表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
ALB (g/L)									
200 mg QD	Low	Grade 0	15 (88.2)	0	0	0	0	0	15 (88.2)
N = 17		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	2 (11.8)	0	0	0	0	0	2 (11.8)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	Low	Grade 0	13 (81.3)	0	0	0	0	0	13 (81.3)
N = 16		Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	2 (12.5)
		Grade 2	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	15 (93.8)	1 (6.3)	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD	Low	Grade 0	17 (81.0)	0	0	0	0	0	17 (81.0)
N = 21		Grade 1	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 2	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	20 (95.2)	1 (4.8)	0	0	0	0	21 (100.0)
計	Low	Grade 0	45 (83.3)	0	0	0	0	0	45 (83.3)
N = 54		Grade 1	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
		Grade 2	4 (7.4)	1 (1.9)	0	0	0	0	5 (9.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	52 (96.3)	2 (3.7)	0	0	0	0	54 (100.0)
ALP (U/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	12 (70.6)	0	0	0	0	0	12 (70.6)
N = 17		Grade 1	5 (29.4)	0	0	0	0	0	5 (29.4)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	High	Grade 0	15 (93.8)	0	0	0	0	0	15 (93.8)
N = 16		Grade 1	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD	High	Grade 0	16 (76.2)	0	0	0	0	0	16 (76.2)
N = 21		Grade 1	4 (19.0)	0	0	0	0	0	4 (19.0)
		Grade 2	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
計	High	Grade 0	43 (79.6)	0	0	0	0	0	43 (79.6)
N = 54		Grade 1	10 (18.5)	0	0	0	0	0	10 (18.5)
		Grade 2	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)
ALT (U/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	9 (52.9)	0	0	0	0	0	9 (52.9)
N = 17		Grade 1	5 (29.4)	0	0	0	0	0	5 (29.4)
		Grade 2	2 (11.8)	0	0	0	0	0	2 (11.8)
		Grade 3	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	High	Grade 0	7 (43.8)	0	0	0	0	0	7 (43.8)
N = 16		Grade 1	8 (50.0)	0	0	0	0	0	8 (50.0)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD	High	Grade 0	12 (57.1)	0	0	0	0	0	12 (57.1)
N = 21		Grade 1	7 (33.3)	0	0	0	0	0	7 (33.3)
		Grade 2	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
計	High	Grade 0	28 (51.9)	0	0	0	0	0	28 (51.9)
N = 54		Grade 1	20 (37.0)	0	0	0	0	0	20 (37.0)
		Grade 2	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
		Grade 3	2 (3.7)	0	0	0	0	0	2 (3.7)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)
AST (U/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	7 (41.2)	0	0	0	0	0	7 (41.2)
N = 17		Grade 1	9 (52.9)	0	0	0	0	0	9 (52.9)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	High	Grade 0	7 (43.8)	0	0	0	0	0	7 (43.8)
N = 16		Grade 1	8 (50.0)	0	0	0	0	0	8 (50.0)
		Grade 2	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
400 mg QD	High	Grade 0	13 (61.9)	0	0	0	0	0	13 (61.9)
N = 21		Grade 1	8 (38.1)	0	0	0	0	0	8 (38.1)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
計	High	Grade 0	27 (50.0)	0	0	0	0	0	27 (50.0)
N = 54		Grade 1	25 (46.3)	0	0	0	0	0	25 (46.3)
		Grade 2	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Grade 3	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)
TBIL (µmol/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	15 (88.2)	0	0	0	0	0	15 (88.2)
N = 17		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	2 (11.8)	0	0	0	0	0	2 (11.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	High	Grade 0	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
N = 16		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD	High	Grade 0	16 (76.2)	0	0	0	0	0	16 (76.2)
N = 21		Grade 1	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 2	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 3	3 (14.3)	0	0	0	0	0	3 (14.3)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
計	High	Grade 0	47 (87.0)	0	0	0	0	0	47 (87.0)
N = 54		Grade 1	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Grade 2	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Grade 3	5 (9.3)	0	0	0	0	0	5 (9.3)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)
Ca (mmol/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	15 (88.2)	0	0	0	0	0	15 (88.2)
N = 17		Grade 1	2 (11.8)	0	0	0	0	0	2 (11.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
200 mg QD N = 17	Low	Grade 0	16 (94.1)	0	0	0	0	0	16 (94.1)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID N = 16	High	Grade 0	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
200 mg BID N = 16	Low	Grade 0	11 (68.8)	0	0	0	0	0	11 (68.8)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	4 (25.0)	0	0	0	0	0	4 (25.0)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD N = 21	High	Grade 0	20 (95.2)	0	0	0	0	0	20 (95.2)
		Grade 1	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
400 mg QD N = 21	Low	Grade 0	19 (90.5)	0	0	0	0	0	19 (90.5)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 4	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
計 N = 54	High	Grade 0	51 (94.4)	0	0	0	0	0	51 (94.4)
		Grade 1	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)
計 N = 54	Low	Grade 0	46 (85.2)	0	0	0	0	0	46 (85.2)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	5 (9.3)	0	0	0	0	0	5 (9.3)
		Grade 3	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Grade 4	2 (3.7)	0	0	0	0	0	2 (3.7)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
CK (U/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	15 (88.2)	0	0	0	0	0	15 (88.2)
N = 17		Grade 1	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	High	Grade 0	15 (93.8)	0	0	0	0	0	15 (93.8)
N = 16		Grade 1	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD	High	Grade 0	18 (85.7)	0	0	0	0	0	18 (85.7)
N = 21		Grade 1	3 (14.3)	0	0	0	0	0	3 (14.3)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
計	High	Grade 0	48 (88.9)	0	0	0	0	0	48 (88.9)
N = 54		Grade 1	5 (9.3)	0	0	0	0	0	5 (9.3)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)
γ-GTP (U/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	15 (88.2)	0	0	0	0	0	15 (88.2)
N = 17		Grade 1	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	High	Grade 0	9 (56.3)	0	0	0	0	0	9 (56.3)
N = 16		Grade 1	5 (31.3)	0	0	0	0	0	5 (31.3)
		Grade 2	2 (12.5)	0	0	0	0	0	2 (12.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD	High	Grade 0	15 (71.4)	0	0	0	0	0	15 (71.4)
N = 21		Grade 1	3 (14.3)	0	0	0	0	0	3 (14.3)
		Grade 2	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 3	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
計	High	Grade 0	39 (72.2)	0	0	0	0	0	39 (72.2)
N = 54		Grade 1	9 (16.7)	0	0	0	0	0	9 (16.7)
		Grade 2	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
		Grade 3	2 (3.7)	0	0	0	0	0	2 (3.7)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)
GLU (mmol/L)									
200 mg QD	Low	Grade 0	16 (94.1)	0	0	0	0	0	16 (94.1)
N = 17		Grade 1	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	Low	Grade 0	14 (87.5)	0	0	0	0	0	14 (87.5)
N = 16		Grade 1	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 2	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD	Low	Grade 0	16 (76.2)	1 (4.8)	0	0	0	0	17 (81.0)
N = 21		Grade 1	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 2	0	2 (9.5)	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	18 (85.7)	3 (14.3)	0	0	0	0	21 (100.0)
計	Low	Grade 0	46 (85.2)	1 (1.9)	0	0	0	0	47 (87.0)
N = 54		Grade 1	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
		Grade 2	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	0	3 (5.6)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	51 (94.4)	3 (5.6)	0	0	0	0	54 (100.0)
K (mmol/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	12 (70.6)	0	0	0	0	0	12 (70.6)
N = 17		Grade 1	3 (17.6)	0	0	0	0	0	3 (17.6)
		Grade 2	2 (11.8)	0	0	0	0	0	2 (11.8)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg QD	Low	Grade 0	14 (82.4)	0	0	0	0	0	14 (82.4)
N = 17		Grade 1	3 (17.6)	0	0	0	0	0	3 (17.6)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
200 mg BID N = 16	High	Grade 0	13 (81.3)	0	0	0	0	0	13 (81.3)
		Grade 1	2 (12.5)	0	0	0	0	0	2 (12.5)
		Grade 2	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
200 mg BID N = 16	Low	Grade 0	12 (75.0)	0	0	0	0	0	12 (75.0)
		Grade 1	3 (18.8)	0	0	0	0	0	3 (18.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD N = 21	High	Grade 0	17 (81.0)	0	0	0	0	0	17 (81.0)
		Grade 1	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 2	3 (14.3)	0	0	0	0	0	3 (14.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
400 mg QD N = 21	Low	Grade 0	17 (81.0)	0	0	0	0	0	17 (81.0)
		Grade 1	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 4	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	20 (95.2)	1 (4.8)	0	0	0	0	21 (100.0)
計 N = 54	High	Grade 0	42 (77.8)	0	0	0	0	0	42 (77.8)
		Grade 1	6 (11.1)	0	0	0	0	0	6 (11.1)
		Grade 2	6 (11.1)	0	0	0	0	0	6 (11.1)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)
計 N = 54	Low	Grade 0	43 (79.6)	0	0	0	0	0	43 (79.6)
		Grade 1	8 (14.8)	0	0	0	0	0	8 (14.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	2 (3.7)
		Grade 4	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	53 (98.1)	1 (1.9)	0	0	0	0	54 (100.0)
Mg (mmol/L)									
200 mg QD N = 17	High	Grade 0	16 (94.1)	0	0	0	0	0	16 (94.1)
		Grade 1	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
200 mg QD N = 17	Low	Grade 0	12 (70.6)	0	0	0	0	0	12 (70.6)
		Grade 1	4 (23.5)	0	0	0	0	0	4 (23.5)
		Grade 2	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID N = 16	High	Grade 0	15 (93.8)	0	0	0	0	0	15 (93.8)
		Grade 1	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
200 mg BID N = 16	Low	Grade 0	15 (93.8)	0	0	0	0	0	15 (93.8)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	15 (93.8)	1 (6.3)	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD N = 21	High	Grade 0	17 (81.0)	1 (4.8)	0	0	0	0	18 (85.7)
		Grade 1	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	0	0	3 (14.3)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	19 (90.5)	2 (9.5)	0	0	0	0	21 (100.0)
400 mg QD N = 21	Low	Grade 0	19 (90.5)	0	0	0	0	0	19 (90.5)
		Grade 1	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
計 N = 54	High	Grade 0	48 (88.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	49 (90.7)
		Grade 1	4 (7.4)	1 (1.9)	0	0	0	0	5 (9.3)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	52 (96.3)	2 (3.7)	0	0	0	0	54 (100.0)
計 N = 54	Low	Grade 0	46 (85.2)	0	0	0	0	0	46 (85.2)
		Grade 1	6 (11.1)	0	0	0	0	0	6 (11.1)
		Grade 2	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	2 (3.7)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	53 (98.1)	1 (1.9)	0	0	0	0	54 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
Na (mmol/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	16 (94.1)	0	0	0	0	0	16 (94.1)
N = 17		Grade 1	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.9)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17 (100.0)
200 mg QD	Low	Grade 0	10 (58.8)	0	0	0	0	0	10 (58.8)
N = 17		Grade 1	4 (23.5)	0	0	0	0	0	4 (23.5)
		Grade 2	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	3 (17.6)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	15 (88.2)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	17 (100.0)
200 mg BID	High	Grade 0	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
N = 16		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	16 (100.0)	0	0	0	0	0	16 (100.0)
200 mg BID	Low	Grade 0	9 (56.3)	0	0	0	0	0	9 (56.3)
N = 16		Grade 1	5 (31.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	6 (37.5)
		Grade 2	0	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (6.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	14 (87.5)	2 (12.5)	0	0	0	0	16 (100.0)
400 mg QD	High	Grade 0	20 (95.2)	0	0	0	0	0	20 (95.2)
N = 21		Grade 1	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	21 (100.0)	0	0	0	0	0	21 (100.0)
400 mg QD	Low	Grade 0	17 (81.0)	1 (4.8)	0	0	0	0	18 (85.7)
N = 21		Grade 1	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (9.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	20 (95.2)	1 (4.8)	0	0	0	0	21 (100.0)
計	High	Grade 0	52 (96.3)	0	0	0	0	0	52 (96.3)
N = 54		Grade 1	2 (3.7)	0	0	0	0	0	2 (3.7)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	54 (100.0)	0	0	0	0	0	54 (100.0)

表 2.7.6.14-38 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
計 N = 54	Low	Grade 0	36 (66.7)	1 (1.9)	0	0	0	0	37 (68.5)
		Grade 1	11 (20.4)	1 (1.9)	0	0	0	0	12 (22.2)
		Grade 2	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)
		Grade 3	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	49 (90.7)	4 (7.4)	1 (1.9)	0	0	0	54 (100.0)

Source：TFL Table 7.2.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.14.6.5 バイタルサイン、身体検査

