	14.3	0	
便秘	0		0		0		1	14.3
下痢	0		1	16.7	0		3	42.9
悪心	0		1	16.7	0		1	14.3
口内炎	2	33.3	3	50.0	3	42.9	2	28.6
下部消化管出血	0		1	16.7	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	16.7	2	33.3	0		4	57.1
ざ瘡	1	16.7	0		0		2	28.6
皮膚炎	0		1	16.7	0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	14.3
皮膚乾燥	0		1	16.7	0		1	14.3
腎および尿路障害	0		1	16.7	0		0	
蛋白尿	0		1	16.7	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	男性				女性			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	2	33.3	2	28.6	3	42.9
倦怠感	2	33.3	0		0		0	
疼痛	1	16.7	0		0		0	
発熱	2	33.3	2	33.3	2	28.6	3	42.9
臨床検査	0		2	33.3	0		2	28.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	14.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	14.3
好中球数減少	0		2	33.3	0		1	14.3

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-52 性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)	男性				女性			
	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	60				59			
すべての有害事象	2	3.3	13	21.7	4	6.8	18	30.5
感染症および寄生虫症	0		7	11.7	0		10	16.9
蜂巣炎	0		4	6.7	0		3	5.1
胃腸炎	0		0		0		1	1.7
リンパ管炎	0		0		0		1	1.7
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		0		1	1.7
腹膜炎	0		0		0		1	1.7
肺炎	0		0		0		2	3.4
ヘモフィルス性肺炎	0		1	1.7	0		0	
敗血症	0		1	1.7	0		0	
皮膚感染	0		0		0		1	1.7
上気道感染	0		0		0		1	1.7
細菌性胃腸炎	0		1	1.7	0		0	
軟部組織感染	0		1	1.7	0		2	3.4
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	1.7	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	1.7	0		0	
貧血	0		1	1.7	0		0	
代謝および栄養障害	1	1.7	0		0		1	1.7
高トリグリセリド血症	1	1.7	0		0		1	1.7
肥満	0		0		1	1.7	0	
神経系障害	1	1.7	1	1.7	0		1	1.7
頭痛	1	1.7	0		0		0	
筋痙直	0		1	1.7	0		0	
神経痛	0		0		0		1	1.7
心臓障害	0		0		0		1	1.7
心不全	0		0		0		1	1.7
血管障害	0		0		1	1.7	0	
内出血	0		0		1	1.7	0	

有害事象名(SOC、PT)	男性				女性			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	1.7	1	1.7	1	1.7
咳嗽	0		0		1	1.7	0	
呼吸不全	0		0		0		1	1.7
乳び胸	0		1	1.7	0		0	
胃腸障害	4	6.7	4	6.7	6	10.2	4	6.8
腹部膨満	0		0		0		1	1.7
下痢	0		2	3.3	0		0	
悪心	1	1.7	0		0		0	
口内炎	3	5.0	1	1.7	6	10.2	2	3.4
臍ヘルニア	0		0		0		1	1.7
嘔吐	1	1.7	0		0		0	
腹腔内出血	0		1	1.7	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	1.7	1	1.7	4	6.8	2	3.4
ざ瘡様皮膚炎	1	1.7	1	1.7	4	6.8	2	3.4
蕁麻疹	1	1.7	0		0		0	
手皮膚炎	0		0		1	1.7	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	1.7	0		0	
脊椎炎	0		1	1.7	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	1.7	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	1.7	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0		1	1.7	1	1.7
末梢性浮腫	0		0		0		1	1.7
発熱	0		0		1	1.7	0	
臨床検査	0		1	1.7	0		1	1.7
好中球数減少	0		1	1.7	0		1	1.7

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_1）

2.7.4.5.1.2 年齢別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における年齢別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-53 及び表 2.7.4-54 に示した。

年齢区分は、[12 ヵ月未満]、[1～5 歳]、[6～19 歳] 及び [20 歳以上] とした。

NPC-12T-CVA 試験では、[12 ヵ月未満] 及び [20 歳以上] の対象症例が各 1 例と少なかった。NPC-12T-CVA 試験における年齢別の有害事象発現率は、年齢区分間で同じ（いずれも 100.0%）であった。年齢区分間（対象症例が各 1 例の [12 ヵ月未満] 及び [20 歳以上] を除く）で発現率に 40%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（[1～5 歳] で 80.0%、[6～19 歳] で 33.3%）及び臨床検査（[1～5 歳] で 0.0%、[6～19 歳] で 50.0%）であったが、症例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

SRL-CVA-01 試験における年齢別の有害事象発現率は、[1～5 歳]（16.1%）でその他の年齢区分（33.3%～37.7%）よりも低かった。10%以上に発現した有害事象は、[12 ヵ月未満] で

は蜂巣炎、［6～19 歳］では口内炎及びざ瘡様皮膚炎であり、［1～5 歳］及び［20 歳以上］ではみられなかった。これらの事象の発現率に、年齢に伴い上昇又は低下する一定の傾向は認められなかった。年齢区分間で発現率に 10%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、感染症および寄生虫症（［12 ヵ月未満］で 28.6%に対し、［1～5 歳］で 6.5%、［6～19 歳］で 15.1%、［20 歳以上］で 14.3%）、胃腸障害（［1～5 歳］で 6.5%に対し、［6～19 歳］で 18.9%、［20 歳以上］で 19.0%、［12 ヵ月未満］では 14.3%）及び皮膚および皮下組織障害（［12 ヵ月未満］及び［1～5 歳］で 0.0%に対し、［6～19 歳］で 11.3%、［20 歳以上］では 9.5%）であった。

以上より年齢別の有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-53 年齢別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	＜12 ヵ月		1～5 歳		6～19 歳		20 歳以上	
	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	1		5		6		1	
すべての有害事象	1	100.0	5	100.0	6	100.0	1	100.0
感染症および寄生虫症	1	100.0	5	100.0	5	83.3	0	
気管支炎	0		1	20.0	0		0	
蜂巣炎	0		0		1	16.7	0	
結膜炎	0		1	20.0	0		0	
膀胱炎	0		0		1	16.7	0	
胃腸炎	0		0		1	16.7	0	
下気道感染	0		0		1	16.7	0	
上咽頭炎	0		2	40.0	1	16.7	0	
中耳炎	1	100.0	1	20.0	0		0	
咽頭炎	0		1	20.0	1	16.7	0	
上気道感染	0		0		2	33.3	0	
細菌感染	0		1	20.0	0		0	
ＲＳウイルス感染	1	100.0	2	40.0	0		0	
気道感染	0		1	20.0	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	20.0	0		1	100.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	100.0
好中球減少症	0		1	20.0	0		0	
代謝および栄養障害	0		0		1	16.7	0	
高トリグリセリド血症	0		0		1	16.7	0	
精神障害	0		0		1	16.7	0	
不眠症	0		0		1	16.7	0	
神経系障害	0		1	20.0	2	33.3	0	
頭部不快感	0		0		1	16.7	0	
頭痛	0		0		2	33.3	0	
意識消失	0		1	20.0	0		0	
眼障害	0		0		1	16.7	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	16.7	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		4	80.0	2	33.3	0	
咳嗽	0		1	20.0	0		0	
鼻出血	0		0		1	16.7	0	
アレルギー性鼻炎	0		1	20.0	0		0	
鼻漏	0		1	20.0	1	16.7	0	
上気道の炎症	0		3	60.0	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜12ヵ月		1～5歳		6～19歳		20歳以上	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
口腔咽頭痛	0		0		1	16.7	0	
胃腸障害	1	100.0	4	80.0	6	100.0	1	100.0
腹痛	0		0		2	33.3	0	
上腹部痛	0		0		0		1	100.0
便秘	1	100.0	0		0		0	
下痢	0		2	40.0	2	33.3	0	
悪心	0		0		2	33.3	0	
口内炎	0		3	60.0	6	100.0	1	100.0
下部消化管出血	0		0		1	16.7	0	
皮膚および皮下組織障害	1	100.0	3	60.0	2	33.3	1	100.0
ざ瘡	0		1	20.0	1	16.7	1	100.0
皮膚炎	0		0		1	16.7	0	
おむつ皮膚炎	1	100.0	0		0		0	
皮膚乾燥	0		2	40.0	0		0	
腎および尿路障害	0		1	20.0	0		0	
蛋白尿	0		1	20.0	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	100.0	4	80.0	3	50.0	1	100.0
倦怠感	0		0		2	33.3	0	
疼痛	0		1	20.0	0		0	
発熱	1	100.0	4	80.0	3	50.0	1	100.0
臨床検査	0		0		3	50.0	1	100.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
好中球数減少	0		0		3	50.0	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-54 年齢別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	＜12ヵ月		1～5歳		6～19歳		20歳以上	
	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	14		31		53		21	
すべての有害事象	5	35.7	5	16.1	20	37.7	7	33.3
感染症および寄生虫症	4	28.6	2	6.5	8	15.1	3	14.3
蜂巣炎	4	28.6	1	3.2	1	1.9	1	4.8
胃腸炎	0		1	3.2	0		0	
リンパ管炎	0		0		1	1.9	0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		1	1.9	0	
腹膜炎	0		0		1	1.9	0	
肺炎	0		1	3.2	0		1	4.8
ヘモフィルス性肺炎	0		0		0		1	4.8
敗血症	0		0		1	1.9	0	
皮膚感染	0		0		1	1.9	0	
上気道感染	0		1	3.2	0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	1.9	0	

有害事象名(SOC、PT)	＜12ヵ月		1～5歳		6～19歳		20歳以上	
	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	1	7.1	0		2	3.8	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	1.9	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	1.9	0	
貧血	0		0		1	1.9	0	
代謝および栄養障害	1	7.1	0		1	1.9	0	
高トリグリセリド血症	1	7.1	0		1	1.9	0	
肥満	0		0		1	1.9	0	
神経系障害	0		0		2	3.8	1	4.8
頭痛	0		0		0		1	4.8
筋痙直	0		0		1	1.9	0	
神経痛	0		0		1	1.9	0	
心臓障害	0		0		1	1.9	0	
心不全	0		0		1	1.9	0	
血管障害	0		0		1	1.9	0	
内出血	0		0		1	1.9	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	3.2	2	3.8	0	
咳嗽	0		0		1	1.9	0	
呼吸不全	0		1	3.2	0		0	
乳び胸	0		0		1	1.9	0	
胃腸障害	2	14.3	2	6.5	10	18.9	4	19.0
腹部膨満	0		0		0		1	4.8
下痢	0		0		2	3.8	0	
悪心	0		0		0		1	4.8
口内炎	0		2	6.5	8	15.1	2	9.5
臍ヘルニア	1	7.1	0		0		0	
嘔吐	1	7.1	0		0		0	
腹腔内出血	0		0		1	1.9	0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		6	11.3	2	9.5
ざ瘡様皮膚炎	0		0		6	11.3	2	9.5
蕁麻疹	0		0		1	1.9	0	
手皮膚炎	0		0		1	1.9	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	4.8
脊椎炎	0		0		0		1	4.8
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	3.2	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	3.2	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0		2	3.8	0	
末梢性浮腫	0		0		1	1.9	0	
発熱	0		0		1	1.9	0	
臨床検査	1	7.1	1	3.2	0		0	
好中球数減少	1	7.1	1	3.2	0		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 試験における年齢［2 カテゴリ：小児、成人（20 歳以上）］及び疾患群（2 カテゴリ）別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-55 及び表 2.7.4-56 に示した。

年齢別の有害事象を疾患群別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-55 年齢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			
	小児		成人（≧20 歳）		小児		成人（≧20 歳）	
	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	3		1		9		0	
すべての有害事象	3	100.0	1	100.0	9	100.0	0	
感染症および寄生虫症	3	100.0	0		8	88.9	0	
気管支炎	1	33.3	0		0		0	
蜂巣炎	0		0		1	11.1	0	
結膜炎	1	33.3	0		0		0	
膀胱炎	0		0		1	11.1	0	
胃腸炎	0		0		1	11.1	0	
下気道感染	0		0		1	11.1	0	
上咽頭炎	1	33.3	0		2	22.2	0	
中耳炎	0		0		2	22.2	0	
咽頭炎	0		0		2	22.2	0	
上気道感染	1	33.3	0		1	11.1	0	
細菌感染	0		0		1	11.1	0	
ＲＳウイルス感染	1	33.3	0		2	22.2	0	
気道感染	1	33.3	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	100.0	1	11.1	0	
リンパ球減少症	0		1	100.0	0		0	
好中球減少症	0		0		1	11.1	0	
代謝および栄養障害	1	33.3	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	33.3	0		0		0	
精神障害	0		0		1	11.1	0	
不眠症	0		0		1	11.1	0	
神経系障害	0		0		3	33.3	0	
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		1	11.1	0	
眼障害	0		0		1	11.1	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	11.1	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	33.3	0		5	55.6	0	
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		1	11.1	0	
鼻漏	0		0		2	22.2	0	
上気道の炎症	1	33.3	0		2	22.2	0	
口腔咽頭痛	0		0		1	11.1	0	
胃腸障害	3	100.0	1	100.0	8	88.9	0	
腹痛	1	33.3	0		1	11.1	0	
上腹部痛	0		1	100.0	0		0	
便秘	0		0		1	11.1	0	
下痢	1	33.3	0		3	33.3	0	
悪心	0		0		2	22.2	0	
口内炎	2	66.7	1	100.0	7	77.8	0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	小児		成人（≧20歳）		小児		成人（≧20歳）	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
下部消化管出血	0		0		1	11.1	0	
皮膚および皮下組織障害	2	66.7	1	100.0	4	44.4	0	
ざ瘡	1	33.3	1	100.0	1	11.1	0	
皮膚炎	0		0		1	11.1	0	
おむつ皮膚炎	0		0		1	11.1	0	
皮膚乾燥	1	33.3	0		1	11.1	0	
腎および尿路障害	0		0		1	11.1	0	
蛋白尿	0		0		1	11.1	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	66.7	1	100.0	6	66.7	0	
倦怠感	0		0		2	22.2	0	
疼痛	0		0		1	11.1	0	
発熱	2	66.7	1	100.0	6	66.7	0	
臨床検査	1	33.3	1	100.0	2	22.2	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	100.0	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	100.0	0		0	
好中球数減少	1	33.3	0		2	22.2	0	

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-56 年齢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			
	小児		成人（≧20歳）		小児		成人（≧20歳）	
	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	50		16		40		5	
すべての有害事象	16	32.0	7	43.8	10	25.0	0	
感染症および寄生虫症	7	14.0	3	18.8	6	15.0	0	
蜂巣炎	2	4.0	1	6.3	4	10.0	0	
胃腸炎	1	2.0	0		0		0	
リンパ管炎	1	2.0	0		0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	2.0	0		0		0	
腹膜炎	1	2.0	0		0		0	
肺炎	1	2.0	1	6.3	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	6.3	0		0	
敗血症	1	2.0	0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	1	2.0	0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	2.5	0	
軟部組織感染	2	4.0	0		1	2.5	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	2.5	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	2.5	0	
貧血	0		0		1	2.5	0	
代謝および栄養障害	1	2.0	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	2.0	0		0		0	
肥満	1	2.0	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	小児		成人（≧20 歳）		小児		成人（≧20 歳）	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
神経系障害	1	2.0	1	6.3	0		0	
頭痛	0		1	6.3	0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	1	2.0	0		0		0	
心臓障害	1	2.0	0		0		0	
心不全	1	2.0	0		0		0	
血管障害	1	2.0	0		0		0	
内出血	1	2.0	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	6.0	0		0		0	
咳嗽	1	2.0	0		0		0	
呼吸不全	1	2.0	0		0		0	
乳び胸	1	2.0	0		0		0	
胃腸障害	6	12.0	4	25.0	5	12.5	0	
腹部膨満	0		1	6.3	0		0	
下痢	1	2.0	0		0		0	
悪心	0		1	6.3	0		0	
口内炎	5	10.0	2	12.5	4	10.0	0	
臍ヘルニア	0		0		1	2.5	0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	1	2.0	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	8.0	2	12.5	1	2.5	0	
ざ瘡様皮膚炎	4	8.0	2	12.5	1	2.5	0	
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	1	2.0	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	6.3	0		0	
脊椎炎	0		1	6.3	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	2.5	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	2.5	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	4.0	0		0		0	
末梢性浮腫	1	2.0	0		0		0	
発熱	1	2.0	0		0		0	
臨床検査	1	2.0	0		1	2.5	0	
好中球数減少	1	2.0	0		1	2.5	0	

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。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における年齢［2 カテゴリ：小児、成人（20 歳以上）］及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-57 及び表 2.7.4-58 に示した。

年齢別の有害事象を剤形別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-57 年齢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	
	小児	成人（≧20 歳）	小児	成人（≧20 歳）

	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		0		8		1	
すべての有害事象	4	100.0	0		8	100.0	1	100.0
感染症および寄生虫症	3	75.0	0		8	100.0	0	
気管支炎	0		0		1	12.5	0	
蜂巣炎	1	25.0	0		0		0	
結膜炎	0		0		1	12.5	0	
膀胱炎	1	25.0	0		0		0	
胃腸炎	0		0		1	12.5	0	
下気道感染	1	25.0	0		0		0	
上咽頭炎	1	25.0	0		2	25.0	0	
中耳炎	0		0		2	25.0	0	
咽頭炎	1	25.0	0		1	12.5	0	
上気道感染	1	25.0	0		1	12.5	0	
細菌感染	0		0		1	12.5	0	
ＲＳウイルス感染	0		0		3	37.5	0	
気道感染	0		0		1	12.5	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	12.5	1	100.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	100.0
好中球減少症	0		0		1	12.5	0	
代謝および栄養障害	0		0		1	12.5	0	
高トリグリセリド血症	0		0		1	12.5	0	
精神障害	1	25.0	0		0		0	
不眠症	1	25.0	0		0		0	
神経系障害	2	50.0	0		1	12.5	0	
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		1	12.5	0	
眼障害	0		0		1	12.5	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	12.5	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	25.0	0		5	62.5	0	
咳嗽	0		0		1	12.5	0	
鼻出血	1	25.0	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	12.5	0	
鼻漏	0		0		2	25.0	0	
上気道の炎症	0		0		3	37.5	0	
口腔咽頭痛	0		0		1	12.5	0	
胃腸障害	4	100.0	0		7	87.5	1	100.0
腹痛	1	25.0	0		1	12.5	0	
上腹部痛	0		0		0		1	100.0
便秘	0		0		1	12.5	0	
下痢	1	25.0	0		3	37.5	0	
悪心	1	25.0	0		1	12.5	0	
口内炎	4	100.0	0		5	62.5	1	100.0
下部消化管出血	1	25.0	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	2	50.0	0		4	50.0	1	100.0
ざ瘡	1	25.0	0		1	12.5	1	100.0
皮膚炎	1	25.0	0		0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		1	12.5	0	
皮膚乾燥	0		0		2	25.0	0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	小児		成人（≧20 歳）		小児		成人（≧20 歳）	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
腎および尿路障害	0		0		1	12.5	0	
蛋白尿	0		0		1	12.5	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	50.0	0		6	75.0	1	100.0
倦怠感	2	50.0	0		0		0	
疼痛	0		0		1	12.5	0	
発熱	2	50.0	0		6	75.0	1	100.0
臨床検査	2	50.0	0		1	12.5	1	100.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
好中球数減少	2	50.0	0		1	12.5	0	

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-58 年齢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			
	小児		成人（≧20 歳）		小児		成人（≧20 歳）	
	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	67		20		31		1	
すべての有害事象	17	25.4	6	30.0	13	41.9	1	100.0
感染症および寄生虫症	5	7.5	3	15.0	9	29.0	0	
蜂巣炎	2	3.0	1	5.0	4	12.9	0	
胃腸炎	0		0		1	3.2	0	
リンパ管炎	1	1.5	0		0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	1.5	0		0		0	
腹膜炎	1	1.5	0		0		0	
肺炎	0		1	5.0	1	3.2	0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	5.0	0		0	
敗血症	0		0		1	3.2	0	
皮膚感染	0		0		1	3.2	0	
上気道感染	0		0		1	3.2	0	
細菌性胃腸炎	1	1.5	0		0		0	
軟部組織感染	0		0		3	9.7	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	1.5	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	1	1.5	0		0		0	
貧血	1	1.5	0		0		0	
代謝および栄養障害	1	1.5	0		1	3.2	0	
高トリグリセリド血症	1	1.5	0		1	3.2	0	
肥満	1	1.5	0		0		0	
神経系障害	2	3.0	1	5.0	0		0	
頭痛	0		1	5.0	0		0	
筋痙直	1	1.5	0		0		0	
神経痛	1	1.5	0		0		0	
心臓障害	1	1.5	0		0		0	
心不全	1	1.5	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	小児		成人（≧20 歳）		小児		成人（≧20 歳）	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
血管障害	0		0		1	3.2	0	
内出血	0		0		1	3.2	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4.5	0		0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0		0	
呼吸不全	1	1.5	0		0		0	
乳び胸	1	1.5	0		0		0	
胃腸障害	7	10.4	4	20.0	7	22.6	0	
腹部膨満	0		1	5.0	0		0	
下痢	2	3.0	0		0		0	
悪心	0		1	5.0	0		0	
口内炎	6	9.0	2	10.0	4	12.9	0	
臍ヘルニア	0		0		1	3.2	0	
嘔吐	0		0		1	3.2	0	
腹腔内出血	0		0		1	3.2	0	
皮膚および皮下組織障害	5	7.5	1	5.0	1	3.2	1	100.0
ざ瘡様皮膚炎	5	7.5	1	5.0	1	3.2	1	100.0
蕁麻疹	1	1.5	0		0		0	
手皮膚炎	0		0		1	3.2	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	5.0	0		0	
脊椎炎	0		1	5.0	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	3.2	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	3.2	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3.0	0		0		0	
末梢性浮腫	1	1.5	0		0		0	
発熱	1	1.5	0		0		0	
臨床検査	0		0		2	6.5	0	
好中球数減少	0		0		2	6.5	0	

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 試験における年齢［2 カテゴリ：小児、成人（20 歳以上）］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 2.7.4-59 及び表 2.7.4-60 に示した。

年齢別の有害事象を最高重症度別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-59 年齢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)	小児				成人（≧20 歳）			
	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	12				1			
すべての有害事象	0		12	100.0	0		1	100.0
感染症および寄生虫症	0		11	91.7	0		0	
気管支炎	0		1	8.3	0		0	
蜂巣炎	0		1	8.3	0		0	
結膜炎	0		1	8.3	0		0	
膀胱炎	1	8.3	0		0		0	
胃腸炎	0		1	8.3	0		0	
下気道感染	0		1	8.3	0		0	
上咽頭炎	0		3	25.0	0		0	
中耳炎	0		2	16.7	0		0	
咽頭炎	0		2	16.7	0		0	
上気道感染	1	8.3	1	8.3	0		0	
細菌感染	0		1	8.3	0		0	
ＲＳウイルス感染	0		3	25.0	0		0	
気道感染	1	8.3	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	8.3	0		1	100.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	100.0
好中球減少症	0		1	8.3	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	8.3	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	8.3	0		0	
精神障害	0		1	8.3	0		0	
不眠症	0		1	8.3	0		0	
神経系障害	2	16.7	1	8.3	0		0	
頭部不快感	1	8.3	0		0		0	
頭痛	2	16.7	0		0		0	
意識消失	0		1	8.3	0		0	
眼障害	0		1	8.3	0		0	
アレルギー性結膜炎	0		1	8.3	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	16.7	4	33.3	0		0	
咳嗽	1	8.3	0		0		0	
鼻出血	1	8.3	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		1	8.3	0		0	
鼻漏	1	8.3	1	8.3	0		0	
上気道の炎症	0		3	25.0	0		0	
口腔咽頭痛	1	8.3	0		0		0	
胃腸障害	2	16.7	9	75.0	1	100.0	0	
腹痛	1	8.3	1	8.3	0		0	
上腹部痛	0		0		1	100.0	0	
便秘	0		1	8.3	0		0	
下痢	0		4	33.3	0		0	
悪心	0		2	16.7	0		0	
口内炎	4	33.3	5	41.7	1	100.0	0	
下部消化管出血	0		1	8.3	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	8.3	5	41.7	0		1	100.0
ざ瘡	1	8.3	1	8.3	0		1	100.0

