表 2.7.4.2-3 PAGE 試験で発現した有害事象（SAS）（続き）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.1)	3	(9.7)	4	(6.7)
関節痛	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
背部痛	1	(3.0)	2	(6.5)	2	(3.3)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
血管障害	1	(3.0)	1	(3.2)	3	(5.0)
高血圧	0	(0.0)	1	(3.2)	2	(3.3)
大動脈瘤	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(9.1)	1	(3.2)	6	(10.0)
咳嗽	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
自然気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
肺胞蛋白症	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
発声障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
喀血	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
耳および迷路障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
耳鳴	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
内リンパ水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
外傷後疼痛	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚擦過傷	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
心臓障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
うっ血性心不全	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経系障害	4	(12.1)	3	(9.7)	5	(8.3)
ラクナ梗塞	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
頭痛	2	(6.1)	2	(6.5)	3	(5.0)
浮動性めまい	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
月経過多	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.0)	3	(9.7)	3	(5.0)
そう痒症	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.0)	1	(3.2)	3	(5.0)
肝臓血管腫	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
大腸腺腫	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

表 2.7.4.2-3 PAGE 試験で発現した有害事象（SAS）（続き）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数(%)		例数(%)		例数(%)	
臨床検査	3	(9.1)	4	(12.9)	8	(13.3)
C－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	2	(3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.0)	0	(0.0)	4	(6.7)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
好中球数減少	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
尿中ブドウ糖	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
白血球数減少	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
白血球数増加	0	(0.0)	2	(6.5)	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの
※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.7.4.2-4 PAGE 試験で発現した副作用（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数(%)		例数(%)		例数(%)	
全体	3	(9.1)	4	(12.9)	5	(8.3)
胃腸障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
口の感覚鈍麻	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
発声障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経系障害	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
頭痛	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	3	(9.7)	2	(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの
※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

PAGE 試験での発現時期（初発までの NPC-26 の投与期間）別の有害事象及び副作用を、それぞれ表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示す。

有害事象の発現率は 20～30%程度で推移し、投与開始からの経過日数による違いはなかった。また、副作用のほとんどは、投与開始日から投与開始 42 日目まで及び投与開始 295 日目以降に発現した。

表 2.7.4.2-5 発現時期別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）

NPC-26 投与開始からの経過日数［日］	実薬群+プラセボ群※															
	1 － 42		43 － 84		85 － 126		127 － 168		169 － 210		211 － 252		253 － 294		295 －	
	(60 例)		(60 例)		(59 例)		(45 例)		(33 例)		(33 例)		(33 例)		(21 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	15	(25.0)	16	(26.7)	13	(22.0)	16	(35.6)	7	(21.2)	4	(12.1)	8	(24.2)	4	(19.0)
胃腸障害	1	(1.7)	3	(5.0)	4	(6.8)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
軟便	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
変色便	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(5.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
血管穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	3	(5.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	9	(15.0)	8	(13.3)	5	(8.5)	5	(11.1)	2	(6.1)	1	(3.0)	2	(6.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	5	(8.3)	4	(6.7)	2	(3.4)	2	(4.4)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
上気道感染	2	(3.3)	2	(3.3)	1	(1.7)	2	(4.4)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.2-5 発現時期別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

NPC-26 投与開始からの経過日数［日］	実薬群+プラセボ群※															
	1 － 42		43 － 84		85 － 126		127 － 168		169 － 210		211 － 252		253 － 294		295 －	
	(60 例)		(60 例)		(59 例)		(45 例)		(33 例)		(33 例)		(33 例)		(21 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.7)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚部痛	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
血管障害	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	2	(6.1)	0	(0.0)	1	(4.8)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自然気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
肺胞蛋白症	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発声障害	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内リンパ水腫	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外傷後疼痛	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(2.2)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(4.8)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.2-5 発現時期別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

NPC-26 投与開始からの経過日数［日］	実薬群+プラセボ群※															
	1 － 42		43 － 84		85 － 126		127 － 168		169 － 210		211 － 252		253 － 294		295 －	
	(60 例)		(60 例)		(59 例)		(45 例)		(33 例)		(33 例)		(33 例)		(21 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
精神障害	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
不眠症	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身性そう痒症	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸腺腫	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	1	(1.7)	1	(1.7)	2	(3.4)	3	(6.7)	1	(3.0)	1	(3.0)	1	(3.0)	1	(4.8)
C－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中ブドウ糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 20.1

※：プラセボ群については、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.7.4.2-6 発現時期別の副作用（PAGE 試験）（SAS）

NPC-26 投与開始からの経過日数［日］	実薬群+プラセボ群※															
	1 － 42		43 － 84		85 － 126		127 － 168		169 － 210		211 － 252		253 － 294		295 －	
	(60 例)		(60 例)		(59 例)		(45 例)		(33 例)		(33 例)		(33 例)		(21 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	4	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(9.5)
胃腸障害	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発声障害	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
白血球数増加	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 20.1

※：プラセボ群については、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

NPC-26 の薬理作用から発現が予測される副作用として、白血球の増加が考えられる。PAGE 試験で発現した白血球増加症に関連する有害事象を表 2.7.4.2-7 に、白血球増加症に関連する副作用を表 2.7.4.2-8 に示す。NPC-26 の投与により、白血球増加症に関連する有害事象及び副作用が増加する傾向は認められなかった。

なお、NTU 試験では白血球増加症に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-7 白血球増加症に関連する有害事象（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
白血球増加症に関連する有害事象	0	(0.0)	2	(6.5)	2	(3.3)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
白血球数増加	0	(0.0)	2	(6.5)	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの
※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.7.4.2-8 白血球増加症に関連する副作用（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
白血球増加症に関連する副作用	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの
※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

PAGE 試験で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-9 に示す。

二重盲検期の実薬群では、上咽頭炎（10/33 例、30.3%）の発現率が最も高く、次いで上気道感染（6/33 例、18.2%）、発熱（3/33 例 9.1%）、齲歯、咽頭炎、副鼻腔炎及び頭痛（各 2/33 例、6.1%）であった。二重盲検期のプラセボ群では、上咽頭炎（9/31 例、29.0%）の発現率が最も高く、次いで齲歯、背部痛、頭痛及び白血球数増加（各 2/33 例、6.5%）であった。

全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者に発現した有害事象は、上咽頭炎（15/60 例、25.0%）の発現率が最も高く、次いで上気道感染（9/60 例、15.0%）、発熱、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 4/40 例、6.7%）、頭痛（3/60 例、5.0%）、齲歯、インフルエンザ、咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、背部痛、高血圧、肺胞蛋白症、不眠症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び尿中ブドウ糖（各 2/60 例、3.3%）であった。

表 2.7.4.2-9 2例以上に発現した有害事象（PAGE試験）（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33例)		(31例)		(60例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
胃腸障害	5	(15.2)	5	(16.1)	9	(15.0)
齲歯	2	(6.1)	2	(6.5)	2	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(12.1)	1	(3.2)	7	(11.7)
発熱	3	(9.1)	1	(3.2)	4	(6.7)
感染症および寄生虫症	21	(63.6)	13	(41.9)	28	(46.7)
インフルエンザ	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
咽頭炎	2	(6.1)	0	(0.0)	2	(3.3)
気管支炎	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
上咽頭炎	10	(30.3)	9	(29.0)	15	(25.0)
上気道感染	6	(18.2)	1	(3.2)	9	(15.0)
副鼻腔炎	2	(6.1)	0	(0.0)	2	(3.3)
肝胆道系障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.1)	3	(9.7)	4	(6.7)
背部痛	1	(3.0)	2	(6.5)	2	(3.3)
血管障害	1	(3.0)	1	(3.2)	3	(5.0)
高血圧	0	(0.0)	1	(3.2)	2	(3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(9.1)	1	(3.2)	6	(10.0)
肺胞蛋白症	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
耳および迷路障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
神経系障害	4	(12.1)	3	(9.7)	5	(8.3)
頭痛	2	(6.1)	2	(6.5)	3	(5.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.0)	3	(9.7)	3	(5.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.0)	1	(3.2)	3	(5.0)
臨床検査	3	(9.1)	4	(12.9)	8	(13.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	2	(3.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.0)	0	(0.0)	4	(6.7)
尿中ブドウ糖	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
白血球数増加	0	(0.0)	2	(6.5)	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26の投与開始以降に発現したもの
※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期にNPC-26を投与された被験者が対象

PAGE試験で2例以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-10に示す。

基本語で2例以上に発現した副作用はなかったが、器官別大分類では2例以上に発現した副作用が認められた。二重盲検期のプラセボ群で2例以上に発現した副作用は、臨床検査（3/31例、9.7%）であった。また、全期間を通して、NPC-26を投与された被験者で2例以上に発現した副作用は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（2/60例、3.3%）及び臨床検査（2/60例、3.3%）であった。

表 2.7.4.2-10 2例以上に発現した副作用（PAGE試験）（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33例)		(31例)		(60例)	
	例数(%)		例数(%)		例数(%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
臨床検査	0	(0.0)	3	(9.7)	2	(3.3)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26の投与開始以降に発現したもの
※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期にNPC-26を投与された被験者が対象

2.7.4.2.1.2 死亡

NTU試験及びPAGE試験のいずれの試験でも、試験期間中の死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