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
拡張期血圧 (mmHg)											
200 mg QD	Baseline	17	74.1	11.0	73.0	62, 94	—	—	—	—	—
N = 17	Cycle 1, Day 8	17	77.4	8.0	78.0	60, 90	17	3.2	10.2	5.0	-20, 20
	Cycle 1, Day 15	17	77.2	10.1	75.0	57, 91	17	3.1	10.0	3.0	-10, 22
	Cycle 1, Day 22	17	76.3	8.3	76.0	62, 89	17	2.2	9.2	3.0	-23, 15
	Cycle 2, Day 1	16	77.5	10.6	79.0	60, 96	16	3.0	5.9	1.5	-6, 16
	Cycle 3, Day 1	16	78.1	10.1	77.5	58, 97	16	3.4	7.7	3.0	-9, 15
	Cycle 4, Day 1	16	74.8	11.2	75.5	54, 96	16	0.1	10.7	1.5	-19, 22
	Cycle 5, Day 1	14	79.1	10.1	77.5	56, 97	14	4.1	9.1	6.5	-8, 17
	Cycle 6, Day 1	14	82.1	10.7	83.5	64, 98	14	7.2	8.4	6.5	-6, 25
	Cycle 7, Day 1	11	80.3	11.3	83.0	62, 96	11	5.7	6.3	7.0	-7, 15
	Cycle 8, Day 1	11	77.9	10.9	75.0	62, 101	11	3.4	9.1	3.0	-13, 19
	Cycle 9, Day 1	8	74.8	10.9	75.5	60, 91	8	1.9	8.3	2.5	-10, 15
	Cycle 10, Day 1	9	78.1	10.8	77.0	60, 92	9	4.4	9.9	5.0	-15, 18
	Cycle 11, Day 1	8	78.4	6.1	77.0	72, 88	8	4.9	7.0	5.5	-7, 14
	Cycle 12, Day 1	8	74.4	10.2	78.0	50, 81	8	0.9	10.5	-1.0	-12, 16
	Cycle 13, Day 1	7	78.7	11.3	80.0	62, 96	7	6.1	5.4	6.0	0, 13
	Cycle 14, Day 1	7	83.7	8.2	85.0	72, 97	7	11.1	7.9	13.0	-4, 22
	Cycle 15, Day 1	7	80.7	10.3	80.0	64, 97	7	8.1	6.1	12.0	-1, 14
	Cycle 16, Day 1	6	73.8	9.4	76.5	58, 82	6	1.5	8.4	2.0	-10, 11
	Cycle 17, Day 1	6	83.5	6.1	84.0	73, 90	6	9.2	7.4	9.5	-1, 19
	Cycle 18, Day 1	6	79.7	5.7	79.5	74, 90	6	5.3	10.4	6.0	-9, 17
	Cycle 19, Day 1	6	78.0	4.7	77.5	73, 86	6	3.7	8.3	5.0	-11, 14
	Cycle 20, Day 1	6	73.3	9.7	73.5	60, 87	6	-1.0	15.8	6.5	-24, 14
	Cycle 21, Day 1	6	77.7	9.6	78.0	68, 88	6	3.3	10.7	4.0	-16, 15
	Cycle 22, Day 1	6	78.5	3.0	78.5	75, 83	6	4.2	8.1	8.0	-8, 12
	Cycle 23, Day 1	6	81.8	4.8	80.5	77, 89	6	7.5	7.5	6.5	-2, 16
	Cycle 24, Day 1	5	79.0	7.4	82.0	68, 86	5	4.6	12.1	0.0	-9, 21
	Cycle 25, Day 1	2	86.0	5.7	86.0	82, 90	2	18.0	1.4	18.0	17, 19
	Cycle 26, Day 1	3	82.3	2.1	83.0	80, 84	3	9.0	10.1	7.0	0, 20
	Cycle 27, Day 1	2	72.0	8.5	72.0	66, 78	2	4.0	15.6	4.0	-7, 15
	Cycle 28, Day 1	3	74.0	11.5	70.0	65, 87	3	0.7	3.2	2.0	-3, 3
	Cycle 29, Day 1	2	78.5	0.7	78.5	78, 79	2	10.5	6.4	10.5	6, 15
	Cycle 30, Day 1	2	85.5	6.4	85.5	81, 90	2	7.0	14.1	7.0	-3, 17
	Cycle 31, Day 1	2	72.5	0.7	72.5	72, 73	2	4.5	7.8	4.5	-1, 10
	Cycle 32, Day 1	2	78.0	18.4	78.0	65, 91	2	-0.5	10.6	-0.5	-8, 7
	Cycle 33, Day 1	2	77.5	6.4	77.5	73, 82	2	9.5	0.7	9.5	9, 10
	Cycle 34, Day 1	2	77.0	4.2	77.0	74, 80	2	-1.5	12.0	-1.5	-10, 7
	Cycle 35, Day 1	2	85.5	9.2	85.5	79, 92	2	17.5	16.3	17.5	6, 29
	Cycle 36, Day 1	2	86.0	1.4	86.0	85, 87	2	7.5	9.2	7.5	1, 14
	Cycle 37, Day 1	2	77.0	1.4	77.0	76, 78	2	9.0	8.5	9.0	3, 15
	Cycle 38, Day 1	2	77.5	10.6	77.5	70, 85	2	-1.0	2.8	-1.0	-3, 1
	Cycle 39, Day 1	2	75.0	2.8	75.0	73, 77	2	7.0	9.9	7.0	0, 14
	Cycle 40, Day 1	1	80.0	—	80.0	80, 80	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 41, Day 1	1	88.0	—	88.0	88, 88	1	25.0	—	25.0	25, 25
	Cycle 43, Day 1	1	76.0	—	76.0	76, 76	1	13.0	—	13.0	13, 13
	Cycle 47, Day 1	1	79.0	—	79.0	79, 79	1	16.0	—	16.0	16, 16
	Cycle 49, Day 1	1	82.0	—	82.0	82, 82	1	19.0	—	19.0	19, 19
	End of Treatment	13	76.8	9.8	78.0	60, 92	13	3.2	9.0	2.0	-12, 17
	28 Day Follow-up	13	77.1	10.3	80.0	56, 88	13	2.4	14.4	2.0	-28, 24

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	16	76.6	6.7	77.5	62, 88	—	—	—	—	—
N = 16	Cycle 1, Day 8	15	73.1	8.5	71.0	62, 90	15	-2.9	5.3	-3.0	-12, 6
	Cycle 1, Day 15	15	74.1	9.1	75.0	57, 92	15	-2.3	7.8	-3.0	-15, 11
	Cycle 1, Day 22	15	76.5	6.6	79.0	61, 87	15	0.0	5.8	0.0	-12, 11
	Cycle 2, Day 1	14	76.0	9.0	76.5	54, 87	14	-0.6	10.1	-1.5	-19, 18
	Cycle 3, Day 1	14	79.3	7.9	80.0	62, 92	14	2.1	8.5	0.0	-11, 21
	Cycle 4, Day 1	13	74.9	8.6	74.0	57, 88	13	-2.2	8.7	-1.0	-16, 13
	Cycle 5, Day 1	11	73.4	9.1	73.0	58, 85	11	-3.8	10.0	-5.0	-15, 16
	Cycle 6, Day 1	11	80.7	8.5	79.0	66, 93	11	4.2	10.5	4.0	-14, 16
	Cycle 7, Day 1	9	76.9	7.8	80.0	64, 86	9	0.6	8.2	0.0	-9, 18
	Cycle 8, Day 1	9	79.0	9.6	78.0	65, 98	9	2.7	11.8	1.0	-12, 18
	Cycle 9, Day 1	8	80.4	7.2	80.0	66, 90	8	3.0	10.4	3.0	-10, 18
	Cycle 10, Day 1	8	81.3	12.4	81.0	60, 98	8	3.9	13.8	1.5	-13, 21
	Cycle 11, Day 1	7	77.7	11.0	79.0	64, 94	7	1.9	13.1	-3.0	-14, 21
	Cycle 12, Day 1	5	76.6	9.2	80.0	61, 85	5	0.0	5.1	0.0	-8, 5
	Cycle 13, Day 1	5	84.8	8.4	88.0	74, 94	5	8.2	9.0	12.0	-7, 15
	Cycle 14, Day 1	5	80.6	8.2	77.0	72, 92	5	4.0	13.6	-3.0	-8, 24
	Cycle 15, Day 1	4	81.3	9.1	84.0	68, 89	4	5.8	2.4	5.0	4, 9
	Cycle 16, Day 1	3	89.0	1.7	90.0	87, 90	3	9.0	6.6	10.0	2, 15
	Cycle 17, Day 1	3	88.3	3.2	87.0	86, 92	3	8.3	5.5	11.0	2, 12
	Cycle 18, Day 1	3	84.7	10.0	81.0	77, 96	3	4.7	10.3	2.0	-4, 16
	Cycle 19, Day 1	3	78.3	15.9	87.0	60, 88	3	-1.7	16.8	2.0	-20, 13
	Cycle 20, Day 1	3	81.0	11.5	77.0	72, 94	3	1.0	15.6	-8.0	-8, 19
	Cycle 21, Day 1	3	83.7	4.7	82.0	80, 89	3	3.7	3.5	4.0	0, 7
	Cycle 22, Day 1	2	73.5	4.9	73.5	70, 77	2	-9.0	1.4	-9.0	-10, -8
	Cycle 23, Day 1	2	83.5	4.9	83.5	80, 87	2	1.0	1.4	1.0	0, 2
	Cycle 24, Day 1	2	74.0	17.0	74.0	62, 86	2	-8.5	13.4	-8.5	-18, 1
	Cycle 25, Day 1	2	75.5	13.4	75.5	66, 85	2	-7.0	9.9	-7.0	-14, 0
	Cycle 26, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 27, Day 1	2	66.5	12.0	66.5	58, 75	2	-16.0	8.5	-16.0	-22, -10
	Cycle 28, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 29, Day 1	2	80.5	12.0	80.5	72, 89	2	-2.0	8.5	-2.0	-8, 4
	Cycle 30, Day 1	1	87.0	—	87.0	87, 87	1	2.0	—	2.0	2, 2
	Cycle 31, Day 1	2	79.5	7.8	79.5	74, 85	2	-3.0	4.2	-3.0	-6, 0
	Cycle 32, Day 1	1	87.0	—	87.0	87, 87	1	2.0	—	2.0	2, 2
	Cycle 33, Day 1	2	88.5	9.2	88.5	82, 95	2	6.0	5.7	6.0	2, 10
	Cycle 34, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 35, Day 1	2	88.5	2.1	88.5	87, 90	2	6.0	5.7	6.0	2, 10
	Cycle 36, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 37, Day 1	2	84.5	17.7	84.5	72, 97	2	2.0	14.1	2.0	-8, 12
	Cycle 38, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 39, Day 1	2	88.0	2.8	88.0	86, 90	2	5.5	6.4	5.5	1, 10
	Cycle 40, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 41, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 43, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 47, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 49, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	15	79.8	10.8	79.0	52, 95	15	3.8	9.2	3.0	-16, 20
	28 Day Follow-up	10	78.6	6.2	79.0	64, 87	10	3.9	7.9	3.5	-9, 14

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
400 mg QD	Baseline	21	79.8	10.6	83.0	60, 96	—	—	—	—	—
N = 21	Cycle 1, Day 8	21	77.5	10.5	79.0	56, 104	21	-2.3	7.2	-3.0	-20, 10
	Cycle 1, Day 15	21	77.8	9.5	79.0	60, 92	21	-2.0	12.1	-2.0	-22, 30
	Cycle 1, Day 22	18	76.9	8.0	80.0	62, 91	18	-2.1	7.9	-1.5	-16, 18
	Cycle 2, Day 1	18	81.3	8.9	83.0	60, 95	18	2.3	11.5	2.0	-19, 33
	Cycle 3, Day 1	15	79.2	6.5	81.0	66, 87	15	1.1	9.0	-1.0	-13, 24
	Cycle 4, Day 1	14	78.0	7.7	79.5	64, 88	14	-1.1	11.7	-2.0	-24, 24
	Cycle 5, Day 1	13	76.3	7.0	76.0	65, 87	13	-4.2	8.4	-6.0	-16, 9
	Cycle 6, Day 1	14	79.9	7.2	79.5	64, 93	14	0.8	10.9	-1.0	-10, 33
	Cycle 7, Day 1	14	79.8	6.5	79.0	67, 88	14	0.7	8.2	0.5	-11, 19
	Cycle 8, Day 1	13	75.8	7.5	77.0	62, 84	13	-2.8	10.6	-3.0	-19, 15
	Cycle 9, Day 1	11	77.2	5.9	78.0	62, 87	11	0.5	12.0	1.0	-23, 19
	Cycle 10, Day 1	10	78.6	7.6	79.0	68, 92	10	0.6	8.8	4.0	-18, 12
	Cycle 11, Day 1	10	80.4	7.2	80.5	68, 90	10	4.7	12.8	3.5	-12, 25
	Cycle 12, Day 1	10	78.9	11.1	81.5	60, 93	10	3.2	16.2	2.0	-24, 29
	Cycle 13, Day 1	10	79.8	6.4	79.0	70, 92	10	4.1	11.3	1.0	-7, 28
	Cycle 14, Day 1	9	79.1	8.0	79.0	69, 92	9	2.1	9.9	8.0	-11, 13
	Cycle 15, Day 1	10	80.1	6.3	81.5	69, 90	10	4.4	12.4	2.5	-17, 26
	Cycle 16, Day 1	6	79.7	12.8	82.0	62, 95	6	1.5	18.3	0.0	-17, 31
	Cycle 17, Day 1	8	79.6	6.7	81.0	66, 87	8	2.5	12.3	1.0	-10, 23
	Cycle 18, Day 1	4	82.3	9.8	84.5	69, 91	4	0.0	11.7	4.0	-17, 9
	Cycle 19, Day 1	6	78.3	6.4	78.5	70, 87	6	-1.2	8.4	-0.5	-11, 12
	Cycle 20, Day 1	4	79.0	6.5	77.5	73, 88	4	-3.3	5.9	-3.0	-10, 3
	Cycle 21, Day 1	6	79.5	6.4	80.5	68, 86	6	0.0	13.2	-1.5	-16, 22
	Cycle 22, Day 1	4	79.0	6.7	80.0	71, 85	4	-3.3	7.0	-4.0	-10, 5
	Cycle 23, Day 1	6	82.3	5.4	81.0	75, 90	6	2.8	8.2	1.0	-4, 18
	Cycle 24, Day 1	3	83.0	2.6	84.0	80, 85	3	-0.3	6.0	-1.0	-6, 6
	Cycle 25, Day 1	4	80.3	1.3	80.0	79, 82	4	-3.3	3.5	-3.5	-7, 1
	Cycle 26, Day 1	1	85.0	—	85.0	85, 85	1	0.0	—	0.0	0, 0
	Cycle 27, Day 1	4	80.3	4.0	79.0	77, 86	4	-3.3	3.4	-4.0	-6, 1
	Cycle 28, Day 1	1	89.0	—	89.0	89, 89	1	4.0	—	4.0	4, 4
	Cycle 29, Day 1	3	80.0	4.0	80.0	76, 84	3	-5.0	5.0	-5.0	-10, 0
	Cycle 30, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 31, Day 1	1	88.0	—	88.0	88, 88	1	4.0	—	4.0	4, 4
	Cycle 32, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 33, Day 1	2	86.5	0.7	86.5	86, 87	2	5.0	4.2	5.0	2, 8
	Cycle 34, Day 1	1	74.0	—	74.0	74, 74	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	Cycle 35, Day 1	1	72.0	—	72.0	72, 72	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	Cycle 36, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 37, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 38, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 39, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 40, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 41, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 43, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 47, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 49, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	14	81.1	9.8	80.5	64, 98	14	2.3	15.5	-1.0	-18, 34
	28 Day Follow-up	9	81.0	8.0	82.0	68, 94	9	2.7	14.7	2.0	-19, 30