有害事象名(SOC、PT)	小児				成人（≧20 歳）			
	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		1	8.3	0		0	
おむつ皮膚炎	0		1	8.3	0		0	
皮膚乾燥	0		2	16.7	0		0	
腎および尿路障害	0		1	8.3	0		0	
蛋白尿	0		1	8.3	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	25.0	5	41.7	1	100.0	0	
倦怠感	2	16.7	0		0		0	
疼痛	1	8.3	0		0		0	
発熱	3	25.0	5	41.7	1	100.0	0	
臨床検査	0		3	25.0	0		1	100.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
好中球数減少	0		3	25.0	0		0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-60 年齢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)	小児				成人（≧20 歳）			
	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	98				21			
すべての有害事象	4	4.1	26	26.5	2	9.5	5	23.8
感染症および寄生虫症	0		14	14.3	0		3	14.3
蜂巣炎	0		6	6.1	0		1	4.8
胃腸炎	0		1	1.0	0		0	
リンパ管炎	0		1	1.0	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	1.0	0		0	
腹膜炎	0		1	1.0	0		0	
肺炎	0		1	1.0	0		1	4.8
ヘモフィルス性肺炎	0		0		0		1	4.8
敗血症	0		1	1.0	0		0	
皮膚感染	0		1	1.0	0		0	
上気道感染	0		1	1.0	0		0	
細菌性胃腸炎	0		1	1.0	0		0	
軟部組織感染	0		3	3.1	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	1.0	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	1.0	0		0	
貧血	0		1	1.0	0		0	
代謝および栄養障害	1	1.0	1	1.0	0		0	
高トリグリセリド血症	1	1.0	1	1.0	0		0	
肥満	1	1.0	0		0		0	
神経系障害	0		2	2.0	1	4.8	0	
頭痛	0		0		1	4.8	0	

有害事象名(SOC、PT)	小児				成人（≧20 歳）			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
筋痙直	0		1	1.0	0		0	
神経痛	0		1	1.0	0		0	
心臓障害	0		1	1.0	0		0	
心不全	0		1	1.0	0		0	
血管障害	1	1.0	0		0		0	
内出血	1	1.0	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.0	2	2.0	0		0	
咳嗽	1	1.0	0		0		0	
呼吸不全	0		1	1.0	0		0	
乳び胸	0		1	1.0	0		0	
胃腸障害	7	7.1	7	7.1	3	14.3	1	4.8
腹部膨満	0		0		0		1	4.8
下痢	0		2	2.0	0		0	
悪心	0		0		1	4.8	0	
口内炎	7	7.1	3	3.1	2	9.5	0	
臍ヘルニア	0		1	1.0	0		0	
嘔吐	1	1.0	0		0		0	
腹腔内出血	0		1	1.0	0		0	
皮膚および皮下組織障害	5	5.1	1	1.0	0		2	9.5
ざ瘡様皮膚炎	5	5.1	1	1.0	0		2	9.5
蕁麻疹	1	1.0	0		0		0	
手皮膚炎	1	1.0	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	4.8
脊椎炎	0		0		0		1	4.8
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	1.0	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	1.0	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	1	1.0	0		0	
末梢性浮腫	0		1	1.0	0		0	
発熱	1	1.0	0		0		0	
臨床検査	0		2	2.0	0		0	
好中球数減少	0		2	2.0	0		0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_1）

2.7.4.5.1.3 体重別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における体重別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-61 及び表 2.7.4-62 に示した。

体重区分は、[10 kg 未満]、[10～30 kg 未満]、[30～50 kg 未満]及び[50 kg 以上]とした。

NPC-12T-CVA 試験では、[30～50 kg 未満]の対象症例が 2 例と少なかった。NPC-12T-CVA 試験における体重別の有害事象発現率は、体重区分間で同じ（いずれも 100.0%）であった。体重区分間（対象症例が 2 例の[30～50 kg 未満]を除く）で発現率に 40%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、感染症および寄生虫症（[10 kg 未満]及び[10～30 kg 未満]で 100.0%に対し、[50 kg 以上]で 33.3%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（[10 kg 未満]で 100.0%、[10

～30 kg 未満]で 40.0%、[50 kg 以上]で 0.0%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（[10 kg 未満]で 100.0%に対し、[10～30 kg 未満]で 60.0%；[50 kg 以上]では 66.7%）であったが、症例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

SRL-CVA-01 試験における体重別の有害事象発現率は、[10 kg 未満]で 31.6%、[10～30 kg 未満]で 23.4%、[30～50 kg 未満]で 46.4%、[50 kg 以上]で 28.0%であった。10%以上に発現した有害事象は、[10 kg 未満]では蜂巣炎、[10～30 kg 未満]では口内炎、[30～50 kg 未満]ではざ瘡様皮膚炎及び口内炎、[50 kg 以上]では口内炎であった。これらの事象の発現率に、体重に伴い上昇又は低下する一定の傾向は認められなかった。体重区分間で発現率に 10%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、感染症および寄生虫症（[10 kg 未満]で 26.3%に対し、その他の体重区分で 10.6%～14.3%）、胃腸障害（[10 kg 未満]で 10.5%に対し、[30～50 kg 未満]で 21.4%；[10～30 kg 未満]では 12.8%、[50 kg 以上]では 16.0%）及び皮膚および皮下組織障害（[10 kg 未満]で 0.0%、[10～30 kg 未満]で 2.1%、[50 kg 以上]で 4.0%に対し、[30～50 kg 未満]で 21.4%）であった。

以上より体重別の有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-61 体重別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	＜10 kg		10～＜30 kg		30～＜50 kg		≧50 kg	
	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	3		5		2		3	
すべての有害事象	3	100.0	5	100.0	2	100.0	3	100.0
感染症および寄生虫症	3	100.0	5	100.0	2	100.0	1	33.3
気管支炎	1	33.3	0		0		0	
蜂巣炎	0		0		1	50.0	0	
結膜炎	0		1	20.0	0		0	
膀胱炎	0		0		1	50.0	0	
胃腸炎	0		1	20.0	0		0	
下気道感染	0		0		1	50.0	0	
上咽頭炎	1	33.3	1	20.0	0		1	33.3
中耳炎	0		2	40.0	0		0	
咽頭炎	0		1	20.0	1	50.0	0	
上気道感染	0		1	20.0	1	50.0	0	
細菌感染	1	33.3	0		0		0	
ＲＳウイルス感染	1	33.3	2	40.0	0		0	
気道感染	1	33.3	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	1	33.3	0		0		1	33.3
リンパ球減少症	0		0		0		1	33.3
好中球減少症	1	33.3	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		1	20.0	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	20.0	0		0	
精神障害	0		0		0		1	33.3
不眠症	0		0		0		1	33.3
神経系障害	0		1	20.0	1	50.0	1	33.3
頭部不快感	0		0		1	50.0	0	
頭痛	0		0		1	50.0	1	33.3

有害事象名(SOC、PT)	＜10 kg		10～＜30 kg		30～＜50 kg		≧50 kg	
	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		1	20.0	0		0	
眼障害	0		1	20.0	0		0	
アレルギー性結膜炎	0		1	20.0	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	100.0	2	40.0	1	50.0	0	
咳嗽	0		1	20.0	0		0	
鼻出血	0		0		1	50.0	0	
アレルギー性鼻炎	1	33.3	0		0		0	
鼻漏	1	33.3	1	20.0	0		0	
上気道の炎症	2	66.7	1	20.0	0		0	
口腔咽頭痛	0		1	20.0	0		0	
胃腸障害	2	66.7	5	100.0	2	100.0	3	100.0
腹痛	0		1	20.0	1	50.0	0	
上腹部痛	0		0		0		1	33.3
便秘	0		1	20.0	0		0	
下痢	2	66.7	1	20.0	0		1	33.3
悪心	0		1	20.0	0		1	33.3
口内炎	1	33.3	4	80.0	2	100.0	3	100.0
下部消化管出血	0		0		1	50.0	0	
皮膚および皮下組織障害	2	66.7	2	40.0	1	50.0	2	66.7
ざ瘡	0		1	20.0	0		2	66.7
皮膚炎	0		0		1	50.0	0	
おむつ皮膚炎	0		1	20.0	0		0	
皮膚乾燥	2	66.7	0		0		0	
腎および尿路障害	0		1	20.0	0		0	
蛋白尿	0		1	20.0	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	100.0	3	60.0	1	50.0	2	66.7
倦怠感	0		0		1	50.0	1	33.3
疼痛	0		1	20.0	0		0	
発熱	3	100.0	3	60.0	1	50.0	2	66.7
臨床検査	0		1	20.0	2	100.0	1	33.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	33.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	33.3
好中球数減少	0		1	20.0	2	100.0	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-62 体重別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	＜10 kg		10～＜30 kg		30～＜50 kg		≧50 kg	
	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	19		47		28		25	
すべての有害事象	6	31.6	11	23.4	13	46.4	7	28.0
感染症および寄生虫症	5	26.3	5	10.6	4	14.3	3	12.0
蜂巣炎	4	21.1	1	2.1	0		2	8.0
胃腸炎	1	5.3	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜10 kg		10～＜30 kg		30～＜50 kg		≧50 kg	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
リンパ管炎	0		0		1	3.6	0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		1	3.6	0	
腹膜炎	0		0		1	3.6	0	
肺炎	1	5.3	0		1	3.6	0	
ヘモフィルス性肺炎	0		0		0		1	4.0
敗血症	0		1	2.1	0		0	
皮膚感染	0		1	2.1	0		0	
上気道感染	1	5.3	0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	3.6	0	
軟部組織感染	1	5.3	2	4.3	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	3.6	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	3.6	0	
貧血	0		0		1	3.6	0	
代謝および栄養障害	1	5.3	0		1	3.6	0	
高トリグリセリド血症	1	5.3	0		1	3.6	0	
肥満	0		0		1	3.6	0	
神経系障害	0		0		2	7.1	1	4.0
頭痛	0		0		0		1	4.0
筋痙直	0		0		1	3.6	0	
神経痛	0		0		1	3.6	0	
心臓障害	0		1	2.1	0		0	
心不全	0		1	2.1	0		0	
血管障害	0		0		1	3.6	0	
内出血	0		0		1	3.6	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		2	4.3	1	3.6	0	
咳嗽	0		0		1	3.6	0	
呼吸不全	0		1	2.1	0		0	
乳び胸	0		1	2.1	0		0	
胃腸障害	2	10.5	6	12.8	6	21.4	4	16.0
腹部膨満	0		0		1	3.6	0	
下痢	0		0		1	3.6	1	4.0
悪心	0		0		0		1	4.0
口内炎	0		5	10.6	4	14.3	3	12.0
臍ヘルニア	1	5.3	0		0		0	
嘔吐	1	5.3	0		0		0	
腹腔内出血	0		1	2.1	0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		1	2.1	6	21.4	1	4.0
ざ瘡様皮膚炎	0		1	2.1	6	21.4	1	4.0
蕁麻疹	0		0		1	3.6	0	
手皮膚炎	0		0		1	3.6	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	4.0
脊椎炎	0		0		0		1	4.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	2.1	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	2.1	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	2.1	1	3.6	0	
末梢性浮腫	0		1	2.1	0		0	
発熱	0		0		1	3.6	0	

有害事象名(SOC、PT)	＜10 kg		10～＜30 kg		30～＜50 kg		≧50 kg	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
臨床検査	1	5.3	1	2.1	0		0	
好中球数減少	1	5.3	1	2.1	0		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 試験における体重（2 カテゴリ：30 kg 未満、30 kg 以上）及び疾患群（2 カテゴリ）別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-63 及び表 2.7.4-64 に示した。

体重別の有害事象を疾患群別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-63 体重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			
	＜30 kg		≧30 kg		＜30 kg		≧30 kg	
	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	3		1		5		4	
すべての有害事象	3	100.0	1	100.0	5	100.0	4	100.0
感染症および寄生虫症	3	100.0	0		5	100.0	3	75.0
気管支炎	1	33.3	0		0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	25.0
結膜炎	1	33.3	0		0		0	
膀胱炎	0		0		0		1	25.0
胃腸炎	0		0		1	20.0	0	
下気道感染	0		0		0		1	25.0
上咽頭炎	1	33.3	0		1	20.0	1	25.0
中耳炎	0		0		2	40.0	0	
咽頭炎	0		0		1	20.0	1	25.0
上気道感染	1	33.3	0		0		1	25.0
細菌感染	0		0		1	20.0	0	
ＲＳウイルス感染	1	33.3	0		2	40.0	0	
気道感染	1	33.3	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	100.0	1	20.0	0	
リンパ球減少症	0		1	100.0	0		0	
好中球減少症	0		0		1	20.0	0	
代謝および栄養障害	1	33.3	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	33.3	0		0		0	
精神障害	0		0		0		1	25.0
不眠症	0		0		0		1	25.0
神経系障害	0		0		1	20.0	2	50.0
頭部不快感	0		0		0		1	25.0
頭痛	0		0		0		2	50.0
意識消失	0		0		1	20.0	0	
眼障害	0		0		1	20.0	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	20.0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	33.3	0		4	80.0	1	25.0

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	＜30 kg		≧30 kg		＜30 kg		≧30 kg	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
咳嗽	0		0		1	20.0	0	
鼻出血	0		0		0		1	25.0
アレルギー性鼻炎	0		0		1	20.0	0	
鼻漏	0		0		2	40.0	0	
上気道の炎症	1	33.3	0		2	40.0	0	
口腔咽頭痛	0		0		1	20.0	0	
胃腸障害	3	100.0	1	100.0	4	80.0	4	100.0
腹痛	1	33.3	0		0		1	25.0
上腹部痛	0		1	100.0	0		0	
便秘	0		0		1	20.0	0	
下痢	1	33.3	0		2	40.0	1	25.0
悪心	0		0		1	20.0	1	25.0
口内炎	2	66.7	1	100.0	3	60.0	4	100.0
下部消化管出血	0		0		0		1	25.0
皮膚および皮下組織障害	2	66.7	1	100.0	2	40.0	2	50.0
ざ瘡	1	33.3	1	100.0	0		1	25.0
皮膚炎	0		0		0		1	25.0
おむつ皮膚炎	0		0		1	20.0	0	
皮膚乾燥	1	33.3	0		1	20.0	0	
腎および尿路障害	0		0		1	20.0	0	
蛋白尿	0		0		1	20.0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	66.7	1	100.0	4	80.0	2	50.0
倦怠感	0		0		0		2	50.0
疼痛	0		0		1	20.0	0	
発熱	2	66.7	1	100.0	4	80.0	2	50.0
臨床検査	1	33.3	1	100.0	0		2	50.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	100.0	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	100.0	0		0	
好中球数減少	1	33.3	0		0		2	50.0

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-64 体重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			
	＜30 kg		≧30 kg		＜30 kg		≧30 kg	
	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	31		35		31		14	
すべての有害事象	9	29.0	14	40.0	6	19.4	4	28.6
感染症および寄生虫症	5	16.1	5	14.3	4	12.9	2	14.3
蜂巣炎	2	6.5	1	2.9	3	9.7	1	7.1
胃腸炎	1	3.2	0		0		0	
リンパ管炎	0		1	2.9	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	2.9	0		0	
腹膜炎	0		1	2.9	0		0	
肺炎	1	3.2	1	2.9	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	2.9	0		0	
敗血症	1	3.2	0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	1	3.2	0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		0		1	7.1
軟部組織感染	2	6.5	0		1	3.2	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		0		1	7.1
血液およびリンパ系障害	0		0		0		1	7.1
貧血	0		0		0		1	7.1
代謝および栄養障害	0		1	2.9	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	2.9	0		0	
肥満	0		1	2.9	0		0	
神経系障害	0		2	5.7	0		0	
頭痛	0		1	2.9	0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	0		1	2.9	0		0	
心臓障害	1	3.2	0		0		0	
心不全	1	3.2	0		0		0	
血管障害	0		1	2.9	0		0	
内出血	0		1	2.9	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	6.5	1	2.9	0		0	
咳嗽	0		1	2.9	0		0	
呼吸不全	1	3.2	0		0		0	
乳び胸	1	3.2	0		0		0	
胃腸障害	3	9.7	7	20.0	4	12.9	1	7.1
腹部膨満	0		1	2.9	0		0	
下痢	0		1	2.9	0		0	
悪心	0		1	2.9	0		0	
口内炎	2	6.5	5	14.3	3	9.7	1	7.1
臍ヘルニア	0		0		1	3.2	0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	1	3.2	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	3.2	5	14.3	0		1	7.1
ざ瘡様皮膚炎	1	3.2	5	14.3	0		1	7.1
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	0		1	2.9	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	＜30 kg		≧30 kg		＜30 kg		≧30 kg	
	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	2.9	0		0	
脊椎炎	0		1	2.9	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	3.2	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	3.2	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3.2	1	2.9	0		0	
末梢性浮腫	1	3.2	0		0		0	
発熱	0		1	2.9	0		0	
臨床検査	1	3.2	0		1	3.2	0	
好中球数減少	1	3.2	0		1	3.2	0	

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。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における体重（2 カテゴリ：30 kg 未満、30 kg 以上）及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-65 及び表 2.7.4-66 に示した。

体重別の有害事象を剤形別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-65 体重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			
	＜30 kg		≧30 kg		＜30 kg		≧30 kg	
	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		8		1	
すべての有害事象	0		4	100.0	8	100.0	1	100.0
感染症および寄生虫症	0		3	75.0	8	100.0	0	
気管支炎	0		0		1	12.5	0	
蜂巣炎	0		1	25.0	0		0	
結膜炎	0		0		1	12.5	0	
膀胱炎	0		1	25.0	0		0	
胃腸炎	0		0		1	12.5	0	
下気道感染	0		1	25.0	0		0	
上咽頭炎	0		1	25.0	2	25.0	0	
中耳炎	0		0		2	25.0	0	
咽頭炎	0		1	25.0	1	12.5	0	
上気道感染	0		1	25.0	1	12.5	0	
細菌感染	0		0		1	12.5	0	
ＲＳウイルス感染	0		0		3	37.5	0	
気道感染	0		0		1	12.5	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	12.5	1	100.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	100.0
好中球減少症	0		0		1	12.5	0	
代謝および栄養障害	0		0		1	12.5	0	
高トリグリセリド血症	0		0		1	12.5	0	
精神障害	0		1	25.0	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	＜30 kg		≧30 kg		＜30 kg		≧30 kg	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
不眠症	0		1	25.0	0		0	
神経系障害	0		2	50.0	1	12.5	0	
頭部不快感	0		1	25.0	0		0	
頭痛	0		2	50.0	0		0	
意識消失	0		0		1	12.5	0	
眼障害	0		0		1	12.5	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	12.5	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	25.0	5	62.5	0	
咳嗽	0		0		1	12.5	0	
鼻出血	0		1	25.0	0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	12.5	0	
鼻漏	0		0		2	25.0	0	
上気道の炎症	0		0		3	37.5	0	
口腔咽頭痛	0		0		1	12.5	0	
胃腸障害	0		4	100.0	7	87.5	1	100.0
腹痛	0		1	25.0	1	12.5	0	
上腹部痛	0		0		0		1	100.0
便秘	0		0		1	12.5	0	
下痢	0		1	25.0	3	37.5	0	
悪心	0		1	25.0	1	12.5	0	
口内炎	0		4	100.0	5	62.5	1	100.0
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	4	50.0	1	100.0
ざ瘡	0		1	25.0	1	12.5	1	100.0
皮膚炎	0		1	25.0	0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		1	12.5	0	
皮膚乾燥	0		0		2	25.0	0	
腎および尿路障害	0		0		1	12.5	0	
蛋白尿	0		0		1	12.5	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		2	50.0	6	75.0	1	100.0
倦怠感	0		2	50.0	0		0	
疼痛	0		0		1	12.5	0	
発熱	0		2	50.0	6	75.0	1	100.0
臨床検査	0		2	50.0	1	12.5	1	100.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
好中球数減少	0		2	50.0	1	12.5	0	

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-66 体重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			
	＜30 kg		≧30 kg		＜30 kg		≧30 kg	
	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	37		50		29		3	
すべての有害事象	5	13.5	18	36.0	12	41.4	2	66.7
感染症および寄生虫症	1	2.7	7	14.0	9	31.0	0	
蜂巣炎	1	2.7	2	4.0	4	13.8	0	
胃腸炎	0		0		1	3.4	0	
リンパ管炎	0		1	2.0	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	2.0	0		0	
腹膜炎	0		1	2.0	0		0	
肺炎	0		1	2.0	1	3.4	0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	2.0	0		0	
敗血症	0		0		1	3.4	0	
皮膚感染	0		0		1	3.4	0	
上気道感染	0		0		1	3.4	0	
細菌性胃腸炎	0		1	2.0	0		0	
軟部組織感染	0		0		3	10.3	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	2.0	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	2.0	0		0	
貧血	0		1	2.0	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	2.0	1	3.4	0	
高トリグリセリド血症	0		1	2.0	1	3.4	0	
肥満	0		1	2.0	0		0	
神経系障害	0		3	6.0	0		0	
頭痛	0		1	2.0	0		0	
筋痙直	0		1	2.0	0		0	
神経痛	0		1	2.0	0		0	
心臓障害	1	2.7	0		0		0	
心不全	1	2.7	0		0		0	
血管障害	0		0		0		1	33.3
内出血	0		0		0		1	33.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	5.4	1	2.0	0		0	
咳嗽	0		1	2.0	0		0	
呼吸不全	1	2.7	0		0		0	
乳び胸	1	2.7	0		0		0	
胃腸障害	2	5.4	9	18.0	6	20.7	1	33.3
腹部膨満	0		1	2.0	0		0	
下痢	0		2	4.0	0		0	
悪心	0		1	2.0	0		0	
口内炎	2	5.4	6	12.0	3	10.3	1	33.3
臍ヘルニア	0		0		1	3.4	0	
嘔吐	0		0		1	3.4	0	
腹腔内出血	0		0		1	3.4	0	
皮膚および皮下組織障害	1	2.7	5	10.0	0		2	66.7
ざ瘡様皮膚炎	1	2.7	5	10.0	0		2	66.7
蕁麻疹	0		1	2.0	0		0	
手皮膚炎	0		0		0		1	33.3

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	＜30 kg		≧30 kg		＜30 kg		≧30 kg	
	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	2.0	0		0	
脊椎炎	0		1	2.0	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	3.4	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	3.4	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.7	1	2.0	0		0	
末梢性浮腫	1	2.7	0		0		0	
発熱	0		1	2.0	0		0	
臨床検査	0		0		2	6.9	0	
好中球数減少	0		0		2	6.9	0	

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 試験における体重（2 カテゴリ：30 kg 未満、30 kg 以上）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 2.7.4-67 及び表 2.7.4-68 に示した。

体重別の有害事象を最高重症度別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-67 体重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)	＜30 kg				≧30 kg			
	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	8				5			
すべての有害事象	0		8	100.0	0		5	100.0
感染症および寄生虫症	0		8	100.0	0		3	60.0
気管支炎	0		1	12.5	0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	20.0
結膜炎	0		1	12.5	0		0	
膀胱炎	0		0		1	20.0	0	
胃腸炎	0		1	12.5	0		0	
下気道感染	0		0		0		1	20.0
上咽頭炎	0		2	25.0	0		1	20.0
中耳炎	0		2	25.0	0		0	
咽頭炎	0		1	12.5	0		1	20.0
上気道感染	0		1	12.5	1	20.0	0	
細菌感染	0		1	12.5	0		0	
ＲＳウイルス感染	0		3	37.5	0		0	
気道感染	1	12.5	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	12.5	0		1	20.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	20.0
好中球減少症	0		1	12.5	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	12.5	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	12.5	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜30 kg				≧30 kg			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
精神障害	0		0		0		1	20.0
不眠症	0		0		0		1	20.0
神経系障害	0		1	12.5	2	40.0	0	
頭部不快感	0		0		1	20.0	0	
頭痛	0		0		2	40.0	0	
意識消失	0		1	12.5	0		0	
眼障害	0		1	12.5	0		0	
アレルギー性結膜炎	0		1	12.5	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	12.5	4	50.0	1	20.0	0	
咳嗽	1	12.5	0		0		0	
鼻出血	0		0		1	20.0	0	
アレルギー性鼻炎	0		1	12.5	0		0	
鼻漏	1	12.5	1	12.5	0		0	
上気道の炎症	0		3	37.5	0		0	
口腔咽頭痛	1	12.5	0		0		0	
胃腸障害	1	12.5	6	75.0	2	40.0	3	60.0
腹痛	0		1	12.5	1	20.0	0	
上腹部痛	0		0		1	20.0	0	
便秘	0		1	12.5	0		0	
下痢	0		3	37.5	0		1	20.0
悪心	0		1	12.5	0		1	20.0
口内炎	2	25.0	3	37.5	3	60.0	2	40.0
下部消化管出血	0		0		0		1	20.0
皮膚および皮下組織障害	0		4	50.0	1	20.0	2	40.0
ざ瘡	0		1	12.5	1	20.0	1	20.0
皮膚炎	0		0		0		1	20.0
おむつ皮膚炎	0		1	12.5	0		0	
皮膚乾燥	0		2	25.0	0		0	
腎および尿路障害	0		1	12.5	0		0	
蛋白尿	0		1	12.5	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	25.0	4	50.0	2	40.0	1	20.0
倦怠感	0		0		2	40.0	0	
疼痛	1	12.5	0		0		0	
発熱	2	25.0	4	50.0	2	40.0	1	20.0
臨床検査	0		1	12.5	0		3	60.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	20.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	20.0
好中球数減少	0		1	12.5	0		2	40.0