NTU試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

PAGE試験では、死亡を除くその他の重篤な有害事象は、試験期間中に全体で9例に10件報告された。実薬群では6例に7件発現し、その内訳は、肺胞蛋白症が2件、腸閉塞、インフルエンザ、うっ血性心不全、ラクナ梗塞及び乳癌が各1件であった。プラセボ群では3例に3件発現し、その内訳は、白内障、肺胞蛋白症及び末梢性感覚ニューロパチーが各1件であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の1件（末梢性感覚ニューロパチー）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、NTU試験では発現しなかった。PAGE試験では、プラセボ群の1例に1件（咳嗽）発現した。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

PAGE試験の器官別の有害事象を表 2.7.4.2-11に、副作用を表 2.7.4.2-12に示す。

二重盲検期の実薬群では、感染症および寄生虫症（21/33例、63.6%）の発現率が最も高く、次いで胃腸障害（5/33例、15.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害（各4/33例、12.1%）であった。その他の器官別の有害事象の発現率は10%未満であった。

二重盲検期のプラセボ群では、感染症および寄生虫症（13/31例、41.9%）の発現率が最も高く、次いで胃腸障害（5/31例、16.1%）、臨床検査（4/31例、12.9%）であった。その他の器官別の有害事象の発現率は10%未満であった。

全期間を通して、NPC-26を投与された被験者に発現した器官別の有害事象は、感染症および寄生虫症（28/60例、46.7%）の発現率が最も高く、次いで胃腸障害（9/60例、15.0%）、臨床検査（8/60例、13.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態（7/60例、11.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（6/60例、10.0%）であった。その他の器官別の有害事象の発現率は10%未満であった。

器官別の副作用で発現率が 10%以上のものはなかった。

表 2.7.4.2-11 器官別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
感染症および寄生虫症	21	(63.6)	13	(41.9)	28	(46.7)
胃腸障害	5	(15.2)	5	(16.1)	9	(15.0)
臨床検査	3	(9.1)	4	(12.9)	8	(13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(12.1)	1	(3.2)	7	(11.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(9.1)	1	(3.2)	6	(10.0)
神経系障害	4	(12.1)	3	(9.7)	5	(8.3)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.1)	3	(9.7)	4	(6.7)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.0)	3	(9.7)	3	(5.0)
血管障害	1	(3.0)	1	(3.2)	3	(5.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.0)	1	(3.2)	3	(5.0)
肝胆道系障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
耳および迷路障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
眼障害	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
心臓障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
生殖系および乳房障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの
※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.7.4.2-12 器官別の副作用（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期				全期間※1	
	実薬群		プラセボ群		実薬群+プラセボ群※2	
	(33 例)		(31 例)		(60 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
臨床検査	0	(0.0)	3	(9.7)	2	(3.3)
神経系障害	1	(3.0)	1	(3.2)	1	(1.7)
胃腸障害	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの
※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

NTU 試験及び PAGE 試験のいずれの試験でも、試験期間中の死亡例は認められなかった。

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に関する詳細記載は、各試験の治験総括報告書に記述した。

2.7.4.2.3 臨床研究の有害事象

臨床研究では、自己免疫性肺胞蛋白症を対象として、NPC-26 の 12 週間の高用量投与（高用量期）、さらに 12 週間の低用量投与（低用量期）を行った。高用量期では、NPC-26 を 1 回あたり 125μg、1 日 2 回 8 日間吸入後、6 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返し、計 12 週間継続した。続く低用量期では、NPC-26 を 1 回あたり 125μg、1 日 1 回 4 日間吸入後、10 日間休薬を 1 コースとして 6 コース繰り返し、計 12 週間継続した。39 例が高用量期を完遂し、そのうち 35 例が低用量期まで完遂した。

試験期間を通じて、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 39 例中 7 例（17.9%）に認められ、発熱、中耳炎、胃潰瘍、上気道感染、下痢、肺炎及び結核性リンパ節炎（各 1 例）であった。いずれも一過性で、肺炎と結核性リンパ節炎を除いては被験薬との関連なしと判定された。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

NTU 試験では、特筆すべき臨床検査値異常は認められなかった。

PAGE 試験では、試験期間を通して、臨床検査項目の推移に臨床的に意義のある変動はみられなかった。有害事象として報告された臨床検査値異常は全体で 12 例 19 件であった。実薬群では、5 例に 10 件の臨床検査値異常が報告され、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、好中球数減少、尿中ブドウ糖、尿中血陽性、白血球数減少及び C-反応性蛋白増加が各 1 件であった。プラセボ群では、7 例に 9 件の臨床検査値異常が報告され、白血球数増加が 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好酸球数増加、尿中ブドウ糖及び白血球数減少が各 1 件であった。このうち副作用は、実薬群の尿中血陽性（1 件）、プラセボ群の白血球数増加（2 件）、白血球数減少及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 件）であった。いずれも重症度は軽症であり、尿中血陽性（未回復）を除き、回復と判断された。有害事象として報告された臨床検査値異常に、重症又は重篤な有害事象に該当するものはなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

NTU 試験では、臨床的に重要な所見は認められなかった。PAGE 試験でも、試験期間を通してバイタルサイン及び身体所見の推移に臨床的意義のある変動はみられなかった。

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

性別、年齢別及び体重別の有害事象及び副作用について、事後的に集計を行った。

2.7.4.5.1.1 性別

男女別の有害事象を表 2.7.4.5-1 に、副作用を表 2.7.4.5-2 に示す。

二重盲検期の実薬群では、有害事象の発現率は男性で 94.7%（18/19 例）、女性で 85.7%（12/14 例）であり、男性の方がやや高かった。全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の有害事象の発現率は、男性で 64.7%（22/34 例）、女性で 80.8%（21/26 例）であり、女性の方が高かった。

二重盲検期の実薬群では、副作用の発現率は男性で 15.8%（3/19 例）、女性で 0.0%（0/14 例）であり、男性の方が高かった。全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の副作用の発現率は、男性が 11.8%（4/34 例）、女性が 3.8%（1/26 例）であり、男性の方がやや高かった。

表 2.7.4.5-1 男女別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期								全期間※1			
	男性				女性				男性		女性	
	実薬群 (19 例)		プラセボ群 (18 例)		実薬群 (14 例)		プラセボ群 (13 例)		実薬群+プラセボ群※2 (34 例)		実薬群+プラセボ群※2 (26 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	18	(94.7)	13	(72.2)	12	(85.7)	10	(76.9)	22	(64.7)	21	(80.8)
胃腸障害	3	(15.8)	3	(16.7)	2	(14.3)	2	(15.4)	5	(14.7)	4	(15.4)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.8)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
口の感覚鈍麻	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
歯痛	1	(5.3)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
軟便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
腹痛	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	1	(5.3)	1	(5.6)	1	(7.1)	1	(7.7)	1	(2.9)	1	(3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(15.8)	1	(5.6)	1	(7.1)	0	(0.0)	4	(11.8)	3	(11.5)
血管穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
倦怠感	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
発熱	2	(10.5)	1	(5.6)	1	(7.1)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(7.7)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
感染症および寄生虫症	15	(78.9)	8	(44.4)	6	(42.9)	5	(38.5)	18	(52.9)	10	(38.5)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	2	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
気管支炎	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
結膜炎	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
上咽頭炎	7	(36.8)	6	(33.3)	3	(21.4)	3	(23.1)	11	(32.4)	4	(15.4)
上気道感染	4	(21.1)	0	(0.0)	2	(14.3)	1	(7.7)	4	(11.8)	5	(19.2)
軟骨膜炎	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)

表 2.7.4.5-1 男女別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	男性				女性				男性		女性	
	実薬群 (19 例)		プラセボ群 (18 例)		実薬群 (14 例)		プラセボ群 (13 例)		実薬群+プラセボ群※2 (34 例)		実薬群+プラセボ群※2 (26 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
肝胆道系障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.8)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
筋骨格系および結合組織障害	2	(10.5)	3	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.8)	1	(3.8)
関節痛	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
背部痛	1	(5.3)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
血管障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	2	(5.9)	1	(3.8)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.9)	1	(3.8)
大動脈瘤	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(10.5)	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.7)	5	(14.7)	1	(3.8)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.9)	0	(0.0)
自然気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
肺胞蛋白症	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
発声障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
耳および迷路障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
耳鳴	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
内リンパ水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
外傷後疼痛	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
心臓障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)

表 2.7.4.5-1 男女別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	男性				女性				男性		女性	
	実薬群 (19 例)		プラセボ群 (18 例)		実薬群 (14 例)		プラセボ群 (13 例)		実薬群+プラセボ群※2 (34 例)		実薬群+プラセボ群※2 (26 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
神経系障害	2	(10.5)	2	(11.1)	2	(14.3)	1	(7.7)	2	(5.9)	3	(11.5)
ラクナ梗塞	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
頭痛	1	(5.3)	2	(11.1)	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(7.7)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.3)	1	(5.6)	0	(0.0)	2	(15.4)	3	(8.8)	0	(0.0)
そう痒症	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.9)	0	(0.0)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(5.3)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	1	(3.8)
肝臓血管腫	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸腺腫	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)