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	54	77.1	9.9	79.0	60, 96	—	—	—	—	—
N = 54	Cycle 1, Day 8	53	76.2	9.2	77.0	56, 104	53	-0.7	8.2	-2.0	-20, 20
	Cycle 1, Day 15	53	76.6	9.5	78.0	57, 92	53	-0.4	10.4	-2.0	-22, 30
	Cycle 1, Day 22	50	76.6	7.6	78.5	61, 91	50	0.0	7.9	0.0	-23, 18
	Cycle 2, Day 1	48	78.5	9.6	80.0	54, 96	48	1.7	9.5	1.5	-19, 33
	Cycle 3, Day 1	45	78.8	8.2	80.0	58, 97	45	2.2	8.3	2.0	-13, 24
	Cycle 4, Day 1	43	75.9	9.3	77.0	54, 96	43	-1.0	10.3	0.0	-24, 24
	Cycle 5, Day 1	38	76.5	8.9	77.0	56, 97	38	-1.0	9.7	-3.5	-16, 17
	Cycle 6, Day 1	39	80.9	8.8	80.0	64, 98	39	4.1	10.1	4.0	-14, 33
	Cycle 7, Day 1	34	79.2	8.5	80.0	62, 96	34	2.3	7.8	1.0	-11, 19
	Cycle 8, Day 1	33	77.4	9.1	77.0	62, 101	33	0.7	10.6	1.0	-19, 19
	Cycle 9, Day 1	27	77.4	8.0	78.0	60, 91	27	1.6	10.2	1.0	-23, 19
	Cycle 10, Day 1	27	79.2	10.0	78.0	60, 98	27	2.9	10.6	4.0	-18, 21
	Cycle 11, Day 1	25	79.0	7.8	79.0	64, 94	25	4.0	11.0	4.0	-14, 25
	Cycle 12, Day 1	23	76.8	10.1	79.0	50, 93	23	1.7	12.2	0.0	-24, 29
	Cycle 13, Day 1	22	80.6	8.6	79.5	62, 96	22	5.7	9.0	6.5	-7, 28
	Cycle 14, Day 1	21	81.0	8.0	80.0	69, 97	21	5.6	10.6	9.0	-11, 24
	Cycle 15, Day 1	21	80.5	7.9	82.0	64, 97	21	5.9	9.2	6.0	-17, 26
	Cycle 16, Day 1	15	79.2	11.1	82.0	58, 95	15	3.0	12.7	6.0	-17, 31
	Cycle 17, Day 1	17	82.5	6.6	83.0	66, 92	17	5.9	9.9	6.0	-10, 23
	Cycle 18, Day 1	13	81.6	7.6	80.0	69, 96	13	3.5	10.2	6.0	-17, 17
	Cycle 19, Day 1	15	78.2	7.7	78.0	60, 88	15	0.7	9.8	2.0	-20, 14
	Cycle 20, Day 1	13	76.8	9.1	76.0	60, 94	13	-1.2	12.5	0.0	-24, 19
	Cycle 21, Day 1	15	79.6	7.5	82.0	68, 89	15	2.1	10.4	3.0	-16, 22
	Cycle 22, Day 1	12	77.8	4.8	77.0	70, 85	12	-0.5	8.4	-2.0	-10, 12
	Cycle 23, Day 1	14	82.3	4.7	81.0	75, 90	14	4.6	7.4	2.0	-4, 18
	Cycle 24, Day 1	10	79.2	8.3	83.0	62, 86	10	0.5	11.0	-0.5	-18, 21
	Cycle 25, Day 1	8	80.5	6.8	81.0	66, 90	8	1.1	11.4	-1.0	-14, 19
	Cycle 26, Day 1	4	83.0	2.2	83.5	80, 85	4	6.8	9.4	3.5	0, 20
	Cycle 27, Day 1	8	74.8	8.8	77.5	58, 86	8	-4.6	10.4	-6.0	-22, 15
	Cycle 28, Day 1	4	77.8	12.0	78.5	65, 89	4	1.5	3.1	2.5	-3, 4
	Cycle 29, Day 1	7	79.7	5.5	79.0	72, 89	7	0.3	8.8	0.0	-10, 15
	Cycle 30, Day 1	3	86.0	4.6	87.0	81, 90	3	5.3	10.4	2.0	-3, 17
	Cycle 31, Day 1	5	78.4	7.5	74.0	72, 88	5	1.4	6.0	0.0	-6, 10
	Cycle 32, Day 1	3	81.0	14.0	87.0	65, 91	3	0.3	7.6	2.0	-8, 7
	Cycle 33, Day 1	6	84.2	7.3	84.0	73, 95	6	6.8	3.8	8.5	2, 10
	Cycle 34, Day 1	3	76.0	3.5	74.0	74, 80	3	-5.0	10.4	-10.0	-12, 7
	Cycle 35, Day 1	5	84.0	8.3	87.0	72, 92	5	7.0	14.8	6.0	-12, 29
	Cycle 36, Day 1	2	86.0	1.4	86.0	85, 87	2	7.5	9.2	7.5	1, 14
	Cycle 37, Day 1	4	80.8	11.1	77.0	72, 97	4	5.5	10.3	7.5	-8, 15
	Cycle 38, Day 1	2	77.5	10.6	77.5	70, 85	2	-1.0	2.8	-1.0	-3, 1
	Cycle 39, Day 1	4	81.5	7.9	81.5	73, 90	4	6.3	6.8	5.5	0, 14
	Cycle 40, Day 1	1	80.0	—	80.0	80, 80	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 41, Day 1	1	88.0	—	88.0	88, 88	1	25.0	—	25.0	25, 25
	Cycle 43, Day 1	1	76.0	—	76.0	76, 76	1	13.0	—	13.0	13, 13
	Cycle 47, Day 1	1	79.0	—	79.0	79, 79	1	16.0	—	16.0	16, 16
	Cycle 49, Day 1	1	82.0	—	82.0	82, 82	1	19.0	—	19.0	19, 19
	End of Treatment	42	79.3	10.1	79.5	52, 98	42	3.1	11.3	1.5	-18, 34
	28 Day Follow-up	32	78.7	8.5	80.5	56, 94	32	2.9	12.4	2.0	-28, 30

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
拡張期血圧 (mmHg)											
200 mg QD	Baseline	17	74.1	11.0	73.0	62, 94	—	—	—	—	—
N = 17	Cycle 1, Day 8	17	77.4	8.0	78.0	60, 90	17	3.2	10.2	5.0	-20, 20
	Cycle 1, Day 15	17	77.2	10.1	75.0	57, 91	17	3.1	10.0	3.0	-10, 22
	Cycle 1, Day 22	17	76.3	8.3	76.0	62, 89	17	2.2	9.2	3.0	-23, 15
	Cycle 2, Day 1	16	77.5	10.6	79.0	60, 96	16	3.0	5.9	1.5	-6, 16
	Cycle 3, Day 1	16	78.1	10.1	77.5	58, 97	16	3.4	7.7	3.0	-9, 15
	Cycle 4, Day 1	16	74.8	11.2	75.5	54, 96	16	0.1	10.7	1.5	-19, 22
	Cycle 5, Day 1	14	79.1	10.1	77.5	56, 97	14	4.1	9.1	6.5	-8, 17
	Cycle 6, Day 1	14	82.1	10.7	83.5	64, 98	14	7.2	8.4	6.5	-6, 25
	Cycle 7, Day 1	11	80.3	11.3	83.0	62, 96	11	5.7	6.3	7.0	-7, 15
	Cycle 8, Day 1	11	77.9	10.9	75.0	62, 101	11	3.4	9.1	3.0	-13, 19
	Cycle 9, Day 1	8	74.8	10.9	75.5	60, 91	8	1.9	8.3	2.5	-10, 15
	Cycle 10, Day 1	9	78.1	10.8	77.0	60, 92	9	4.4	9.9	5.0	-15, 18
	Cycle 11, Day 1	8	78.4	6.1	77.0	72, 88	8	4.9	7.0	5.5	-7, 14
	Cycle 12, Day 1	8	74.4	10.2	78.0	50, 81	8	0.9	10.5	-1.0	-12, 16
	Cycle 13, Day 1	7	78.7	11.3	80.0	62, 96	7	6.1	5.4	6.0	0, 13
	Cycle 14, Day 1	7	83.7	8.2	85.0	72, 97	7	11.1	7.9	13.0	-4, 22
	Cycle 15, Day 1	7	80.7	10.3	80.0	64, 97	7	8.1	6.1	12.0	-1, 14
	Cycle 16, Day 1	6	73.8	9.4	76.5	58, 82	6	1.5	8.4	2.0	-10, 11
	Cycle 17, Day 1	6	83.5	6.1	84.0	73, 90	6	9.2	7.4	9.5	-1, 19
	Cycle 18, Day 1	6	79.7	5.7	79.5	74, 90	6	5.3	10.4	6.0	-9, 17
	Cycle 19, Day 1	6	78.0	4.7	77.5	73, 86	6	3.7	8.3	5.0	-11, 14
	Cycle 20, Day 1	6	73.3	9.7	73.5	60, 87	6	-1.0	15.8	6.5	-24, 14
	Cycle 21, Day 1	6	77.7	9.6	78.0	68, 88	6	3.3	10.7	4.0	-16, 15
	Cycle 22, Day 1	6	78.5	3.0	78.5	75, 83	6	4.2	8.1	8.0	-8, 12
	Cycle 23, Day 1	6	81.8	4.8	80.5	77, 89	6	7.5	7.5	6.5	-2, 16
	Cycle 24, Day 1	5	79.0	7.4	82.0	68, 86	5	4.6	12.1	0.0	-9, 21
	Cycle 25, Day 1	2	86.0	5.7	86.0	82, 90	2	18.0	1.4	18.0	17, 19
	Cycle 26, Day 1	3	82.3	2.1	83.0	80, 84	3	9.0	10.1	7.0	0, 20
	Cycle 27, Day 1	2	72.0	8.5	72.0	66, 78	2	4.0	15.6	4.0	-7, 15
	Cycle 28, Day 1	3	74.0	11.5	70.0	65, 87	3	0.7	3.2	2.0	-3, 3
	Cycle 29, Day 1	2	78.5	0.7	78.5	78, 79	2	10.5	6.4	10.5	6, 15
	Cycle 30, Day 1	2	85.5	6.4	85.5	81, 90	2	7.0	14.1	7.0	-3, 17
	Cycle 31, Day 1	2	72.5	0.7	72.5	72, 73	2	4.5	7.8	4.5	-1, 10
	Cycle 32, Day 1	2	78.0	18.4	78.0	65, 91	2	-0.5	10.6	-0.5	-8, 7
	Cycle 33, Day 1	2	77.5	6.4	77.5	73, 82	2	9.5	0.7	9.5	9, 10
	Cycle 34, Day 1	2	77.0	4.2	77.0	74, 80	2	-1.5	12.0	-1.5	-10, 7
	Cycle 35, Day 1	2	85.5	9.2	85.5	79, 92	2	17.5	16.3	17.5	6, 29
	Cycle 36, Day 1	2	86.0	1.4	86.0	85, 87	2	7.5	9.2	7.5	1, 14
	Cycle 37, Day 1	2	77.0	1.4	77.0	76, 78	2	9.0	8.5	9.0	3, 15
	Cycle 38, Day 1	2	77.5	10.6	77.5	70, 85	2	-1.0	2.8	-1.0	-3, 1
	Cycle 39, Day 1	2	75.0	2.8	75.0	73, 77	2	7.0	9.9	7.0	0, 14
	Cycle 40, Day 1	1	80.0	—	80.0	80, 80	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 41, Day 1	1	88.0	—	88.0	88, 88	1	25.0	—	25.0	25, 25
	Cycle 43, Day 1	1	76.0	—	76.0	76, 76	1	13.0	—	13.0	13, 13
	Cycle 47, Day 1	1	79.0	—	79.0	79, 79	1	16.0	—	16.0	16, 16
	Cycle 49, Day 1	1	82.0	—	82.0	82, 82	1	19.0	—	19.0	19, 19
	End of Treatment	13	76.8	9.8	78.0	60, 92	13	3.2	9.0	2.0	-12, 17
	28 Day Follow-up	13	77.1	10.3	80.0	56, 88	13	2.4	14.4	2.0	-28, 24

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	16	76.6	6.7	77.5	62, 88	—	—	—	—	—
N = 16	Cycle 1, Day 8	15	73.1	8.5	71.0	62, 90	15	-2.9	5.3	-3.0	-12, 6
	Cycle 1, Day 15	15	74.1	9.1	75.0	57, 92	15	-2.3	7.8	-3.0	-15, 11
	Cycle 1, Day 22	15	76.5	6.6	79.0	61, 87	15	0.0	5.8	0.0	-12, 11
	Cycle 2, Day 1	14	76.0	9.0	76.5	54, 87	14	-0.6	10.1	-1.5	-19, 18
	Cycle 3, Day 1	14	79.3	7.9	80.0	62, 92	14	2.1	8.5	0.0	-11, 21
	Cycle 4, Day 1	13	74.9	8.6	74.0	57, 88	13	-2.2	8.7	-1.0	-16, 13
	Cycle 5, Day 1	11	73.4	9.1	73.0	58, 85	11	-3.8	10.0	-5.0	-15, 16
	Cycle 6, Day 1	11	80.7	8.5	79.0	66, 93	11	4.2	10.5	4.0	-14, 16
	Cycle 7, Day 1	9	76.9	7.8	80.0	64, 86	9	0.6	8.2	0.0	-9, 18
	Cycle 8, Day 1	9	79.0	9.6	78.0	65, 98	9	2.7	11.8	1.0	-12, 18
	Cycle 9, Day 1	8	80.4	7.2	80.0	66, 90	8	3.0	10.4	3.0	-10, 18
	Cycle 10, Day 1	8	81.3	12.4	81.0	60, 98	8	3.9	13.8	1.5	-13, 21
	Cycle 11, Day 1	7	77.7	11.0	79.0	64, 94	7	1.9	13.1	-3.0	-14, 21
	Cycle 12, Day 1	5	76.6	9.2	80.0	61, 85	5	0.0	5.1	0.0	-8, 5
	Cycle 13, Day 1	5	84.8	8.4	88.0	74, 94	5	8.2	9.0	12.0	-7, 15
	Cycle 14, Day 1	5	80.6	8.2	77.0	72, 92	5	4.0	13.6	-3.0	-8, 24
	Cycle 15, Day 1	4	81.3	9.1	84.0	68, 89	4	5.8	2.4	5.0	4, 9
	Cycle 16, Day 1	3	89.0	1.7	90.0	87, 90	3	9.0	6.6	10.0	2, 15
	Cycle 17, Day 1	3	88.3	3.2	87.0	86, 92	3	8.3	5.5	11.0	2, 12
	Cycle 18, Day 1	3	84.7	10.0	81.0	77, 96	3	4.7	10.3	2.0	-4, 16
	Cycle 19, Day 1	3	78.3	15.9	87.0	60, 88	3	-1.7	16.8	2.0	-20, 13
	Cycle 20, Day 1	3	81.0	11.5	77.0	72, 94	3	1.0	15.6	-8.0	-8, 19
	Cycle 21, Day 1	3	83.7	4.7	82.0	80, 89	3	3.7	3.5	4.0	0, 7
	Cycle 22, Day 1	2	73.5	4.9	73.5	70, 77	2	-9.0	1.4	-9.0	-10, -8
	Cycle 23, Day 1	2	83.5	4.9	83.5	80, 87	2	1.0	1.4	1.0	0, 2
	Cycle 24, Day 1	2	74.0	17.0	74.0	62, 86	2	-8.5	13.4	-8.5	-18, 1
	Cycle 25, Day 1	2	75.5	13.4	75.5	66, 85	2	-7.0	9.9	-7.0	-14, 0
	Cycle 26, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 27, Day 1	2	66.5	12.0	66.5	58, 75	2	-16.0	8.5	-16.0	-22, -10
	Cycle 28, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 29, Day 1	2	80.5	12.0	80.5	72, 89	2	-2.0	8.5	-2.0	-8, 4
	Cycle 30, Day 1	1	87.0	—	87.0	87, 87	1	2.0	—	2.0	2, 2
	Cycle 31, Day 1	2	79.5	7.8	79.5	74, 85	2	-3.0	4.2	-3.0	-6, 0
	Cycle 32, Day 1	1	87.0	—	87.0	87, 87	1	2.0	—	2.0	2, 2
	Cycle 33, Day 1	2	88.5	9.2	88.5	82, 95	2	6.0	5.7	6.0	2, 10
	Cycle 34, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 35, Day 1	2	88.5	2.1	88.5	87, 90	2	6.0	5.7	6.0	2, 10
	Cycle 36, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 37, Day 1	2	84.5	17.7	84.5	72, 97	2	2.0	14.1	2.0	-8, 12
	Cycle 38, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 39, Day 1	2	88.0	2.8	88.0	86, 90	2	5.5	6.4	5.5	1, 10
	Cycle 40, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 41, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 43, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 47, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 49, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	15	79.8	10.8	79.0	52, 95	15	3.8	9.2	3.0	-16, 20
	28 Day Follow-up	10	78.6	6.2	79.0	64, 87	10	3.9	7.9	3.5	-9, 14