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1）

表 2.7.4-68 体重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)	＜30 kg		≧30 kg	
	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				53			
すべての有害事象	2	3.0	15	22.7	4	7.5	16	30.2
感染症および寄生虫症	0		10	15.2	0		7	13.2
蜂巣炎	0		5	7.6	0		2	3.8
胃腸炎	0		1	1.5	0		0	
リンパ管炎	0		0		0		1	1.9
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		0		1	1.9
腹膜炎	0		0		0		1	1.9
肺炎	0		1	1.5	0		1	1.9
ヘモフィルス性肺炎	0		0		0		1	1.9
敗血症	0		1	1.5	0		0	
皮膚感染	0		1	1.5	0		0	
上気道感染	0		1	1.5	0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		0		1	1.9
軟部組織感染	0		3	4.5	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		0		1	1.9
血液およびリンパ系障害	0		0		0		1	1.9
貧血	0		0		0		1	1.9
代謝および栄養障害	1	1.5	0		0		1	1.9
高トリグリセリド血症	1	1.5	0		0		1	1.9
肥満	0		0		1	1.9	0	
神経系障害	0		0		1	1.9	2	3.8
頭痛	0		0		1	1.9	0	
筋痙直	0		0		0		1	1.9
神経痛	0		0		0		1	1.9
心臓障害	0		1	1.5	0		0	
心不全	0		1	1.5	0		0	
血管障害	0		0		1	1.9	0	
内出血	0		0		1	1.9	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		2	3.0	1	1.9	0	
咳嗽	0		0		1	1.9	0	
呼吸不全	0		1	1.5	0		0	
乳び胸	0		1	1.5	0		0	
胃腸障害	5	7.6	3	4.5	5	9.4	5	9.4
腹部膨満	0		0		0		1	1.9
下痢	0		0		0		2	3.8
悪心	0		0		1	1.9	0	
口内炎	4	6.1	1	1.5	5	9.4	2	3.8
臍ヘルニア	0		1	1.5	0		0	
嘔吐	1	1.5	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	1	1.5	0		4	7.5	3	5.7
ざ瘡様皮膚炎	1	1.5	0		4	7.5	3	5.7
蕁麻疹	0		0		1	1.9	0	
手皮膚炎	0		0		1	1.9	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	1.9
脊椎炎	0		0		0		1	1.9
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	1.5	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	1.5	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜30 kg				≧30 kg			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	1.5	1	1.9	0	
末梢性浮腫	0		1	1.5	0		0	
発熱	0		0		1	1.9	0	
臨床検査	0		2	3.0	0		0	
好中球数減少	0		2	3.0	0		0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L3_1_1）

2.7.4.5.1.4 体表面積別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における体表面積別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-69 及び表 2.7.4-70 に示した。

体表面積区分は、[0.6 m^2未満]、[0.6～1 m^2未満]、[1～1.5 m^2未満]及び[1.5 m^2以上]とした。

NPC-12T-CVA 試験では、[1～1.5 m^2未満]の対象症例が 2 例と少なかった。NPC-12T-CVA 試験における体表面積別の有害事象発現率は、体表面積区分間で同じ（いずれも 100.0%）であった。体表面積区分間（対象症例が 2 例の[1～1.5 m^2未満]を除く）で発現率に 40%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、感染症および寄生虫症（[0.6 m^2未満]及び[0.6～1 m^2未満]で 100.0%に対し、[1.5 m^2以上]で 33.3%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（[0.6 m^2未満]で 80.0%に対し、[0.6～1 m^2未満]で 33.3%、[1.5 m^2以上]で 0.0%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（[0.6 m^2未満]で 100.0%に対し、[0.6～1 m^2未満]で 33.3%；[1.5 m^2以上]では 66.7%）であったが、症例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

SRL-CVA-01 試験における体表面積別の有害事象発現率は、[1～1.5 m^2未満]（47.2%）でその他の体表面積区分（22.2～25.0%）よりも高かった。10%以上に発現した有害事象は、[0.6 m^2未満]では蜂巣炎、[0.6～1 m^2未満]では口内炎、[1～1.5 m^2未満]では口内炎及びざ瘡様皮膚炎であり、[1.5 m^2以上]ではみられなかった。これらの事象の発現率に、体表面積に伴い上昇又は低下する一定の傾向は認められなかった。体表面積区分間で発現率に 10%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、胃腸障害（[1～1.5 m^2未満]で 25.0%に対し、その他の体表面積区分で 8.1～14.3%）及び皮膚および皮下組織障害（[1～1.5 m^2未満]で 19.4%に対し、その他の体表面積区分で 0.0～5.6%）であった。

以上より体表面積別の有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-69 体表面積別の有害事象発現例数（発現率）(NPC-12T-CVA)

有害事象名(SOC、PT)	＜0.6 m^2		0.6 m^2～＜1 m^2		1 m^2～＜1.5 m^2		≧1.5 m^2	
	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	5		3		2		3	
すべての有害事象	5	100.0	3	100.0	2	100.0	3	100.0
感染症および寄生虫症	5	100.0	3	100.0	2	100.0	1	33.3
気管支炎	1	20.0	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜0.6 ㎡		0.6 ㎡～＜1 ㎡		1 ㎡～＜1.5 ㎡		≧1.5 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
蜂巣炎	0		0		1	50.0	0	
結膜炎	0		1	33.3	0		0	
膀胱炎	0		0		1	50.0	0	
胃腸炎	0		1	33.3	0		0	
下気道感染	0		0		1	50.0	0	
上咽頭炎	1	20.0	1	33.3	0		1	33.3
中耳炎	2	40.0	0		0		0	
咽頭炎	1	20.0	0		1	50.0	0	
上気道感染	0		1	33.3	1	50.0	0	
細菌感染	1	20.0	0		0		0	
ＲＳウイルス感染	3	60.0	0		0		0	
気道感染	1	20.0	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	1	20.0	0		0		1	33.3
リンパ球減少症	0		0		0		1	33.3
好中球減少症	1	20.0	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		1	33.3	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	33.3	0		0	
精神障害	0		0		0		1	33.3
不眠症	0		0		0		1	33.3
神経系障害	1	20.0	0		1	50.0	1	33.3
頭部不快感	0		0		1	50.0	0	
頭痛	0		0		1	50.0	1	33.3
意識消失	1	20.0	0		0		0	
眼障害	0		1	33.3	0		0	
アレルギー性結膜炎	0		1	33.3	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	80.0	1	33.3	1	50.0	0	
咳嗽	1	20.0	0		0		0	
鼻出血	0		0		1	50.0	0	
アレルギー性鼻炎	1	20.0	0		0		0	
鼻漏	1	20.0	1	33.3	0		0	
上気道の炎症	3	60.0	0		0		0	
口腔咽頭痛	0		1	33.3	0		0	
胃腸障害	4	80.0	3	100.0	2	100.0	3	100.0
腹痛	0		1	33.3	1	50.0	0	
上腹部痛	0		0		0		1	33.3
便秘	1	20.0	0		0		0	
下痢	2	40.0	1	33.3	0		1	33.3
悪心	0		1	33.3	0		1	33.3
口内炎	2	40.0	3	100.0	2	100.0	3	100.0
下部消化管出血	0		0		1	50.0	0	
皮膚および皮下組織障害	3	60.0	1	33.3	1	50.0	2	66.7
ざ瘡	0		1	33.3	0		2	66.7
皮膚炎	0		0		1	50.0	0	
おむつ皮膚炎	1	20.0	0		0		0	
皮膚乾燥	2	40.0	0		0		0	
腎および尿路障害	1	20.0	0		0		0	
蛋白尿	1	20.0	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	5	100.0	1	33.3	1	50.0	2	66.7

有害事象名(SOC、PT)	＜0.6 ㎡		0.6 ㎡～＜1 ㎡		1 ㎡～＜1.5 ㎡		≧1.5 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
倦怠感	0		0		1	50.0	1	33.3
疼痛	1	20.0	0		0		0	
発熱	5	100.0	1	33.3	1	50.0	2	66.7
臨床検査	0		1	33.3	2	100.0	1	33.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	33.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	33.3
好中球数減少	0		1	33.3	2	100.0	0	

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-70 体表面積別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	＜0.6 ㎡		0.6 ㎡～＜1 ㎡		1 ㎡～＜1.5 ㎡		≧1.5 ㎡	
	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	37		28		36		18	
すべての有害事象	9	24.3	7	25.0	17	47.2	4	22.2
感染症および寄生虫症	6	16.2	4	14.3	5	13.9	2	11.1
蜂巣炎	5	13.5	0		1	2.8	1	5.6
胃腸炎	1	2.7	0		0		0	
リンパ管炎	0		0		1	2.8	0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		1	2.8	0	
腹膜炎	0		0		1	2.8	0	
肺炎	1	2.7	0		1	2.8	0	
ヘモフィルス性肺炎	0		0		0		1	5.6
敗血症	0		1	3.6	0		0	
皮膚感染	0		1	3.6	0		0	
上気道感染	1	2.7	0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	2.8	0	
軟部組織感染	1	2.7	2	7.1	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	2.8	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	2.8	0	
貧血	0		0		1	2.8	0	
代謝および栄養障害	1	2.7	0		1	2.8	0	
高トリグリセリド血症	1	2.7	0		1	2.8	0	
肥満	0		0		1	2.8	0	
神経系障害	0		0		2	5.6	1	5.6
頭痛	0		0		0		1	5.6
筋痙直	0		0		1	2.8	0	
神経痛	0		0		1	2.8	0	
心臓障害	0		1	3.6	0		0	
心不全	0		1	3.6	0		0	
血管障害	0		0		1	2.8	0	
内出血	0		0		1	2.8	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.7	1	3.6	1	2.8	0	
咳嗽	0		0		1	2.8	0	
呼吸不全	1	2.7	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜0.6 ㎡		0.6 ㎡～＜1 ㎡		1 ㎡～＜1.5 ㎡		≧1.5 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
乳び胸	0		1	3.6	0		0	
胃腸障害	3	8.1	4	14.3	9	25.0	2	11.1
腹部膨満	0		0		1	2.8	0	
下痢	0		0		2	5.6	0	
悪心	0		0		0		1	5.6
口内炎	1	2.7	3	10.7	7	19.4	1	5.6
臍ヘルニア	1	2.7	0		0		0	
嘔吐	1	2.7	0		0		0	
腹腔内出血	0		1	3.6	0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		7	19.4	1	5.6
ざ瘡様皮膚炎	0		0		7	19.4	1	5.6
蕁麻疹	0		0		1	2.8	0	
手皮膚炎	0		0		1	2.8	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	5.6
脊椎炎	0		0		0		1	5.6
先天性、家族性および遺伝性障害	1	2.7	0		0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	1	2.7	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	3.6	1	2.8	0	
末梢性浮腫	0		1	3.6	0		0	
発熱	0		0		1	2.8	0	
臨床検査	2	5.4	0		0		0	
好中球数減少	2	5.4	0		0		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 試験における体表面積（2 カテゴリ：1 ㎡未満、1 ㎡以上）及び疾患群（2 カテゴリ）別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-71 及び表 2.7.4-72 に示した。

体表面積別の有害事象を疾患群別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-71 体表面積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			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	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	3		1		5		4	
すべての有害事象	3	100.0	1	100.0	5	100.0	4	100.0
感染症および寄生虫症	3	100.0	0		5	100.0	3	75.0
気管支炎	1	33.3	0		0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	25.0
結膜炎	1	33.3	0		0		0	
膀胱炎	0		0		0		1	25.0
胃腸炎	0		0		1	20.0	0	
下気道感染	0		0		0		1	25.0
上咽頭炎	1	33.3	0		1	20.0	1	25.0

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
中耳炎	0		0		2	40.0	0	
咽頭炎	0		0		1	20.0	1	25.0
上気道感染	1	33.3	0		0		1	25.0
細菌感染	0		0		1	20.0	0	
ＲＳウイルス感染	1	33.3	0		2	40.0	0	
気道感染	1	33.3	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	100.0	1	20.0	0	
リンパ球減少症	0		1	100.0	0		0	
好中球減少症	0		0		1	20.0	0	
代謝および栄養障害	1	33.3	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	33.3	0		0		0	
精神障害	0		0		0		1	25.0
不眠症	0		0		0		1	25.0
神経系障害	0		0		1	20.0	2	50.0
頭部不快感	0		0		0		1	25.0
頭痛	0		0		0		2	50.0
意識消失	0		0		1	20.0	0	
眼障害	0		0		1	20.0	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	20.0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	33.3	0		4	80.0	1	25.0
咳嗽	0		0		1	20.0	0	
鼻出血	0		0		0		1	25.0
アレルギー性鼻炎	0		0		1	20.0	0	
鼻漏	0		0		2	40.0	0	
上気道の炎症	1	33.3	0		2	40.0	0	
口腔咽頭痛	0		0		1	20.0	0	
胃腸障害	3	100.0	1	100.0	4	80.0	4	100.0
腹痛	1	33.3	0		0		1	25.0
上腹部痛	0		1	100.0	0		0	
便秘	0		0		1	20.0	0	
下痢	1	33.3	0		2	40.0	1	25.0
悪心	0		0		1	20.0	1	25.0
口内炎	2	66.7	1	100.0	3	60.0	4	100.0
下部消化管出血	0		0		0		1	25.0
皮膚および皮下組織障害	2	66.7	1	100.0	2	40.0	2	50.0
ざ瘡	1	33.3	1	100.0	0		1	25.0
皮膚炎	0		0		0		1	25.0
おむつ皮膚炎	0		0		1	20.0	0	
皮膚乾燥	1	33.3	0		1	20.0	0	
腎および尿路障害	0		0		1	20.0	0	
蛋白尿	0		0		1	20.0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	66.7	1	100.0	4	80.0	2	50.0
倦怠感	0		0		0		2	50.0
疼痛	0		0		1	20.0	0	
発熱	2	66.7	1	100.0	4	80.0	2	50.0
臨床検査	1	33.3	1	100.0	0		2	50.0

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	100.0	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	100.0	0		0	
好中球数減少	1	33.3	0		0		2	50.0

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-72 体表面積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			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	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	30		36		31		14	
すべての有害事象	8	26.7	15	41.7	6	19.4	4	28.6
感染症および寄生虫症	5	16.7	5	13.9	4	12.9	2	14.3
蜂巣炎	2	6.7	1	2.8	3	9.7	1	7.1
胃腸炎	1	3.3	0		0		0	
リンパ管炎	0		1	2.8	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	2.8	0		0	
腹膜炎	0		1	2.8	0		0	
肺炎	1	3.3	1	2.8	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	2.8	0		0	
敗血症	1	3.3	0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	1	3.3	0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		0		1	7.1
軟部組織感染	2	6.7	0		1	3.2	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		0		1	7.1
血液およびリンパ系障害	0		0		0		1	7.1
貧血	0		0		0		1	7.1
代謝および栄養障害	0		1	2.8	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	2.8	0		0	
肥満	0		1	2.8	0		0	
神経系障害	0		2	5.6	0		0	
頭痛	0		1	2.8	0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	0		1	2.8	0		0	
心臓障害	1	3.3	0		0		0	
心不全	1	3.3	0		0		0	
血管障害	0		1	2.8	0		0	
内出血	0		1	2.8	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	6.7	1	2.8	0		0	
咳嗽	0		1	2.8	0		0	
呼吸不全	1	3.3	0		0		0	
乳び胸	1	3.3	0		0		0	
胃腸障害	2	6.7	8	22.2	4	12.9	1	7.1

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
腹部膨満	0		1	2.8	0		0	
下痢	0		1	2.8	0		0	
悪心	0		1	2.8	0		0	
口内炎	1	3.3	6	16.7	3	9.7	1	7.1
臍ヘルニア	0		0		1	3.2	0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	1	3.3	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		6	16.7	0		1	7.1
ざ瘡様皮膚炎	0		6	16.7	0		1	7.1
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	0		1	2.8	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	2.8	0		0	
脊椎炎	0		1	2.8	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	3.2	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	3.2	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3.3	1	2.8	0		0	
末梢性浮腫	1	3.3	0		0		0	
発熱	0		1	2.8	0		0	
臨床検査	1	3.3	0		1	3.2	0	
好中球数減少	1	3.3	0		1	3.2	0	

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。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における体表面積（2 カテゴリ：1 ㎡未満、1 ㎡以上）及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-73 及び表 2.7.4-74 に示した。

体表面積別の有害事象を剤形別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-73 体表面積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			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	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		8		1	
すべての有害事象	0		4	100.0	8	100.0	1	100.0
感染症および寄生虫症	0		3	75.0	8	100.0	0	
気管支炎	0		0		1	12.5	0	
蜂巣炎	0		1	25.0	0		0	
結膜炎	0		0		1	12.5	0	
膀胱炎	0		1	25.0	0		0	
胃腸炎	0		0		1	12.5	0	
下気道感染	0		1	25.0	0		0	
上咽頭炎	0		1	25.0	2	25.0	0	
中耳炎	0		0		2	25.0	0	
咽頭炎	0		1	25.0	1	12.5	0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	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	0		1	25.0	1	12.5	0	
細菌感染	0		0		1	12.5	0	
ＲＳウイルス感染	0		0		3	37.5	0	
気道感染	0		0		1	12.5	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	12.5	1	100.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	100.0
好中球減少症	0		0		1	12.5	0	
代謝および栄養障害	0		0		1	12.5	0	
高トリグリセリド血症	0		0		1	12.5	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	0		2	50.0	1	12.5	0	
頭部不快感	0		1	25.0	0		0	
頭痛	0		2	50.0	0		0	
意識消失	0		0		1	12.5	0	
眼障害	0		0		1	12.5	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	12.5	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	25.0	5	62.5	0	
咳嗽	0		0		1	12.5	0	
鼻出血	0		1	25.0	0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	12.5	0	
鼻漏	0		0		2	25.0	0	
上気道の炎症	0		0		3	37.5	0	
口腔咽頭痛	0		0		1	12.5	0	
胃腸障害	0		4	100.0	7	87.5	1	100.0
腹痛	0		1	25.0	1	12.5	0	
上腹部痛	0		0		0		1	100.0
便秘	0		0		1	12.5	0	
下痢	0		1	25.0	3	37.5	0	
悪心	0		1	25.0	1	12.5	0	
口内炎	0		4	100.0	5	62.5	1	100.0
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	4	50.0	1	100.0
ざ瘡	0		1	25.0	1	12.5	1	100.0
皮膚炎	0		1	25.0	0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		1	12.5	0	
皮膚乾燥	0		0		2	25.0	0	
腎および尿路障害	0		0		1	12.5	0	
蛋白尿	0		0		1	12.5	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		2	50.0	6	75.0	1	100.0
倦怠感	0		2	50.0	0		0	
疼痛	0		0		1	12.5	0	
発熱	0		2	50.0	6	75.0	1	100.0
臨床検査	0		2	50.0	1	12.5	1	100.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	100.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ	0		0		0		1	100.0

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
増加								
好中球数減少	0		2	50.0	1	12.5	0	

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-74 体表面積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			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	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	36		51		29		3	
すべての有害事象	4	11.1	19	37.3	12	41.4	2	66.7
感染症および寄生虫症	1	2.8	7	13.7	9	31.0	0	
蜂巣炎	1	2.8	2	3.9	4	13.8	0	
胃腸炎	0		0		1	3.4	0	
リンパ管炎	0		1	2.0	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	2.0	0		0	
腹膜炎	0		1	2.0	0		0	
肺炎	0		1	2.0	1	3.4	0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	2.0	0		0	
敗血症	0		0		1	3.4	0	
皮膚感染	0		0		1	3.4	0	
上気道感染	0		0		1	3.4	0	
細菌性胃腸炎	0		1	2.0	0		0	
軟部組織感染	0		0		3	10.3	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	2.0	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	2.0	0		0	
貧血	0		1	2.0	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	2.0	1	3.4	0	
高トリグリセリド血症	0		1	2.0	1	3.4	0	
肥満	0		1	2.0	0		0	
神経系障害	0		3	5.9	0		0	
頭痛	0		1	2.0	0		0	
筋痙直	0		1	2.0	0		0	
神経痛	0		1	2.0	0		0	
心臓障害	1	2.8	0		0		0	
心不全	1	2.8	0		0		0	
血管障害	0		0		0		1	33.3
内出血	0		0		0		1	33.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	5.6	1	2.0	0		0	
咳嗽	0		1	2.0	0		0	
呼吸不全	1	2.8	0		0		0	
乳び胸	1	2.8	0		0		0	
胃腸障害	1	2.8	10	19.6	6	20.7	1	33.3
腹部膨満	0		1	2.0	0		0	
下痢	0		2	3.9	0		0	
悪心	0		1	2.0	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	＜1 ㎡		≧1 ㎡		＜1 ㎡		≧1 ㎡	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
口内炎	1	2.8	7	13.7	3	10.3	1	33.3
臍ヘルニア	0		0		1	3.4	0	
嘔吐	0		0		1	3.4	0	
腹腔内出血	0		0		1	3.4	0	
皮膚および皮下組織障害	0		6	11.8	0		2	66.7
ざ瘡様皮膚炎	0		6	11.8	0		2	66.7
蕁麻疹	0		1	2.0	0		0	
手皮膚炎	0		0		0		1	33.3
筋骨格系および結合組織障害	0		1	2.0	0		0	
脊椎炎	0		1	2.0	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	3.4	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	3.4	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.8	1	2.0	0		0	
末梢性浮腫	1	2.8	0		0		0	
発熱	0		1	2.0	0		0	
臨床検査	0		0		2	6.9	0	
好中球数減少	0		0		2	6.9	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 試験における体表面積（2 カテゴリ：1 ㎡未満、1 ㎡以上）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 2.7.4-75 及び表 2.7.4-76 に示した。

体表面積別の有害事象を最高重症度別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-75 体表面積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)	＜1 ㎡				≧1 ㎡			
	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	8				5			
すべての有害事象	0		8	100.0	0		5	100.0
感染症および寄生虫症	0		8	100.0	0		3	60.0
気管支炎	0		1	12.5	0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	20.0
結膜炎	0		1	12.5	0		0	
膀胱炎	0		0		1	20.0	0	
胃腸炎	0		1	12.5	0		0	
下気道感染	0		0		0		1	20.0
上咽頭炎	0		2	25.0	0		1	20.0
中耳炎	0		2	25.0	0		0	
咽頭炎	0		1	12.5	0		1	20.0
上気道感染	0		1	12.5	1	20.0	0	
細菌感染	0		1	12.5	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜1 ㎡				≧1 ㎡			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
ＲＳウイルス感染	0		3	37.5	0		0	
気道感染	1	12.5	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	12.5	0		1	20.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	20.0
好中球減少症	0		1	12.5	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	12.5	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	12.5	0		0	
精神障害	0		0		0		1	20.0
不眠症	0		0		0		1	20.0
神経系障害	0		1	12.5	2	40.0	0	
頭部不快感	0		0		1	20.0	0	
頭痛	0		0		2	40.0	0	
意識消失	0		1	12.5	0		0	
眼障害	0		1	12.5	0		0	
アレルギー性結膜炎	0		1	12.5	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	12.5	4	50.0	1	20.0	0	
咳嗽	1	12.5	0		0		0	
鼻出血	0		0		1	20.0	0	
アレルギー性鼻炎	0		1	12.5	0		0	
鼻漏	1	12.5	1	12.5	0		0	
上気道の炎症	0		3	37.5	0		0	
口腔咽頭痛	1	12.5	0		0		0	
胃腸障害	1	12.5	6	75.0	2	40.0	3	60.0
腹痛	0		1	12.5	1	20.0	0	
上腹部痛	0		0		1	20.0	0	
便秘	0		1	12.5	0		0	
下痢	0		3	37.5	0		1	20.0
悪心	0		1	12.5	0		1	20.0
口内炎	2	25.0	3	37.5	3	60.0	2	40.0
下部消化管出血	0		0		0		1	20.0
皮膚および皮下組織障害	0		4	50.0	1	20.0	2	40.0
ざ瘡	0		1	12.5	1	20.0	1	20.0
皮膚炎	0		0		0		1	20.0
おむつ皮膚炎	0		1	12.5	0		0	
皮膚乾燥	0		2	25.0	0		0	
腎および尿路障害	0		1	12.5	0		0	
蛋白尿	0		1	12.5	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	25.0	4	50.0	2	40.0	1	20.0
倦怠感	0		0		2	40.0	0	
疼痛	1	12.5	0		0		0	
発熱	2	25.0	4	50.0	2	40.0	1	20.0
臨床検査	0		1	12.5	0		3	60.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	20.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	20.0