表 2.7.4.5-1 男女別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	男性				女性				男性		女性	
	実薬群 (19 例)		プラセボ群 (18 例)		実薬群 (14 例)		プラセボ群 (13 例)		実薬群+プラセボ群※2 (34 例)		実薬群+プラセボ群※2 (26 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
臨床検査	2	(10.5)	3	(16.7)	1	(7.1)	1	(7.7)	5	(14.7)	3	(11.5)
C－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.8)	1	(3.8)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
尿中ブドウ糖	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.8)

MedDRA/J Version 20.1

※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの

※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.7.4.5-2 男女別の副作用（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期								全期間※1			
	男性				女性				男性		女性	
	実薬群（19 例）		プラセボ群（18 例）		実薬群（14 例）		プラセボ群（13 例）		実薬群+プラセボ群※2（34 例）		実薬群+プラセボ群※2（26 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	3	(15.8)	3	(16.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	4	(11.8)	1	(3.8)
胃腸障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
発声障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
神経系障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.9)	0	(0.0)
頭痛	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	3	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)

MedDRA/J Version 20.1

※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの

※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

2.7.4.5.1.2 年齢

年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象を表 2.7.4.5-3 に、副作用を表 2.7.4.5-4 に示す。

二重盲検期の実薬群では、有害事象の発現率は 65 歳未満で 95.5%（21/22 例）、65 歳以上で 81.8%（9/11 例）であり、65 歳未満の方がやや高かった。全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の有害事象の発現率は、65 歳未満で 70.7%（29/41 例）、65 歳以上で 73.7%（14/19 例）であり、同程度であった。

二重盲検期の実薬群では、副作用の発現率は 65 歳未満で 13.6%（3/22 例）、65 歳以上で 0.0%（0/11 例）であり、65 歳未満の方が高かった。全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の副作用の発現率は、65 歳未満が 12.2%（5/41 例）、65 歳以上が 0.0%（0/19 例）であり、65 歳未満の方が高かった。

表 2.7.4.5-3 年齢別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期								全期間※1			
	65 歳未満				65 歳以上				65 歳未満		65 歳以上	
	実薬群（22 例）		プラセボ群（22 例）		実薬群（11 例）		プラセボ群（9 例）		実薬群+プラセボ群※2（41 例）		実薬群+プラセボ群※2（19 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	21	(95.5)	16	(72.7)	9	(81.8)	7	(77.8)	29	(70.7)	14	(73.7)
胃腸障害	3	(13.6)	2	(9.1)	2	(18.2)	3	(33.3)	6	(14.6)	3	(15.8)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
胃炎	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.4)	0	(0.0)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
歯痛	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.4)	0	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
軟便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
腹痛	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	1	(4.5)	2	(9.1)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(18.2)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(12.2)	2	(10.5)
血管穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
倦怠感	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
発熱	3	(13.6)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.3)	1	(5.3)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
感染症および寄生虫症	14	(63.6)	9	(40.9)	7	(63.6)	4	(44.4)	20	(48.8)	8	(42.1)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(5.3)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(5.3)
気管支炎	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
結膜炎	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
上咽頭炎	7	(31.8)	5	(22.7)	3	(27.3)	4	(44.4)	11	(26.8)	4	(21.1)
上気道感染	4	(18.2)	1	(4.5)	2	(18.2)	0	(0.0)	7	(17.1)	2	(10.5)
軟骨膜炎	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(5.3)

表 2.7.4.5-3 年齢別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	65 歳未満				65 歳以上				65 歳未満		65 歳以上	
	実薬群（22 例）		プラセボ群（22 例）		実薬群（11 例）		プラセボ群（9 例）		実薬群+プラセボ群※2（41 例）		実薬群+プラセボ群※2（19 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
肝胆道系障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
眼障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.4)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	(9.1)	3	(13.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(9.8)	0	(0.0)
関節痛	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
背部痛	1	(4.5)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(11.1)	1	(2.4)	2	(10.5)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.4)	1	(5.3)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(13.6)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(12.2)	1	(5.3)
咳嗽	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
自然気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
肺胞蛋白症	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
発声障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
喀血	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(5.3)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
内リンパ水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
外傷後疼痛	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
心臓障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)

表 2.7.4.5-3 年齢別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	65 歳未満				65 歳以上				65 歳未満		65 歳以上	
	実薬群（22 例）		プラセボ群（22 例）		実薬群（11 例）		プラセボ群（9 例）		実薬群+プラセボ群※2（41 例）		実薬群+プラセボ群※2（19 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
神経系障害	4	(18.2)	2	(9.1)	0	(0.0)	1	(11.1)	5	(12.2)	0	(0.0)
ラクナ梗塞	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
頭痛	2	(9.1)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.3)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
月経過多	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	1	(5.3)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.5)	3	(13.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.3)	0	(0.0)
そう痒症	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	1	(5.3)
肝臓血管腫	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸腺腫	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)

表 2.7.4.5-3 年齢別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	65 歳未満				65 歳以上				65 歳未満		65 歳以上	
	実薬群（22 例）		プラセボ群（22 例）		実薬群（11 例）		プラセボ群（9 例）		実薬群+プラセボ群※2（41 例）		実薬群+プラセボ群※2（19 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
臨床検査	3	(13.6)	3	(13.6)	0	(0.0)	1	(11.1)	8	(19.5)	0	(0.0)
C－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(9.8)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
尿中ブドウ糖	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.4)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 20.1

※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの

※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.7.4.5-4 年齢別の副作用（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期								全期間※1			
	65 歳未満				65 歳以上				65 歳未満		65 歳以上	
	実薬群（22 例）		プラセボ群（22 例）		実薬群（11 例）		プラセボ群（9 例）		実薬群+プラセボ群※2（41 例）		実薬群+プラセボ群※2（19 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	3	(13.6)	3	(13.6)	0	(0.0)	1	(11.1)	5	(12.2)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
発声障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
神経系障害	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(2.4)	0	(0.0)
頭痛	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	3	(13.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 20.1

※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの

※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

2.7.4.5.1.3 体重

体重別の有害事象を表 2.7.4.5-5 に、副作用を表 2.7.4.5-6 に示す。

二重盲検期の実薬群では、有害事象の発現率は 60 kg 未満で 83.3%（10/12 例）、60 kg 以上で 95.2%（20/21 例）であり、60 kg 以上の方がやや高かった。全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の有害事象の発現率は、60 kg 未満で 83.3%（15/18 例）、60 kg 以上で 66.7%（28/42 例）であり、60 kg 未満の方が高かった。

二重盲検期の実薬群では、副作用の発現率は 60 kg 未満で 0.0%（0/12 例）、60 kg 以上で 14.3%（3/21 例）であり、60 kg 以上の方が高かった。全期間を通して、NPC-26 を投与された被験者の副作用の発現率は、60 kg 未満が 0.0%（0/18 例）、60 kg 以上が 11.9%（5/42 例）であり、60 kg 以上の方が高かった。

表 2.7.4.5-5 体重別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期								全期間※1			
	60 kg 未満				60 kg 以上				60 kg 未満		60 kg 以上	
	実薬群（12 例）		プラセボ群（8 例）		実薬群（21 例）		プラセボ群（23 例）		実薬群+プラセボ群※2（18 例）		実薬群+プラセボ群※2（42 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	10	(83.3)	5	(62.5)	20	(95.2)	18	(78.3)	15	(83.3)	28	(66.7)
胃腸障害	2	(16.7)	0	(0.0)	3	(14.3)	5	(21.7)	3	(16.7)	6	(14.3)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
胃炎	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.4)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.4)
腸炎	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
軟便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
単径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(8.7)	1	(5.6)	1	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(8.3)	0	(0.0)	3	(14.3)	1	(4.3)	2	(11.1)	5	(11.9)
血管穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
発熱	1	(8.3)	0	(0.0)	2	(9.5)	1	(4.3)	1	(5.6)	3	(7.1)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	5	(41.7)	3	(37.5)	16	(76.2)	10	(43.5)	8	(44.4)	20	(47.6)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
上咽頭炎	1	(8.3)	2	(25.0)	9	(42.9)	7	(30.4)	2	(11.1)	13	(31.0)
上気道感染	3	(25.0)	0	(0.0)	3	(14.3)	1	(4.3)	5	(27.8)	4	(9.5)
軟骨膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(2.4)

表 2.7.4.5-5 体重別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	60 kg 未満				60 kg 以上				60 kg 未満		60 kg 以上	
	実薬群 (12 例)		プラセボ群 (8 例)		実薬群 (21 例)		プラセボ群 (23 例)		実薬群+プラセボ群※2 (18 例)		実薬群+プラセボ群※2 (42 例)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
眼障害	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(5.6)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	3	(13.0)	0	(0.0)	4	(9.5)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(8.7)	0	(0.0)	2	(4.8)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
血管障害	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.6)	2	(4.8)
高血圧	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(2.4)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(8.3)	1	(12.5)	2	(9.5)	0	(0.0)	2	(11.1)	4	(9.5)
咳嗽	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
自然気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
肺胞蛋白症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
喀血	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
内リンパ水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(2.4)
外傷後疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
靱帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)