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
400 mg QD	Baseline	21	79.8	10.6	83.0	60, 96	—	—	—	—	—
N = 21	Cycle 1, Day 8	21	77.5	10.5	79.0	56, 104	21	-2.3	7.2	-3.0	-20, 10
	Cycle 1, Day 15	21	77.8	9.5	79.0	60, 92	21	-2.0	12.1	-2.0	-22, 30
	Cycle 1, Day 22	18	76.9	8.0	80.0	62, 91	18	-2.1	7.9	-1.5	-16, 18
	Cycle 2, Day 1	18	81.3	8.9	83.0	60, 95	18	2.3	11.5	2.0	-19, 33
	Cycle 3, Day 1	15	79.2	6.5	81.0	66, 87	15	1.1	9.0	-1.0	-13, 24
	Cycle 4, Day 1	14	78.0	7.7	79.5	64, 88	14	-1.1	11.7	-2.0	-24, 24
	Cycle 5, Day 1	13	76.3	7.0	76.0	65, 87	13	-4.2	8.4	-6.0	-16, 9
	Cycle 6, Day 1	14	79.9	7.2	79.5	64, 93	14	0.8	10.9	-1.0	-10, 33
	Cycle 7, Day 1	14	79.8	6.5	79.0	67, 88	14	0.7	8.2	0.5	-11, 19
	Cycle 8, Day 1	13	75.8	7.5	77.0	62, 84	13	-2.8	10.6	-3.0	-19, 15
	Cycle 9, Day 1	11	77.2	5.9	78.0	62, 87	11	0.5	12.0	1.0	-23, 19
	Cycle 10, Day 1	10	78.6	7.6	79.0	68, 92	10	0.6	8.8	4.0	-18, 12
	Cycle 11, Day 1	10	80.4	7.2	80.5	68, 90	10	4.7	12.8	3.5	-12, 25
	Cycle 12, Day 1	10	78.9	11.1	81.5	60, 93	10	3.2	16.2	2.0	-24, 29
	Cycle 13, Day 1	10	79.8	6.4	79.0	70, 92	10	4.1	11.3	1.0	-7, 28
	Cycle 14, Day 1	9	79.1	8.0	79.0	69, 92	9	2.1	9.9	8.0	-11, 13
	Cycle 15, Day 1	10	80.1	6.3	81.5	69, 90	10	4.4	12.4	2.5	-17, 26
	Cycle 16, Day 1	6	79.7	12.8	82.0	62, 95	6	1.5	18.3	0.0	-17, 31
	Cycle 17, Day 1	8	79.6	6.7	81.0	66, 87	8	2.5	12.3	1.0	-10, 23
	Cycle 18, Day 1	4	82.3	9.8	84.5	69, 91	4	0.0	11.7	4.0	-17, 9
	Cycle 19, Day 1	6	78.3	6.4	78.5	70, 87	6	-1.2	8.4	-0.5	-11, 12
	Cycle 20, Day 1	4	79.0	6.5	77.5	73, 88	4	-3.3	5.9	-3.0	-10, 3
	Cycle 21, Day 1	6	79.5	6.4	80.5	68, 86	6	0.0	13.2	-1.5	-16, 22
	Cycle 22, Day 1	4	79.0	6.7	80.0	71, 85	4	-3.3	7.0	-4.0	-10, 5
	Cycle 23, Day 1	6	82.3	5.4	81.0	75, 90	6	2.8	8.2	1.0	-4, 18
	Cycle 24, Day 1	3	83.0	2.6	84.0	80, 85	3	-0.3	6.0	-1.0	-6, 6
	Cycle 25, Day 1	4	80.3	1.3	80.0	79, 82	4	-3.3	3.5	-3.5	-7, 1
	Cycle 26, Day 1	1	85.0	—	85.0	85, 85	1	0.0	—	0.0	0, 0
	Cycle 27, Day 1	4	80.3	4.0	79.0	77, 86	4	-3.3	3.4	-4.0	-6, 1
	Cycle 28, Day 1	1	89.0	—	89.0	89, 89	1	4.0	—	4.0	4, 4
	Cycle 29, Day 1	3	80.0	4.0	80.0	76, 84	3	-5.0	5.0	-5.0	-10, 0
	Cycle 30, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 31, Day 1	1	88.0	—	88.0	88, 88	1	4.0	—	4.0	4, 4
	Cycle 32, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 33, Day 1	2	86.5	0.7	86.5	86, 87	2	5.0	4.2	5.0	2, 8
	Cycle 34, Day 1	1	74.0	—	74.0	74, 74	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	Cycle 35, Day 1	1	72.0	—	72.0	72, 72	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	Cycle 36, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 37, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 38, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 39, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 40, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 41, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 43, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 47, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 49, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	14	81.1	9.8	80.5	64, 98	14	2.3	15.5	-1.0	-18, 34
	28 Day Follow-up	9	81.0	8.0	82.0	68, 94	9	2.7	14.7	2.0	-19, 30

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	54	77.1	9.9	79.0	60, 96	—	—	—	—	—
N = 54	Cycle 1, Day 8	53	76.2	9.2	77.0	56, 104	53	-0.7	8.2	-2.0	-20, 20
	Cycle 1, Day 15	53	76.6	9.5	78.0	57, 92	53	-0.4	10.4	-2.0	-22, 30
	Cycle 1, Day 22	50	76.6	7.6	78.5	61, 91	50	0.0	7.9	0.0	-23, 18
	Cycle 2, Day 1	48	78.5	9.6	80.0	54, 96	48	1.7	9.5	1.5	-19, 33
	Cycle 3, Day 1	45	78.8	8.2	80.0	58, 97	45	2.2	8.3	2.0	-13, 24
	Cycle 4, Day 1	43	75.9	9.3	77.0	54, 96	43	-1.0	10.3	0.0	-24, 24
	Cycle 5, Day 1	38	76.5	8.9	77.0	56, 97	38	-1.0	9.7	-3.5	-16, 17
	Cycle 6, Day 1	39	80.9	8.8	80.0	64, 98	39	4.1	10.1	4.0	-14, 33
	Cycle 7, Day 1	34	79.2	8.5	80.0	62, 96	34	2.3	7.8	1.0	-11, 19
	Cycle 8, Day 1	33	77.4	9.1	77.0	62, 101	33	0.7	10.6	1.0	-19, 19
	Cycle 9, Day 1	27	77.4	8.0	78.0	60, 91	27	1.6	10.2	1.0	-23, 19
	Cycle 10, Day 1	27	79.2	10.0	78.0	60, 98	27	2.9	10.6	4.0	-18, 21
	Cycle 11, Day 1	25	79.0	7.8	79.0	64, 94	25	4.0	11.0	4.0	-14, 25
	Cycle 12, Day 1	23	76.8	10.1	79.0	50, 93	23	1.7	12.2	0.0	-24, 29
	Cycle 13, Day 1	22	80.6	8.6	79.5	62, 96	22	5.7	9.0	6.5	-7, 28
	Cycle 14, Day 1	21	81.0	8.0	80.0	69, 97	21	5.6	10.6	9.0	-11, 24
	Cycle 15, Day 1	21	80.5	7.9	82.0	64, 97	21	5.9	9.2	6.0	-17, 26
	Cycle 16, Day 1	15	79.2	11.1	82.0	58, 95	15	3.0	12.7	6.0	-17, 31
	Cycle 17, Day 1	17	82.5	6.6	83.0	66, 92	17	5.9	9.9	6.0	-10, 23
	Cycle 18, Day 1	13	81.6	7.6	80.0	69, 96	13	3.5	10.2	6.0	-17, 17
	Cycle 19, Day 1	15	78.2	7.7	78.0	60, 88	15	0.7	9.8	2.0	-20, 14
	Cycle 20, Day 1	13	76.8	9.1	76.0	60, 94	13	-1.2	12.5	0.0	-24, 19
	Cycle 21, Day 1	15	79.6	7.5	82.0	68, 89	15	2.1	10.4	3.0	-16, 22
	Cycle 22, Day 1	12	77.8	4.8	77.0	70, 85	12	-0.5	8.4	-2.0	-10, 12
	Cycle 23, Day 1	14	82.3	4.7	81.0	75, 90	14	4.6	7.4	2.0	-4, 18
	Cycle 24, Day 1	10	79.2	8.3	83.0	62, 86	10	0.5	11.0	-0.5	-18, 21
	Cycle 25, Day 1	8	80.5	6.8	81.0	66, 90	8	1.1	11.4	-1.0	-14, 19
	Cycle 26, Day 1	4	83.0	2.2	83.5	80, 85	4	6.8	9.4	3.5	0, 20
	Cycle 27, Day 1	8	74.8	8.8	77.5	58, 86	8	-4.6	10.4	-6.0	-22, 15
	Cycle 28, Day 1	4	77.8	12.0	78.5	65, 89	4	1.5	3.1	2.5	-3, 4
	Cycle 29, Day 1	7	79.7	5.5	79.0	72, 89	7	0.3	8.8	0.0	-10, 15
	Cycle 30, Day 1	3	86.0	4.6	87.0	81, 90	3	5.3	10.4	2.0	-3, 17
	Cycle 31, Day 1	5	78.4	7.5	74.0	72, 88	5	1.4	6.0	0.0	-6, 10
	Cycle 32, Day 1	3	81.0	14.0	87.0	65, 91	3	0.3	7.6	2.0	-8, 7
	Cycle 33, Day 1	6	84.2	7.3	84.0	73, 95	6	6.8	3.8	8.5	2, 10
	Cycle 34, Day 1	3	76.0	3.5	74.0	74, 80	3	-5.0	10.4	-10.0	-12, 7
	Cycle 35, Day 1	5	84.0	8.3	87.0	72, 92	5	7.0	14.8	6.0	-12, 29
	Cycle 36, Day 1	2	86.0	1.4	86.0	85, 87	2	7.5	9.2	7.5	1, 14
	Cycle 37, Day 1	4	80.8	11.1	77.0	72, 97	4	5.5	10.3	7.5	-8, 15
	Cycle 38, Day 1	2	77.5	10.6	77.5	70, 85	2	-1.0	2.8	-1.0	-3, 1
	Cycle 39, Day 1	4	81.5	7.9	81.5	73, 90	4	6.3	6.8	5.5	0, 14
	Cycle 40, Day 1	1	80.0	—	80.0	80, 80	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 41, Day 1	1	88.0	—	88.0	88, 88	1	25.0	—	25.0	25, 25
	Cycle 43, Day 1	1	76.0	—	76.0	76, 76	1	13.0	—	13.0	13, 13
	Cycle 47, Day 1	1	79.0	—	79.0	79, 79	1	16.0	—	16.0	16, 16
	Cycle 49, Day 1	1	82.0	—	82.0	82, 82	1	19.0	—	19.0	19, 19
	End of Treatment	42	79.3	10.1	79.5	52, 98	42	3.1	11.3	1.5	-18, 34
	28 Day Follow-up	32	78.7	8.5	80.5	56, 94	32	2.9	12.4	2.0	-28, 30

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
脈拍数 (bpm)											
200 mg QD	Baseline	17	81.9	14.0	81.0	60, 112	—	—	—	—	—
N = 17	Cycle 1, Day 8	17	86.9	16.4	85.0	56, 112	17	5.1	8.9	4.0	-7, 26
	Cycle 1, Day 15	17	81.3	14.0	78.0	54, 110	17	-0.6	9.0	0.0	-20, 17
	Cycle 1, Day 22	17	84.4	16.8	86.0	51, 115	17	2.5	13.5	4.0	-21, 39
	Cycle 2, Day 1	16	79.2	18.3	73.0	55, 112	16	-2.6	15.3	-2.5	-45, 21
	Cycle 3, Day 1	16	82.4	14.4	81.5	60, 113	16	1.1	15.3	1.0	-40, 25
	Cycle 4, Day 1	16	79.8	15.7	78.5	58, 120	16	-1.6	15.2	1.5	-40, 22
	Cycle 5, Day 1	14	82.0	17.2	80.0	54, 108	14	0.9	13.8	0.0	-36, 22
	Cycle 6, Day 1	14	81.0	18.5	76.5	55, 116	14	-0.1	13.5	-3.5	-26, 33
	Cycle 7, Day 1	11	78.4	9.8	78.0	59, 90	11	-4.6	10.6	-2.0	-22, 13
	Cycle 8, Day 1	11	81.4	17.3	83.0	54, 113	11	-1.6	18.7	1.0	-42, 25
	Cycle 9, Day 1	8	79.4	11.9	76.5	66, 98	8	-1.6	10.6	-4.0	-14, 18
	Cycle 10, Day 1	9	81.3	18.0	78.0	61, 119	9	-2.4	10.3	-3.0	-15, 13
	Cycle 11, Day 1	8	89.0	20.5	83.5	62, 122	8	4.0	9.4	5.0	-10, 18
	Cycle 12, Day 1	8	86.6	19.7	85.5	55, 118	8	1.6	12.6	1.5	-16, 23
	Cycle 13, Day 1	7	76.7	12.6	73.0	64, 99	7	-5.3	17.7	-10.0	-28, 23
	Cycle 14, Day 1	7	78.7	12.6	79.0	58, 93	7	-3.3	12.1	-6.0	-20, 17
	Cycle 15, Day 1	7	73.6	11.6	73.0	60, 93	7	-8.4	17.5	-14.0	-36, 17
	Cycle 16, Day 1	6	82.2	17.0	83.0	58, 108	6	1.0	6.8	-0.5	-6, 12
	Cycle 17, Day 1	6	83.0	14.4	83.5	61, 99	6	6.0	11.3	5.0	-6, 23
	Cycle 18, Day 1	6	83.0	10.8	83.5	68, 95	6	6.0	10.1	9.0	-10, 16
	Cycle 19, Day 1	6	74.5	8.1	74.5	66, 86	6	-2.5	10.0	-2.5	-13, 10
	Cycle 20, Day 1	6	74.2	9.4	72.5	64, 88	6	-2.8	12.3	-2.5	-20, 12
	Cycle 21, Day 1	6	73.3	7.6	76.5	58, 78	6	-3.7	4.5	-3.5	-11, 1
	Cycle 22, Day 1	6	71.5	10.7	71.5	60, 84	6	-5.5	11.4	-6.0	-18, 8
	Cycle 23, Day 1	6	73.7	15.7	81.0	48, 86	6	-3.3	13.6	0.0	-30, 9
	Cycle 24, Day 1	5	72.8	11.2	69.0	61, 87	5	-2.2	11.5	0.0	-15, 11
	Cycle 25, Day 1	2	77.5	3.5	77.5	75, 80	2	9.0	7.1	9.0	4, 14
	Cycle 26, Day 1	3	72.3	5.1	71.0	68, 78	3	0.7	14.4	-5.0	-10, 17
	Cycle 27, Day 1	2	89.5	12.0	89.5	81, 98	2	21.0	1.4	21.0	20, 22
	Cycle 28, Day 1	3	78.0	9.6	74.0	71, 89	3	6.3	9.1	10.0	-4, 13
	Cycle 29, Day 1	2	75.0	4.2	75.0	72, 78	2	6.5	6.4	6.5	2, 11
	Cycle 30, Day 1	2	61.0	7.1	61.0	56, 66	2	-8.5	19.1	-8.5	-22, 5
	Cycle 31, Day 1	2	79.5	12.0	79.5	71, 88	2	11.0	1.4	11.0	10, 12
	Cycle 32, Day 1	2	69.0	7.1	69.0	64, 74	2	-0.5	4.9	-0.5	-4, 3
	Cycle 33, Day 1	2	77.0	19.8	77.0	63, 91	2	8.5	9.2	8.5	2, 15
	Cycle 34, Day 1	2	59.0	4.2	59.0	56, 62	2	-10.5	7.8	-10.5	-16, -5
	Cycle 35, Day 1	2	71.5	9.2	71.5	65, 78	2	3.0	1.4	3.0	2, 4
	Cycle 36, Day 1	2	58.5	3.5	58.5	56, 61	2	-11.0	15.6	-11.0	-22, 0
	Cycle 37, Day 1	2	67.0	12.7	67.0	58, 76	2	-1.5	2.1	-1.5	-3, 0
	Cycle 38, Day 1	2	65.0	5.7	65.0	61, 69	2	-4.5	6.4	-4.5	-9, 0
	Cycle 39, Day 1	2	79.0	9.9	79.0	72, 86	2	10.5	0.7	10.5	10, 11
	Cycle 40, Day 1	1	55.0	—	55.0	55, 55	1	-23.0	—	-23.0	-23, -23
	Cycle 41, Day 1	1	93.0	—	93.0	93, 93	1	17	—	17	17, 17
	Cycle 43, Day 1	1	80.0	—	80.0	80, 80	1	4.0	—	4.0	4, 4
	Cycle 47, Day 1	1	92.0	—	92.0	92, 92	1	16.0	—	16.0	16, 16
	Cycle 49, Day 1	1	86.0	—	86.0	86, 86	1	10.0	—	10.0	10, 10
	End of Treatment	13	78.5	12.7	79.0	56, 100	13	-2.8	7.8	-3.0	-12, 13
	28 Day Follow-up	13	81.9	15.2	80.0	59, 113	13	3.5	13.0	2.0	-13, 39