有害事象名(SOC、PT)	＜1 ㎡				≧1 ㎡			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
好中球数減少	0		1	12.5	0		2	40.0

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-76 体表面積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)	＜1 ㎡				≧1 ㎡			
	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	65				54			
すべての有害事象	1	1.5	15	23.1	5	9.3	16	29.6
感染症および寄生虫症	0		10	15.4	0		7	13.0
蜂巣炎	0		5	7.7	0		2	3.7
胃腸炎	0		1	1.5	0		0	
リンパ管炎	0		0		0		1	1.9
レンサ球菌性髄膜炎	0		0		0		1	1.9
腹膜炎	0		0		0		1	1.9
肺炎	0		1	1.5	0		1	1.9
ヘモフィルス性肺炎	0		0		0		1	1.9
敗血症	0		1	1.5	0		0	
皮膚感染	0		1	1.5	0		0	
上気道感染	0		1	1.5	0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		0		1	1.9
軟部組織感染	0		3	4.6	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		0		1	1.9
血液およびリンパ系障害	0		0		0		1	1.9
貧血	0		0		0		1	1.9
代謝および栄養障害	1	1.5	0		0		1	1.9
高トリグリセリド血症	1	1.5	0		0		1	1.9
肥満	0		0		1	1.9	0	
神経系障害	0		0		1	1.9	2	3.7
頭痛	0		0		1	1.9	0	
筋痙直	0		0		0		1	1.9
神経痛	0		0		0		1	1.9
心臓障害	0		1	1.5	0		0	
心不全	0		1	1.5	0		0	
血管障害	0		0		1	1.9	0	
内出血	0		0		1	1.9	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		2	3.1	1	1.9	0	
咳嗽	0		0		1	1.9	0	
呼吸不全	0		1	1.5	0		0	
乳び胸	0		1	1.5	0		0	
胃腸障害	4	6.2	3	4.6	6	11.1	5	9.3
腹部膨満	0		0		0		1	1.9
下痢	0		0		0		2	3.7
悪心	0		0		1	1.9	0	
口内炎	3	4.6	1	1.5	6	11.1	2	3.7

有害事象名(SOC、PT)	＜1 ㎡				≧1 ㎡			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
臍ヘルニア	0		1	1.5	0		0	
嘔吐	1	1.5	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	0		0		5	9.3	3	5.6
ざ瘡様皮膚炎	0		0		5	9.3	3	5.6
蕁麻疹	0		0		1	1.9	0	
手皮膚炎	0		0		1	1.9	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		1	1.9
脊椎炎	0		0		0		1	1.9
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	1.5	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	1.5	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	1.5	1	1.9	0	
末梢性浮腫	0		1	1.5	0		0	
発熱	0		0		1	1.9	0	
臨床検査	0		2	3.1	0		0	
好中球数減少	0		2	3.1	0		0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、L3_1_1）

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 平均トラフ濃度別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における平均トラフ濃度別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-77 及び表 2.7.4-78 に示した。

平均トラフ濃度区分は、[5 ng/mL 未満]、[5～7 ng/mL 未満]及び[7 ng/mL 以上]とした。

NPC-12T-CVA 試験では、[5 ng/mL 未満]の対象症例が 1 例と少なかった。NPC-12T-CVA 試験における平均トラフ濃度別の有害事象発現率は、平均トラフ濃度区分間で同じ（いずれも 100.0%）であった。平均トラフ濃度区分間（対象症例が 1 例の 5 ng/mL 未満を除く）で発現率に 40%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態（[5～7 ng/mL 未満]で 40.0%、[7 ng/mL 以上]で 85.7%）であったが、症例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

SRL-CVA-01 試験における平均トラフ濃度別の有害事象発現率は、[7 ng/mL 以上]（54.2%）で[5 ng/mL 未満]（29.5%）及び[5～7 ng/mL 未満]（33.3%）よりも高かった。10%以上に発現した有害事象は、[5 ng/mL 未満]では口内炎、[5～7 ng/mL 未満]では蜂巣炎、[7 ng/mL 以上]では口内炎及びざ瘡様皮膚炎であった。これらの事象の発現率に、平均トラフ濃度に伴い上昇又は低下する一定の傾向は認められなかった。平均トラフ濃度区分間で発現率に 10%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、神経系障害（[5～7 ng/mL 未満]で 11.1%に対し、[7 ng/mL 以上]で 0.0%；[5 ng/mL 未満]では 2.3%）、胃腸障害（[5 ng/mL 未満]で 15.9%、[5～7 ng/mL 未満]で 16.7%に対し、[7 ng/mL 以上]で 29.2%）及び皮膚および皮下組織障害

（[5～7 ng/mL 未満]で 0.0%に対し、[7 ng/mL 以上]で 16.7%；[5 ng/mL 未満]では 6.8%）であった。

以上より平均トラフ濃度別の有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-77 平均トラフ濃度別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	＜5 ng/mL		5～＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	1		5		7	
すべての有害事象	1	100.0	5	100.0	7	100.0
感染症および寄生虫症	1	100.0	5	100.0	5	71.4
気管支炎	0		0		1	14.3
蜂巣炎	0		1	20.0	0	
結膜炎	0		1	20.0	0	
膀胱炎	0		1	20.0	0	
胃腸炎	0		1	20.0	0	
下気道感染	0		1	20.0	0	
上咽頭炎	0		2	40.0	1	14.3
中耳炎	0		0		2	28.6
咽頭炎	0		1	20.0	1	14.3
上気道感染	0		1	20.0	1	14.3
細菌感染	1	100.0	0		0	
ＲＳウイルス感染	0		0		3	42.9
気道感染	0		0		1	14.3
血液およびリンパ系障害	0		0		2	28.6
リンパ球減少症	0		0		1	14.3
好中球減少症	0		0		1	14.3
代謝および栄養障害	0		0		1	14.3
高トリグリセリド血症	0		0		1	14.3
精神障害	0		1	20.0	0	
不眠症	0		1	20.0	0	
神経系障害	0		2	40.0	1	14.3
頭部不快感	0		1	20.0	0	
頭痛	0		2	40.0	0	
意識消失	0		0		1	14.3
眼障害	0		1	20.0	0	
アレルギー性結膜炎	0		1	20.0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	100.0	2	40.0	3	42.9
咳嗽	0		0		1	14.3
鼻出血	0		1	20.0	0	
アレルギー性鼻炎	1	100.0	0		0	
鼻漏	0		1	20.0	1	14.3
上気道の炎症	0		0		3	42.9
口腔咽頭痛	0		1	20.0	0	
胃腸障害	0		5	100.0	7	100.0
腹痛	0		1	20.0	1	14.3
上腹部痛	0		0		1	14.3
便秘	0		0		1	14.3
下痢	0		2	40.0	2	28.6
悪心	0		2	40.0	0	

有害事象名(SOC、PT)	＜5 ng/mL		5～＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
口内炎	0		5	100.0	5	71.4
下部消化管出血	0		1	20.0	0	
皮膚および皮下組織障害	1	100.0	2	40.0	4	57.1
ざ瘡	0		1	20.0	2	28.6
皮膚炎	0		1	20.0	0	
おむつ皮膚炎	0		0		1	14.3
皮膚乾燥	1	100.0	0		1	14.3
腎および尿路障害	0		0		1	14.3
蛋白尿	0		0		1	14.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	100.0	2	40.0	6	85.7
倦怠感	0		2	40.0	0	
疼痛	0		0		1	14.3
発熱	1	100.0	2	40.0	6	85.7
臨床検査	0		2	40.0	2	28.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	14.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	14.3
好中球数減少	0		2	40.0	1	14.3

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1、図 4.6_1）

表 2.7.4-78 平均トラフ濃度別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	＜5 ng/mL		5～＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
安全性解析対象集団	44		18		24	
すべての有害事象	13	29.5	6	33.3	13	54.2
感染症および寄生虫症	6	13.6	4	22.2	4	16.7
蜂巣炎	2	4.5	2	11.1	2	8.3
胃腸炎	1	2.3	0		0	
リンパ管炎	0		1	5.6	0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	5.6	0	
腹膜炎	0		0		1	4.2
肺炎	1	2.3	0		1	4.2
ヘモフィルス性肺炎	0		1	5.6	0	
敗血症	0		0		0	
皮膚感染	0		0		0	
上気道感染	1	2.3	0		0	
細菌性胃腸炎	1	2.3	0		0	
軟部組織感染	3	6.8	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	2.3	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		0		0	
貧血	0		0		0	
代謝および栄養障害	2	4.5	0		0	
高トリグリセリド血症	2	4.5	0		0	
肥満	1	2.3	0		0	
神経系障害	1	2.3	2	11.1	0	
頭痛	0		1	5.6	0	
筋痙直	0		1	5.6	0	
神経痛	1	2.3	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜5 ng/mL		5～＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
心臓障害	1	2.3	0		0	
心不全	1	2.3	0		0	
血管障害	1	2.3	0		0	
内出血	1	2.3	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.3	0		2	8.3
咳嗽	0		0		1	4.2
呼吸不全	0		0		1	4.2
乳び胸	1	2.3	0		0	
胃腸障害	7	15.9	3	16.7	7	29.2
腹部膨満	0		0		1	4.2
下痢	0		1	5.6	1	4.2
悪心	0		1	5.6	0	
口内炎	6	13.6	0		6	25.0
臍ヘルニア	0		1	5.6	0	
嘔吐	1	2.3	0		0	
腹腔内出血	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	3	6.8	0		4	16.7
ざ瘡様皮膚炎	3	6.8	0		4	16.7
蕁麻疹	0		0		1	4.2
手皮膚炎	1	2.3	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	5.6	0	
脊椎炎	0		1	5.6	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	4.2
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	4.2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.3	0		1	4.2
末梢性浮腫	1	2.3	0		0	
発熱	0		0		1	4.2
臨床検査	1	2.3	0		1	4.2
好中球数減少	1	2.3	0		1	4.2

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（F1_2_1、L3_1_1）

血中トラフ濃度未測定例は除いた。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における平均トラフ濃度（2 カテゴリ：7 ng/mL 未満、7 ng/mL 以上）及び疾患群（2 カテゴリ）別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-79 及び表 2.7.4-80 に示した。

平均トラフ濃度別の有害事象を疾患群別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-79 平均トラフ濃度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			
	＜7 ng/mL		≧7 ng/mL		＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	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	1		3		5		4	
すべての有害事象	1	100.0	3	100.0	5	100.0	4	100.0
感染症および寄生虫症	1	100.0	2	66.7	5	100.0	3	75.0
気管支炎	0		1	33.3	0		0	
蜂巣炎	0		0		1	20.0	0	
結膜炎	1	100.0	0		0		0	
膀胱炎	0		0		1	20.0	0	
胃腸炎	0		0		1	20.0	0	
下気道感染	0		0		1	20.0	0	
上咽頭炎	1	100.0	0		1	20.0	1	25.0
中耳炎	0		0		0		2	50.0
咽頭炎	0		0		1	20.0	1	25.0
上気道感染	0		1	33.3	1	20.0	0	
細菌感染	0		0		1	20.0	0	
ＲＳウイルス感染	0		1	33.3	0		2	50.0
気道感染	0		1	33.3	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	33.3	0		1	25.0
リンパ球減少症	0		1	33.3	0		0	
好中球減少症	0		0		0		1	25.0
代謝および栄養障害	0		1	33.3	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	33.3	0		0	
精神障害	0		0		1	20.0	0	
不眠症	0		0		1	20.0	0	
神経系障害	0		0		2	40.0	1	25.0
頭部不快感	0		0		1	20.0	0	
頭痛	0		0		2	40.0	0	
意識消失	0		0		0		1	25.0
眼障害	0		0		1	20.0	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	20.0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	33.3	3	60.0	2	50.0
咳嗽	0		0		0		1	25.0
鼻出血	0		0		1	20.0	0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	20.0	0	
鼻漏	0		0		1	20.0	1	25.0
上気道の炎症	0		1	33.3	0		2	50.0
口腔咽頭痛	0		0		1	20.0	0	
胃腸障害	1	100.0	3	100.0	4	80.0	4	100.0
腹痛	0		1	33.3	1	20.0	0	
上腹部痛	0		1	33.3	0		0	
便秘	0		0		0		1	25.0
下痢	0		1	33.3	2	40.0	1	25.0
悪心	0		0		2	40.0	0	
口内炎	1	100.0	2	66.7	4	80.0	3	75.0
下部消化管出血	0		0		1	20.0	0	
皮膚および皮下組織障害	1	100.0	2	66.7	2	40.0	2	50.0
ざ瘡	1	100.0	1	33.3	0		1	25.0

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	＜7 ng/mL		≧7 ng/mL		＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	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		1	20.0	0	
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	25.0
皮膚乾燥	0		1	33.3	1	20.0	0	
腎および尿路障害	0		0		0		1	25.0
蛋白尿	0		0		0		1	25.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0		3	100.0	3	60.0	3	75.0
倦怠感	0		0		2	40.0	0	
疼痛	0		0		0		1	25.0
発熱	0		3	100.0	3	60.0	3	75.0
臨床検査	0		2	66.7	2	40.0	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	33.3	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	33.3	0		0	
好中球数減少	0		1	33.3	2	40.0	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.2_2_1、表 4.5.1.2_1、図 4.6_1）

表 2.7.4-80 平均トラフ濃度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			
	＜7 ng/mL		≧7 ng/mL		＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	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	34		14		24		9	
すべての有害事象	12	35.3	9	64.3	5	20.8	3	33.3
感染症および寄生虫症	6	17.6	2	14.3	4	16.7	2	22.2
蜂巣炎	2	5.9	0		2	8.3	2	22.2
胃腸炎	1	2.9	0		0		0	
リンパ管炎	1	2.9	0		0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	2.9	0		0		0	
腹膜炎	0		1	7.1	0		0	
肺炎	1	2.9	1	7.1	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	1	2.9	0		0		0	
敗血症	0		0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	1	2.9	0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	4.2	0	
軟部組織感染	2	5.9	0		1	4.2	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	4.2	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		0		0	
貧血	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	1	2.9	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	2.9	0		0		0	
肥満	1	2.9	0		0		0	
神経系障害	2	5.9	0		0		0	
頭痛	1	2.9	0		0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	1	2.9	0		0		0	
心臓障害	1	2.9	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	＜7 ng/mL		≧7 ng/mL		＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
心不全	1	2.9	0		0		0	
血管障害	1	2.9	0		0		0	
内出血	1	2.9	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.9	2	14.3	0		0	
咳嗽	0		1	7.1	0		0	
呼吸不全	0		1	7.1	0		0	
乳び胸	1	2.9	0		0		0	
胃腸障害	4	11.8	5	35.7	4	16.7	1	11.1
腹部膨満	0		1	7.1	0		0	
下痢	0		1	7.1	0		0	
悪心	1	2.9	0		0		0	
口内炎	3	8.8	4	28.6	3	12.5	1	11.1
臍ヘルニア	0		0		1	4.2	0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	3	8.8	3	21.4	0		0	
ざ瘡様皮膚炎	3	8.8	3	21.4	0		0	
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	1	2.9	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	2.9	0		0		0	
脊椎炎	1	2.9	0		0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	11.1
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.9	1	7.1	0		0	
末梢性浮腫	1	2.9	0		0		0	
発熱	0		1	7.1	0		0	
臨床検査	1	2.9	0		0		1	11.1
好中球数減少	1	2.9	0		0		1	11.1

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（F1_2_1、L1_2_1、L3_1_1）

血中トラフ濃度未測定例及び「その他」の疾患群は除いた。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における平均トラフ濃度（2 カテゴリ：7 ng/mL 未満、7 ng/mL 以上）及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-81 及び表 2.7.4-82 に示した。

平均トラフ濃度別の有害事象を剤形別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-81 平均トラフ濃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			
	＜7 ng/mL		≧7 ng/mL		＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	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	3		1		3		6	
すべての有害事象	3	100.0	1	100.0	3	100.0	6	100.0
感染症および寄生虫症	3	100.0	0		3	100.0	5	83.3
気管支炎	0		0		0		1	16.7
蜂巣炎	1	33.3	0		0		0	
結膜炎	0		0		1	33.3	0	
膀胱炎	1	33.3	0		0		0	
胃腸炎	0		0		1	33.3	0	
下気道感染	1	33.3	0		0		0	
上咽頭炎	1	33.3	0		1	33.3	1	16.7
中耳炎	0		0		0		2	33.3
咽頭炎	1	33.3	0		0		1	16.7
上気道感染	1	33.3	0		0		1	16.7
細菌感染	0		0		1	33.3	0	
ＲＳウイルス感染	0		0		0		3	50.0
気道感染	0		0		0		1	16.7
血液およびリンパ系障害	0		0		0		2	33.3
リンパ球減少症	0		0		0		1	16.7
好中球減少症	0		0		0		1	16.7
代謝および栄養障害	0		0		0		1	16.7
高トリグリセリド血症	0		0		0		1	16.7
精神障害	1	33.3	0		0		0	
不眠症	1	33.3	0		0		0	
神経系障害	2	66.7	0		0		1	16.7
頭部不快感	1	33.3	0		0		0	
頭痛	2	66.7	0		0		0	
意識消失	0		0		0		1	16.7
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	33.3	0		2	66.7	3	50.0
咳嗽	0		0		0		1	16.7
鼻出血	1	33.3	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	33.3	0	
鼻漏	0		0		1	33.3	1	16.7
上気道の炎症	0		0		0		3	50.0
口腔咽頭痛	0		0		1	33.3	0	
胃腸障害	3	100.0	1	100.0	2	66.7	6	100.0
腹痛	1	33.3	0		0		1	16.7
上腹部痛	0		0		0		1	16.7
便秘	0		0		0		1	16.7
下痢	1	33.3	0		1	33.3	2	33.3
悪心	1	33.3	0		1	33.3	0	
口内炎	3	100.0	1	100.0	2	66.7	4	66.7
下部消化管出血	1	33.3	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	33.3	1	100.0	2	66.7	3	50.0
ざ瘡	0		1	100.0	1	33.3	1	16.7

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	＜7 ng/mL		≧7 ng/mL		＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
皮膚炎	1	33.3	0		0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	16.7
皮膚乾燥	0		0		1	33.3	1	16.7
腎および尿路障害	0		0		0		1	16.7
蛋白尿	0		0		0		1	16.7
一般・全身障害および投与部位の状態	2	66.7	0		1	33.3	6	100.0
倦怠感	2	66.7	0		0		0	
疼痛	0		0		0		1	16.7
発熱	2	66.7	0		1	33.3	6	100.0
臨床検査	2	66.7	0		0		2	33.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	16.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	16.7
好中球数減少	2	66.7	0		0		1	16.7

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.3_2、表 4.5.1.2_1、図 4.6_1）

表 2.7.4-82 平均トラフ濃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			
	＜7 ng/mL		≧7 ng/mL		＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	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	42		17		20		7	
すべての有害事象	10	23.8	10	58.8	9	45.0	3	42.9
感染症および寄生虫症	4	9.5	3	17.6	6	30.0	1	14.3
蜂巣炎	1	2.4	1	5.9	3	15.0	1	14.3
胃腸炎	0		0		1	5.0	0	
リンパ管炎	1	2.4	0		0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	2.4	0		0		0	
腹膜炎	0		1	5.9	0		0	
肺炎	0		1	5.9	1	5.0	0	
ヘモフィルス性肺炎	1	2.4	0		0		0	
敗血症	0		0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	0		0		1	5.0	0	
細菌性胃腸炎	1	2.4	0		0		0	
軟部組織感染	0		0		3	15.0	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	2.4	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		0		0		0	
貧血	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	1	2.4	0		1	5.0	0	
高トリグリセリド血症	1	2.4	0		1	5.0	0	
肥満	1	2.4	0		0		0	
神経系障害	3	7.1	0		0		0	
頭痛	1	2.4	0		0		0	
筋痙直	1	2.4	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	＜7 ng/mL		≧7 ng/mL		＜7 ng/mL		≧7 ng/mL	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
神経痛	1	2.4	0		0		0	
心臓障害	1	2.4	0		0		0	
心不全	1	2.4	0		0		0	
血管障害	0		0		1	5.0	0	
内出血	0		0		1	5.0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.4	2	11.8	0		0	
咳嗽	0		1	5.9	0		0	
呼吸不全	0		1	5.9	0		0	
乳び胸	1	2.4	0		0		0	
胃腸障害	5	11.9	6	35.3	5	25.0	1	14.3
腹部膨満	0		1	5.9	0		0	
下痢	1	2.4	1	5.9	0		0	
悪心	1	2.4	0		0		0	
口内炎	3	7.1	5	29.4	3	15.0	1	14.3
臍ヘルニア	0		0		1	5.0	0	
嘔吐	0		0		1	5.0	0	
腹腔内出血	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	2	4.8	3	17.6	1	5.0	1	14.3
ざ瘡様皮膚炎	2	4.8	3	17.6	1	5.0	1	14.3
蕁麻疹	0		1	5.9	0		0	
手皮膚炎	0		0		1	5.0	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	2.4	0		0		0	
脊椎炎	1	2.4	0		0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		0		1	14.3
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	14.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.4	1	5.9	0		0	
末梢性浮腫	1	2.4	0		0		0	
発熱	0		1	5.9	0		0	
臨床検査	0		0		1	5.0	1	14.3
好中球数減少	0		0		1	5.0	1	14.3

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（F1_2_1、L3_1_1、L4_1_4）

血中トラフ濃度未測定例は除いた。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における平均トラフ濃度（2 カテゴリ：7 ng/mL 未満、7 ng/mL 以上）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 2.7.4-83 及び表 2.7.4-84 に示した。

平均トラフ濃度別の有害事象を最高重症度別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-83 平均トラフ濃度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)	＜7 ng/mL				≧7 ng/mL			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)

有害事象名(SOC、PT)	＜7 ng/mL				≧7 ng/mL			
	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	6				7			
すべての有害事象	0		6	100.0	0		7	100.0
感染症および寄生虫症	0		6	100.0	0		5	71.4
気管支炎	0		0		0		1	14.3
蜂巣炎	0		1	16.7	0		0	
結膜炎	0		1	16.7	0		0	
膀胱炎	1	16.7	0		0		0	
胃腸炎	0		1	16.7	0		0	
下気道感染	0		1	16.7	0		0	
上咽頭炎	0		2	33.3	0		1	14.3
中耳炎	0		0		0		2	28.6
咽頭炎	0		1	16.7	0		1	14.3
上気道感染	1	16.7	0		0		1	14.3
細菌感染	0		1	16.7	0		0	
ＲＳウイルス感染	0		0		0		3	42.9
気道感染	0		0		1	14.3	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		0		2	28.6
リンパ球減少症	0		0		0		1	14.3
好中球減少症	0		0		0		1	14.3
代謝および栄養障害	0		0		0		1	14.3
高トリグリセリド血症	0		0		0		1	14.3
精神障害	0		1	16.7	0		0	
不眠症	0		1	16.7	0		0	
神経系障害	2	33.3	0		0		1	14.3
頭部不快感	1	16.7	0		0		0	
頭痛	2	33.3	0		0		0	
意識消失	0		0		0		1	14.3
眼障害	0		1	16.7	0		0	
アレルギー性結膜炎	0		1	16.7	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	33.3	1	16.7	0		3	42.9
咳嗽	0		0		1	14.3	0	
鼻出血	1	16.7	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		1	16.7	0		0	
鼻漏	1	16.7	0		0		1	14.3
上気道の炎症	0		0		0		3	42.9
口腔咽頭痛	1	16.7	0		0		0	
胃腸障害	2	33.3	3	50.0	1	14.3	6	85.7
腹痛	1	16.7	0		0		1	14.3
上腹部痛	0		0		1	14.3	0	
便秘	0		0		0		1	14.3
下痢	0		2	33.3	0		2	28.6
悪心	0		2	33.3	0		0	
口内炎	3	50.0	2	33.3	2	28.6	3	42.9
下部消化管出血	0		1	16.7	0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		3	50.0	1	14.3	3	42.9
ざ瘡	0		1	16.7	1	14.3	1	14.3
皮膚炎	0		1	16.7	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜7 ng/mL				≧7 ng/mL			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
おむつ皮膚炎	0		0		0		1	14.3
皮膚乾燥	0		1	16.7	0		1	14.3
腎および尿路障害	0		0		0		1	14.3
蛋白尿	0		0		0		1	14.3
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	1	16.7	2	28.6	4	57.1
倦怠感	2	33.3	0		0		0	
疼痛	0		0		1	14.3	0	
発熱	2	33.3	1	16.7	2	28.6	4	57.1
臨床検査	0		2	33.3	0		2	28.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	14.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	14.3
好中球数減少	0		2	33.3	0		1	14.3