表 2.7.4.5-5 体重別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	60 kg 未満				60 kg 以上				60 kg 未満		60 kg 以上	
	実薬群（12 例）		プラセボ群（8 例）		実薬群（21 例）		プラセボ群（23 例）		実薬群+プラセボ群※2（18 例）		実薬群+プラセボ群※2（42 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
神経系障害	1	(8.3)	1	(12.5)	3	(14.3)	2	(8.7)	2	(11.1)	3	(7.1)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	2	(8.7)	1	(5.6)	2	(4.8)
浮動性めまい	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
月経過多	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(2.4)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	3	(13.0)	0	(0.0)	3	(7.1)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.4)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.3)	2	(11.1)	1	(2.4)
肝臓血管腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)

表 2.7.4.5-5 体重別の有害事象（PAGE 試験）（SAS）（続き）

	二重盲検期								全期間※1			
	60 kg 未満				60 kg 以上				60 kg 未満		60 kg 以上	
	実薬群（12 例）		プラセボ群（8 例）		実薬群（21 例）		プラセボ群（23 例）		実薬群+プラセボ群※2（18 例）		実薬群+プラセボ群※2（42 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
臨床検査	1	(8.3)	1	(12.5)	2	(9.5)	3	(13.0)	1	(5.6)	7	(16.7)
C－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	2	(4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(9.5)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
好中球数減少	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)
尿中ブドウ糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
白血球数減少	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(5.6)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.4)

MedDRA/J Version 20.1

※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの

※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.7.4.5-6 体重別の副作用（PAGE 試験）（SAS）

	二重盲検期								全期間※1			
	60 kg 未満				60 kg 以上				60 kg 未満		60 kg 以上	
	実薬群（12 例）		プラセボ群（8 例）		実薬群（21 例）		プラセボ群（23 例）		実薬群+プラセボ群※2（18 例）		実薬群+プラセボ群※2（42 例）	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
全体	0	(0.0)	1	(12.5)	3	(14.3)	3	(13.0)	0	(0.0)	5	(11.9)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
赤血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
神経系障害	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.4)

MedDRA/J Version 20.1

※1：NPC-26 の投与開始以降に発現したもの

※2：プラセボ群のうち、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

2.7.4.5.2 外因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

NTU 試験及び PAGE 試験では、薬物相互作用に関する解析は実施していない。

NPC-26 はバイオ医薬品であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝分解されることが一般的に知られていることから、『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について』（薬生薬審発 0723 第 4 号、平成 30 年 7 月 23 日）に記載されているとおり、薬物相互作用のリスクは小さいと考えられる。

また、NPC-26 は米国で Leukine®（注射剤）として承認されており、その添付文書には薬物動態学的薬物相互作用に対する注意喚起が記載されていない[2)]ことから、NPC-26 を吸入投与したときの薬物動態的薬物相互作用のリスクは小さいと考えられる。

さらに、NPC-26 を吸入投与（125～500μg/回）したときの血中濃度（0.63～8.55 pg/mL）は、皮下投与（6.5μg/kg）したときの血中濃度（3.15 ng/mL）と比較して非常に低く、サルグラモスチムが in vitro で造血前駆細胞の増殖／分化作用を示す濃度（1～100 ng/mL）と比較しても非常に低いことから、吸入投与した NPC-26 が吸収後に血液を介して全身的に薬理作用を発揮する可能性は小さく、それゆえ、薬力学的相互作用のリスクも小さいと考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

生殖発生毒性試験では、妊娠中のウサギに対し器官形成期に NPC-26 を皮下投与したところ、ヒト推奨用量（米国での注射剤としての推奨用量）で予想される全身曝露量の 1.3 倍以上の曝露量で、自然流産が増加するなどの有害な発生転帰を引き起こした＜4.2.3.5.2-5＞。

ヒト乳汁中には内因性の GM-CSF が存在することから、NPC-26 も乳汁に移行する可能性が想定される。NPC-26 の乳汁中への移行に関する非臨床及び臨床データはない。

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、NPC-26 が投与された対象被験者に妊娠は認められなかった。

以上より、妊娠及び授乳時の使用に関する安全性は確立していない。

2.7.4.5.5 過量投与

吸入投与で実施した NTU 試験及び PAGE 試験では、過量投与の症例はなかった。

米国で実施された臨床試験では、NPC-26 を最大 100μg/kg/日の用量で 7～18 日間継続的に点滴静注した結果、最大 200,000 細胞/mm^3 までの白血球数の増加が認められた[2)]。報告された有害事象は、呼吸困難、倦怠感、悪心、発熱、発疹、洞性頻脈、頭痛及び悪寒であった。これらの有害事象は、すべて投与中止後に回復した。

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当資料なし。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

PAGE 試験で NPC-26 の最終投与日から投与期間終了後 28 日目までに新たに発現した有害事象及び副作用について、事後的に集計を行った。NPC-26 の投与期間終了後に発現した有害事象（表 2.7.4.5-7）及び副作用（表 2.7.4.5-8）を以下に示す。

NPC-26 の投与期間中に発現しなかった有害事象及び副作用が新たに発現することはなく、投与期間中と比較して有害事象及び副作用の発現率が明らかに増加することもなかった。

表 2.7.4.5-7 NPC-26 の投与期間終了後に発現した有害事象（PAGE 試験）（SAS）

	実薬群+プラセボ群※ (60 例) 例数(%)	
全体	9	(15.0)
胃腸障害	1	(1.7)
下痢	1	(1.7)
肝胆道系障害	1	(1.7)
肝機能異常	1	(1.7)
血液およびリンパ系障害	1	(1.7)
赤血球増加症	1	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.7)
自然気胸	1	(1.7)
神経系障害	1	(1.7)
失神寸前の状態	1	(1.7)
代謝および栄養障害	1	(1.7)
高尿酸血症	1	(1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.7)
肺新生物	1	(1.7)
臨床検査	4	(6.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.7)
尿中ブドウ糖	2	(3.3)
尿中血陽性	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※：プラセボ群については、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

表 2.7.4.5-8 NPC-26 の投与期間終了後に発現した副作用（PAGE 試験）（SAS）

	実薬群+プラセボ群※ (60 例) 例数(%)	
全体	2	(3.3)
血液およびリンパ系障害	1	(1.7)
赤血球増加症	1	(1.7)
臨床検査	1	(1.7)
尿中血陽性	1	(1.7)

MedDRA/J Version 20.1
※：プラセボ群については、後治療／後観察期に NPC-26 を投与された被験者が対象

また、PAGE 試験終了後には、PAGE 試験に参加した 64 例のうち 61 例から同意を取得し、PAGE 試験の最終来院日又は中止時から年に 1 回、治療と経過状況、有害事象等を追跡する長期経過の

調査が実施された[3)]。61 例のうち、54 例が[redacted]ヵ月までの観察を終了した。残りの 7 例のうち、3 例が中止、4 例が死亡した。

重篤な有害事象は 10 例に発現し、そのうち死亡例は 4 例であった。死因は、心不全、癌、るいそう及び肺胞蛋白症の悪化が各 1 例であった。いずれも PAGE 試験で NPC-26 を投与された患者であったが、NPC-26 との因果関係はないと考えられた。死亡以外の重篤な有害事象は、肺炎が 2 例、細菌性肺炎、原発性肺多型癌、乳癌及び肺塞栓症が各 1 例であった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当資料なし。

2.7.4.6 市販後データ

米国では、以下の効能効果でサルグラモスチムの注射剤が承認されている。

- 55 歳以上の急性骨髄性白血病（AML）の成人患者における寛解導入化学療法後の、好中球回復までの時間の短縮並びに重度の生命を脅かす感染症及び死亡に至る感染症の発現を抑制
- 成人患者における白血球除去療法による採取及び自家移植のための造血前駆細胞の末梢血中への動員
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における自家骨髄又は末梢血前駆細胞移植後の骨髄再構築の促進
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における同種骨髄移植後の骨髄再構築の促進
- 成人及び 2 歳以上の小児患者における自家又は同種骨髄移植後の好中球回復遅延又は生着不全の治療
- 骨髄抑制を起こす放射線量の急性曝露を受けた成人及び出生から 17 歳までの小児患者〔急性放射線症候群の造血症候群（H-ARS）〕の生存率の増加

承認後の臨床試験及び／又は製造販売後調査では、以下の副作用が確認されている[2)]。

- インフュージョン関連反応（呼吸困難、低酸素症、潮紅、低血圧、失神、及び／又は頻脈を含む）
- 重篤なアレルギー反応／過敏症（アナフィラキシー、皮疹、蕁麻疹、全身紅斑、潮紅を含む）
- 滲出液及び毛細血管漏出症候群
- 上室性不整脈
- 白血球増加症（好酸球増加症を含む）
- 血栓塞栓症イベント
- 疼痛（胸痛、腹痛、背部痛、関節痛を含む）
- 注射部位反応

2.7.4.7 付録

参考文献の一覧

1) Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.
2) Leukine®添付文書（2022 年）
3) [redacted]. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入薬（SK-1401）吸入治療後の長期経過の調査報告書. 2020.