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	16	79.5	14.9	79.0	55, 98	—	—	—	—	—
N = 16	Cycle 1, Day 8	15	81.3	12.9	80.0	56, 100	15	1.6	11.6	2.0	-17, 33
	Cycle 1, Day 15	15	78.9	12.1	80.0	56, 98	15	0.3	6.8	0.0	-16, 10
	Cycle 1, Day 22	15	81.5	8.7	80.0	66, 96	15	2.6	9.5	1.0	-16, 16
	Cycle 2, Day 1	14	77.4	11.3	76.0	61, 100	14	-2.9	14.2	2.5	-32, 16
	Cycle 3, Day 1	14	80.1	14.3	76.0	65, 116	14	2.4	12.7	2.5	-20, 24
	Cycle 4, Day 1	13	74.6	9.8	75.0	61, 96	13	-1.7	11.8	0.0	-28, 12
	Cycle 5, Day 1	11	79.3	6.8	83.0	69, 89	11	-0.4	11.7	3.0	-21, 15
	Cycle 6, Day 1	11	76.8	14.6	76.0	58, 102	11	0.5	10.0	1.0	-19, 17
	Cycle 7, Day 1	9	79.4	14.6	80.0	58, 102	9	3.4	8.0	1.0	-3, 22
	Cycle 8, Day 1	9	82.7	14.3	81.0	59, 108	9	6.7	8.4	7.0	-6, 20
	Cycle 9, Day 1	8	76.0	9.4	75.5	59, 92	8	2.0	7.4	0.0	-6, 14
	Cycle 10, Day 1	8	80.1	12.9	78.0	66, 104	8	6.1	4.9	6.0	1, 15
	Cycle 11, Day 1	7	77.1	17.5	74.0	61, 115	7	3.7	9.7	0.0	-8, 20
	Cycle 12, Day 1	5	86.0	12.7	82.0	77, 108	5	8.6	6.6	12.0	1, 15
	Cycle 13, Day 1	5	82.4	16.5	84.0	60, 102	5	5.0	14.3	7.0	-17, 23
	Cycle 14, Day 1	5	83.0	13.2	80.0	74, 106	5	5.6	4.7	4.0	0, 11
	Cycle 15, Day 1	4	85.5	13.0	81.5	75, 104	4	5.0	8.4	3.5	-2, 15
	Cycle 16, Day 1	3	67.0	9.8	64.0	59, 78	3	-17.0	16.4	-21.0	-31, 1
	Cycle 17, Day 1	3	88.0	6.9	84.0	84, 96	3	4.0	3.0	4.0	1, 7
	Cycle 18, Day 1	3	80.3	3.5	80.0	77, 84	3	-3.7	7.0	-3.0	-11, 3
	Cycle 19, Day 1	3	81.3	9.5	78.0	74, 92	3	-2.7	16.3	-6.0	-17, 15
	Cycle 20, Day 1	3	87.3	7.5	87.0	80, 95	3	3.3	16.1	10.0	-15, 15
	Cycle 21, Day 1	3	99.7	11.0	96.0	91, 112	3	15.7	15.6	14.0	1, 32
	Cycle 22, Day 1	2	77.0	12.7	77.0	68, 86	2	-9.0	25.5	-9.0	-27, 9
	Cycle 23, Day 1	2	79.0	9.9	79.0	72, 86	2	-7.0	2.8	-7.0	-9, -5
	Cycle 24, Day 1	2	81.5	0.7	81.5	81, 82	2	-4.5	12.0	-4.5	-13, 4
	Cycle 25, Day 1	2	81.0	1.4	81.0	80, 82	2	-5.0	14.1	-5.0	-15, 5
	Cycle 26, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 27, Day 1	2	77.0	18.4	77.0	64, 90	2	-9.0	31.1	-9.0	-31, 13
	Cycle 28, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 29, Day 1	2	78.5	6.4	78.5	74, 83	2	-7.5	19.1	-7.5	-21, 6
	Cycle 30, Day 1	1	118.0	—	118.0	118, 118	1	41.0	—	41.0	41, 41
	Cycle 31, Day 1	2	80.0	11.3	80.0	72, 88	2	-6.0	24.0	-6.0	-23, 11
	Cycle 32, Day 1	1	88.0	—	88.0	88, 88	1	11.0	—	11.0	11, 11
	Cycle 33, Day 1	2	84.0	19.8	84.0	70, 98	2	-2.0	32.5	-2.0	-25, 21
	Cycle 34, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 35, Day 1	2	84.5	7.8	84.5	79, 90	2	-1.5	4.9	-1.5	-5, 2
	Cycle 36, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 37, Day 1	2	93.0	4.2	93.0	90, 96	2	7.0	8.5	7.0	1, 13
	Cycle 38, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 39, Day 1	2	88.5	6.4	88.5	84, 93	2	2.5	19.1	2.5	-11, 16
	Cycle 40, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 41, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 43, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 47, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 49, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	15	80.7	14.3	76.0	60, 108	15	1.0	15.7	4.0	-35, 21
	28 Day Follow-up	10	79.4	20.6	75.5	56, 118	10	0.7	14.3	2.5	-21, 26

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
400 mg QD	Baseline	21	85.1	13.6	85.0	56, 105	—	—	—	—	—
N = 21	Cycle 1, Day 8	21	90.5	12.6	93.0	70, 114	21	5.4	10.1	4.0	-15, 30
	Cycle 1, Day 15	21	89.7	14.6	89.0	60, 115	21	4.5	12.8	3.0	-13, 31
	Cycle 1, Day 22	18	87.0	12.0	87.0	66, 112	18	3.3	11.7	2.0	-24, 25
	Cycle 2, Day 1	18	84.9	13.3	86.0	66, 115	18	1.2	11.9	-1.5	-16, 27
	Cycle 3, Day 1	15	85.4	13.3	83.0	70, 114	15	1.6	9.2	3.0	-13, 14
	Cycle 4, Day 1	14	88.8	15.1	92.5	59, 115	14	3.6	10.9	3.0	-25, 22
	Cycle 5, Day 1	13	89.1	16.3	83.0	68, 134	13	3.8	12.0	6.0	-16, 29
	Cycle 6, Day 1	14	85.0	12.7	85.5	63, 105	14	-0.2	8.4	1.5	-21, 11
	Cycle 7, Day 1	14	82.4	8.6	83.5	68, 104	14	-2.8	9.7	-2.0	-21, 13
	Cycle 8, Day 1	13	85.8	15.0	86.0	68, 116	13	1.7	14.0	2.0	-21, 31
	Cycle 9, Day 1	11	78.7	8.4	78.0	65, 98	11	-5.4	10.4	-2.0	-24, 6
	Cycle 10, Day 1	10	79.4	8.9	75.5	71, 96	10	-5.5	11.4	-6.5	-22, 15
	Cycle 11, Day 1	10	79.5	13.7	76.5	64, 105	10	-5.8	16.8	-11.0	-29, 20
	Cycle 12, Day 1	10	81.1	10.2	83.0	62, 93	10	-4.2	12.5	-1.0	-26, 8
	Cycle 13, Day 1	10	85.2	10.4	85.0	70, 106	10	-0.1	11.4	2.0	-23, 21
	Cycle 14, Day 1	9	89.6	12.5	85.0	70, 109	9	3.2	8.3	1.0	-4, 24
	Cycle 15, Day 1	10	80.2	8.3	82.0	63, 92	10	-5.1	11.2	-2.5	-25, 9
	Cycle 16, Day 1	6	85.7	6.3	86.5	76, 92	6	-2.0	8.6	-2.5	-11, 11
	Cycle 17, Day 1	8	82.9	12.4	82.5	64, 106	8	-2.9	10.5	-2.0	-24, 12
	Cycle 18, Day 1	4	85.3	5.4	86.0	78, 91	4	-5.0	12.7	-5.0	-16, 6
	Cycle 19, Day 1	6	84.8	11.0	81.5	76, 106	6	-2.0	11.8	-0.5	-23, 12
	Cycle 20, Day 1	4	88.0	10.2	89.5	76, 97	4	-2.3	12.4	-7.0	-11, 16
	Cycle 21, Day 1	6	82.8	8.8	83.5	73, 96	6	-4.0	10.6	-6.5	-14, 11
	Cycle 22, Day 1	4	86.5	7.3	84.0	81, 97	4	-3.8	11.4	0.0	-20, 5
	Cycle 23, Day 1	6	80.5	8.9	80.5	67, 93	6	-6.3	17.1	-3.5	-34, 12
	Cycle 24, Day 1	3	78.0	9.5	77.0	69, 88	3	-11.0	18.5	-4.0	-32, 3
	Cycle 25, Day 1	4	83.3	12.3	82.5	70, 98	4	-4.5	17.4	-3.5	-24, 13
	Cycle 26, Day 1	1	80.0	—	80.0	80, 80	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	Cycle 27, Day 1	4	86.3	10.0	88.5	73, 95	4	-1.5	18.6	4.0	-28, 14
	Cycle 28, Day 1	1	86.0	—	86.0	86, 86	1	5.0	—	5.0	5, 5
	Cycle 29, Day 1	3	79.0	8.0	79.0	71, 87	3	-9.7	17.8	-2.0	-30, 3
	Cycle 30, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 31, Day 1	1	80.0	—	80.0	80, 80	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 32, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 33, Day 1	2	96.5	7.8	96.5	91, 102	2	12.0	7.1	12.0	7, 17
	Cycle 34, Day 1	1	81.0	—	81.0	81, 81	1	-20.0	—	-20.0	-20, -20
	Cycle 35, Day 1	1	71.0	—	71.0	71, 71	1	-13.0	—	-13.0	-13, -13
	Cycle 36, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 37, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 38, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 39, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 40, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 41, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 43, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 47, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 49, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	13	83.5	13.9	80.0	62, 113	13	2.2	14.5	2.0	-24, 29
	28 Day Follow-up	9	86.8	15.9	87.0	70, 112	9	1.4	13.1	6.0	-24, 16