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.2_1、図 4.6_1）

表 2.7.4-84 平均トラフ濃度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)	＜7 ng/mL				≧7 ng/mL			
	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	62				24			
すべての有害事象	3	4.8	16	25.8	3	12.5	10	41.7
感染症および寄生虫症	0		10	16.1	0		4	16.7
蜂巣炎	0		4	6.5	0		2	8.3
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	0		0		0		1	4.2
肺炎	0		1	1.6	0		1	4.2
ヘモフィルス性肺炎	0		1	1.6	0		0	
敗血症	0		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		1	1.6	0		0	
軟部組織感染	0		3	4.8	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	1.6	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		0		0		0	
貧血	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	1	1.6	1	1.6	0		0	
高トリグリセリド血症	1	1.6	1	1.6	0		0	
肥満	1	1.6	0		0		0	
神経系障害	1	1.6	2	3.2	0		0	
頭痛	1	1.6	0		0		0	
筋痙直	0		1	1.6	0		0	
神経痛	0		1	1.6	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜7 ng/mL				≧7 ng/mL			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
心臓障害	0		1	1.6	0		0	
心不全	0		1	1.6	0		0	
血管障害	1	1.6	0		0		0	
内出血	1	1.6	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	1.6	1	4.2	1	4.2
咳嗽	0		0		1	4.2	0	
呼吸不全	0		0		0		1	4.2
乳び胸	0		1	1.6	0		0	
胃腸障害	6	9.7	4	6.5	4	16.7	3	12.5
腹部膨満	0		0		0		1	4.2
下痢	0		1	1.6	0		1	4.2
悪心	1	1.6	0		0		0	
口内炎	4	6.5	2	3.2	5	20.8	1	4.2
臍ヘルニア	0		1	1.6	0		0	
嘔吐	1	1.6	0		0		0	
腹腔内出血	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	3	4.8	0		2	8.3	2	8.3
ざ瘡様皮膚炎	3	4.8	0		2	8.3	2	8.3
蕁麻疹	0		0		1	4.2	0	
手皮膚炎	1	1.6	0		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	4.2
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		0		1	4.2
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	1.6	1	4.2	0	
末梢性浮腫	0		1	1.6	0		0	
発熱	0		0		1	4.2	0	
臨床検査	0		1	1.6	0		1	4.2
好中球数減少	0		1	1.6	0		1	4.2

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（F1_2_1、L3_1_1）

血中トラフ濃度未測定例は除いた。

2.7.4.5.2.2 平均投与量別の有害事象

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における平均投与量別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-85 及び表 2.7.4-86 に示した。

平均投与量区分は、[1 mg/日未満]、[1～2 mg/日]、[2 超～3 mg/日]及び[3 mg/日超]とした。

NPC-12T-CVA 試験では、[1 mg/日未満]及び[2 超～3 mg/日]の対象症例が各 2 例と少なかった。NPC-12T-CVA 試験における平均投与量別の有害事象発現率は、平均投与量区分間で同じ（いずれも 100.0%）であった。平均投与量区分間（対象症例が各 2 例の[1 mg/日未満]及び[2 超～3 mg/日]を除く）で発現率に 40%以上の違いがみられた SOC 別の有害事象は、感染症および寄生虫症（[1～2 mg/日]で 100.0%、[3 mg/日超]で 33.3%）及び一般・全身障害およ

び投与部位の状態（[1～2 mg/日]で83.3%、[3 mg/日超]で33.3%）であったが、症例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

SRL-CVA-01試験における平均投与量別の有害事象発現率は、[2超～3 mg/日]（41.2%）でその他の平均投与量区分（25.0%～30.4%）よりも高かった。10%以上に発現した有害事象は、[1 mg/日未満]ではみられず、[1～2 mg/日]では口内炎、[2超～3 mg/日]では口内炎及びざ瘡様皮膚炎、[3 mg/日超]では口内炎、ざ瘡様皮膚炎及び蕁麻疹であった。これらの事象の発現率に、平均投与量に伴い明らかに上昇又は低下する一定の傾向は認められなかった。平均投与量区分間で発現率に10%以上の違いがみられたSOC別の有害事象は、感染症および寄生虫症（[1 mg/日未満]で16.7%、[1～2 mg/日]で16.1%に対し、[2超～3 mg/日]で5.9%、[3 mg/日超]で0.0%）、神経系障害（[1～2 mg/日]及び[3 mg/日超]でいずれも0.0%に対し、[2超～3 mg/日]で11.8%；[1 mg/日未満]では2.4%）、胃腸障害（[1 mg/日未満]で11.9%、[1～2 mg/日]で12.5%に対し、[2超～3 mg/日]で29.4%、[3 mg/日超]で25.0%）及び皮膚および皮下組織障害（[1 mg/日未満]で0.0%、[1～2 mg/日]で7.1%に対し、[2超～3 mg/日]で17.6%、[3 mg/日超]で25.0%）であった。

以上より平均投与量別の有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-85 平均投与量別の有害事象発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

有害事象名(SOC、PT)	＜1 mg/日		1～2 mg/日		＞2～3 mg/日		＞3 mg/日	
	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	2		6		2		3	
すべての有害事象	2	100.0	6	100.0	2	100.0	3	100.0
感染症および寄生虫症	2	100.0	6	100.0	2	100.0	1	33.3
気管支炎	0		1	16.7	0		0	
蜂巣炎	0		0		1	50.0	0	
結膜炎	0		1	16.7	0		0	
膀胱炎	0		0		1	50.0	0	
胃腸炎	0		0		0		1	33.3
下気道感染	0		1	16.7	0		0	
上咽頭炎	1	50.0	1	16.7	1	50.0	0	
中耳炎	1	50.0	1	16.7	0		0	
咽頭炎	0		2	33.3	0		0	
上気道感染	0		1	16.7	1	50.0	0	
細菌感染	0		1	16.7	0		0	
ＲＳウイルス感染	1	50.0	2	33.3	0		0	
気道感染	0		1	16.7	0		0	
血液およびリンパ系障害	1	50.0	0		0		1	33.3
リンパ球減少症	0		0		0		1	33.3
好中球減少症	1	50.0	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		1	16.7	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	16.7	0		0	
精神障害	0		0		1	50.0	0	
不眠症	0		0		1	50.0	0	
神経系障害	0		2	33.3	1	50.0	0	
頭部不快感	0		1	16.7	0		0	
頭痛	0		1	16.7	1	50.0	0	

有害事象名(SOC、PT)	＜1 mg/日		1～2 mg/日		＞2～3 mg/日		＞3 mg/日	
	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		1	16.7	0		0	
眼障害	0		0		0		1	33.3
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	33.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	50.0	3	50.0	1	50.0	1	33.3
咳嗽	0		1	16.7	0		0	
鼻出血	0		0		1	50.0	0	
アレルギー性鼻炎	0		1	16.7	0		0	
鼻漏	1	50.0	0		0		1	33.3
上気道の炎症	1	50.0	2	33.3	0		0	
口腔咽頭痛	0		0		0		1	33.3
胃腸障害	2	100.0	5	83.3	2	100.0	3	100.0
腹痛	0		2	33.3	0		0	
上腹部痛	0		0		0		1	33.3
便秘	1	50.0	0		0		0	
下痢	1	50.0	1	16.7	1	50.0	1	33.3
悪心	0		0		1	50.0	1	33.3
口内炎	1	50.0	4	66.7	2	100.0	3	100.0
下部消化管出血	0		1	16.7	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	50.0	3	50.0	1	50.0	2	66.7
ざ瘡	0		1	16.7	0		2	66.7
皮膚炎	0		0		1	50.0	0	
おむつ皮膚炎	1	50.0	0		0		0	
皮膚乾燥	0		2	33.3	0		0	
腎および尿路障害	0		1	16.7	0		0	
蛋白尿	0		1	16.7	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	100.0	5	83.3	1	50.0	1	33.3
倦怠感	0		1	16.7	1	50.0	0	
疼痛	0		1	16.7	0		0	
発熱	2	100.0	5	83.3	1	50.0	1	33.3
臨床検査	0		2	33.3	1	50.0	1	33.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	33.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	33.3
好中球数減少	0		2	33.3	1	50.0	0	

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-86 平均投与量別の有害事象発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

有害事象名(SOC、PT)	＜1 mg/日		1～2 mg/日		＞2～3 mg/日		＞3 mg/日	
	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	42		56		17		4	
すべての有害事象	12	28.6	17	30.4	7	41.2	1	25.0
感染症および寄生虫症	7	16.7	9	16.1	1	5.9	0	
蜂巣炎	4	9.5	2	3.6	1	5.9	0	
胃腸炎	1	2.4	0		0		0	
リンパ管炎	0		1	1.8	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜1 mg/日		1～2 mg/日		＞2～3 mg/日		＞3 mg/日	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	1.8	0		0	
腹膜炎	0		1	1.8	0		0	
肺炎	1	2.4	1	1.8	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	1.8	0		0	
敗血症	1	2.4	0		0		0	
皮膚感染	1	2.4	0		0		0	
上気道感染	1	2.4	0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		1	1.8	0		0	
軟部組織感染	1	2.4	2	3.6	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	1.8	0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	1.8	0		0	
貧血	0		1	1.8	0		0	
代謝および栄養障害	1	2.4	0		1	5.9	0	
高トリグリセリド血症	1	2.4	0		1	5.9	0	
肥満	0		0		1	5.9	0	
神経系障害	1	2.4	0		2	11.8	0	
頭痛	1	2.4	0		0		0	
筋痙直	0		0		1	5.9	0	
神経痛	0		0		1	5.9	0	
心臓障害	1	2.4	0		0		0	
心不全	1	2.4	0		0		0	
血管障害	0		0		1	5.9	0	
内出血	0		0		1	5.9	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	4.8	1	1.8	0		0	
咳嗽	0		1	1.8	0		0	
呼吸不全	1	2.4	0		0		0	
乳び胸	1	2.4	0		0		0	
胃腸障害	5	11.9	7	12.5	5	29.4	1	25.0
腹部膨満	0		1	1.8	0		0	
下痢	0		1	1.8	1	5.9	0	
悪心	1	2.4	0		0		0	
口内炎	1	2.4	6	10.7	4	23.5	1	25.0
臍ヘルニア	1	2.4	0		0		0	
嘔吐	1	2.4	0		0		0	
腹腔内出血	1	2.4	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		4	7.1	3	17.6	1	25.0
ざ瘡様皮膚炎	0		4	7.1	3	17.6	1	25.0
蕁麻疹	0		0		0		1	25.0
手皮膚炎	0		0		1	5.9	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	1.8	0		0	
脊椎炎	0		1	1.8	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	1.8	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	1.8	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.4	1	1.8	0		0	
末梢性浮腫	1	2.4	0		0		0	
発熱	0		1	1.8	0		0	
臨床検査	1	2.4	1	1.8	0		0	
好中球数減少	1	2.4	1	1.8	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	＜1 mg/日		1～2 mg/日		＞2～3 mg/日		＞3 mg/日	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_4_1、L3_1_1）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における平均投与量（2 カテゴリ：2 mg/日以下、2 mg/日超）及び疾患群（2 カテゴリ）別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-87 及び表 2.7.4-88 に示した。

平均投与量別の有害事象を疾患群別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-87 平均投与量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			
	≦2 mg/日		＞2 mg/日		≦2 mg/日		＞2 mg/日	
	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	3		1		5		4	
すべての有害事象	3	100.0	1	100.0	5	100.0	4	100.0
感染症および寄生虫症	3	100.0	0		5	100.0	3	75.0
気管支炎	1	33.3	0		0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	25.0
結膜炎	1	33.3	0		0		0	
膀胱炎	0		0		0		1	25.0
胃腸炎	0		0		0		1	25.0
下気道感染	0		0		1	20.0	0	
上咽頭炎	1	33.3	0		1	20.0	1	25.0
中耳炎	0		0		2	40.0	0	
咽頭炎	0		0		2	40.0	0	
上気道感染	1	33.3	0		0		1	25.0
細菌感染	0		0		1	20.0	0	
ＲＳウイルス感染	1	33.3	0		2	40.0	0	
気道感染	1	33.3	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	100.0	1	20.0	0	
リンパ球減少症	0		1	100.0	0		0	
好中球減少症	0		0		1	20.0	0	
代謝および栄養障害	1	33.3	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	33.3	0		0		0	
精神障害	0		0		0		1	25.0
不眠症	0		0		0		1	25.0
神経系障害	0		0		2	40.0	1	25.0
頭部不快感	0		0		1	20.0	0	
頭痛	0		0		1	20.0	1	25.0
意識消失	0		0		1	20.0	0	
眼障害	0		0		0		1	25.0
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	25.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	33.3	0		3	60.0	2	50.0
咳嗽	0		0		1	20.0	0	
鼻出血	0		0		0		1	25.0

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	≦2 mg/日		>2 mg/日		≦2 mg/日		>2 mg/日	
	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		1	20.0	0	
鼻漏	0		0		1	20.0	1	25.0
上気道の炎症	1	33.3	0		2	40.0	0	
口腔咽頭痛	0		0		0		1	25.0
胃腸障害	3	100.0	1	100.0	4	80.0	4	100.0
腹痛	1	33.3	0		1	20.0	0	
上腹部痛	0		1	100.0	0		0	
便秘	0		0		1	20.0	0	
下痢	1	33.3	0		1	20.0	2	50.0
悪心	0		0		0		2	50.0
口内炎	2	66.7	1	100.0	3	60.0	4	100.0
下部消化管出血	0		0		1	20.0	0	
皮膚および皮下組織障害	2	66.7	1	100.0	2	40.0	2	50.0
ざ瘡	1	33.3	1	100.0	0		1	25.0
皮膚炎	0		0		0		1	25.0
おむつ皮膚炎	0		0		1	20.0	0	
皮膚乾燥	1	33.3	0		1	20.0	0	
腎および尿路障害	0		0		1	20.0	0	
蛋白尿	0		0		1	20.0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	66.7	1	100.0	5	100.0	1	25.0
倦怠感	0		0		1	20.0	1	25.0
疼痛	0		0		1	20.0	0	
発熱	2	66.7	1	100.0	5	100.0	1	25.0
臨床検査	1	33.3	1	100.0	1	20.0	1	25.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	100.0	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	100.0	0		0	
好中球数減少	1	33.3	0		1	20.0	1	25.0

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 2.7.4-88 平均投与量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			
	≦2 mg/日		>2 mg/日		≦2 mg/日		>2 mg/日	
	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	51		15		41		4	
すべての有害事象	19	37.3	4	26.7	8	19.5	2	50.0
感染症および寄生虫症	10	19.6	0		5	12.2	1	25.0
蜂巣炎	3	5.9	0		3	7.3	1	25.0
胃腸炎	1	2.0	0		0		0	
リンパ管炎	1	2.0	0		0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	2.0	0		0		0	
腹膜炎	1	2.0	0		0		0	
肺炎	2	3.9	0		0		0	
ヘモフィルス性肺炎	1	2.0	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	リンパ管疾患				血管疾患等			
	≦2 mg/日		＞2 mg/日		≦2 mg/日		＞2 mg/日	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
敗血症	1	2.0	0		0		0	
皮膚感染	0		0		0		0	
上気道感染	1	2.0	0		0		0	
細菌性胃腸炎	0		0		1	2.4	0	
軟部組織感染	2	3.9	0		1	2.4	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		0		1	2.4	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	2.4	0	
貧血	0		0		1	2.4	0	
代謝および栄養障害	0		1	6.7	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	6.7	0		0	
肥満	0		1	6.7	0		0	
神経系障害	1	2.0	1	6.7	0		0	
頭痛	1	2.0	0		0		0	
筋痙直	0		0		0		0	
神経痛	0		1	6.7	0		0	
心臓障害	1	2.0	0		0		0	
心不全	1	2.0	0		0		0	
血管障害	0		1	6.7	0		0	
内出血	0		1	6.7	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	5.9	0		0		0	
咳嗽	1	2.0	0		0		0	
呼吸不全	1	2.0	0		0		0	
乳び胸	1	2.0	0		0		0	
胃腸障害	7	13.7	3	20.0	4	9.8	1	25.0
腹部膨満	1	2.0	0		0		0	
下痢	1	2.0	0		0		0	
悪心	1	2.0	0		0		0	
口内炎	4	7.8	3	20.0	3	7.3	1	25.0
臍ヘルニア	0		0		1	2.4	0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹腔内出血	1	2.0	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	3	5.9	3	20.0	1	2.4	0	
ざ瘡様皮膚炎	3	5.9	3	20.0	1	2.4	0	
蕁麻疹	0		0		0		0	
手皮膚炎	0		1	6.7	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	2.0	0		0		0	
脊椎炎	1	2.0	0		0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	2.4	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	2.4	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3.9	0		0		0	
末梢性浮腫	1	2.0	0		0		0	
発熱	1	2.0	0		0		0	
臨床検査	1	2.0	0		1	2.4	0	
好中球数減少	1	2.0	0		1	2.4	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_2_1、L1_4_1、L3_1_1）
「その他」の疾患群は除いた。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における平均投与量（2 カテゴリ：2 mg/日以下、2 mg/日超）及び剤形別の有害事象発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-89 及び表 2.7.4-90 に示した。

平均投与量別の有害事象を剤形別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-89 平均投与量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			
	≦2 mg/日		>2 mg/日		≦2 mg/日		>2 mg/日	
	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	1		3		7		2	
すべての有害事象	1	100.0	3	100.0	7	100.0	2	100.0
感染症および寄生虫症	1	100.0	2	66.7	7	100.0	1	50.0
気管支炎	0		0		1	14.3	0	
蜂巣炎	0		1	33.3	0		0	
結膜炎	0		0		1	14.3	0	
膀胱炎	0		1	33.3	0		0	
胃腸炎	0		0		0		1	50.0
下気道感染	1	100.0	0		0		0	
上咽頭炎	0		1	33.3	2	28.6	0	
中耳炎	0		0		2	28.6	0	
咽頭炎	1	100.0	0		1	14.3	0	
上気道感染	0		1	33.3	1	14.3	0	
細菌感染	0		0		1	14.3	0	
ＲＳウイルス感染	0		0		3	42.9	0	
気道感染	0		0		1	14.3	0	
血液およびリンパ系障害	0		0		1	14.3	1	50.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	50.0
好中球減少症	0		0		1	14.3	0	
代謝および栄養障害	0		0		1	14.3	0	
高トリグリセリド血症	0		0		1	14.3	0	
精神障害	0		1	33.3	0		0	
不眠症	0		1	33.3	0		0	
神経系障害	1	100.0	1	33.3	1	14.3	0	
頭部不快感	1	100.0	0		0		0	
頭痛	1	100.0	1	33.3	0		0	
意識消失	0		0		1	14.3	0	
眼障害	0		0		0		1	50.0
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	50.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	33.3	4	57.1	1	50.0
咳嗽	0		0		1	14.3	0	
鼻出血	0		1	33.3	0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	14.3	0	
鼻漏	0		0		1	14.3	1	50.0
上気道の炎症	0		0		3	42.9	0	
口腔咽頭痛	0		0		0		1	50.0

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	≦2 mg/日		＞2 mg/日		≦2 mg/日		＞2 mg/日	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
胃腸障害	1	100.0	3	100.0	6	85.7	2	100.0
腹痛	1	100.0	0		1	14.3	0	
上腹部痛	0		0		0		1	50.0
便秘	0		0		1	14.3	0	
下痢	0		1	33.3	2	28.6	1	50.0
悪心	0		1	33.3	0		1	50.0
口内炎	1	100.0	3	100.0	4	57.1	2	100.0
下部消化管出血	1	100.0	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		2	66.7	4	57.1	1	50.0
ざ瘡	0		1	33.3	1	14.3	1	50.0
皮膚炎	0		1	33.3	0		0	
おむつ皮膚炎	0		0		1	14.3	0	
皮膚乾燥	0		0		2	28.6	0	
腎および尿路障害	0		0		1	14.3	0	
蛋白尿	0		0		1	14.3	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	100.0	1	33.3	6	85.7	1	50.0
倦怠感	1	100.0	1	33.3	0		0	
疼痛	0		0		1	14.3	0	
発熱	1	100.0	1	33.3	6	85.7	1	50.0
臨床検査	1	100.0	1	33.3	1	14.3	1	50.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	50.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	50.0
好中球数減少	1	100.0	1	33.3	1	14.3	0	

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-90 平均投与量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			
	≦2 mg/日		＞2 mg/日		≦2 mg/日		＞2 mg/日	
	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	68		19		30		2	
すべての有害事象	17	25.0	6	31.6	12	40.0	2	100.0
感染症および寄生虫症	7	10.3	1	5.3	9	30.0	0	
蜂巣炎	2	2.9	1	5.3	4	13.3	0	
胃腸炎	0		0		1	3.3	0	
リンパ管炎	1	1.5	0		0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	1	1.5	0		0		0	
腹膜炎	1	1.5	0		0		0	
肺炎	1	1.5	0		1	3.3	0	
ヘモフィルス性肺炎	1	1.5	0		0		0	
敗血症	0		0		1	3.3	0	
皮膚感染	0		0		1	3.3	0	
上気道感染	0		0		1	3.3	0	
細菌性胃腸炎	1	1.5	0		0		0	

有害事象名(SOC、PT)	NPC-12T 錠				NPC-12K 顆粒			
	≦2 mg/日		>2 mg/日		≦2 mg/日		>2 mg/日	
	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		3	10.0	0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	1	1.5	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	1	1.5	0		0		0	
貧血	1	1.5	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		1	5.3	1	3.3	0	
高トリグリセリド血症	0		1	5.3	1	3.3	0	
肥満	0		1	5.3	0		0	
神経系障害	1	1.5	2	10.5	0		0	
頭痛	1	1.5	0		0		0	
筋痙直	0		1	5.3	0		0	
神経痛	0		1	5.3	0		0	
心臓障害	1	1.5	0		0		0	
心不全	1	1.5	0		0		0	
血管障害	0		0		0		1	50.0
内出血	0		0		0		1	50.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4.4	0		0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0		0	
呼吸不全	1	1.5	0		0		0	
乳び胸	1	1.5	0		0		0	
胃腸障害	7	10.3	4	21.1	5	16.7	2	100.0
腹部膨満	1	1.5	0		0		0	
下痢	1	1.5	1	5.3	0		0	
悪心	1	1.5	0		0		0	
口内炎	5	7.4	3	15.8	2	6.7	2	100.0
臍ヘルニア	0		0		1	3.3	0	
嘔吐	0		0		1	3.3	0	
腹腔内出血	0		0		1	3.3	0	
皮膚および皮下組織障害	3	4.4	3	15.8	1	3.3	1	50.0
ざ瘡様皮膚炎	3	4.4	3	15.8	1	3.3	1	50.0
蕁麻疹	0		1	5.3	0		0	
手皮膚炎	0		0		0		1	50.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1.5	0		0		0	
脊椎炎	1	1.5	0		0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		0		1	3.3	0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		0		1	3.3	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2.9	0		0		0	
末梢性浮腫	1	1.5	0		0		0	
発熱	1	1.5	0		0		0	
臨床検査	0		0		2	6.7	0	
好中球数減少	0		0		2	6.7	0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_4_1、L3_1_1、L4_1_4）

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における平均投与量（2 カテゴリ：2 mg/日以下、2 mg/日超）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 2.7.4-91 及び表 2.7.4-92 に示した。