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

項番号	No.	文献／書籍名	添付資料番号
2.5	1	日本呼吸器学会. 肺胞蛋白症診療ガイドライン 2022.	＜5.4-1＞
	2	Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(7):752-62.	＜5.4-2＞
	3	難病情報センターホームページ. https://www.nanbyou.or.jp/entry/4775	なし
	4	井上義一. 平成 22～23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業総合研究報告書『肺胞蛋白症の難治化要因の解明と診断、治療、管理の標準化と指針の確立』班（課題番号 H22-難治-一般-146).	＜5.4-3＞
	5	Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2003;349(26):2527-39.	＜5.4-4＞
	6	中田光. 肺胞蛋白症の病態と治療の最前線. 日内会誌. 2015;104(2):314-22.	＜5.4-5＞
	7	Diagnosis, treatment & prognosis of PAP. National Jewish Health. https://www.nationaljewish.org/conditions/pulmonary-alveolar-proteinosis-pap/diagnosis-treatment-prognosis-of-pap	なし
	8	Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. Respirology. 2013;18(1):82-91.	＜5.4-6＞
	9	Nakata K, Sugi T, Kuroda K, Yoshizawa K, Takada T, Tazawa R, et al. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. ERJ Open Res. 2020;6(1).	＜5.4-7＞
	10	Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida K, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. J Exp Med. 1999;190(6):875-80.	＜5.4-8＞
	11	Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Wood RE, Wert SE, et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 2009;361(27):2679-81.	＜5.4-9＞
	12	Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1143-8.	＜5.4-10＞
	13	Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):524-31.	＜5.4-11＞
	14	Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(10):1142-9.	＜5.4-12＞
	15	Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2015;15:88.	＜5.4-13＞

項番号	No.	文献／書籍名	添付資料番号
	16	Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafillidou C, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: time to shift? Expert Rev Respir Med. 2015;9(3):337-49.	＜5.4-14＞
	17	杉本親寿 他. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症8例の手技，効果，安全性の多面的評価. 日呼吸会誌. 2011;49(8):569-76.	＜5.4-15＞
	18	Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. N Engl J Med. 1996;335(25):1924-5.	＜5.4-16＞
	19	Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2006;130(1):227-37.	＜5.4-17＞
	20	Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, Clawson ML, Wylam M, Arndt CA, et al. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. Clin Cancer Res. 1999;5(9):2316-23.	＜5.4-18＞
	21	Wylam ME, Ten RM, Katzmann JA, Clawson M, Prakash UBS, Anderson PM. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:A889.	＜5.4-19＞
	22	Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.	＜5.4-20＞
	23	Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2006;27(3):585-93.	＜5.4-21＞
	24	Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. N Engl J Med. 2019;381(10):923-32.	＜5.4-22＞
	25	Nakano R, Nakagaki K, Itoh Y, Seino U, Ueda T, Tazawa R, et al. Assay system development to measure the concentration of sargramostim with high specificity in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after single-dose inhalation. J Immunol Methods. 2018;460:1-9.	＜5.4-23＞
	26	Leukine®添付文書（2022年）	＜5.4-24＞
	27	Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafillidou C, et al. Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose. Clin Drug Investig. 2014;34(8):553-64.	＜5.4-25＞
	28	[redacted]. 自己免疫性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入薬（SK-1401）吸入治療後の長期経過の調査報告書. 2020.	＜5.4-26＞
	29	Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. Chest. 2014;145(4):729-37.	＜5.4-27＞

項番号	No.	文献／書籍名	添付資料番号
2.7.2	1	Nakano R, Nakagaki K, Itoh Y, Seino U, Ueda T, Tazawa R, et al. Assay system development to measure the concentration of sargramostim with high specificity in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after single-dose inhalation. J Immunol Methods. 2018;460:1-9.	＜5.4-23＞
	2	Leukine®添付文書（2022年）	＜5.4-24＞
	3	Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.	＜5.4-20＞
	4	Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, Papadaki G, Papaioannou AI, Triantafillidou C, et al. Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose. Clin Drug Investig. 2014;34(8):553-64.	＜5.4-25＞
	5	Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2006;27(3):585-93.	＜5.4-21＞
2.7.3	1	Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.	＜5.4-20＞
	2	Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(10):1142-9.	＜5.4-12＞
	3	Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY, Hawkins DS, Krailo MD, Villaluna D, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. a report from the Children's Oncology Group. Clin Cancer Res. 2010;16(15):4024-30.	＜5.4-28＞
	4	Wylam ME, Ten R, Prakash UB, Nadrous HF, Clawson ML, Anderson PM. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2006;27(3):585-93.	＜5.4-21＞
	5	Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. N Engl J Med. 1996;335(25):1924-5.	＜5.4-16＞
	6	Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):524-31.	＜5.4-11＞
	7	Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1143-8.	＜5.4-10＞
	8	Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2006;130(1):227-37.	＜5.4-17＞

項番号	No.	文献／書籍名	添付資料番号
	9	Sheng G, Chen P, Wei Y, Chu J, Cao X, Zhang HL. Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a meta-analyses. Respir Res. 2018;19(1):163.	＜5.4-29＞
	10	Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, Clawson ML, Wylam M, Arndt CA, et al. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. Clin Cancer Res. 1999;5(9):2316-23.	＜5.4-18＞
	11	Wylam ME, Ten RM, Katzmann JA, Clawson M, Prakash UBS, Anderson PM. Aerosolized GM-CSF improves pulmonary function in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:A889.	＜5.4-19＞
2.7.4	1	Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(12):1345-54.	＜5.4-20＞
	2	Leukine®添付文書（2022年）	＜5.4-24＞
	3	[redacted].自己免疫性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入薬（SK-1401）吸入治療後の長期経過の調査報告書. 2020.	＜5.4-26＞

目次

略語・略号一覧 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 臨床試験一覧表 3
2.7.6.2 健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅰ相単回吸入投与試験（治験実施計画書番号：NTU） 4
2.7.6.2.1 試験方法 4
2.7.6.2.2 試験結果 6
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 6
2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 6
2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果 6
2.7.6.2.2.4 安全性の結果 8
2.7.6.2.3 結論 8
2.7.6.3 自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：PAGE） 8
2.7.6.3.1 試験方法 8
2.7.6.3.2 試験結果 14
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳 14
2.7.6.3.2.2 解析したデータセット 14
2.7.6.3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 15
2.7.6.3.2.4 有効性の結果 17
2.7.6.3.2.5 安全性の結果 29
2.7.6.3.3 結論 32
2.7.6.4 自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした臨床研究（参考資料） 32
2.7.6.4.1 試験方法 32
2.7.6.4.2 試験結果 34
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳 34
2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 34
2.7.6.4.2.3 有効性の結果 35
2.7.6.4.2.4 安全性の結果 37
2.7.6.4.3 結論 37

略語・略号一覧

略語･略号	内容
$A\text{-}aDO_2$	肺胞気動脈血酸素分圧較差（Alveolar-arterial oxygen difference）
ALP	アルカリフォスファターゼ（Alkaline phosphatase）
ALT(GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
AST(GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）
BAL	気管支肺胞洗浄（Bronchoalveolar lavage）
BMI	ボディマス指数（Body mass index）
BOCF	Baseline observation carried forward
CEA	癌胎児性抗原（Carcinoembryonic antigen）
COPD	慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease）
CT	コンピュータ断層撮影（Computed tomography）
CYFRA21-1	サイトケラチン 19 フラグメント（Cytokeratin 19 fragment）
C_{max}	最高血中濃度
DL_{CO}	一酸化炭素肺拡散能（Diffusing capacity of carbon monoxide）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
FEV_1	1 秒量（Forced expiratory volume in one second）
FEV_1/FVC	1 秒率
FVC	努力性肺活量（Forced vital capacity）
GGO	すりガラス様陰影（Ground glass opacity）
GM-CSF	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）
HRCT	高分解能コンピュータ断層撮影（High-resolution computed tomography）
hsCRP	高感度 C 反応性タンパク質（High sensitive C-reactive protein）
KL-6	シアル化糖鎖抗原 KL-6（Sialylated carbohydrate antigen KL-6）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase）
$PaCO_2$	動脈血二酸化炭素分圧（Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood）
PaO_2	動脈血酸素分圧（Partial pressure of oxygen in arterial blood）
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per protocol set）
PT	基本語（Preferred term）
QOL	生活の質（Quality of life）
SAS	安全性解析対象集団（Safety analysis set）
SP-A	サーファクタント蛋白 A（Surfactant protein A）
SP-D	サーファクタント蛋白 D（Surfactant protein D）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間
VC	肺活量（Vital capacity）

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

臨床試験の一覧を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧

試験の相／資料区分／添付資料番号	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法	1回投与量	投与期間	被験者数
第Ⅰ相 評価資料 5.3.3.1-1	NTU	薬物動態 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者	単回 吸入投与	健康成人 125μg 250μg 500μg 患者 125μg	単回投与	健康成人：9例 患者：5例
第Ⅲ相 評価資料 5.3.5.1-1	PAGE	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	1日2回 1週間吸入投与、1週間休薬を1コースとして12コース繰り返す	125μg	二重盲検期：24週間 後治療／後観察期：18週間	実薬：33例 プラセボ：31例
第Ⅱ相 参考資料 5.3.5.4-1	（臨床研究）	有効性 安全性	非盲検 自己対照 多施設共同	自己免疫性肺胞蛋白症患者	・高用量期（1～12週） 1日2回 8日間吸入投与、6日間休薬を1コースとして6コース繰り返す ・低用量期（12～24週） 1日1回 4日間吸入投与、10日間休薬を1コースとして6コース繰り返す	125μg	24週間	39例

2.7.6.2 健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅰ相単回吸入投与試験（治験実施計画書番号：NTU）