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	54	82.4	14.0	83.5	55, 112	—	—	—	—	—
N = 54	Cycle 1, Day 8	53	86.8	14.3	90.0	56, 114	53	4.2	10.1	4.0	-17, 33
	Cycle 1, Day 15	53	83.9	14.3	82.0	54, 115	53	1.7	10.3	1.0	-20, 31
	Cycle 1, Day 22	50	84.5	13.0	85.5	51, 115	50	2.8	11.5	3.0	-24, 39
	Cycle 2, Day 1	48	80.8	14.7	81.0	55, 115	48	-1.2	13.6	-1.5	-45, 27
	Cycle 3, Day 1	45	82.7	13.8	82.0	60, 116	45	1.7	12.5	2.0	-40, 25
	Cycle 4, Day 1	43	81.1	14.8	80.0	58, 120	43	0.1	12.9	1.0	-40, 22
	Cycle 5, Day 1	38	83.6	14.8	83.0	54, 134	38	1.5	12.4	2.0	-36, 29
	Cycle 6, Day 1	39	81.3	15.5	78.0	55, 116	39	0.0	10.6	1.0	-26, 33
	Cycle 7, Day 1	34	80.3	10.7	80.5	58, 104	34	-1.7	9.9	-1.0	-22, 22
	Cycle 8, Day 1	33	83.5	15.3	83.0	54, 116	33	1.9	14.6	2.0	-42, 31
	Cycle 9, Day 1	27	78.1	9.5	77.0	59, 98	27	-2.1	9.8	-3.0	-24, 18
	Cycle 10, Day 1	27	80.3	13.1	76.0	61, 119	27	-1.0	10.4	1.0	-22, 15
	Cycle 11, Day 1	25	81.9	17.2	76.0	61, 122	25	0.0	13.3	0.0	-29, 20
	Cycle 12, Day 1	23	84.1	14.2	83.0	55, 118	23	0.6	12.1	4.0	-26, 23
	Cycle 13, Day 1	22	81.9	12.6	83.5	60, 106	22	-0.6	14.1	2.0	-28, 23
	Cycle 14, Day 1	21	84.4	13.0	82.0	58, 109	21	1.6	9.5	1.0	-20, 24
	Cycle 15, Day 1	21	79.0	10.8	79.0	60, 104	21	-4.3	13.5	-2.0	-36, 17
	Cycle 16, Day 1	15	80.5	13.6	82.0	58, 108	15	-3.8	11.4	-3.0	-31, 12
	Cycle 17, Day 1	17	83.8	11.9	84.0	61, 106	17	1.5	10.4	1.0	-24, 23
	Cycle 18, Day 1	13	83.1	7.8	84.0	68, 95	13	0.4	11.0	3.0	-16, 16
	Cycle 19, Day 1	15	80.0	10.2	78.0	66, 106	15	-2.3	11.1	-1.0	-23, 15
	Cycle 20, Day 1	13	81.5	11.0	81.0	64, 97	13	-1.2	12.3	-5.0	-20, 16
	Cycle 21, Day 1	15	82.4	12.8	78.0	58, 112	15	0.1	12.1	-3.0	-14, 32
	Cycle 22, Day 1	12	77.4	11.4	81.5	60, 97	12	-5.5	12.5	-2.0	-27, 9
	Cycle 23, Day 1	14	77.4	12.0	81.0	48, 93	14	-5.1	13.7	-0.5	-34, 12
	Cycle 24, Day 1	10	76.1	9.5	79.0	61, 88	10	-5.3	12.9	-2.0	-32, 11
	Cycle 25, Day 1	8	81.3	8.6	80.0	70, 98	8	-1.3	14.3	4.5	-24, 14
	Cycle 26, Day 1	4	74.3	5.7	74.5	68, 80	4	0.3	11.8	-3.0	-10, 17
	Cycle 27, Day 1	8	84.8	11.7	87.0	64, 98	8	2.3	20.8	10.5	-31, 22
	Cycle 28, Day 1	4	80.0	8.8	80.0	71, 89	4	6.0	7.4	7.5	-4, 13
	Cycle 29, Day 1	7	77.7	5.9	78.0	71, 87	7	-4.4	15.2	2.0	-30, 11
	Cycle 30, Day 1	3	80.0	33.3	66.0	56, 118	3	8.0	31.6	5.0	-22, 41
	Cycle 31, Day 1	5	79.8	8.3	80.0	71, 88	5	1.2	15.0	10.0	-23, 12
	Cycle 32, Day 1	3	75.3	12.1	74.0	64, 88	3	3.3	7.5	3.0	-4, 11
	Cycle 33, Day 1	6	85.8	15.7	91.0	63, 102	6	6.2	16.8	11.0	-25, 21
	Cycle 34, Day 1	3	66.3	13.1	62.0	56, 81	3	-13.7	7.8	-16.0	-20, -5
	Cycle 35, Day 1	5	76.6	9.4	78.0	65, 90	5	-2.0	7.0	2.0	-13, 4
	Cycle 36, Day 1	2	58.5	3.5	58.5	56, 61	2	-11.0	15.6	-11.0	-22, 0
	Cycle 37, Day 1	4	80.0	16.9	83.0	58, 96	4	2.8	7.0	0.5	-3, 13
	Cycle 38, Day 1	2	65.0	5.7	65.0	61, 69	2	-4.5	6.4	-4.5	-9, 0
	Cycle 39, Day 1	4	83.8	8.7	85.0	72, 93	4	6.5	12.0	10.5	-11, 16
	Cycle 40, Day 1	1	55.0	—	55.0	55, 55	1	-23.0	—	-23.0	-23, -23
	Cycle 41, Day 1	1	93.0	—	93.0	93, 93	1	17.0	—	17.0	17, 17
	Cycle 43, Day 1	1	80.0	—	80.0	80, 80	1	4.0	—	4.0	4, 4
	Cycle 47, Day 1	1	92.0	—	92.0	92, 92	1	16.0	—	16.0	16, 16
	Cycle 49, Day 1	1	86.0	—	86.0	86, 86	1	10.0	—	10.0	10, 10
	End of Treatment	41	80.9	13.5	79.0	56, 113	41	0.2	13.1	-1.0	-35, 29
	28 Day Follow-up	32	82.5	16.9	79.5	56, 118	32	2.0	13.0	3.0	-24, 39

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
体重 (kg)											
200 mg QD	Baseline	17	77.4	17.0	75.3	50, 112	—	—	—	—	—
N = 17	Cycle 1, Day 8	17	77.3	16.6	76.3	52, 111	17	-0.1	1.3	0.3	-3, 2
	Cycle 1, Day 15	17	77.4	16.4	75.8	53, 112	17	0.0	1.5	0.2	-5, 2
	Cycle 1, Day 22	17	77.8	16.4	76.4	53, 111	17	0.4	1.7	0.7	-4, 4
	Cycle 2, Day 1	16	78.3	16.7	77.2	52, 113	16	0.1	1.5	0.0	-4, 3
	Cycle 3, Day 1	16	75.3	15.2	74.5	51, 113	16	-0.1	1.6	-0.1	-3, 3
	Cycle 4, Day 1	16	75.2	16.3	74.3	49, 115	16	-0.2	2.5	0.3	-6, 4
	Cycle 5, Day 1	14	75.4	16.2	75.6	50, 114	14	0.4	2.8	0.6	-4, 6
	Cycle 6, Day 1	14	76.4	16.5	75.0	47, 113	14	1.3	3.6	0.7	-7, 10
	Cycle 7, Day 1	11	76.6	17.1	76.3	49, 114	11	1.6	5.0	1.4	-5, 14
	Cycle 8, Day 1	11	76.0	17.3	74.3	48, 114	11	1.1	5.5	0.1	-6, 15
	Cycle 9, Day 1	8	80.5	15.5	74.0	67, 109	8	2.2	7.5	0.1	-4, 19
	Cycle 10, Day 1	9	80.6	14.9	75.7	69, 109	9	2.0	8.0	-0.7	-7, 21
	Cycle 11, Day 1	8	82.2	16.4	76.8	67, 109	8	2.9	9.9	0.5	-7, 25
	Cycle 12, Day 1	8	83.0	17.0	77.2	69, 111	8	3.7	10.4	2.2	-8, 27
	Cycle 13, Day 1	7	81.5	20.1	75.9	62, 111	7	2.4	12.8	-0.1	-11, 29
	Cycle 14, Day 1	7	82.1	18.5	76.3	65, 110	7	2.9	12.5	1.0	-12, 28
	Cycle 15, Day 1	6	83.4	21.3	73.8	64, 111	6	2.9	14.1	0.7	-13, 29
	Cycle 16, Day 1	6	83.7	21.2	77.7	59, 110	6	3.0	14.6	2.2	-18, 27
	Cycle 17, Day 1	6	85.3	19.8	78.2	67, 111	6	5.9	11.2	1.8	-2, 28
	Cycle 18, Day 1	6	85.4	19.6	77.5	68, 111	6	5.9	10.8	1.7	-1, 27
	Cycle 19, Day 1	6	84.6	19.8	78.0	65, 110	6	5.2	10.7	1.1	-2, 26
	Cycle 20, Day 1	6	84.8	20.6	77.1	66, 112	6	5.4	12.4	1.7	-3, 30
	Cycle 21, Day 1	6	84.5	20.4	76.3	67, 111	6	5.1	11.9	0.8	-2, 29
	Cycle 22, Day 1	6	84.3	20.8	75.9	65, 112	6	4.8	12.7	1.5	-4, 30
	Cycle 23, Day 1	6	83.2	20.5	74.0	65, 110	6	3.8	11.9	0.0	-4, 28
	Cycle 24, Day 1	5	87.8	20.9	75.5	69, 111	5	6.3	12.2	2.0	-1, 28
	Cycle 25, Day 1	2	92.3	23.5	92.3	76, 109	2	15.6	16.0	15.6	4, 27
	Cycle 26, Day 1	3	88.1	17.7	81.4	75, 108	3	11.9	12.4	6.1	4, 26
	Cycle 27, Day 1	2	91.5	21.6	91.5	76, 107	2	14.8	14.0	14.8	5, 25
	Cycle 28, Day 1	3	87.9	16.6	82.3	75, 107	3	11.7	11.3	7.0	4, 25
	Cycle 29, Day 1	2	89.6	20.2	89.6	75, 104	2	13.0	12.7	13.0	4, 22
	Cycle 30, Day 1	2	90.7	20.2	90.7	76, 105	2	12.0	15.4	12.0	1, 23
	Cycle 31, Day 1	2	90.5	21.5	90.5	75, 106	2	13.9	13.9	13.9	4, 24
	Cycle 32, Day 1	2	91.4	16.7	91.4	80, 103	2	12.8	12.0	12.8	4, 21
	Cycle 33, Day 1	2	86.4	18.9	86.4	73, 100	2	9.7	11.3	9.7	2, 18
	Cycle 34, Day 1	2	87.3	12.6	87.3	78, 96	2	8.7	7.8	8.7	3, 14
	Cycle 35, Day 1	2	84.3	13.6	84.3	75, 94	2	7.6	6.1	7.6	3, 12
	Cycle 36, Day 1	2	83.8	10.0	83.8	77, 91	2	5.1	5.2	5.1	1, 9
	Cycle 37, Day 1	2	80.5	10.5	80.5	73, 88	2	3.8	3.0	3.8	2, 6
	Cycle 38, Day 1	2	82.8	6.2	82.8	78, 87	2	4.1	1.4	4.1	3, 5
	Cycle 39, Day 1	2	79.3	10.0	79.3	72, 86	2	2.7	2.5	2.7	1, 4
	Cycle 40, Day 1	1	78.5	—	78.5	79, 79	1	3.2	—	3.2	3, 3
	Cycle 41, Day 1	1	70.8	—	70.8	71, 71	1	-0.5	—	-0.5	-1, -1
	Cycle 43, Day 1	1	70.2	—	70.2	70, 70	1	-1.1	—	-1.1	-1, -1
	Cycle 47, Day 1	1	72.0	—	72.0	72, 72	1	0.7	—	0.7	1, 1
	Cycle 49, Day 1	1	72.8	—	72.8	73, 73	1	1.5	—	1.5	2, 2
	End of Treatment	13	75.9	19.7	66.7	49, 111	13	-2.2	7.2	-1.2	-22, 8
	28 Day Follow-up	13	75.7	18.6	66.5	49, 109	13	-2.0	4.0	-1.5	-9, 4

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	16	88.4	21.8	86.2	58, 143	—	—	—	—	—
N = 16	Cycle 1, Day 8	15	88.2	22.6	83.6	9, 145	15	0.4	1.1	0.2	-2, 2
	Cycle 1, Day 15	15	89.7	22.7	92.3	60, 144	15	0.8	1.4	0.4	-1, 4
	Cycle 1, Day 22	12	90.4	23.9	87.1	60, 145	12	1.1	2.4	1.1	-4, 4
	Cycle 2, Day 1	13	89.5	25.2	92.2	57, 148	13	1.1	2.3	0.7	-2, 5
	Cycle 3, Day 1	14	87.9	24.7	84.6	57, 151	14	1.3	2.9	0.6	-3, 8
	Cycle 4, Day 1	12	82.5	17.9	80.7	57, 109	12	0.4	2.9	0.4	-4, 5
	Cycle 5, Day 1	12	84.3	18.5	84.6	57, 111	12	1.9	3.0	1.2	-4, 7
	Cycle 6, Day 1	11	82.5	18.5	82.0	57, 110	11	0.6	2.8	0.4	-5, 6
	Cycle 7, Day 1	9	84.2	20.6	83.6	60, 112	9	2.3	2.3	2.1	-1, 7
	Cycle 8, Day 1	9	84.0	21.7	85.3	55, 113	9	2.1	3.3	1.6	-3, 9
	Cycle 9, Day 1	8	83.8	23.7	81.6	54, 116	8	2.1	4.7	1.5	-4, 12
	Cycle 10, Day 1	8	83.0	23.3	82.0	53, 115	8	1.3	4.8	1.3	-5, 11
	Cycle 11, Day 1	6	81.7	21.9	81.8	54, 114	6	0.0	3.6	0.7	-5, 4
	Cycle 12, Day 1	5	81.6	22.0	74.8	63, 114	5	1.5	4.1	3.7	-5, 5
	Cycle 13, Day 1	5	81.5	21.2	73.9	64, 114	5	1.4	4.9	3.5	-7, 6
	Cycle 14, Day 1	5	80.2	20.6	69.9	64, 111	5	0.1	4.5	0.8	-7, 6
	Cycle 15, Day 1	4	72.9	13.1	67.6	64, 92	4	0.3	5.7	0.5	-7, 7
	Cycle 16, Day 1	3	76.1	14.8	69.2	66, 93	3	0.0	6.5	-1.0	-6, 7
	Cycle 17, Day 1	3	76.3	14.9	69.8	66, 93	3	0.2	6.2	-0.4	-6, 7
	Cycle 18, Day 1	3	77.3	13.9	72.3	67, 93	3	1.2	6.7	2.1	-6, 7
	Cycle 19, Day 1	3	77.9	16.0	71.5	66, 96	3	1.8	5.0	1.3	-3, 7
	Cycle 20, Day 1	3	77.2	16.6	71.5	64, 96	3	1.1	4.1	1.3	-3, 5
	Cycle 21, Day 1	3	76.6	15.7	75.1	62, 93	3	0.5	5.7	2.6	-6, 5
	Cycle 22, Day 1	2	84.7	10.6	84.7	77, 92	2	0.1	9.8	0.1	-7, 7
	Cycle 23, Day 1	1	77.2	—	77.2	77, 77	1	7.0	—	7.0	7, 7
	Cycle 24, Day 1	2	85.0	10.1	85.0	78, 92	2	0.4	10.3	0.4	-7, 8
	Cycle 25, Day 1	2	81.8	13.5	81.8	72, 91	2	-2.9	6.9	-2.9	-8, 2
	Cycle 26, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 27, Day 1	2	83.2	10.3	83.2	76, 90	2	-1.5	10.1	-1.5	-9, 6
	Cycle 28, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 29, Day 1	2	83.0	9.3	83.0	76, 90	2	-1.6	11.0	-1.6	-9, 6
	Cycle 30, Day 1	1	89.8	—	89.8	90, 90	1	-9.2	—	-9.2	-9, -9
	Cycle 31, Day 1	2	83.7	8.1	83.7	78, 89	2	-0.9	12.3	-0.9	-10, 8
	Cycle 32, Day 1	1	90.9	—	90.9	91, 91	1	-8.1	—	-8.1	-8, -8
	Cycle 33, Day 1	2	84.4	8.6	84.4	78, 90	2	-0.3	11.8	-0.3	-9, 8
	Cycle 34, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 35, Day 1	2	83.7	8.7	83.7	78, 90	2	-1.0	11.7	-1.0	-9, 7
	Cycle 36, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 37, Day 1	2	61.6	41.7	61.6	32, 91	2	-23.0	21.4	-23.0	-38, -8
	Cycle 38, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 39, Day 1	2	82.9	12.4	82.9	74, 92	2	-1.8	8.0	-1.8	-7, 4
	Cycle 40, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 41, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 43, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 47, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 49, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	15	88.7	24.1	82.4	57, 150	15	1.0	4.0	0.0	-5, 8
	28 Day Follow-up	10	83.5	19.1	78.6	58, 116	10	1.6	5.6	0.0	-4, 14