平均投与量別の有害事象を最高重症度別でみても、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-91 平均投与量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)	≦2 mg/日				＞2 mg/日			
	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	8				5			
すべての有害事象	0		8	100.0	0		5	100.0
感染症および寄生虫症	0		8	100.0	0		3	60.0
気管支炎	0		1	12.5	0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	20.0
結膜炎	0		1	12.5	0		0	
膀胱炎	0		0		1	20.0	0	
胃腸炎	0		0		0		1	20.0
下気道感染	0		1	12.5	0		0	
上咽頭炎	0		2	25.0	0		1	20.0
中耳炎	0		2	25.0	0		0	
咽頭炎	0		2	25.0	0		0	
上気道感染	0		1	12.5	1	20.0	0	
細菌感染	0		1	12.5	0		0	
ＲＳウイルス感染	0		3	37.5	0		0	
気道感染	1	12.5	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	0		1	12.5	0		1	20.0
リンパ球減少症	0		0		0		1	20.0
好中球減少症	0		1	12.5	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	12.5	0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	12.5	0		0	
精神障害	0		0		0		1	20.0
不眠症	0		0		0		1	20.0
神経系障害	1	12.5	1	12.5	1	20.0	0	
頭部不快感	1	12.5	0		0		0	
頭痛	1	12.5	0		1	20.0	0	
意識消失	0		1	12.5	0		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		4	50.0	2	40.0	0	
咳嗽	1	12.5	0		0		0	
鼻出血	0		0		1	20.0	0	
アレルギー性鼻炎	0		1	12.5	0		0	
鼻漏	0		1	12.5	1	20.0	0	
上気道の炎症	0		3	37.5	0		0	
口腔咽頭痛	0		0		1	20.0	0	
胃腸障害	1	12.5	6	75.0	2	40.0	3	60.0
腹痛	1	12.5	1	12.5	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	≦2 mg/日				＞2 mg/日			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
上腹部痛	0		0		1	20.0	0	
便秘	0		1	12.5	0		0	
下痢	0		2	25.0	0		2	40.0
悪心	0		0		0		2	40.0
口内炎	3	37.5	2	25.0	2	40.0	3	60.0
下部消化管出血	0		1	12.5	0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		4	50.0	1	20.0	2	40.0
ざ瘡	0		1	12.5	1	20.0	1	20.0
皮膚炎	0		0		0		1	20.0
おむつ皮膚炎	0		1	12.5	0		0	
皮膚乾燥	0		2	25.0	0		0	
腎および尿路障害	0		1	12.5	0		0	
蛋白尿	0		1	12.5	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	25.0	5	62.5	2	40.0	0	
倦怠感	1	12.5	0		1	20.0	0	
疼痛	1	12.5	0		0		0	
発熱	2	25.0	5	62.5	2	40.0	0	
臨床検査	0		2	25.0	0		2	40.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	20.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	20.0
好中球数減少	0		2	25.0	0		1	20.0

MedDRA/J Ver.25.0

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

表 2.7.4-92 平均投与量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)	≦2 mg/日				＞2 mg/日			
	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	98				21			
すべての有害事象	4	4.1	25	25.5	2	9.5	6	28.6
感染症および寄生虫症	0		16	16.3	0		1	4.8
蜂巣炎	0		6	6.1	0		1	4.8
胃腸炎	0		1	1.0	0		0	
リンパ管炎	0		1	1.0	0		0	
レンサ球菌性髄膜炎	0		1	1.0	0		0	
腹膜炎	0		1	1.0	0		0	
肺炎	0		2	2.0	0		0	
ヘモフィルス性肺炎	0		1	1.0	0		0	
敗血症	0		1	1.0	0		0	
皮膚感染	0		1	1.0	0		0	
上気道感染	0		1	1.0	0		0	
細菌性胃腸炎	0		1	1.0	0		0	
軟部組織感染	0		3	3.1	0		0	
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	1.0	0		0	

有害事象名(SOC、PT)	≦2 mg/日				>2 mg/日			
	G1		≧G2		G1		≧G2	
	例数	発現率(%)	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	0		1	1.0	0		0	
貧血	0		1	1.0	0		0	
代謝および栄養障害	1	1.0	0		0		1	4.8
高トリグリセリド血症	1	1.0	0		0		1	4.8
肥満	0		0		1	4.8	0	
神経系障害	1	1.0	0		0		2	9.5
頭痛	1	1.0	0		0		0	
筋痙直	0		0		0		1	4.8
神経痛	0		0		0		1	4.8
心臓障害	0		1	1.0	0		0	
心不全	0		1	1.0	0		0	
血管障害	0		0		1	4.8	0	
内出血	0		0		1	4.8	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.0	2	2.0	0		0	
咳嗽	1	1.0	0		0		0	
呼吸不全	0		1	1.0	0		0	
乳び胸	0		1	1.0	0		0	
胃腸障害	8	8.2	4	4.1	2	9.5	4	19.0
腹部膨満	0		1	1.0	0		0	
下痢	0		1	1.0	0		1	4.8
悪心	1	1.0	0		0		0	
口内炎	7	7.1	0		2	9.5	3	14.3
臍ヘルニア	0		1	1.0	0		0	
嘔吐	1	1.0	0		0		0	
腹腔内出血	0		1	1.0	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	1.0	3	3.1	4	19.0	0	
ざ瘡様皮膚炎	1	1.0	3	3.1	4	19.0	0	
蕁麻疹	0		0		1	4.8	0	
手皮膚炎	0		0		1	4.8	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		1	1.0	0		0	
脊椎炎	0		1	1.0	0		0	
先天性、家族性および遺伝性障害	0		1	1.0	0		0	
クリッペル・トレノーネイ症候群	0		1	1.0	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	1	1.0	0		0	
末梢性浮腫	0		1	1.0	0		0	
発熱	1	1.0	0		0		0	
臨床検査	0		2	2.0	0		0	
好中球数減少	0		2	2.0	0		0	

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.4-1 参＞（L1_4_1、L3_1_1）

2.7.4.5.2.3 剤形切り替え時の安全性

NPC-12T-CVA 試験では、錠剤から顆粒剤への切り替えが 1 例、顆粒剤から錠剤の切り替えが 1 例であった。SRL-CVA-01 試験では、6 例の剤形切り替え例があり、錠剤から顆粒剤への切り

替えが5例、錠剤と顆粒剤の切り替えを複数回行った症例が1例であった。これら8例について個々の症例の概略を要約した。

なお、SRL-CVA-01試験は錠剤のみで試験を開始したため、乳幼児症例では錠剤を粉砕又は簡易懸濁により投与を開始し、その後顆粒剤へ切り替えた症例が6例であった。これらについては記載していない。

NPC-12T-CVA試験:

・ 症例番号[redacted]（1[redacted]歳、男性、混合型脈管奇形）

錠剤2 mg/日で投与を開始し、4 mg/日まで増量。投与24週後に顆粒剤2.8 mg/日に切替えた。切替え時の血中トラフ濃度は、錠剤4 mg/日投与終了時（投与24週来院時）の9.1 ng/mLから顆粒剤2.8 mg/日投与に切替え、投与12日後に8.7 ng/mL、投与28日後に8.9 ng/mLとなった。治療効果は、投与24週後でPR、52週後でもPRと変わらなかった。有害事象は、錠剤投与時に口内炎、ざ瘡を認めたが、顆粒剤投与時には認められなかった。

・ 症例番号[redacted]（7[redacted]歳、女性、リンパ管腫）

顆粒剤1.4 mg/日で投与を開始し、4.1 mg/日まで増量。投与24週後に錠剤6 mg/日に切り替え、36週後に5 mg/日に減量した。切り替え時の血中トラフ濃度は、顆粒剤4.1 mg/日投与時の8.8 ng/mLから錠剤6 mg/日投与時で13.1 ng/mLとなった。治療効果は投与24週後SD、52週後PDであった。有害事象は、顆粒剤投与時にざ瘡、γ－グルタミントランスフェラーゼ増加、口内炎、錠剤投与時に発熱、上腹部痛、アラニントランスフェラーゼ増加、リンパ球減少症が発現した。

SRL-CVA-01試験:

・ 症例番号[redacted]（[redacted]歳、女性、カポジ型血管内皮腫）

錠剤1 mg/日で投与を開始し、投与76週後に顆粒剤0.7 mg/日に切り替え、124週後に1.2 mg/日、48週後に1.6 mg/日に増量した。切り替え時の血中トラフ濃度のデータはないが、投与124週後の血中トラフ濃度は4.2 ng/mLであった。治療効果は、投与24週後から172週後までPRであった。有害事象は、いずれの剤形でも認められなかった。

・ 症例番号[redacted]（[redacted]歳、女性、房状血管腫）

錠剤（簡易懸濁）0.8 mg/日で投与を開始し、投与4週後に1.6 mg/日に増量、18週後に錠剤1 mg/日、36週後に錠剤1 mg/隔日に減量、100週後に顆粒剤0.7 mg/隔日へ切り替えた。切り替え時の血中トラフ濃度のデータはない。治療効果は、投与24週後から148週後までPRであった。有害事象はいずれの剤形でも認められなかった。

・ 症例番号[redacted]（[redacted]歳、女性、カポジ型血管内皮腫）

錠剤（粉砕）1 mg/日で投与を開始し、投与12週後から粉砕せず投与、24週後に顆粒剤0.7 mg/日に切り替え、52週後に0.7 mg/隔日に減量した。切り替え時の血中トラフ濃度のデータ

はない。治療効果は投与 24 週後から 100 週後まで PR であった。有害事象はいずれの剤形でも認められなかった。

・ 症例番号 [redacted]（[redacted] 歳、男性、リンパ管腫）

錠剤 1 mg/日で投与を開始し、92 週後に顆粒剤 1.1 mg/日に切り替え、投与 118 週後に 1.2 mg/日に増量した。切り替え時の血中トラフ濃度は、錠剤 1 mg/日投与時の 4.5 ng/mL から顆粒剤 1.1 mg/日投与時で 4 ng/mL となった。治療効果は投与 24 週後から 100 週後まで SD であった。有害事象はいずれの剤形でも認められなかった。

・ 症例番号 [redacted]（[redacted] 歳、男性、リンパ管腫症）

錠剤 1 mg/日で投与を開始し、投与 4 週後に顆粒剤 0.5 mg/日、28 週後に錠剤 1 mg/日、30 週後に顆粒剤 0.5 mg/日、36 週後に錠剤 1 mg/日と切り替えている。切り替え時の血中トラフ濃度のデータはないが、投与 27 週後の血中トラフ濃度は 3.5 ng/mL であった。治療効果は投与 24 週後 PR、52 週後 SD であった。有害事象は、錠剤投与開始直後から顆粒剤投与終了まで口内炎が発現、また、投与開始後 310 日目に乳び胸が重篤な有害事象が発現した。

・ 症例番号 [redacted]（[redacted] 歳、男性、リンパ管腫）

錠剤（粉砕）1 mg/日で投与を開始し、投与 4 週後から粉砕せず投与、52 週後に顆粒剤 0.7 mg/日に切り替え、76 週後に 0.7 mg/週 3 回に減量した。切り替え時の血中トラフ濃度のデータはない。治療効果は 24 週後 PR、100 週後 SD であった。有害事象はいずれの剤形でも認められなかった。

以上のとおり、8 例の錠剤と顆粒剤の切り替え例を報告したが、有効性、安全性とも切り替えの影響はほとんどないと考えられた。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験では、CYP3A4 阻害薬又は誘導薬など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、併用したが、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、併用禁止薬の併用例はなかった。したがって、現行のラパリムス錠 1mg の添付文書に追加するべき新たな薬物相互作用に関する情報は得られなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦への本剤の使用を検討した試験はないため、ラパリムス錠 1mg の添付文書（2023 年 8 月改訂）の情報に基づいて以下に要約した。

2.7.4.5.4.1 妊娠時

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと［動物試験（ラット）で胚・胎児毒性が認められている］。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験では、妊娠又は妊娠を希望する患者は除外していたため、妊娠時の情報は得られていない。なお、国内製造販売後調査にて、ラパリムス錠 1mg 投与期間中に妊娠が 2 例確認された。この詳細は、2.7.4.6.3.2.3 にて記載した。

2.7.4.5.4.2 授乳時

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること［動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている］。

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験では、授乳中の患者は除外されている。授乳中の患者に本剤を投与した評価は行っていない。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与の経験は限られている。シロリムスは水溶性が低く、赤血球結合率及び蛋白結合率が高いことから、透析性がわずかしかないと考えられる。マウス及びラットでは、経口での 50%致死量は 800 mg/kg を超えていた。

予後は不明であるが、外国でシロリムス 150 mg 投与後に心房細動を生じた（1 例）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

シロリムスの薬物乱用の可能性を示唆する所見はみられていない。また、薬物依存に関するエビデンスもみられていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に対する影響についての試験は実施していないが、本剤休薬中又は中止例において、離脱症状、反跳現象が認められたとする報告は得られていない。

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

自動車運転及び機械操作に対する影響について試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 世界における使用経験の程度

シロリムスは、腎移植後の臓器拒絶反応の予防を適応とする免疫抑制剤として 1999 年 9 月に米国で初めて承認を受けている。20[redacted]年 3 月現在、米国を含め 110 の国又は地域で免疫抑制剤として承認されており、シロリムスが販売されている国数は 77 ヵ国に及ぶ。また、LAM を

適応として日本、米国、韓国、ロシア、香港、ブラジル等を含む21の国又は地域で、さらにEUでは孤発性LAMを適応として承認されている。

20[redacted]年3月までのシロリムスの市販後の総累積曝露量は781,430患者・年と推定される（総累積曝露量は、世界中での総販売量856,251,855 mgと1日の推定用量3 mgに基づいている）。直近1年間（20[redacted]年3月から20[redacted]年3月）のシロリムスの曝露量は25,639患者・年と推定される。

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

申請者は、米国ファイザー社との契約に基づき、シロリムスの安全性に関する情報提供を受けている。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CIOMSによる外国の重篤な有害事象のうち、50件以上でみられた事象を年齢別に表 2.7.4-93に示した。

外国市販後において、全年齢で最も多く報告されている重篤な有害事象は、死亡192件であり、ついで、肺炎177件、下痢86件、発熱81件及び敗血症80件であった。これらの事象は、いずれも19歳以上の年齢区分で多く報告されていた。

表 2.7.4-93 CIOMSによる外国の重篤な有害事象（50件以上）

	2歳未満	2～11歳	12～18歳	19歳以上	不明	全年齢
発現例数	106	175	115	1881	658	2935
発現件数	254	421	281	5186	952	7094
感染症および寄生虫症	51	74	36	532	135	828
感染	1	5	1	34	17	58
肺炎	6	10	3	129	29	177
敗血症	9	4	5	39	23	80
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7	13	4	189	45	258
血液およびリンパ系障害	14	30	23	132	103	302
好中球減少症	5	6	3	18	25	57
血小板減少症	2	3	4	15	33	57
血栓性微小血管症	0	8	8	19	22	57
免疫系障害	2	17	11	141	43	214
移植拒絶反応	0	7	4	38	17	66
代謝および栄養障害	10	7	8	164	29	218
精神障害	2	2	3	69	10	86
神経系障害	6	12	6	222	48	294
脳血管発作	0	1	0	39	12	52
眼障害	2	5	2	71	9	89
心臓障害	3	5	4	181	18	211
血管障害	4	10	8	122	21	165
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	22	14	312	51	411
呼吸困難	0	1	1	57	5	64
間質性肺疾患	0	5	3	45	1	54
胃腸障害	20	33	21	250	56	380
下痢	5	9	4	64	4	86
肝胆道系障害	8	13	4	62	20	107
皮膚および皮下組織障害	5	12	4	101	14	136
筋骨格系および結合組織障害	3	3	4	106	32	148

	2歳未満	2～11歳	12～18歳	19歳以上	不明	全年齢
腎および尿路障害	4	9	8	213	34	268
腎不全	1	3	2	56	6	68
一般・全身障害および投与部位の状態	18	31	30	576	94	749
状態悪化	1	2	6	56	3	68
死亡	2	3	0	150	37	192
発熱	3	5	4	64	5	81
疾患	3	0	0	47	3	53
臨床検査	19	28	15	273	29	364
傷害、中毒および処置合併症	6	1	7	150	23	187

MedDRA/J Ver.25.0
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

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

日本では、ラパリムス錠1mgが発売された2014年12月22日から20[redacted]年3月14日までにLAMを対象とした使用成績調査で528例が登録され、そのうち472例を安全性解析対象症例として以下に報告した[5)]。なお、20[redacted]年9月27日から20[redacted]年3月14日までに難治性リンパ管疾患を対象とした一般使用成績調査で191例が登録され、21例の調査票が固定されているが、詳細な集計は行っていない[注2]。

2.7.4.6.3.1 重篤な副作用

重篤な副作用の発現状況を表 2.7.4-94に示した。LAMの安全性解析対象症例472例の重篤な副作用の発現割合は10.81%（51/472例）で、2例以上で発現した重篤な副作用（基本語）は、間質性肺疾患が1.27%（6例）、肺炎、細菌性肺炎が各0.85%（4例）、低γグロブリン血症、気胸が各0.64%（3例）、敗血症、敗血症性ショック、非定型マイコバクテリア感染及び嘔吐が各0.42%（2例）であった。

注[2]［難治性リンパ管疾患の一般使用成績調査の結果］
副作用安全性解析対象症例21例の副作用の発現割合は52.38%（11/21例）で、その内訳は、口内炎が7例、悪心が2例、リンパ管炎、髄膜炎、爪囲症、骨盤膿瘍、シャント感染、高脂血症、浮動性めまい、頭痛、腹痛、下痢、湿疹、手皮膚炎が各1例であり、重篤な副作用は、リンパ管炎、髄膜炎、骨盤膿瘍、シャント感染が各1例であり、いずれも転帰は回復であった。重篤な副作用の発現割合は9.52%（2/21例）で、リンパ管炎、髄膜炎、骨盤膿瘍、シャント感染が各4.76%（1例）であった

表 2.7.4-94 重篤な副作用の発現状況

	製造販売後調査等の状況（重篤な副作用）	
安全性解析対象症例数	472	
副作用等の発現症例数	51	
副作用等の発現割合	10.81%	
副作用等の種類(SOC、PT)	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
感染症および寄生虫症	25	(5.30%)
虫垂炎	1	(0.21%)
菌血症	1	(0.21%)
カンピロバクター胃腸炎	1	(0.21%)
蜂巣炎	1	(0.21%)
胃腸炎	1	(0.21%)
腹膜炎	1	(0.21%)
肺炎	4	(0.85%)
モラクセラ菌性肺炎	1	(0.21%)
腎盂腎炎	1	(0.21%)
敗血症	2	(0.42%)
敗血症性ショック	2	(0.42%)
尿路感染	1	(0.21%)
肛門膿瘍	1	(0.21%)
細菌感染	1	(0.21%)
細菌性肺炎	4	(0.85%)
真菌性肺炎	1	(0.21%)
非定型マイコバクテリア感染	2	(0.42%)
感染性胸水	1	(0.21%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.21%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(0.64%)
慢性骨髄性白血病	1	(0.21%)
腎癌	1	(0.21%)
境界悪性卵巣漿液性腫瘍	1	(0.21%)
血液およびリンパ系障害	1	(0.21%)
播種性血管内凝固	1	(0.21%)
免疫系障害	3	(0.64%)
低γグロブリン血症	3	(0.64%)
内分泌障害	1	(0.21%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.21%)
代謝および栄養障害	3	(0.64%)
低カリウム血症	1	(0.21%)
脂質異常症	1	(0.21%)
高脂血症	1	(0.21%)
心臓障害	1	(0.21%)
心不全	1	(0.21%)
血管障害	2	(0.42%)
血腫	1	(0.21%)
高血圧	1	(0.21%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(2.33%)
窒息	1	(0.21%)
間質性肺疾患	6	(1.27%)

	製造販売後調査等の状況 （重篤な副作用）	
安全性解析対象症例数	472	
副作用等の発現症例数	51	
副作用等の発現割合	10.81%	
副作用等の種類(SOC、PT)	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
胸水	1	(0.21%)
気胸	3	(0.64%)
胃腸障害	5	(1.06%)
腹痛	1	(0.21%)
異常便	1	(0.21%)
腹水	1	(0.21%)
巨大結腸	1	(0.21%)
悪心	1	(0.21%)
肛門周囲痛	1	(0.21%)
口内炎	1	(0.21%)
嘔吐	2	(0.42%)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.21%)
剥脱性発疹	1	(0.21%)
腎および尿路障害	1	(0.21%)
蛋白尿	1	(0.21%)
生殖系および乳房障害	1	(0.21%)
卵巣嚢胞	1	(0.21%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.42%)
薬物相互作用	1	(0.21%)
発熱	1	(0.21%)
臨床検査	4	(0.85%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(0.21%)
薬物濃度増加	1	(0.21%)
免疫グロブリン減少	1	(0.21%)
血小板数減少	1	(0.21%)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.21%)
大腿骨頚部骨折	1	(0.21%)
外科および内科処置	1	(0.21%)
人工流産	1	(0.21%)
MedDRA/J Ver.25.1		
Source：＜新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第14回），2023年6月8日＞表1.1.1-4		

2.7.4.6.3.2 特別な背景を有する患者

2.7.4.6.3.2.1 小児

安全性解析対象症例 472 例のうち、小児（15 歳未満）の症例は 7.84%（37/472 例）であった。小児 37 例のうち 33 例は適応外使用の症例であり、カサバッハ・メリット症候群 4 例、カポジ型血管内皮腫 4 例（疑い 1 例を含む）、血管奇形、血管内皮腫、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群各 1 例が含まれた。

小児における副作用発現割合は 48.65%（18/37 例）で、15 歳以上の症例の 80.23%（349/435 例）と比較して統計的に有意に低かった（Fisher の正確確率検定：P<0.001）。

小児 37 例において、副作用は 18 例に発現し、発現割合が 10%以上の副作用（基本語）は、高トリグリセリド血症が 16.22%（6/37 例）、高脂血症が 10.81%（4 例）であった。重篤な副作用は 11 例に発現し（発現割合 29.73%）、低γグロブリン血症が 8.11%（3 例）で最も多かった。

2.7.4.6.3.2.2 高齢者

安全性解析対象症例 472 例のうち、高齢者（65 歳以上）の症例は 2.75%（11/472 例）であった。

高齢者における副作用発現割合は 76.92%（10/13 例）で、65 歳未満の非高齢者の 77.78%（357/459 例）と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

高齢者 13 例において、副作用は 10 例に発現し、発現割合が 10%以上の副作用（基本語）は、口内炎が 69.23%（9/13 例）、口角口唇炎、発疹、末梢性浮腫が各 15.38%（2 例）であった。重篤な副作用は 2 例に発現し、細菌性肺炎及び高血圧が各 7.69%（1 例）であった。

2.7.4.6.3.2.3 妊産婦

ラパリムス錠 1mg 投与期間中に妊娠が確認された症例は 2 例であった［登録番号(症例番号)：[redacted]、[redacted]］。この 2 症例の概要を以下に示した。

症例番号[redacted]：当該患者はシロリムスを 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から服薬開始、ラパリムス錠 1mg を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より服薬開始し、投与量は 1 mg/日であった。20[redacted]年[redacted]月初旬に妊娠を疑い、妊娠反応検査を行ったところ陽性を確認。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に同施設の婦人科受診。婦人科の諸検査で妊娠が確認されたため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の人工中絶術が予定され、同日、子宮内容除去術（妊娠 6 週）施行。ラパリムス錠 1mg は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から中止された。この間、有害事象の発現は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より 2 mg/日で投与が再開され、観察期間終了まで、継続投与された。担当医より［「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」と添付文書に記載されている。患者には内服中は妊娠しないよう指導していたが妊娠してしまった。患者はそのため胎児への毒性、催奇形性を懸念し、中絶を選択した。］と報告されている。

症例番号[redacted]：ラパリムス錠 1mg を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より開始し、投与量は 2 mg/日であった。妊娠が判明したため、ラパリムス錠 1mg は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から中止された。その後 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に分娩があり、当該症例及び出生児に有害事象などの発現は認められなかった。

2.7.4.6.3.2.4 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 472 例のうち、腎機能障害を有する症例は 2.97%（14/472 例）であった。

腎機能障害を有する症例における副作用発現割合が 71.43%（10/14 例）で、腎機能障害を有さない症例の 77.95%（357/458 例）と統計学的に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する 14 例において、副作用は 10 例に発現し、発現割合が 10%以上の副作用（基本語）は、口内炎が 35.71%（5/14 例）、頭痛、薬物濃度増加が 14.29%（2 例）であった。重篤な副作用は 4 例に発現し、敗血症性ショック、細菌感染、間質性肺疾患、口内炎、剥脱性発疹、薬物濃度増加、大腿骨頚部骨折が各 7.14%（1/14 例）であった。

2.7.4.6.3.2.5 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 472 例のうち、肝機能障害を有する症例は 5.51%（26/472 例）であった。