＜添付資料 5.3.3.1-1＞

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	NTU
表題	NPC-26 の非盲検薬物動態試験
治験の目的	健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者における NPC-26 の単回吸入による薬物動態（PK）の解析。
開発フェーズ	第Ⅰ相
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
対象	健康成人及び自己免疫性肺胞蛋白症患者
被験者数	計画時：健康成人 9 例、患者 5 例 解析時：健康成人 9 例、患者 5 例
選択基準	1. 治験責任医師又は分担医師が、本治験に参加するにあたり問題がないと判断した者 2. 文書による同意が得られ、治験参加中の遵守事項を守り、治験実施計画書に定められた診察を受け、症状の申告ができる者 肺胞蛋白症の症例については以下も満たすこととする。 3. 組入れ時、年齢 20 歳以上 80 歳未満の自己免疫性肺胞蛋白症と診断されている者 4. 組入れ時の肺胞蛋白症の重症度が 1 又は 2 の者 健康成人については以下も満たすこととする 5. 組入れ時、年齢 20 歳以上 45 歳未満の日本人成人男性 6. 組入れ時、BMI が 18 以上 25 未満の者
除外基準	1. 組入れ時に白血球数 12000/μL 以上の者 2. 組入れ時に 38℃以上の発熱を有する者 3. 組入れ前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴のある者（ただし局所基底細胞癌の既治療者は除く） 4. うっ血性心不全、狭心症、出血傾向など心血管系疾患を有し、症状が重篤である者 5. 気管支喘息、肺感染症（肺結核も含む）、肺線維症、間質性肺炎、気管支拡張症などの呼吸器系合併症を有し安全性の評価が困難と予想される者 6. 組入れ前 2 週間の間、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の全身投与が必要となる感染症の既往もしくは合併症のある者 7. 肝機能検査異常（施設基準値上限の 3 倍を超える ALP、ALT 及び AST、もしくは総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上）を有する者 8. 腎機能検査異常（施設基準値上限の 1.5 倍を超える血清クレアチニン値）を有する者 9. 薬物の吸入治療後に重篤あるいは説明不能な有害事象の既往のある者 10. HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査の少なくとも 1 つが陽性の者 11. 治験薬成分に対する過敏症を有する者 12. 麻薬、覚醒剤、脱法ドラッグ・ハーブ等の常習者 13. 治験薬投与前 12 週間以内に他の治験に参加された者

項目	内容
	14. 過去5年以内の喫煙歴のある者 15. 治験実施計画書に記載した手順に従うことができない者 肺胞蛋白症の症例については以下も除外することとする。 16. 妊娠及び妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠を希望する女性、治験期間中（スクリーニングから治験薬投与終了の翌日まで）禁欲、もしくは単独又は組合せにより一貫して正しく使用された時失敗する確率が低い（すなわち年1%未満）避妊法に従うことのできない妊娠可能な女性 17. 組入れ前6ヵ月以内に全肺洗浄、反復区域洗浄療法、リツキシマブによる治療、GM-CSF吸入療法を受けた者 18. 組入れ時に他の吸入薬投与を受けている者 健康成人については以下も除外することとする。 19. 薬物療法（市販薬も含む）を現在受けている者
治験薬	NPC-26：1バイアル中にサルグラモスチム（遺伝子組換え）を250μg含有する凍結乾燥製剤
投与方法	＜用量及び投与方法＞ ・健康成人 以下の3つの群のいずれかに割り付ける。 125μg群：NPC-26を125μg単回吸入する 250μg群：NPC-26を250μg単回吸入する 500μg群：NPC-26を500μg単回吸入する ・自己免疫性肺胞蛋白症患者 NPC-26を125μg単回吸入する
投与期間	単回吸入
評価項目	＜主要評価項目＞ 薬物動態（投与後30分、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、24時間のサルグラモスチム血中濃度） ＜副次的評価項目＞ 安全性 安全性の評価項目 1. 同意取得時から終了時までの有害事象、重篤な有害事象の発現状況 2. 身体所見（体重、バイタルサイン等） 3. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査等）
解析方法	＜解析対象集団＞ 1. 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS） 全登録症例を最大の解析対象集団（FAS）とした。ただし、重大な治験実施計画書違反（同意未取得、試験手続き上の重大な違反）の症例については除外した。 2. 治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS） 全登録症例のうち、試験治療や併用療法等治験実施計画書の規定に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた被験者をPPSとした。 ・適格基準違反 ・除外基準違反 ・併用禁止薬剤・療法違反 3. 安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS） 全登録症例のうち、治験薬を全く投与されなかった症例を除いた集団をSASとした。 ＜解析手法＞ 薬物動態の解析対象集団はPPSとした。C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$のデータを集計し、投与群ごとの要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。また、各時点の血中濃度から要約データ及び個別データについてそれぞれ薬物動態グラフを作成した。

項目	内容
	安全性の解析対象集団は SAS とした。各投与群の有害事象、副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用について PT ごとの一覧表を作成した。
実施医療機関	新潟大学医歯学総合病院他、計 2 施設
治験期間	2016 年 6 月 29 日（最初の被験者の同意取得日） 2016 年 9 月 20 日（最後の被験者の完了日）

2.7.6.2.2 試験結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

同意が得られた健康成人 9 例及び自己免疫性肺胞蛋白症患者 5 例が登録された。健康成人 9 例については、125、250、500μg 各投与群に 3 例ずつ、自己免疫性肺胞蛋白症患者 5 例については、125μg 投与群に 5 例を割り付けた。登録された 14 例については、全例が試験を完遂した。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示す。

健康成人の人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群間で大きな相違はなかった。一方、患者では、健康成人に比べ年齢が高く、身長は低かった。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目		健康成人			患者
		125μg (n=3)	250μg (n=3)	500μg (n=3)	125μg (n=5)
性別［例］	男	3	3	3	4
	女	0	0	0	1
年齢［歳］	平均	34.3	27.0	30.7	66.0
	標準偏差	6.5	6.1	9.6	9.1
身長［cm］	平均	172.00	172.73	173.00	159.22
	標準偏差	5.60	5.08	8.48	6.52
体重［kg］	平均	60.53	64.27	67.43	70.33
	標準偏差	6.23	11.47	6.93	6.47

添付資料（5.3.3.1-1）表 11.2-2、表 11.2-3 より引用（一部改変）

2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果

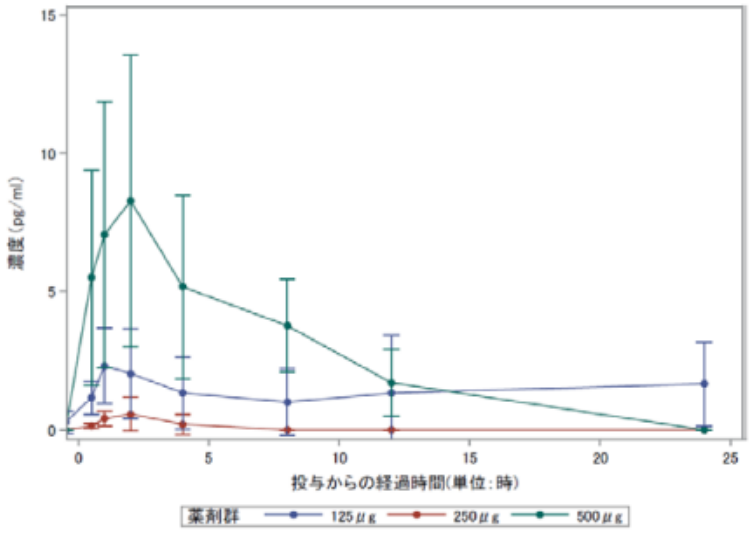
NCP-26 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に、血中サルグラモスチム濃度の平均推移を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示す。

健康成人について、低用量（125μg 及び 250μg）では血中サルグラモスチムの濃度は定量下限（1.0 pg/mL）以下となり、正確な薬物動態パラメータは算出できなかった。また、125μg 投与群では $t_{1/2}$ の平均値がマイナスの値になったが、これは投与後 24 時間にかけて血中濃度が減少せず、$t_{1/2}$ がマイナスの値になった被験者が存在したためである。自己免疫性肺胞蛋白症患者については、抗 GM-CSF 自己抗体が存在するため、1 例を除いて血中サルグラモスチムを検出することはできなかった。