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
400 mg QD	Baseline	21	83.4	19.3	80.2	54, 128	—	—	—	—	—
N = 21	Cycle 1, Day 8	20	82.6	19.0	78.6	55, 129	20	0.1	1.8	0.0	-3, 5
	Cycle 1, Day 15	20	83.8	19.6	78.2	59, 132	20	1.1	2.2	0.8	-3, 6
	Cycle 1, Day 22	17	84.3	20.5	77.8	59, 131	17	0.5	2.2	0.5	-5, 5
	Cycle 2, Day 1	17	84.3	20.7	78.1	59, 130	17	0.6	2.4	0.6	-4, 6
	Cycle 3, Day 1	15	79.3	14.8	79.0	56, 103	15	0.2	3.6	1.2	-8, 5
	Cycle 4, Day 1	14	80.4	18.2	80.1	55, 119	14	-0.2	4.4	1.3	-12, 5
	Cycle 5, Day 1	13	78.2	18.1	76.6	55, 118	13	-1.1	5.1	0.7	-14, 4
	Cycle 6, Day 1	14	79.2	16.7	77.4	56, 114	14	-1.4	5.0	-1.4	-13, 5
	Cycle 7, Day 1	14	79.7	16.6	78.4	57, 116	14	-0.9	4.5	-0.7	-13, 5
	Cycle 8, Day 1	13	80.2	17.0	80.1	57, 116	13	-0.7	4.6	0.6	-12, 4
	Cycle 9, Day 1	11	80.1	18.2	78.3	59, 116	11	-0.5	5.2	1.4	-12, 5
	Cycle 10, Day 1	10	80.8	19.0	80.7	60, 115	10	-0.2	6.1	-0.5	-11, 7
	Cycle 11, Day 1	10	79.6	18.7	78.4	60, 115	10	0.0	5.4	-1.1	-9, 8
	Cycle 12, Day 1	10	80.2	19.1	80.0	60, 117	10	0.6	5.2	-0.5	-9, 8
	Cycle 13, Day 1	10	79.8	19.2	78.5	60, 119	10	0.2	4.9	-1.2	-6, 7
	Cycle 14, Day 1	9	80.5	20.7	80.6	58, 117	9	0.6	4.5	-0.1	-5, 7
	Cycle 15, Day 1	10	80.0	18.6	79.4	59, 116	10	0.4	4.2	0.9	-5, 8
	Cycle 16, Day 1	6	71.5	16.0	66.1	58, 98	6	1.3	4.0	1.9	-3, 7
	Cycle 17, Day 1	8	77.8	20.1	73.8	57, 114	8	0.6	5.2	0.2	-7, 9
	Cycle 18, Day 1	4	75.5	19.5	72.6	57, 100	4	3.3	5.1	4.0	-4, 9
	Cycle 19, Day 1	6	81.9	19.5	80.2	59, 110	6	0.9	7.0	2.1	-11, 10
	Cycle 20, Day 1	3	80.6	19.5	84.8	59, 98	3	4.5	1.1	4.6	3, 6
	Cycle 21, Day 1	6	80.6	20.3	80.4	57, 108	6	-0.4	7.0	2.3	-13, 6
	Cycle 22, Day 1	4	74.0	19.2	71.3	57, 96	4	1.7	3.8	2.8	-4, 5
	Cycle 23, Day 1	6	81.1	19.4	81.5	58, 105	6	0.1	8.4	3.5	-16, 7
	Cycle 24, Day 1	3	81.6	18.9	83.9	62, 99	3	5.5	2.1	4.9	4, 8
	Cycle 25, Day 1	4	88.3	19.1	93.0	62, 105	4	1.0	11.4	5.7	-16, 8
	Cycle 26, Day 1	1	101.0	—	101.0	101, 101	1	6.7	—	6.7	7, 7
	Cycle 27, Day 1	4	88.8	19.8	92.9	63, 107	4	1.5	10.5	5.7	-14, 9
	Cycle 28, Day 1	1	101.5	—	101.5	102, 102	1	7.2	—	7.2	7, 7
	Cycle 29, Day 1	3	90.9	23.7	100.1	64, 109	3	1.2	11.9	5.8	-12, 10
	Cycle 30, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 31, Day 1	1	110.6	—	110.6	111, 111	1	-10.4	—	-10.4	-10, -10
	Cycle 32, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 33, Day 1	1	109.9	—	109.9	110, 110	1	-11.1	—	-11.1	-11, -11
	Cycle 34, Day 1	1	67.9	—	67.9	68, 68	1	14.1	—	14.1	14, 14
	Cycle 35, Day 1	1	107.3	—	107.3	107, 107	1	-13.7	—	-13.7	-14, -14
	Cycle 36, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 37, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 38, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 39, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 40, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 41, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 43, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 47, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 49, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	12	85.1	18.6	78.2	59, 129	12	0.5	2.1	0.7	-2, 4
	28 Day Follow-up	9	78.6	18.2	78.5	50, 104	9	-0.4	4.5	-1.2	-7, 9

表 2.7.6.14-39 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	54	83.0	19.5	80.7	50, 143	―	―	―	―	―
N = 54	Cycle 1, Day 8	52	82.5	19.5	80.5	52, 145	52	0.2	1.5	0.2	-3, 5
	Cycle 1, Day 15	52	83.4	19.8	79.8	53, 144	52	0.7	1.8	0.5	-5, 6
	Cycle 1, Day 22	46	83.5	20.2	79.0	53, 145	46	0.6	2.1	0.7	-5, 5
	Cycle 2, Day 1	46	83.7	20.8	79.5	52, 148	46	0.6	2.1	0.6	-4, 6
	Cycle 3, Day 1	45	80.5	18.9	79.0	51, 151	45	0.5	2.8	0.9	-8, 8
	Cycle 4, Day 1	42	79.0	17.2	77.4	49, 119	42	0.0	3.3	0.4	-12, 5
	Cycle 5, Day 1	39	79.1	17.5	77.6	50, 118	39	0.3	3.9	0.9	-14, 7
	Cycle 6, Day 1	39	79.1	16.9	76.7	47, 114	39	0.1	4.0	0.4	-13, 10
	Cycle 7, Day 1	34	79.9	17.6	78.2	49, 116	34	0.8	4.3	1.6	-13, 14
	Cycle 8, Day 1	33	79.8	18.2	76.3	48, 116	33	0.6	4.6	0.7	-12, 15
	Cycle 9, Day 1	27	81.3	18.6	76.2	54, 116	27	1.1	5.8	1.2	-12, 19
	Cycle 10, Day 1	27	81.4	18.5	76.9	53, 115	27	1.0	6.3	-0.4	-11, 21
	Cycle 11, Day 1	24	81.0	18.0	78.0	54, 115	24	1.0	6.8	-0.8	-9, 25
	Cycle 12, Day 1	23	81.5	18.2	78.3	60, 117	23	1.9	7.1	0.3	-9, 27
	Cycle 13, Day 1	22	80.7	19.0	76.9	60, 119	22	1.2	7.9	0.6	-11, 29
	Cycle 14, Day 1	21	81.0	18.9	76.3	58, 117	21	1.2	7.8	0.8	-12, 28
	Cycle 15, Day 1	20	79.6	18.0	74.0	59, 116	20	1.1	8.2	0.7	-13, 29
	Cycle 16, Day 1	15	77.3	17.8	71.3	58, 110	15	1.7	9.4	1.6	-18, 27
	Cycle 17, Day 1	17	80.2	18.5	77.0	57, 114	17	2.4	7.9	1.1	-7, 28
	Cycle 18, Day 1	13	80.5	17.6	76.8	57, 111	13	4.0	8.1	2.1	-6, 27
	Cycle 19, Day 1	15	82.2	17.9	77.6	59, 110	15	2.8	8.1	1.7	-11, 26
	Cycle 20, Day 1	12	81.9	18.0	77.1	59, 112	12	4.1	8.7	3.1	-3, 30
	Cycle 21, Day 1	15	81.4	18.4	76.7	57, 111	15	2.0	8.9	1.6	-13, 29
	Cycle 22, Day 1	12	80.9	18.3	77.4	57, 112	12	3.0	9.5	2.1	-7, 30
	Cycle 23, Day 1	13	81.7	18.3	77.2	58, 110	13	2.3	9.7	2.0	-16, 28
	Cycle 24, Day 1	10	85.4	17.1	80.9	62, 111	10	4.9	9.2	2.9	-7, 28
	Cycle 25, Day 1	8	87.6	16.7	88.7	62, 109	8	3.7	12.5	5.0	-16, 27
	Cycle 26, Day 1	4	91.4	15.8	91.2	75, 108	4	10.6	10.5	6.4	4, 26
	Cycle 27, Day 1	8	88.0	16.1	87.8	63, 107	8	4.1	11.7	5.3	-14, 25
	Cycle 28, Day 1	4	91.3	15.1	91.9	75, 107	4	10.6	9.5	7.1	4, 25
	Cycle 29, Day 1	7	88.3	16.8	89.6	64, 109	7	3.8	11.6	5.8	-12, 22
	Cycle 30, Day 1	3	90.4	14.3	89.8	76, 105	3	4.9	16.4	1.1	-9, 23
	Cycle 31, Day 1	5	91.8	15.9	89.4	75, 111	5	3.1	14.1	4.0	-10, 24
	Cycle 32, Day 1	3	91.2	11.8	90.9	80, 103	3	5.8	14.7	4.3	-8, 21
	Cycle 33, Day 1	5	90.3	15.1	90.4	73, 110	5	1.6	11.9	1.7	-11, 18
	Cycle 34, Day 1	3	80.8	14.3	78.4	68, 96	3	10.5	6.4	14.1	3, 14
	Cycle 35, Day 1	5	88.6	13.2	89.8	75, 107	5	-0.1	10.9	3.3	-14, 12
	Cycle 36, Day 1	2	83.8	10.0	83.8	77, 91	2	5.1	5.2	5.1	1, 9
	Cycle 37, Day 1	4	71.0	27.1	80.5	32, 91	4	-9.6	19.9	-3.1	-38, 6
	Cycle 38, Day 1	2	82.8	6.2	82.8	78, 87	2	4.1	1.4	4.1	3, 5
	Cycle 39, Day 1	4	81.1	9.4	80.3	72, 92	4	0.5	5.5	2.4	-7, 4
	Cycle 40, Day 1	1	78.5	―	78.5	79, 79	1	3.2	―	3.2	3, 3
	Cycle 41, Day 1	1	70.8	―	70.8	71, 71	1	-0.5	―	-0.5	-1, -1
	Cycle 43, Day 1	1	70.2	―	70.2	70, 70	1	-1.1	―	-1.1	-1, -1
	Cycle 47, Day 1	1	72.0	―	72.0	72, 72	1	0.7	―	0.7	1, 1
	Cycle 49, Day 1	1	72.8	―	72.8	73, 73	1	1.5	―	1.5	2, 2
	End of Treatment	40	83.5	21.4	79.5	49, 150	40	-0.2	5.0	-0.1	-22, 8
	28 Day Follow-up	32	78.9	18.3	78.5	49, 116	32	-0.4	4.8	-0.8	-9, 14

Source：TFL Table 8.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
1 cycle = 28 days
―：not applicable
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

2.7.6.14.6.6 心電図

表 2.7.6.14-40 心電図パラメータ（QTcF 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）

投与群	測定時点*	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
QTcF 間隔 (msec)											
200 mg QD	Baseline	17	419.2	19.3	416.0	384, 455	―	―	―	―	―
N = 17	Cycle 1, Day 1/Postdose	17	419.1	19.1	422.0	390, 455	17	0.0	9.5	1.8	-20, 14
	Cycle 4, Day 1/Predose	15	420.6	21.1	421.0	378, 456	15	0.5	5.0	1.3	-7, 9
	Cycle 7, Day 1/Predose	10	417.7	24.7	423.5	371, 453	10	1.2	18.1	-7.2	-20, 32
	28 Day Follow-up	11	410.4	19.6	412.0	368, 442	11	-1.1	12.4	-0.7	-23, 21
200 mg BID	Baseline	16	412.8	21.9	412.2	378, 449	―	―	―	―	―
N = 16	Cycle 1, Day 1/Postdose	16	418.9	22.9	425.8	388, 459	16	6.1	12.3	6.7	-20, 32
	Cycle 4, Day 1/Predose	12	409.2	18.2	404.8	391, 436	12	1.2	16.5	6.5	-39, 20
	Cycle 7, Day 1/Predose	8	420.5	22.8	426.8	383, 452	8	6.0	23.0	0	-26, 44
	28 Day Follow-up	9	404.7	23.3	407.0	374, 439	9	2.1	25.7	3.0	-40, 31
400 mg QD	Baseline	20	415.3	17.6	413.5	381, 444	―	―	―	―	―
N = 21	Cycle 1, Day 1/Postdose	20	413.9	18.1	411.3	376, 452	19	-1.3	13.0	-1.0	-35, 27
	Cycle 4, Day 1/Predose	10	405.7	12.3	404.3	391, 426	10	-8.5	7.4	-10.2	-17, 8
	Cycle 7, Day 1/Predose	10	416.7	21.3	412.2	391, 461	10	3.7	19.6	1.0	-25, 32
	28 Day Follow-up	8	420.0	28.5	412.2	394, 482	8	-2.1	19.7	-6.2	-29, 38
計	Baseline	53	415.8	19.3	415.7	378, 455	―	―	―	―	―
N = 54	Cycle 1, Day 1/Postdose	53	417.1	19.7	417.5	376, 459	52	1.4	11.9	2.2	-35, 32
	Cycle 4, Day 1/Predose	37	412.9	18.9	410.3	378, 456	37	-1.7	11.1	-2.0	-39, 20
	Cycle 7, Day 1/Predose	28	418.2	22.2	418.5	371, 461	28	3.5	19.4	-3.3	-26, 44
	28 Day Follow-up	28	411.3	23.5	410.7	368, 482	28	-0.3	18.9	-0.2	-40, 38

Source：TFL Table 9.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

*：There are triplicate ECG measurements at these time points. Summary statistics will be based on means of those triplicate ECG measurements.

1 cycle = 28 days

－：not applicable

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.14-41 カテゴリー別 QTcF 間隔の推移（安全性解析対象集団）

測定時点*	QTcF 間隔 (msec)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
Baseline	≤ 450 msec	16 (94.1)	16 (100.0)	20 (95.2)	52 (96.3)
	> 450 to ≤ 480 msec	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0	0
Cycle 1, Day 1/Postdose	≤ 450 msec	16 (94.1)	15 (93.8)	19 (90.5)	50 (92.6)
	> 450 to ≤ 480 msec	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.8)	3 (5.6)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0	0
Cycle 4, Day 1/Predose	≤ 450 msec	14 (82.4)	12 (75.0)	10 (47.6)	36 (66.7)
	> 450 to ≤ 480 msec	1 (5.9)	0	0	1 (1.9)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0	0
Cycle 7, Day 1/Predose	≤ 450 msec	9 (52.9)	7 (43.8)	9 (42.9)	25 (46.3)
	> 450 to ≤ 480 msec	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.8)	3 (5.6)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0	0
28 Day Follow-up	≤ 450 msec	11 (64.7)	9 (56.3)	7 (33.3)	27 (50.0)
	> 450 to ≤ 480 msec	0	0	0	0
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
	> 500 msec	0	0	0	0

Source：TFL Table 9.2.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

*：There are triplicate ECG measurements at these time points. Summary statistics will be based on means of those triplicate ECG measurements.