肝機能障害を有する症例における副作用発現割合が 80.77%（21/26 例）で、肝機能障害を合併していない症例の 77.58%（346/446 例）と比較して統計学的に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する 26 例において、副作用は 21 例に発現し、発現割合が 10%以上の副作用（基本語）は、口内炎が 34.62%（9/26 例）、肝機能異常が 19.23%（5 例）及び発疹が 11.54%（3 例）であった。重篤な副作用は 7 例に発現し、肺炎、モラクセラ菌性肺炎、敗血症、低γグロブリン血症、低カリウム血症、高脂血症、蛋白尿、発熱、C-反応性蛋白増加が各 3.85%（1/26 例）であった。

2.7.4.6.3.3 市販後での全血中本薬トラフ濃度 15 ng/mL 以上での副作用

リンパ脈管筋腫症患者及び難治性リンパ管疾患の製造販売後調査（全例調査）の収集データから、全血中トラフ濃度が 15 ng/mL を超えた症例における副作用発現状況を調査ごとに以下に示した。

安全性解析対象症例 472 例のうち、全血中トラフ濃度測定症例は 184 例で、観察期間中に 15 ng/mL 超の値を示した症例は 29 例、それらのうち、副作用発現症例は 27 例であった。なお、トラフ濃度 15 ng/mL 超の影響が考えられる副作用は、必ずしもトラフ濃度の測定日と副作用発現日が同一とは限らないため、便宜的にトラフ濃度が 15 ng/mL 超の測定日前後 1 ヵ月（30 日）以内に発現した副作用とした（ただし、その間にトラフ濃度測定日があり、測定値が 15 ng/mL 以下の場合は影響が考えられる副作用とは扱わなかった）。その結果、副作用発現症例 27 例のうちトラフ濃度 15 ng/mL 超の影響が考えられる副作用発現症例は 16 例であり、それらの一覧を表 2.7.4-95 市販後でトラフ濃度が 15 ng/mL 超の値を示した症例の副作用一覧に示した。また、これらの副作用のうち、トラフ濃度が 15 ng/mL 超の測定日前後 1 ヵ月（30 日）以内に発現した副作用を MedDRA の器官別分類／基本語ごとに集計し、表 2.7.4-96 市販後でトラフ濃度が 15 ng/mL 超の値を示した測定日前後 1 ヵ月（30 日）以内に発現した副作用に示した。この結果、トラフ濃度 15 ng/mL 超の関連副作用は、16 例（40 件）であり、このうち重篤な副作用は 7 例（13 件）、非重篤なものは 13 例（27 件）であった。

40 件の副作用のうち件数が多い事象は、口内炎、薬物相互作用及び薬物濃度増加が各 4 件であり、次いで、低γグロブリン血症、高脂血症、下痢及びざ瘡様皮膚炎が各 2 件であった。その他の副作用は各 1 件であった。また、これらのうち重篤な副作用は低γグロブリン血症が 2

件で、他はニューモシスチス・イロベチイ肺炎ほかが各1件であった。副作用のうち、薬物相互作用及び薬物増加を除き、大半はシロリムスの副作用として報告されている事象であり、血中濃度の高低に関わらず認められる副作用であった。薬物相互作用はトラフ濃度値上昇の原因として、薬物濃度増加はトラフ濃度値の上昇が副作用と判断されたと考えられた。

表 2.7.4-95 市販後でトラフ濃度が15 ng/mL 超の値を示した症例の副作用一覧

症例番号	性別	年齢	原患	発現時投与量	15ng/mL超のトラフ濃度（左列は投与開始からの日数）		副作用					
							基本語（下線は、トラフ濃度が15 ng/mL超の前後30日以内の発現）	重篤度	処置	本剤の投与	発現までの日数	転帰
[redacted]	男	[redacted]	カサバッハ・メリット症候群	0.52			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	無	継続	10	回復
				0.52			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	無	継続	10	回復
				1.0	50	15.6	低γグロブリン血症	重篤	有	減量	48	回復
[redacted]	女	[redacted]	リンパ管腫	1.2	165	17	高トリグリセリド血症	非重篤	無	継続	165	未回復
				1.2			窒息	重篤	有	休薬・中止	238	死亡
[redacted]	男	[redacted]	難治性リンパ管腫症	0.6	4	88.2	口内炎	重篤	有	継続	4	未回復
				0.6	4	88.2	薬物濃度増加	重篤	無	休薬・中止	4	未回復
				0.6	4	88.2	剥脱性発疹	重篤	有	継続	11	未回復
				0.6	4	88.2	粘膜障害	非重篤	有	※	14	未回復
				0.6	4	88.2	敗血症性ショック	重篤	有	※	16	死亡
[redacted]	女	[redacted]	右上肢リンパ浮腫、左下肢リンパ浮腫	3	211	21.6	低γグロブリン血症	重篤	有	継続	210	回復
				3	211	21.6	高脂血症	重篤	有	減量	211	回復
[redacted]	男	2[redacted]	CTLA4ハプロ不全	2	21	38.7	高脂血症	非重篤	無	継続	21	軽快
				2	21	38.7	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	重篤	有	休薬・中止	50	軽快
[redacted]	女	3[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	2	181	19.2	下痢	非重篤	有	継続	173	回復
				2	181	19.2	ざ瘡様皮膚炎	非重篤	無	継続	181	未回復
				2	300	19.9	倦怠感	非重篤	無	減量	300	軽快
[redacted]	女	3[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	2			舌炎	非重篤	無	継続	8	回復
				2			ざ瘡様皮膚炎	非重篤	有	継続	9	軽快
				2			下痢	非重篤	無	継続	10	回復
				2			慢性骨髄性白血病	重篤	有	休薬・中止	16	未回復
				2			月経困難症	非重篤	無	継続	43	不明
				2			不規則月経	非重篤	無	継続	85	不明
				2	109	16.6	肛門膿瘍	重篤	有	休薬・中止	110	未回復
				2	109	16.6	肛門周囲痛	重篤	有	休薬・中止	110	未回復
				2	109	16.6	薬物相互作用	重篤	有	休薬・中止	110	未回復
[redacted]	女	3[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	1			口内炎	非重篤	有	継続	30	回復
				1			湿疹	非重篤	有	継続	43	軽快
				1	106	15.3	脂質異常症	非重篤	有	継続	92	軽快
				1	106	15.3	薬物相互作用	非重篤	有	減量	106	軽快
				1	106	15.3	薬物濃度増加	非重篤	有	減量	106	軽快

症例番号	性別	年齢	原患	発現時投与量	15ng/mL超のトラフ濃度（左列は投与開始からの日数）		副作用					
							基本語（下線は、トラフ濃度が15 ng/mL超の前後30日以内の発現）	重篤度	処置	本剤の投与	発現までの日数	転帰
[redacted]	女	4[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	1			下痢	非重篤	有	継続	64	軽快
[redacted]				1			不規則月経	非重篤	無	休薬・中止	92	軽快
				1			ざ瘡様皮膚炎	非重篤	有	継続	134	未回復
				2	267	18.8	薬物相互作用	非重篤	有	継続	267	回復
				2	267	18.8	薬物濃度増加	非重篤	有	継続	267	回復
[redacted]	女	4[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	1	7	28.4	そう痒症	非重篤	無	継続	5	回復
[redacted]				1	7	28.4	薬物相互作用	非重篤	無	減量	7	回復
				1	7	28.4	薬物濃度増加	非重篤	無	減量	7	回復
[redacted]	女	4[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	1	21	22	間質性肺疾患	重篤	有	休薬・中止	14	回復
[redacted]	女	4[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	3			上気道感染	非重篤	有	継続	119	軽快
[redacted]				3	336	16.3	頭痛	非重篤	有	減量	361	軽快
[redacted]	女	4[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	1			頭痛	非重篤	有	継続	8	軽快
[redacted]				2			口内炎	非重篤	有	継続	15	回復
				2			発疹	非重篤	有	継続	15	回復
				2			鼻出血	非重篤	有	継続	16	回復
				2	100	18.8	蛋白尿	非重篤	無	継続	100	未回復
				2	100	18.8	味覚障害	非重篤	有	減量	114	回復
				2	100	18.8	口内炎	非重篤	無	減量	114	回復
				2			発疹	非重篤	無	減量	254	軽快
[redacted]	女	5[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	2			口腔咽頭痛	非重篤	有	継続	15	回復
[redacted]				2			血小板数減少	非重篤	無	継続	15	回復
				2			口内炎	非重篤	有	継続	43	回復
				2			白血球数減少	非重篤	無	継続	43	回復
				2			高血圧	非重篤	有	継続	104	軽快
				2			末梢性浮腫	非重篤	無	休薬・中止	142	回復
				2	227	16	口の感覚鈍麻	非重篤	無	継続	210	回復
				2			高トリグリセリド血症	非重篤	無	継続	349	未回復
[redacted]	女	7[redacted]	結節性硬化症に合併したLAM(TSC-LAM)	1	15	17.9	口角口唇炎	非重篤	有	継続	5	軽快
[redacted]				1	15	17.9	悪心	非重篤	有	休薬・中止	15	未回復
				1	15	17.9	嘔吐	非重篤	有	休薬・中止	15	軽快
				1	15	17.9	ざ瘡様皮膚炎	非重篤	無	継続	15	未回復
				1	15	17.9	食欲減退	非重篤	有	休薬・中止	43	未回復
				1	15	17.9	下痢	非重篤	無	休薬・中止	43	未回復
				1	15	17.9	口内炎	非重篤	有	休薬・中止	43	未回復
[redacted]	女	7[redacted]	孤発性LAM(S-LAM)	2	16	15.3	口内炎	非重篤	有	継続	4	軽快
[redacted]				2			細菌性肺炎	非重篤	有	継続	72	軽快
				2			細菌性肺炎	重篤	有	継続	163	軽快
				2	207	23.3	細菌性肺炎	重篤	有	継続	207	軽快

表 2.7.4-96 市販後でトラフ濃度が 15 ng/mL 超の値を示した測定日前後 1 ヵ月（30 日）以内に発現した副作用

	全体	重篤	非重篤
症例数	16	7	12
件数	40	13	27
器官別大分類／基本語	発現件数		
感染症および寄生虫症	4	4	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	
細菌性肺炎	1	1	
敗血症性ショック	1	1	
肛門膿瘍	1	1	
免疫系障害	2	2	
低γグロブリン血症	2	2	
代謝および栄養障害	5	1	4
高トリグリセリド血症	1		1
高脂血症	2	1	1
脂質異常症	1		1
食欲減退	1		1
神経系障害	2		2
頭痛	1		1
味覚障害	1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	
間質性肺疾患	1	1	
胃腸障害	11	2	9
悪心	1		1
下痢	2		2
口の感覚鈍麻	1		1
口角口唇炎	1		1
口内炎	4	1	3
嘔吐	1		1
肛門周囲痛	1	1	
皮膚および皮下組織障害	4	1	3
ざ瘡様皮膚炎	2		2
そう痒症	1		1
剥脱性発疹	1	1	
腎および尿路障害	1		1
蛋白尿	1		1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	1	5
倦怠感	1		1
粘膜障害	1		1
薬物相互作用	4	1	3
臨床検査	4	1	3
薬物濃度増加	4	1	3

2.7.4.7 安全性結果の要約

- NPC-12T-CVA 試験 13 例における本剤の投与期間は、全例で 337 日以上（最長 378 日）であり、SRL-CVA-01 試験 119 例における本剤の投与期間は、5 日から 1488 日で 337 日以上が 78 例であった。
- NPC-12T-CVA 試験 13 例の平均年齢は 11.7 歳（範囲 0～71 歳）であり、SRL-CVA-01 試験 119 例の平均年齢は 11.9 歳（範囲 0～71 歳）であり、両試験とも 12 歳未満が最も多かった。
- NPC-12T-CVA 試験における有害事象の発現率は 100.0%（13/13 例）であり、よくみられた有害事象は口内炎 76.9%（10 例）、発熱 69.2%（9 例）及び下痢 30.8%（4 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）であり、よくみられた有害事象は口内炎 10.1%（12 例）、ざ瘡様皮膚炎 6.7%（8 例）及び蜂巣炎 5.9%（7 例）であった。
- よくみられた有害事象に剤形間、疾患群間で大きな違いはなかった。
- 最高重症度別では、Grade 4 以上の有害事象は、NPC-12T-CVA 試験 13 例では発現しなかったが、SRL-CVA-01 試験で 4.2%（5/119 例）に発現した。
- 発現時期別では、特筆すべき傾向はなく、遅発性の有害事象は同定できなかった。
- 重篤な有害事象は、NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験でそれぞれ 4/13 例（30.8%）（RS ウイルス感染が 2 例、気管支炎、細菌感染、上気道の炎症及び下部消化管出血が各 1 例）及び 17/119 例（14.3%）（蜂巣炎が 7 例、肺炎が 2 例、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、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、筋痙直、心不全、呼吸不全、乳び胸、腹部膨満、臍ヘルニア、腹腔内出血、脊椎炎、クリッペル・トレノーネイ症候群及び末梢性浮腫が各 1 例）に発現し、このうち死亡が SRL-CVA-01 試験で 4 例（症例ごとの内訳：呼吸不全、敗血症、劇症型溶血性レンサ球菌感染症及び細菌性胃腸炎、心不全）であった。原疾患が難治で、致死的な症状を有する患者を対象としたことを勘案すると、想定された範囲内と考えられた。
- 性別、年齢別、体重別、体表面積別、平均トラフ濃度別及び平均投与量別の有害事象発現状況では、有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。
- 以上より、本剤の難治性脈管腫瘍及び脈管奇形患者に対する安全性は、既承認の LAM 患者及び難治性リンパ管疾患患者で報告された有害事象の種類、頻度、程度とも大きな差は認められず、全体的には良好な忍容性を示したと考えられた。

2.7.4.8 付録

2.7.4.8.1 比較的よくみられる副作用

2.7.4.2.1.1 項の付録として、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副作用発現例数（発現率）について、以下に示した。

2.7.4.8.1.1 全体及び剤形別の副作用

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における全体及び剤形別の副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-97 及び表 2.7.4-98 に示した。

表 2.7.4-97 全体及び剤形別の副作用発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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	
すべての副作用	13	100.0	4	100.0	9	100.0
感染症および寄生虫症	7	53.8	2	50.0	5	55.6
気管支炎	1	7.7	0		1	11.1
蜂巣炎	1	7.7	1	25.0	0	
膀胱炎	1	7.7	1	25.0	0	
下気道感染	1	7.7	1	25.0	0	
上咽頭炎	1	7.7	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	2	15.4	0		2	22.2
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	2	15.4	2	50.0	0	
頭部不快感	1	7.7	1	25.0	0	
頭痛	2	15.4	2	50.0	0	
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	4	30.8	1	25.0	3	33.3
鼻出血	1	7.7	1	25.0	0	
鼻漏	2	15.4	0		2	22.2
上気道の炎症	2	15.4	0		2	22.2
口腔咽頭痛	1	7.7	0		1	11.1
胃腸障害	11	84.6	4	100.0	7	77.8
腹痛	2	15.4	1	25.0	1	11.1
上腹部痛	1	7.7	0		1	11.1
下痢	3	23.1	1	25.0	2	22.2
悪心	2	15.4	1	25.0	1	11.1

副作用名(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(%)
	口内炎	10	76.9	4	100.0	6	66.7
皮膚および皮下組織障害		4	30.8	2	50.0	2	22.2
	ざ瘡	3	23.1	1	25.0	2	22.2
	皮膚炎	1	7.7	1	25.0	0	
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		8	61.5	2	50.0	6	66.7
	倦怠感	2	15.4	2	50.0	0	
	発熱	8	61.5	2	50.0	6	66.7
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

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

表 2.7.4-98 全体及び剤形別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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	
すべての副作用		34	28.6	20	23.0	14	43.8
感染症および寄生虫症		16	13.4	7	8.0	9	28.1
	蜂巣炎	6	5.0	2	2.3	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	0.0
	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	
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
神経系障害		1	0.8	1	1.1	0	
	頭痛	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		1	0.8	1	1.1	0	
	咳嗽	1	0.8	1	1.1	0	
胃腸障害		17	14.3	11	12.6	6	18.8
	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

副作用名(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(%)
	嘔吐	1	0.8	0	0.0	1	3.1
	腹腔内出血	1	0.8	0	0.0	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
	蕁麻疹	1	0.8	1	1.1	0	0.0
	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	
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_2）

2.7.4.8.1.2 最高重症度別の副作用

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における最高重症度別の副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-99 及び表 2.7.4-100 に示した。

表 2.7.4-99 最高重症度別の副作用発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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					
すべての副作用		0		5	38.5	8	61.5
感染症および寄生虫症		0		3	23.1	4	30.8
	気管支炎	0		0		1	7.7
	蜂巣炎	0		0		1	7.7
	膀胱炎	1	7.7	0		0	
	下気道感染	0		1	7.7	0	
	上咽頭炎	0		1	7.7	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		0		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	0		0	
	頭部不快感	1	7.7	0		0	
	頭痛	2	15.4	0		0	
眼障害		0		1	7.7	0	

副作用名(SOC、PT)	G1		G2		≧G3	
	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
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	1	7.7	1	7.7
鼻出血	1	7.7	0		0	
鼻漏	1	7.7	1	7.7	0	
上気道の炎症	0		1	7.7	1	7.7
口腔咽頭痛	1	7.7	0		0	
胃腸障害	4	30.8	7	53.8	0	
腹痛	1	7.7	1	7.7	0	
上腹部痛	1	7.7	0		0	
下痢	0		3	23.1	0	
悪心	0		2	15.4	0	
口内炎	5	38.5	5	38.5	0	
皮膚および皮下組織障害	1	7.7	3	23.1	0	
ざ瘡	1	7.7	2	15.4	0	
皮膚炎	0		1	7.7	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	4	30.8	0	
倦怠感	2	15.4	0		0	
発熱	4	30.8	4	30.8	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
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_5）

表 2.7.4-100 最高重症度別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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							
すべての副作用	7	5.9	8	6.7	16	13.4	3	2.5
感染症および寄生虫症	0		1	0.8	12	10.1	3	2.5
蜂巣炎	0		0		6	5.0	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
代謝および栄養障害	1	0.8	0		1	0.8	0	

副作用名(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(%)
高トリグリセリド血症	1	0.8	0		1	0.8	0	
神経系障害	1	0.8	0		0		0	
頭痛	1	0.8	0		0		0	
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		0	
咳嗽	1	0.8	0		0		0	
胃腸障害	10	8.4	4	3.4	2	1.7	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	
嘔吐	1	0.8	0		0		0	
腹腔内出血	0		0		0		1	0.8
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	
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_2)

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副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-101 及び表 2.7.4-102 に示した。

表 2.7.4-101 最高重症度及び剤形別の副作用発現例数（発現率）(NPC-12T-CVA)

副作用名(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			
すべての副作用	0		4	100.0	0		9	100.0
感染症および寄生虫症	0		2	50.0	0		5	55.6
気管支炎	0		0		0		1	11.1
蜂巣炎	0		1	25.0	0		0	
膀胱炎	1	25.0	0		0		0	
下気道感染	0		1	25.0	0		0	
上咽頭炎	0		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

副作用名(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(%)
ＲＳウイルス感染	0		0		0		2	22.2
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		0	
頭部不快感	1	25.0	0		0		0	
頭痛	2	50.0	0		0		0	
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	2	22.2
鼻出血	1	25.0	0		0		0	
鼻漏	0		0		1	11.1	1	11.1
上気道の炎症	0		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	2	22.2	5	55.6
腹痛	1	25.0	0		0		1	11.1
上腹部痛	0		0		1	11.1	0	
下痢	0		1	25.0	0		2	22.2
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
皮膚および皮下組織障害	1	25.0	1	25.0	0		2	22.2
ざ瘡	1	25.0	0		0		2	22.2
皮膚炎	0		1	25.0	0		0	
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	3	33.3
倦怠感	2	50.0	0		0		0	
発熱	1	25.0	1	25.0	3	33.3	3	33.3
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
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：＜5.3.5.4-1 参＞（表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-102 最高重症度及び剤形別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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			
すべての副作用	6	6.9	14	16.1	1	3.1	13	40.6
感染症および寄生虫症	0		7	8.0	0		9	28.1
蜂巣炎	0		2	2.3	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	
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	
神経系障害	1	1.1	0		0		0	
頭痛	1	1.1	0		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	0		0		0	
咳嗽	1	1.1	0		0		0	
胃腸障害	7	8.0	4	4.6	3	9.4	3	9.4
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
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	
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	
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）

2.7.4.8.1.3 疾患群別の副作用

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副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-103 及び表 2.7.4-104 に示した。

表 2.7.4-103 疾患群別の副作用発現例数（4 カテゴリでの発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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	
すべての副作用	4	100.0	1	100.0	3	100.0	5	100.0
感染症および寄生虫症	2	50.0	1	100.0	1	33.3	3	60.0
気管支炎	1	25.0	0		0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	20.0
膀胱炎	0		0		0		1	20.0
下気道感染	0		0		1	33.3	0	
上咽頭炎	0		1	100.0	0		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		1	20.0
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	0	
頭部不快感	0		0		1	33.3	0	
頭痛	0		0		2	66.7	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	1	20.0
鼻出血	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		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	3	60.0
腹痛	1	25.0	0		1	33.3	0	
上腹部痛	1	25.0	0		0		0	
下痢	1	25.0	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
皮膚および皮下組織障害	2	50.0	0		0		2	40.0
ざ瘡	2	50.0	0		0		1	20.0
皮膚炎	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	2	40.0

副作用名(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(%)
倦怠感	0		0		2	66.7	0	
発熱	3	75.0	1	100.0	2	66.7	2	40.0
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 2.7.4-104 疾患群別の副作用発現例数（4 カテゴリでの発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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	
すべての副作用	22	33.3	0		1	7.7	7	41.2	4	50.0
感染症および寄生虫症	10	15.2	0		1	7.7	4	23.5	1	12.5
蜂巣炎	3	4.5	0		0		3	17.6	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
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	
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
神経系障害	1	1.5	0		0		0		0	
頭痛	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	1	1.5	0		0		0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0		0		0	
胃腸障害	10	15.2	0		1	7.7	3	17.6	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
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

副作用名(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(%)
	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	
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副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-105 及び表 2.7.4-106 に示した。

表 2.7.4-105 疾患群別の副作用発現例数（2 カテゴリでの発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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	
すべての副作用		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		2	22.2
	頭部不快感	0		1	11.1
	頭痛	0		2	22.2

副作用名(SOC、PT)		リンパ管疾患		血管疾患等	
		例数	発現率(%)	例数	発現率(%)
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	3	33.3
	鼻出血	0		1	11.1
	鼻漏	0		2	22.2
	上気道の炎症	1	25.0	1	11.1
	口腔咽頭痛	0		1	11.1
胃腸障害		4	100.0	7	77.8
	腹痛	1	25.0	1	11.1
	上腹部痛	1	25.0	0	
	下痢	1	25.0	2	22.2
	悪心	0		2	22.2
	口内炎	3	75.0	2	22.2
皮膚および皮下組織障害		2	50.0	2	22.2
	ざ瘡	2	50.0	1	11.1
	皮膚炎	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	5	55.6
	倦怠感	0		2	22.2
	発熱	3	75.0	5	55.6
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 2.7.4-106 疾患群別の副作用発現例数（2 カテゴリでの発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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	
すべての副作用		22	33.3	8	17.8	4	50.0
感染症および寄生虫症		10	15.2	5	11.1	1	12.5
	蜂巣炎	3	4.5	3	6.7	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	
	劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	2.2	0	

副作用名(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(%)
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
神経系障害	1	1.5	0		0	
頭痛	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	1	1.5	0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0	
胃腸障害	10	15.2	4	8.9	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
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	
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）及び剤形別の副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-107 及び表 2.7.4-108 に示した。

表 2.7.4-107 疾患群及び剤形別の副作用発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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	
すべての副作用	0		4	100.0	4	100.0	5	100.0
感染症および寄生虫症	0		2	50.0	2	50.0	3	60.0
気管支炎	0		1	25.0	0		0	
蜂巣炎	0		0		1	25.0	0	
膀胱炎	0		0		1	25.0	0	
下気道感染	0		0		1	25.0	0	
上咽頭炎	0		0		0		1	20.0