表 2.7.6.2-3 NPC-26 の薬物動態パラメータ

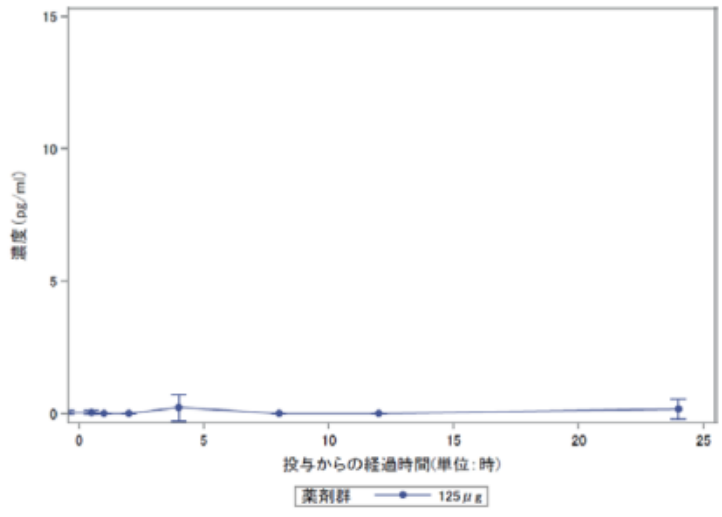
対象被験者	投与量	パラメータ	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
健康成人	125 μg	C_{max} (pg/mL)	3	2.410	1.450	1.02	2.290	3.91
		t_{max} (hr)	3	1.670	0.580	1.00	2.000	2.00
		$t_{1/2}$ (hr)	3	-91.860	204.990	-328.55	23.560	29.40
	250 μg	C_{max} (pg/mL)	3	0.630	0.550	0.25	0.370	1.26
		t_{max} (hr)	3	1.670	0.580	1.00	2.000	2.00
		$t_{1/2}$ (hr)	0	－	－	－	－	－
	500 μg	C_{max} (pg/mL)	3	8.550	5.440	2.32	11.000	12.34
		t_{max} (hr)	3	1.670	0.580	1.00	2.000	2.00
		$t_{1/2}$ (hr)	3	4.740	0.680	4.23	4.490	5.52
自己免疫性肺胞蛋白症患者	125 μg	C_{max} (pg/mL)	1	1.120	－	1.12	1.120	1.12
		t_{max} (hr)	1	4.0	－	4	4.0	4
		$t_{1/2}$ (hr)	0	－	－	－	－	－

－：欠測
添付資料（5.3.3.1-1）表 14.2-3、表 14.2-4 より引用



平均値±SD

図 2.7.6.2-1 血中サルグラモスチム濃度の平均推移（健康成人）
添付資料（5.3.3.1-1）図 11.4-2 より引用



平均値±SD

図 2.7.6.2-2 血中サルグラモスチム濃度の平均推移（自己免疫性肺胞蛋白症患者）
添付資料（5.3.3.1-1）図 11.4-1 より引用

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

NPC-26 を単回吸入投与した 14 例中 2 例に 2 件の有害事象が患者でのみ認められた（表 2.7.6.2-4）。いずれも治験薬との因果関係は否定され、臨床的に重要な事象は認められなかった。また、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.2-4 有害事象一覧

投与群	PT	グレード※	例数
患者 125μg（n=5）	頭痛	1	1
	赤発疹	1	1

※グレード 1：軽微と考えられるもの
　グレード 2：重症ではないが軽微ではないもの
　グレード 3：重症と考えられるもの
MedDRA/J Version 20.0
添付資料（5.3.3.1-1）表 12.2.2-1 より引用

2.7.6.2.3 結論

健康成人については、低用量（125μg 及び 250μg）では血中サルグラモスチム濃度は定量下限以下となり、正確に薬物動態パラメータを算出できないことが示された。健康成人の 500μg 投与群では、NPC-26 は速やかに吸収され、血中濃度は投与 2 時間後（t_{max} の中央値）に C_{max} に到達し、その後消失し、$t_{1/2}$ は約 4～5 時間と推定された。自己免疫性肺胞蛋白症患者については、抗 GM-CSF 自己抗体が存在するため、血中サルグラモスチムの検出が難しいことを確認した。また、NPC-26 単回吸入時の忍容性が示された。

2.7.6.3 自己免疫性肺胞蛋白症患者を対象とした医師主導第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：PAGE）

＜添付資料 5.3.5.1-1＞

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	PAGE
表題	自己免疫性肺胞蛋白症に対する NPC-26 の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
治験の目的	自己免疫性肺胞蛋白症患者における顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）吸入時の有効性及び安全性を検討する。
開発フェーズ	第Ⅲ相
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同
対象	自己免疫性肺胞蛋白症患者
被験者数	計画時：80 例 解析時：安全性解析対象集団（SAS）64 例 最大の解析対象集団（FAS）64 例 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）61 例

項目	内容
選択基準	1. 組入れ時に年齢 16 歳以上 80 歳以下の症例 2. 文書により本人の同意を得られた症例。未成年者の場合は代諾者の同意を得られた症例。 3. 治験薬投与開始から最低 3 回目投与時まで原則入院の上、吸入指導を受けることが可能な症例 4. 自己免疫性肺胞蛋白症と診断された症例、すなわち HRCT で両肺に本症に合致する陰影を呈し、以下の①又は②を満たし血清抗 GM-CSF 自己抗体価が陽性であることが確認された症例 ① 気管支肺胞洗浄（BAL）液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。光顕で、パパニコロー染色でライトグリーンに染まる顆粒状の無構造物質の沈着と、泡沫状マクロファージ（foamy macrophage）がみられる。 ② 病理組織（経気管支肺生検、外科的肺生検）で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。 5. 室内気吸入下で安静時動脈血酸素分圧（PaO_2）が 50 mmHg 以上 70 mmHg 未満、又は安静時 PaO_2 が 70 mmHg 以上 75 mmHg 未満で咳、痰、労作時呼吸困難等の臨床症状を有する症例
除外基準	1. 続発性肺胞蛋白症あるいは遺伝性肺胞蛋白症と診断された症例 2. 組入れ時に白血球数 12000/μL 以上の症例 3. 組入れ時に 38℃以上の発熱を有する症例 4. 著明な四肢の浮腫を有する症例 5. 組入れ 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴のある症例（ただし子宮内上皮内癌、局所基底細胞癌の既治療症例は除く） 6. うっ血性心不全、狭心症、出血傾向等、心血管系疾患を有し、症状が重篤である症例 7. 気管支喘息、肺感染症（肺結核も含む）、肺線維症、間質性肺炎、気管支拡張症等の呼吸器系合併症を有し有効性・安全性の評価が困難と予想される症例 8. 組入れ 2 週間の間、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤等の全身投与が必要となる感染症の既往もしくは合併症のある症例 9. 他のサイトカイン療法を受けている症例 妊娠及び妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、あるいは治験中に妊娠を希望する女性、治験期間中（スクリーニングから治験薬投与終了の翌日まで）禁欲、もしくは単独又は組合せにより一貫して正しく使用された時失敗する確率が低い（すなわち年 1%未満）避妊法に従うことのできない妊娠可能な女性 10. 組入れ 6 ヵ月以内に全肺洗浄、反復区域洗浄療法、リツキシマブによる治療を受けた症例 11. 高度な肝機能障害を持つ症例（AST（GOT）、ALT（GPT）の少なくとも 1 つが 100 IU/L 以上の症例もしくは総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の症例） 12. 高度な腎機能障害を持つ症例（Cockcroft & Gault の式による Ccr が 30 未満の症例） 13. 薬物の吸入治療後に重篤あるいは説明不能な有害事象の既往のある症例 14. 組入れ時にステロイドの吸入、内服もしくは静注の投与を受けている症例 15. 組入れ時に他の吸入薬投与を受けている症例 16. 過去に GM-CSF 吸入療法を受けたことがある症例 17. 治験薬成分に対する過敏症を有する症例 18. その他担当医師が不適当と判断した症例（治療を完遂することが困難と考えられるような症例や、吸入器、バイアル操作等に支障のある症例、非協力的な症例等）
治験薬	NPC-26：1 バイアル中にサルグラモスチム（遺伝子組換え）を 250μg 含有する凍結乾燥製剤 プラセボ：添加剤のみを含む凍結乾燥製剤

項目	内容
投与方法	＜用量及び投与方法・二重盲検期＞ 被験者を実薬群（NPC-26 を 125μg/回）又はプラセボ群に割り付け、凍結乾燥粉末を生理食塩水 4 mL に溶解し、そのうち 2 mL を指定のネブライザー（PARI LC スプリントスター、届出番号：27B1X00024000317）にセットして、指定のコンプレッサー（PARI ボーイ SX、届出番号：27B1X00024000320）を用いて吸入した。 吸入はセットした吸入液がなくなるまで続け、1 回の吸入は通常 6～15 分程度を要した。1 日 2 回（朝、夕）7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして 12 コース繰り返し、計 24 週間継続した。 ＜用量及び投与方法・後治療／後観察期＞ 両群の被験者を対象として、 1. 治験薬投与開始後 24 週時点で、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）が治験薬投与開始時と比べて 10 mmHg 未満の改善しか認められなかった場合、後治療として、NPC-26 を 125μg/回、1 日 2 回 7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして 9 コース繰り返し、計 18 週間継続した。ただし、治験薬投与開始後 37 週で治験薬投与された被験者の来院日が吸入期間ではなかった場合は、1 回分追加の吸入とした。 2. 治験薬投与開始後 24 週時点で、A-aDO_2 が治験薬投与開始時と比べて 10 mmHg 以上改善した場合、無治療で 6 週おきに経過観察を行った。なお、経過観察開始 12 週以内に A-aDO_2 の改善が治療開始時と比べて 10 mmHg 未満になった場合、NPC-26 を 125μg/回、1 日 2 回 7 日間吸入後、7 日間休薬の 2 週間を 1 コースとして、治験薬投与開始後 42 週まで繰り返し投与することとした。
投与期間	二重盲検期：24 週間 後治療／後観察期：18 週間
評価項目	＜主要評価項目＞ 治験薬投与開始後 24 週における A-aDO_2 のベースラインからの変化量 ＜副次評価項目＞ 1. 治験薬投与開始後 24 週における奏効率（A-aDO_2 が治験薬投与開始時から 10 mmHg 以上改善した症例の割合） 治験薬投与開始後 24 週の臨床症状（咳、痰、息切れ）各症状や、生活の質（QOL）スコアのベースラインからの改善量 2. 治験薬投与開始後 24 週の肺機能[%肺活量（%VC）、%一酸化炭素拡散能（$\%DL_{CO}$）、動脈血酸素分圧（PaO_2）]各指標のベースラインからの改善量・改善度 3. 治験薬投与開始後 24 週における 6 分間歩行の歩行距離のベースラインからの変化量 4. 治験薬投与開始後 42 週における A-aDO_2 の治験薬投与開始後 24 週からの変化量 ＜その他の評価項目＞ 1. 画像所見（CT スコア） 2. 血清マーカー（KL-6、CEA、CYFRA21-1、SP-A、SP-D、hsCRP、アポリポ蛋白 A-Ⅰ、A-Ⅱ、C-Ⅱ、C-Ⅲ、E）、LDH、抗 GM-CSF 抗体価 ＜探索的評価項目＞ 治験薬の投与前及び投与中に、無作為化された全ての被験者から採取した末梢血検体を用いて、本剤を使用した際の有効性及び安全性に影響を与える可能性のある種々の血清中可溶性因子（遺伝子は含まれない）について、検査する場合があるとした。

項目	内容
	＜安全性の評価項目＞ 1.　組入れ時から終了時までの有害事象、重篤な有害事象の発現状況 2.　身体所見（体重、バイタルサイン等） 3.　臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査等）
解析方法	＜解析対象集団＞ 1.　最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS） 全登録症例をFASとした。ただし、重大な治験実施計画書違反（同意未取得、試験手続き上の重大な違反）の症例については除外した。 2.　治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS） 全登録症例のうち、試験治療や併用療法等治験実施計画書の規定に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた被験者をPPSとした。 ・　適格基準違反 ・　除外基準違反 ・　併用禁止薬剤・療法違反 3.　安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS） 全登録症例のうち、治験薬を全く投与されなかった症例を除いた集団をSASとした。 ＜有効性の解析＞ 主要評価項目である$A\text{-}aDO_2$の変化量は、治験薬投与開始後24週における$A\text{-}aDO_2$のベースラインからの変化量とした。 副次評価項目は、以下の項目について評価した。 ・　治験薬投与開始後24週における奏効率（$A\text{-}aDO_2$が治験薬投与開始時から10 mmHg以上改善した症例の割合） ・　治験薬投与開始後24週の臨床症状（咳、痰、息切れ）各症状や、QOLスコアのベースラインからの改善量 ・　治験薬投与開始後24週の肺機能（%VC、$\%DL_{CO}$、PaO_2）各指標のベースラインからの改善量・改善度 ・　治験薬投与開始後24週における6分間歩行の歩行距離のベースラインからの変化量 ・　治験薬投与開始後42週における$A\text{-}aDO_2$の治験薬投与開始後24週からの変化量
実施医療機関	新潟大学医歯学総合病院他、計12施設
治験期間	2016年9月1日（最初の被験者の同意取得日） 2017年11月8日（最後の被験者の完了日）

試験全体のフローチャートを図 2.7.6.3-1、試験のスケジュールを表 2.7.6.3-2 に示す。

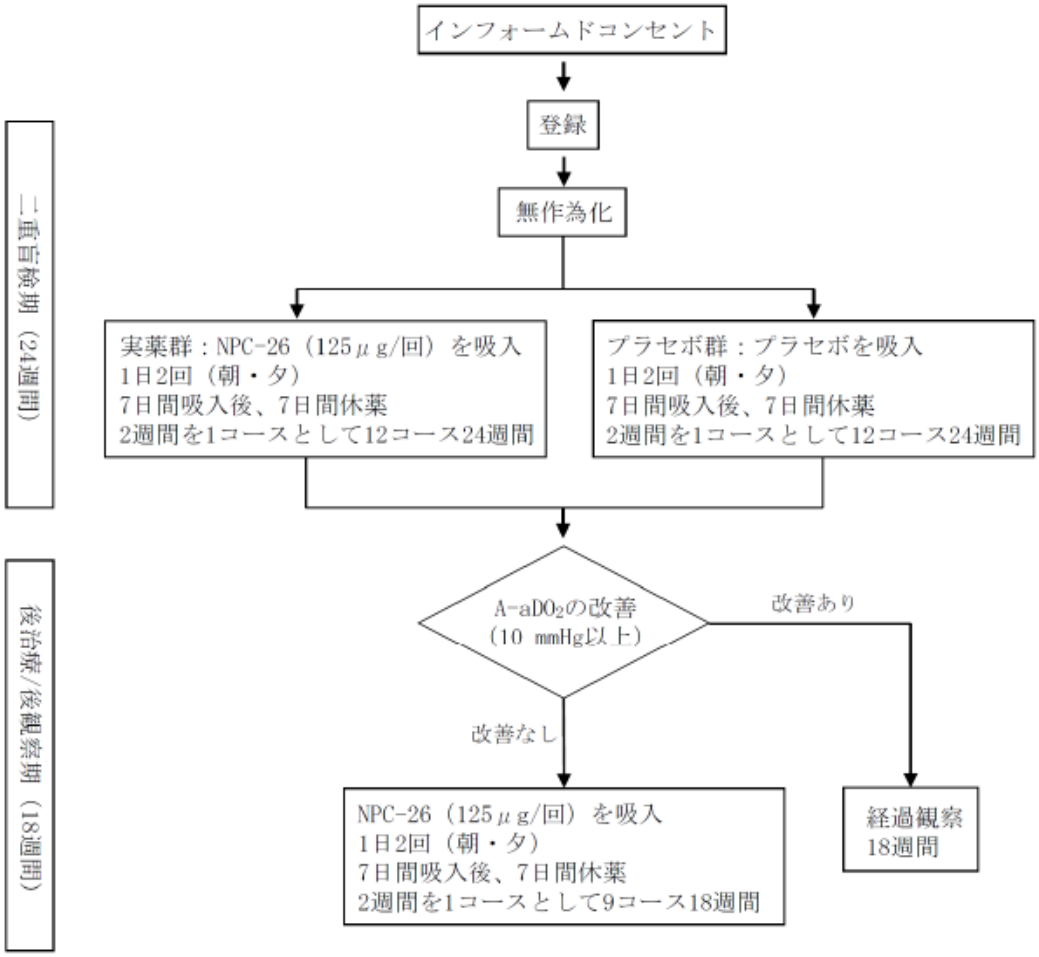


図 2.7.6.3-1 試験全体のフローチャート

添付資料（5.3.5.1-1）図9.1-1より引用

表 2.7.6.3-2 試験のスケジュール

受診 Visit	0	1		2		3		4		5		6		7		8	
治験開始からの期間（週）	スクリーニング*（投与開始2週間以内）	投与開始日（原則入院）	4	7	10	13	16	19	22	25	28	31	34	37	40	終了時	中止時
設定日数許容期間（日）	−14〜−1	1	22 ±7	43 ±7	64 ±7	85 ±7	106 ±7	127 ±7	148 ±7	169 ±7	190 ±14	211 ±14	232 ±14	253 ±14	274 ±14	295 ±14	
電話連絡			○		○		○		○		○		○		○		
薬剤交付		○		○		○		○		(○)		(○)		(○)			
治験薬の投与状況				○		○		○		○		(○)		(○)		(○)	
被験者背景		○															
身長	○																
身体所見	○	○		○		○		○		○		○		○		○	○
血液学的検査、血液生化学的検査	○	△				○				○				○		○	○
血中 GM-CSF 抗体検査	○	△								○						○	○
血中 GM-CSF 濃度検査	○	△				○				○				○		○	○
血清マーカー（探索的も含む）	○	△				○				○				○		○	○
尿検査	○	△				○				○				○		○	○
尿妊娠検査（対象者のみ）	○	△				○				○				○		○	○
動脈血液ガス分析	○	○				○				○				○		○	○
動脈血酸素飽和度	○	○		○		○		○		○		○		○		○	○
肺機能検査		○								○						○	○
6 分間歩行試験		○								○						○	○
胸部単純 X 線写真	○	△		○		○		○		○		○		○		○	○
HRCT		○								○						○	○
QOL 調査		○								○						○	○
併用薬の確認	組入れ時	◀														▶	終了時
有害事象	組入れ時	◀														▶	終了時

○ ：実施

(○)：後治療対象者（Visit5 の A-aDO_2 がベースラインと比較して 10 mmHg 以上改善しなかった被験者）もしくは、経過観察対象者のうち Visit7 までに A-aDO_2 の改善が治療開始時と比べて 10 mmHg 未満に増悪した被験者のみ実施。

△ ：検査実施 28 日以内のデータがある場合にはそのデータを採用し、当該検査は省略した。

＊過去に抗 GM-CSF 抗体価陽性と判定されていない被験者は、スクリーニング受診前（10 日以上前）に事前の抗 GM-CSF 抗体価測定検査のための追加 Visit を必要とした。また、本追加 Visit で検査を行う場合は、該当検査用の同意説明文書を準備し、同意を得た上で検査を実施した。

添付資料（5.3.5.1-1）表 9.5-1 より引用