副作用名(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(%)
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		1	20.0
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	
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	0	
頭部不快感	0		0		1	25.0	0	
頭痛	0		0		2	50.0	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	2	40.0
鼻出血	0		0		1	25.0	0	
鼻漏	0		0		0		2	40.0
上気道の炎症	0		1	25.0	0		1	20.0
口腔咽頭痛	0		0		0		1	20.0
胃腸障害	0		4	100.0	4	100.0	3	60.0
腹痛	0		1	25.0	1	25.0	0	
上腹部痛	0		1	25.0	0		0	
下痢	0		1	25.0	1	25.0	1	20.0
悪心	0		0		1	25.0	1	20.0
口内炎	0		3	75.0	4	100.0	3	60.0
皮膚および皮下組織障害	0		2	50.0	2	50.0	0	
ざ瘡	0		2	50.0	1	25.0	0	
皮膚炎	0		0		1	25.0	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	3	60.0
倦怠感	0		0		2	50.0	0	
発熱	0		3	75.0	2	50.0	3	60.0
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 2.7.4-108 疾患群及び剤形別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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	
すべての副作用	15	27.3	7	63.6	3	11.1	5	27.8
感染症および寄生虫症	5	9.1	5	45.5	2	7.4	3	16.7
蜂巣炎	1	1.8	2	18.2	1	3.7	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	
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	
神経系障害	1	1.8	0		0		0	
頭痛	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	1	1.8	0		0		0	
咳嗽	1	1.8	0		0		0	
胃腸障害	8	14.5	2	18.2	1	3.7	3	16.7
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
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	
脊椎炎	1	1.8	0		0		0	
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副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-109 及び表 2.7.4-110 に示した。

表 2.7.4-109 疾患群及び最高重症度別の副作用発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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			
すべての副作用	0		4	100.0	0		9	100.0
感染症および寄生虫症	0		2	50.0	0		5	55.6
気管支炎	0		1	25.0	0		0	
蜂巣炎	0		0		0		1	11.1
膀胱炎	0		0		1	11.1	0	
下気道感染	0		0		0		1	11.1
上咽頭炎	0		0		0		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		1	11.1
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	0	
頭部不快感	0		0		1	11.1	0	
頭痛	0		0		2	22.2	0	
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	1	11.1
鼻出血	0		0		1	11.1	0	
鼻漏	0		0		1	11.1	1	11.1
上気道の炎症	0		1	25.0	0		1	11.1
口腔咽頭痛	0		0		1	11.1	0	
胃腸障害	2	50.0	2	50.0	2	22.2	5	55.6
腹痛	0		1	25.0	1	11.1	0	
上腹部痛	1	25.0	0		0		0	
下痢	0		1	25.0	0		2	22.2
悪心	0		0		0		2	22.2
口内炎	3	75.0	0		2	22.2	5	55.6
皮膚および皮下組織障害	0		2	50.0	1	11.1	1	11.1
ざ瘡	0		2	50.0	1	11.1	0	
皮膚炎	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	1	25.0	2	22.2	3	33.3
倦怠感	0		0		2	22.2	0	

副作用名(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(%)
発熱	2	50.0	1	25.0	2	22.2	3	33.3
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 2.7.4-110 疾患群及び最高重症度別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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			
すべての副作用	6	9.1	16	24.2	0		8	17.8
感染症および寄生虫症	0		10	15.2	0		5	11.1
蜂巣炎	0		3	4.5	0		3	6.7
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
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	
神経系障害	1	1.5	0		0		0	
頭痛	1	1.5	0		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	0		0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0		0	
胃腸障害	6	9.1	4	6.1	3	6.7	1	2.2
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
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

副作用名(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(%)
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	
脊椎炎	0		1	1.5	0		0	
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：＜5.3.5.2-1＞（L1_2_1、L3_1_1）

「その他」の疾患群は除いた。

2.7.4.8.1.4 発現時期別の副作用

NPC-12T-CVA 試験及び SRL-CVA-01 試験における発現時期別の副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-111 及び表 2.7.4-112 に示した。

表 2.7.4-111 発現時期別の副作用発現例数（発現率）(NPC-12T-CVA)

副作用名(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	
すべての副作用	9	69.2	8	61.5	12	92.3	11	84.6
感染症および寄生虫症	0		1	7.7	2	15.4	6	46.2
気管支炎	0		0		1	7.7	0	
蜂巣炎	0		1	7.7	0		1	7.7
膀胱炎	0		0		0		1	7.7
下気道感染	0		0		0		1	7.7
上咽頭炎	0		0		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		2	15.4
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		0	
頭部不快感	1	7.7	0		0		0	
頭痛	2	15.4	0		0		0	
眼障害	0		0		1	7.7	0	

副作用名(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(%)
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	2	15.4	2	15.4	0	
鼻出血	0		0		1	7.7	0	
鼻漏	1	7.7	0		1	7.7	0	
上気道の炎症	0		2	15.4	0		0	
口腔咽頭痛	0		0		1	7.7	0	
胃腸障害	8	61.5	3	23.1	9	69.2	6	46.2
腹痛	2	15.4	0		0		0	
上腹部痛	0		0		0		1	7.7
下痢	1	7.7	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
皮膚および皮下組織障害	0		1	7.7	2	15.4	1	7.7
ざ瘡	0		1	7.7	2	15.4	0	
皮膚炎	0		0		0		1	7.7
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態	6	46.2	3	23.1	1	7.7	6	46.2
倦怠感	2	15.4	0		0		0	
発熱	6	46.2	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 2.7.4-112 発現時期別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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	
すべての副作用	13	10.9	13	11.2	14	12.7	12	12.1
感染症および寄生虫症	1	0.8	6	5.2	7	6.4	6	6.1
蜂巣炎	0		1	0.9	3	2.7	2	2.0
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

副作用名(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(%)
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	0		1	0.9	0		0	
代謝および栄養障害	1	0.8	0		0		1	1.0
高トリグリセリド血症	1	0.8	0		0		1	1.0
神経系障害	1	0.8	0		0		0	
頭痛	1	0.8	0		0		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		0	
咳嗽	1	0.8	0		0		0	
胃腸障害	10	8.4	3	2.6	4	3.6	2	2.0
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	7	5.9	2	1.7	4	3.6	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
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及び最高重症度別の副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-113 及び表 2.7.4-114 を示した。

表 2.7.4-113 発現時期及び最高重症度別の副作用発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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			
すべての副作用	0		10	76.9	1	7.7	12	92.3
感染症および寄生虫症	0		1	7.7	0		7	53.8
気管支炎	0		0		0		1	7.7
蜂巣炎	0		1	7.7	0		1	7.7
膀胱炎	0		0		1	7.7	0	
下気道感染	0		0		0		1	7.7
上咽頭炎	0		0		0		1	7.7
上気道感染	1	7.7	0		0		1	7.7

副作用名(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(%)
細菌感染	0		0		0		1	7.7
ＲＳウイルス感染	0		0		0		2	15.4
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		0	
頭部不快感	1	7.7	0		0		0	
頭痛	2	15.4	0		0		0	
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		2	15.4	2	15.4	0	
鼻出血	0		0		1	7.7	0	
鼻漏	0		1	7.7	1	7.7	0	
上気道の炎症	0		2	15.4	0		0	
口腔咽頭痛	0		0		1	7.7	0	
胃腸障害	2	15.4	6	46.2	6	46.2	4	30.8
腹痛	1	7.7	1	7.7	0		0	
上腹部痛	0		0		1	7.7	0	
下痢	0		1	7.7	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
皮膚および皮下組織障害	0		1	7.7	1	7.7	2	15.4
ざ瘡	0		1	7.7	1	7.7	1	7.7
皮膚炎	0		0		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	1	7.7	2	15.4	4	30.8
倦怠感	2	15.4	0		0		0	
発熱	5	38.5	1	7.7	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 2.7.4-114 発現時期及び最高重症度別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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			
すべての副作用	8	6.7	14	11.8	3	2.7	17	15.5
感染症および寄生虫症	0		7	5.9	0		11	10.0
蜂巣炎	0		1	0.8	0		5	4.5
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	
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
神経系障害	1	0.8	0		0		0	
頭痛	1	0.8	0		0		0	
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		0	
咳嗽	1	0.8	0		0		0	
胃腸障害	8	6.7	5	4.2	3	2.7	2	1.8
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	7	5.9	2	1.7	3	2.7	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
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及び剤形別の副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-115 及び表 2.7.4-116 に示した。

表 2.7.4-115 発現時期及び剤形別の副作用発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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	
すべての副作用	4	100.0	4	100.0	6	66.7	9	100.0
感染症および寄生虫症	1	25.0	2	50.0	0		5	55.6
気管支炎	0		0		0		1	11.1
蜂巣炎	1	25.0	1	25.0	0		0	
膀胱炎	0		1	25.0	0		0	
下気道感染	0		1	25.0	0		0	
上咽頭炎	0		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		2	22.2
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		0	
頭部不快感	1	25.0	0		0		0	
頭痛	2	50.0	0		0		0	
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	1	11.1
鼻出血	0		1	25.0	0		0	
鼻漏	0		0		1	11.1	1	11.1
上気道の炎症	0		0		2	22.2	0	
口腔咽頭痛	0		0		0		1	11.1
胃腸障害	4	100.0	4	100.0	4	44.4	6	66.7
腹痛	1	25.0	0		1	11.1	0	
上腹部痛	0		0		0		1	11.1
下痢	0		1	25.0	1	11.1	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
皮膚および皮下組織障害	0		2	50.0	1	11.1	1	11.1
ざ瘡	0		1	25.0	1	11.1	1	11.1
皮膚炎	0		1	25.0	0		0	
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	4	44.4	5	55.6
倦怠感	2	50.0	0		0		0	

副作用名(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(%)
発熱	2	50.0	1	25.0	4	44.4	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 2.7.4-116 発現時期及び剤形別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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	
すべての副作用	11	12.6	11	13.6	11	34.4	9	31.0
感染症および寄生虫症	2	2.3	5	6.2	5	15.6	6	20.7
蜂巣炎	0		2	2.5	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	
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	
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	
神経系障害	1	1.1	0		0		0	
頭痛	1	1.1	0		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	0		0		0	
咳嗽	1	1.1	0		0		0	
胃腸障害	8	9.2	4	4.9	5	15.6	1	3.4
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	6	6.9	3	3.7	3	9.4	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

副作用名(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(%)
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	
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及び疾患群別の副作用発現例数（発現率）をそれぞれ表 2.7.4-117 及び表 2.7.4-118 に示した。

表 2.7.4-117 発現時期及び疾患群別の副作用発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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	
すべての副作用	3	75.0	4	100.0	7	77.8	9	100.0
感染症および寄生虫症	0		2	50.0	1	11.1	5	55.6
気管支炎	0		1	25.0	0		0	
蜂巣炎	0		0		1	11.1	1	11.1
膀胱炎	0		0		0		1	11.1
下気道感染	0		0		0		1	11.1
上咽頭炎	0		0		0		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		1	11.1
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	0	
頭部不快感	0		0		1	11.1	0	
頭痛	0		0		2	22.2	0	
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	2	22.2

副作用名(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(%)
鼻出血	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		1	11.1	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	7	77.8
腹痛	1	25.0	0		1	11.1	0	
上腹部痛	0		1	25.0	0		0	
下痢	1	25.0	0		0		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
皮膚および皮下組織障害	1	25.0	1	25.0	0		2	22.2
ざ瘡	1	25.0	1	25.0	0		1	11.1
皮膚炎	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	4	44.4	4	44.4
倦怠感	0		0		2	22.2	0	
発熱	2	50.0	2	50.0	4	44.4	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 2.7.4-118 発現時期及び疾患群別の副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用名(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	
すべての副作用	13	19.7	14	22.2	6	13.3	4	10.3
感染症および寄生虫症	4	6.1	8	12.7	2	4.4	3	7.7
蜂巣炎	0		3	4.8	1	2.2	2	5.1
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

副作用名(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(%)
劇症型溶血性レンサ球菌感染症	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	
神経系障害	1	1.5	0		0		0	
頭痛	1	1.5	0		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	0		0		0	
咳嗽	1	1.5	0		0		0	
胃腸障害	8	12.1	2	3.2	3	6.7	1	2.6
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	5	7.6	2	3.2	3	6.7	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	
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	
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）

「その他」の疾患群は除いた。

2.7.4.8.2 重篤な副作用

2.7.4.2.1.3 項の付録として、NPC-12T-CVA 試験における重篤な副作用の発現例数（発現率）を表 2.7.4-119 に、SRL-CVA-01 試験における重篤な副作用（死亡を含む、以下同様）の発現例数（発現率）を表 2.7.4-120 に示した。

表 2.7.4-119 重篤な副作用発現例数（発現率）（NPC-12T-CVA）

副作用名(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	
すべての副作用	3	23.1	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

MedDRA/J Ver.25.0

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.1.1_4、表 4.5.1.2_1、表 4.3_2）

表 2.7.4-120 重篤な副作用発現例数（発現率）（SRL-CVA-01）

副作用の種類(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	
すべての副作用	13	10.9	7	8.0	6	18.8
感染症および寄生虫症	12	10.1	6	6.9	6	18.8
蜂巣炎	6	5.0	2	2.3	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	
胃腸障害	2	1.7	1	1.1	1	3.1
腹部膨満	1	0.8	1	1.1	0	
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	
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_4）

2.7.4.8.3 バイタルサイン

2.7.4.4 項の付録として、NPC-12T-CVA 試験におけるバイタルサインの要約を表 2.7.4-121 に示した。

表 2.7.4-121 バイタルサインの要約（NPC-12T-CVA）

項目	観察時点	投与開始前	投与開始日(投与後)	2週間後	4週間後	8週間後	12週間後	16週間後	20週間後	24週間後	28週間後	36週間後	44週間後	52週間後	中止時	後観察
体温	例数	13	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	36.88	37.01	36.86	36.81	36.78	36.80	36.74	36.79	36.92	36.78	36.73	36.82	36.72	－	36.81
	標準偏差	0.31	0.37	0.28	0.45	0.49	0.35	0.38	0.43	0.31	0.28	0.32	0.33	0.33	－	0.38
	最小値	36.5	36.2	36.3	36.0	35.9	36.3	36.0	35.9	36.4	36.2	36.0	36.2	36.1	－	36.4
	中央値	36.90	37.00	36.90	36.80	36.90	36.80	36.75	37.00	36.90	36.80	36.80	36.80	36.70	－	36.70
	最大値	37.5	37.5	37.2	37.5	37.3	37.5	37.3	37.3	37.4	37.2	37.1	37.4	37.1	－	37.4
	変化量															
	例数	－	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	－	0.12	-0.02	-0.08	-0.11	-0.08	-0.18	-0.12	0.00	-0.11	-0.13	-0.07	-0.16	－	-0.05
	標準偏差	－	0.25	0.29	0.43	0.46	0.41	0.34	0.50	0.43	0.25	0.31	0.33	0.48	－	0.25
	最小値	－	-0.3	-0.6	-1.0	-0.9	-0.8	-0.7	-1.1	-1.1	-0.7	-0.7	-0.6	-1.4	－	-0.4
	中央値	－	0.10	0.00	0.00	0.10	-0.10	-0.10	-0.15	0.05	0.00	-0.20	0.00	0.00	－	-0.10
	最大値	－	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.6	0.6	0.6	0.3	0.3	0.4	0.4	－	0.4
	95%信頼区間　上限	－	0.27	0.15	0.18	0.17	0.16	0.04	0.20	0.27	0.05	0.06	0.13	0.13	－	0.13
	95%信頼区間　下限	－	-0.03	-0.20	-0.34	-0.39	-0.33	-0.39	-0.43	-0.27	-0.26	-0.33	-0.27	-0.45	－	-0.22
脈拍数	例数	13	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	107.6	101.8	103.3	103.0	101.7	96.9	102.7	101.2	102.0	98.8	96.9	95.8	101.3	－	107.2
	標準偏差	30.2	22.5	27.0	26.5	32.9	23.0	22.6	27.6	20.4	25.1	18.0	15.7	20.8	－	24.8
	最小値	61	60	66	63	69	56	70	65	61	60	66	74	66	－	71
	中央値	107.0	107.0	106.0	108.0	92.0	101.0	104.0	99.0	101.5	89.0	100.0	97.0	102.0	－	107.0
	最大値	150	130	153	142	178	133	135	154	127	139	120	129	137	－	146
	変化量															
	例数	－	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	－	-5.8	-4.3	-4.6	-5.9	-10.7	-8.8	-6.5	-9.5	-8.8	-7.2	-11.8	-6.3	－	-3.7
	標準偏差	－	14.8	15.5	12.5	17.2	25.2	13.6	16.7	20.6	15.0	22.8	22.9	27.0	－	19.7
	最小値	－	-27	-32	-25	-26	-62	-30	-30	-64	-37	-41	-55	-81	－	-35
	中央値	－	-4.0	-1.0	-3.0	-12.0	-4.0	-11.0	-7.5	-6.5	-11.0	-6.5	-13.0	-2.0	－	-3.0
	最大値	－	26	23	17	28	21	21	32	19	19	45	30	32	－	21
	95%信頼区間　上限	－	3.2	5.1	3.0	4.5	4.5	-0.2	4.1	3.6	0.2	7.3	2.0	10.0	－	9.5
	95%信頼区間　下限	－	-14.7	-13.7	-12.2	-16.3	-25.9	-17.4	-17.1	-22.6	-17.9	-21.6	-25.7	-22.6	－	-17.0

項目	観察時点	投与開始前	投与開始日（投与後）	2週間後	4週間後	8週間後	12週間後	16週間後	20週間後	24週間後	28週間後	36週間後	44週間後	52週間後	中止時	後観察
収縮期血圧	例数	13	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	102.5	102.2	101.2	105.7	110.1	106.0	106.6	108.3	103.8	111.2	103.4	110.2	103.9	－	107.0
	標準偏差	21.1	21.7	19.0	19.5	20.1	15.4	18.0	19.2	22.7	13.9	28.1	20.2	16.6	－	24.6
	最小値	80	80	72	86	78	77	76	81	73	90	78	89	80	－	85
	中央値	101.0	103.0	100.0	102.0	109.0	101.0	110.0	106.0	102.5	108.0	91.0	108.0	99.0	－	104.0
	最大値	155	162	135	167	166	140	140	157	159	141	175	166	142	－	169
	変化量															
	例数	－	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	－	-0.3	-1.4	3.2	7.5	3.5	4.9	6.1	2.1	8.7	-0.7	7.7	1.4	－	2.8
	標準偏差	－	15.2	18.2	16.9	15.3	15.1	21.4	14.3	17.8	14.8	16.1	16.1	13.3	－	14.1
	最小値	－	-27	-29	-24	-28	-24	-25	-20	-28	-17	-23	-23	-17	－	-17
	中央値	－	4.0	3.0	3.0	8.0	1.0	9.0	5.0	4.5	10.0	2.0	11.0	2.0	－	5.0
	最大値	－	28	20	27	33	22	34	29	24	29	22	29	18	－	18
	95%信頼区間　上限	－	8.9	9.6	13.4	16.8	12.6	18.5	15.1	13.4	17.7	9.6	17.4	9.4	－	12.3
	95%信頼区間　下限	－	-9.5	-12.4	-7.0	-1.7	-5.6	-8.7	-3.0	-9.2	-0.3	-10.9	-2.0	-6.6	－	-6.7
拡張期血圧	例数	13	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	60.8	58.2	60.5	61.5	64.3	65.2	58.4	61.9	64.6	68.4	62.1	65.7	59.9	－	62.0
	標準偏差	12.1	11.1	11.4	10.5	15.3	14.4	12.2	13.8	12.6	14.8	12.1	11.3	7.8	－	15.2
	最小値	39	41	46	41	38	38	39	33	44	42	44	44	43	－	36
	中央値	59.0	55.0	63.0	60.0	66.0	66.0	56.0	65.5	65.5	70.0	61.5	67.0	59.0	－	65.0
	最大値	82	82	81	84	95	92	77	80	90	88	80	82	74	－	83
	変化量															
	例数	－	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	－	-2.7	-0.3	0.7	3.5	4.3	-2.7	1.8	3.5	7.5	0.8	4.8	-0.9	－	1.1
	標準偏差	－	13.4	10.8	13.3	17.1	15.4	10.6	17.8	14.1	11.3	11.4	11.2	9.8	－	14.8
	最小値	－	-25	-17	-25	-21	-28	-27	-33	-17	-10	-19	-8	-16	－	-30
	中央値	－	-3.0	-3.0	2.0	2.0	3.0	-2.5	3.5	3.0	10.0	1.5	5.0	-1.0	－	3.0
	最大値	－	15	18	21	40	31	19	22	27	27	16	28	20	－	18
	95%信頼区間　上限	－	5.4	6.2	8.7	13.8	13.6	4.1	13.0	12.4	14.3	8.0	11.6	5.0	－	11.0
	95%信頼区間　下限	－	-10.8	-6.8	-7.3	-6.9	-5.0	-9.4	-9.5	-5.4	0.7	-6.5	-1.9	-6.8	－	-8.8
呼吸回数	例数	13	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11

項目	観察時点	投与開始前	投与開始日（投与後）	2週間後	4週間後	8週間後	12週間後	16週間後	20週間後	24週間後	28週間後	36週間後	44週間後	52週間後	中止時	後観察
	平均値	22.9	23.2	24.8	26.5	28.8	22.2	23.9	25.7	22.5	24.9	23.5	23.8	24.6	－	25.8
	標準偏差	8.1	6.9	10.9	10.9	13.7	6.9	4.6	9.9	8.3	8.9	8.0	6.0	7.5	－	8.7
	最小値	6	12	12	11	15	9	18	16	12	16	12	12	12	－	10
	中央値	24.0	22.0	24.0	26.0	24.0	22.0	24.0	23.0	22.5	24.0	24.0	24.0	24.0	－	24.0
	最大値	36	36	48	48	58	36	32	51	36	50	38	34	38	－	40
	変化量															
	例数	－	13	13	13	13	13	12	12	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	－	0.2	1.8	3.5	5.9	−0.7	−0.4	2.5	−1.8	2.0	1.2	0.8	1.7	－	2.0
	標準偏差	－	4.9	9.4	6.2	11.3	9.0	4.0	9.1	3.9	8.0	5.2	5.1	10.5	－	7.1
	最小値	－	−8	−9	−10	−9	−16	−6	−8	−12	−8	−8	−6	−12	－	−9
	中央値	－	0.0	0.0	4.0	4.0	−2.0	−2.0	−0.5	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	－	2.0
	最大値	－	13	18	12	30	18	6	23	2	20	12	12	32	－	18
	95%信頼区間　上限	－	3.2	7.5	7.3	12.7	4.8	2.1	8.3	0.7	6.8	4.5	3.9	8.0	－	6.7
	95%信頼区間　下限	－	−2.8	−3.8	−0.2	−0.9	−6.1	−3.0	−3.3	−4.3	−2.8	−2.2	−2.2	−4.7	－	−2.7
Sp02	例数	13	13	13	13	13	13	12	13	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	98.4	98.1	98.7	98.8	98.5	98.0	98.3	97.9	98.3	98.9	98.5	98.1	98.1	－	98.4
	標準偏差	1.0	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	1.3	1.4	1.0	1.2	1.0	0.8	－	1.0
	最小値	97	96	97	97	97	96	96	95	96	97	97	97	97	－	97
	中央値	98.0	98.0	99.0	99.0	99.0	98.0	98.0	98.0	98.5	99.0	98.5	98.0	98.0	－	99.0
	最大値	100	100	100	100	100	99	99	100	100	100	100	100	99	－	100
	変化量															
	例数	－	13	13	13	13	13	12	13	12	13	12	13	13	0	11
	平均値	－	−0.3	0.3	0.4	0.2	−0.4	−0.2	−0.5	−0.1	0.5	0.1	−0.3	−0.3	－	−0.2
	標準偏差	－	1.2	1.2	1.3	1.5	1.4	1.6	1.8	1.7	1.6	1.7	1.5	1.1	－	0.8
	最小値	－	−3	−3	−2	−2	−3	−4	−4	−3	−3	−3	−3	−2	－	−1
	中央値	－	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	1.0	0.5	−1.0	−1.0	－	0.0
	最大値	－	2	2	2	2	2	1	1	3	3	2	2	2	－	1
	95%信頼区間　上限	－	0.4	1.0	1.1	1.1	0.5	0.8	0.6	1.0	1.5	1.1	0.6	0.4	－	0.3
	95%信頼区間　下限	－	−1.0	−0.4	−0.4	−0.8	−1.3	−1.2	−1.6	−1.1	−0.4	−1.0	−1.2	−1.0	－	−0.7

Source：＜5.3.5.2-1＞（表 4.5.3_1）

2.7.4.9 参考文献

1 PRESCRIBING INFORMATION, RAPAMUNE (sirolimus) oral solution, RAPAMUNE (sirolimus) tablets, for oral use, August 2022
2 PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE_SIROLIMUS, [redacted]
3 NPC-12T 治験安全性最新報告，20[redacted]年 11 月 11 日
4 ラパリムス錠 1mg 添付文書，2023 年 8 月改訂
5 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第 14 回），20[redacted]年 6 月 8 日