1 cycle = 28 days

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.14-42 カテゴリー別 QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）

測定時点*	QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (msec)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
Cycle 1, Day 1/Postdose	≤ 0 msec	6 (35.3)	5 (31.3)	10 (47.6)	21 (38.9)
	> 0 to ≤ 30 msec	11 (64.7)	10 (62.5)	9 (42.9)	30 (55.6)
	> 30 to ≤ 60 msec	0	1 (6.3)	0	1 (1.9)
	> 60 msec	0	0	0	0
Cycle 4, Day 1/Predose	≤ 0 msec	7 (41.2)	4 (25.0)	9 (42.9)	20 (37.0)
	> 0 to ≤ 30 msec	8 (47.1)	8 (50.0)	1 (4.8)	17 (31.5)
	> 30 to ≤ 60 msec	0	0	0	0
	> 60 msec	0	0	0	0
Cycle 7, Day 1/Predose	≤ 0 msec	6 (35.3)	4 (25.0)	5 (23.8)	15 (27.8)
	> 0 to ≤ 30 msec	3 (17.6)	3 (18.8)	4 (19.0)	10 (18.5)
	> 30 to ≤ 60 msec	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.8)	3 (5.6)
	> 60 msec	0	0	0	0
28 Day Follow-up	≤ 0 msec	7 (41.2)	3 (18.8)	5 (23.8)	15 (27.8)
	> 0 to ≤ 30 msec	4 (23.5)	5 (31.3)	2 (9.5)	11 (20.4)
	> 30 to ≤ 60 msec	0	1 (6.3)	1 (4.8)	2 (3.7)
	> 60 msec	0	0	0	0

Source：TFL Table 9.2.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

*：There are triplicate ECG measurements at these time points. Summary statistics will be based on means of those triplicate ECG measurements.

1 cycle = 28 days

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.14-43 カテゴリー別最大 QTcF 間隔（安全性解析対象集団）

最大 QTcF 間隔 (msec)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
≤ 450 msec	15 (88.2)	14 (87.5)	19 (90.5)	48 (88.9)
> 450 to ≤ 480 msec	2 (11.8)	2 (12.5)	1 (4.8)	5 (9.3)
> 480 to ≤ 500 msec	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
> 500 msec	0	0	0	0

Source：TFL Table 9.2.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

The maximum value is defined as the maximum of the measurements for post baseline QTcF values, including unscheduled assessments. For the visit with triplicate ECG measurements, the ECG value at that visit mean of those triplicate ECG measurements.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.14-44 カテゴリー別最大 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量 (msec)	200 mg QD N = 17 n (%)	200 mg BID N = 16 n (%)	400 mg QD N = 21 n (%)	計 N = 54 n (%)
≤ 0 msec	3 (17.6)	2 (12.5)	9 (42.9)	14 (25.9)
> 0 to ≤ 30 msec	13 (76.5)	11 (68.8)	9 (42.9)	33 (61.1)
> 30 to ≤ 60 msec	1 (5.9)	3 (18.8)	2 (9.5)	6 (11.1)
> 60 msec	0	0	0	0
Missing	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)

Source：TFL Table 9.2.4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

The maximum change from baseline is defined as the maximum increase of baseline among the measurements for post baseline QTcF values, including unscheduled assessments. For the visit with triplicate ECG measurements, the ECG value at that visit is mean of those triplicate ECG measurements.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.14.6.7 重篤な有害事象の叙述

ベルモスジル投与時に発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：メキシコ人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].5 cm／7[redacted].5 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 10 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：乳様突起炎、口内乾燥、顔面骨骨折、幹細胞移植、深部静脈血栓症
合併症：慢性移植片対宿主病、高脂血症、ビタミンD欠乏、肺腫瘤
治験薬投与期間：20[redacted] 年 9 月 27 日～20[redacted] 年 6 月 12 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：軟膜・髄膜疾患／髄膜転移

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 6 月 14 日
6[redacted] 歳ヒスパニック系男性（BMI：25.76）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted] 年 9 月 27 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 経口投与）が開始され、20[redacted] 年 6 月 12 日に中断された。本事象発現前の直近の投与（200 mg）は 20[redacted] 年 6 月 12 日に行われた。
20[redacted] 年 6 月 12 日（治験薬投与開始後 258 日目）、重篤な有害事象である軟膜・髄膜疾患が発現した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。治験責任医師によると、被験者は過去に同様の事象を発現したことはなかった。
20[redacted] 年 4 月、胸部 X 線撮影で両肺に肺浸潤を伴わない線状の線維症が認められた。20[redacted] 年 5 月末、被験者は、特に体位を変える際にめまいを訴えた。主に前頭部の左眼奥を中心に進行性の痛みを覚えるようになり、次第に悪化した。頭痛は重度で鋭く、間欠的に認められた。頭痛が治まっている間は気分良好で、体を動かすことができた。軟膜・髄膜疾患及び実質性脳病変が発現したと思われた。被験者によると、頭痛はさらに激しくなり、両腕及び両脚が重く感じるようになった。2 週間前から 20[redacted] 年 6 月 13 日まで、回転性めまいを伴う重度の頭痛が持続した。
20[redacted] 年 6 月 12 日、被験者が入院した。脳の MRI が行われ、右頭頂葉の後部内側に沿う脳溝に広汎性の軟膜・髄膜疾患が認められた。関連する所見には、脳溝周囲の血管原性浮腫及び拡散制限があった。両側前頭葉、両側頭頂葉及び両側後頭葉の脳溝に T2 高信号域が認められた。また、第 4 脳室の左外側縁に沿った領域でも軟膜・髄膜疾患が疑われた。乳突蜂巣に混濁が認められ、左側で顕著であり、右側では軽度であった。脳 MRI で認められたこれらの異常は、急性骨髄性白血病又は移植後リンパ増殖性障害を伴う軟膜・髄膜疾患及び実質性脳病変に起因する可能性が高いと考えられた。口腔粘膜については、頬粘膜に紅斑性の変化を呈し、硬口蓋のちょうど前歯の裏側に紅斑性で小さな潰瘍を伴っていた。その他の症状として、肝機能異常及び胆嚢ポリープがあった。
20[redacted] 年 6 月 12 日、関連する臨床検査結果は次のとおり。ALP：135 IU/L（高値、基準範囲：38～126）、Na：135 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、アニオンギャップ：5（単位不明）（低値、基準範囲：8～14）、フィブリノゲン定量：443 mg/dL（高値、基準範囲：170～410）、RBC：3.98 M/μL（低値、基準範囲：4.01～5.29）、Hb：12.1 g/dL（低値、基準範囲：12.9～16.1）、Ht：36.3%（低値、基準範囲：37.6～47.2）、平均血小板容積：7.0 fL（低値、基準範囲：7.1～11.2）、単球：3.9%（低値、基準範囲：5.0～15.3）、単球絶対数：0.2 K/μL（低値、基準範囲：0.3～0.9）であった。
20[redacted] 年 6 月 13 日、関連する臨床検査結果は次のとおり。TP：84 mg/dL（高値、12～60）、WBC：1039/μL（基準範囲不明）、推算糸球体濾過量：58 mL/min/1.73 m^2（低値、基準範囲：59.999 超）、GLU（随時）：129 mg/dL（高値、基準範囲：80～128）、アニオンギャップ：6（単位不明）（低値、基準範囲：8～14）、WBC：3.5 K/μL（低値、基準範囲：3.6～10.1）、RBC：3.76 M/μL（低値、4.01～5.29）、Hb：11.6 g/dL（低値、12.8～16.1）、Ht：34.4%（低値、37.6～47.2）、単球：4.0%（低値、基準範囲：5.0～15）、好酸球：0.0%（低値、基準範囲：0.7～7.2）、単球絶対数：0.1 K/μL（低値、基準範囲：0.3～0.9）であった。
20[redacted] 年 6 月 13 日、B 型肝炎コア免疫グロブリン M 抗体、HBs 抗原及び HCV 抗体はいずれも陽性反応なしであった。

20[redacted] 年 7 月 20 日、被験者はフルダラビン・シタラビン・G-CSF＋イダルビシン（FLAG-IDA）導入療法の 30 日目であった。導入療法後、Grade 4 の口腔粘膜炎、エンテロコッカス・フェカーリス性菌血症、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型性肺炎、蛋白・熱量不足栄養障害及び低酸素血症が合併した。低酸素血症は呼吸不全に進行し、被験者は 20[redacted] 年 7 月 13 日に緊急挿管のため集中治療室に移された。
20[redacted] 年 7 月 20 日午前 11 時 00 分、心臓モニターで心静止が認められた。集中的身体検査の結果、聴取可能な心音及び触知可能な脈拍はなく、瞳孔の散大・固定が確認され、午前 11 時 10 分に死亡が宣告された。剖検は実施されなかった。
被験者にデキサメタゾンが投与された。20[redacted] 年 7 月 20 日、エンテロコッカス・フェカーリス性菌血症及びヒトパラインフルエンザ 3 型性肺炎に続発した呼吸不全により被験者は死亡した。サルベージ療法後に軟膜・髄膜疾患を伴う急性骨髄性白血病の再発が疑われており、その中で重度の難治性低酸素血症及び低血圧が発現していた。治験開始前に同様の事象は認められていなかった。軟膜・髄膜疾患のため、20[redacted] 年 6 月 12 日に治験薬の投与が中止された。
被験者の病歴及び手術歴には、高リスクの細胞遺伝学的異常を伴う急性骨髄性白血病（発現日：20[redacted] 年 3 月、持続中）、発熱、咳嗽、失神、皮膚及び口腔の急性移植片対宿主病、cGVHD（発現日：20[redacted] 年 1 月 5 日、持続中）、顔面紅斑、浮動性めまい、頭痛、HLA 適合同胞（兄弟）ドナーからの同種骨髄移植、鼻の骨折及び右膝の損傷を伴う軽度の損傷、両肺に肺結節を伴う肺炎（発現日：20[redacted] 年、持続中）、左側乳様突起炎（発現日及び消失日：20[redacted] 年 3 月）、右鎖骨下静脈、右腋窩静脈及び右尺側皮静脈の深部静脈血栓症、右腋窩静脈の深部静脈血栓症（発現日：20[redacted] 年 8 月 29 日、消失日：20[redacted] 日 8 月 17 日）、ビタミン欠乏症（発現日：20[redacted] 年 9 月 2 日、持続中）、高脂血症（発現日：20[redacted] 年 8 月 29 日、持続中）、口内乾燥（発現日：20[redacted] 年、消失日：20[redacted] 年 11 月 22 日）並びに骨髄生検（20[redacted] 年 3 月 25 日）があった。
被験者は非常に活動的で、時々アルコールを摂取した。家族歴には、急性心筋梗塞、関節リウマチ、喘息、白血病、胃癌、ループス・強皮症及び筋肉痛があった。
併用薬には、アシクロビル、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、アモキシシリン、バラクルード（エンテカビル）、ポソコナゾール、デカドロン（デキサメタゾン）、ベクロメタゾン、ピロカルピン、コレカルシフェロール、メロペネム、アセトアミノフェン、イブプロフェン、Antivert（メクリジン）、バイアグラ（シルデナフィルクエン酸塩）、Norco（酒石酸水素ヒドロコドン・アセトアミノフェン）及びアロプリノールがあった。
前治療薬には、フルダラビン、メルファラン、プレドニゾン、ステロイド、タクロリムス、シロリムス及びセルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）があった。
重篤な有害事象である軟膜・髄膜疾患に対する治験薬の処置は「投与中止（20[redacted] 年 6 月 12 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
重篤な有害事象である軟膜・髄膜疾患について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患である急性骨髄性白血病の再発（中枢神経系のみ）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳ヒスパニック系男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、重篤な有害事象である軟膜・髄膜疾患を発現し、入院を要した。被験者の病歴には、cGVHD 及び急性骨髄性白血病（中枢神経系のみ）があり、これらが本事象の有力な要因と考えられた。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：不明／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：不明／6[redacted].4 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 10 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性骨髄性白血病／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：幹細胞移植
合併症：季節性アレルギー、慢性移植片対宿主病、高トリグリセリド血症、ビタミンD欠乏、低ナトリウム血症、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 1 月 16 日～20[redacted] 年 8 月 2 日

試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎／閉塞性細気管支炎
【経過】
本報告は 20[redacted] 年 7 月 31 日に治験責任医師から入手した。
6[redacted] 歳男性。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted] 年 1 月 16 日、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が開始された。
20[redacted] 年 7 月 31 日、重度の呼吸困難及び中等度の湿性咳嗽を訴え、被験者が来院した。2 週間前から息切れが増加しており、酸素吸入時間が長くなっていた。閉塞性細気管支炎及び肺の cGVHD による症状と考えられた。発熱、胸痛、動悸及び呼吸筋の不快感はないとのことであった。身体活動は制限され、経口摂取量が低下していた。車椅子を使用した日が 1 日あったが、局所性の脱力及び異常感覚の自覚症状はなかった。また、被験者は霧視も訴えた。治験審査委員会承認の治験実施計画書に従い、7 サイクルの治療を完了し、最終来院時には症状は安定していた。咳嗽、息切れ及び疲労の症状は直近 2 週間で増加していなかった。
被験者は治験開始前にも同様の事象を発現していた。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 7 時 15 分の全血球算定及び自動血球分析・絶対数測定の結果は次のとおり。WBC：5.0、RBC：5.00、Hb（全血液中）：15.1、Ht（全血液中）：46.3、MCV：92.5、MCH：30.2、MCHC：32.6（低値）、赤血球分布幅：14.7、PLT：189、平均血小板容積：7.7、分葉核好中球：78.7%（高値）、リンパ球：6.4%（低値）、単球：14.0%、好酸球：0.5%（低値）、好塩基球：0.4%、分葉核好中球絶対数：4.0（高値）、リンパ球絶対数：0.3%（低値）、単球絶対数：0.7、好酸球絶対数：0.0 であった。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 7 時 15 分の包括的代謝パネル検査の結果は次のとおり。血中 Ca：11.0（高値）、血中 Na：134（低値）、血中 K：5.3（高値）、血中 Cl：93（低値）、血中二酸化炭素：37（高値）、血中アニオンギャップ：4（低値）、ALB/グロブリン比：1.7（高値）であった。さらに、重炭酸イオンの上昇が認められ、二酸化炭素蓄積の可能性が示された。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 7 時 15 分の血中尿酸は 3.4（低値）であった。
同日の身体検査では、両肺均等に吸気流入が見られたが、吸気努力不良と呼気相の延長を伴っていた。聴診では、呼気性喘鳴が確認されたが、クラックルは見られなかった。筋骨格の検査では、四肢の近位部で遠位部より顕著な筋肉の消耗が認められた。Karnofsky パフォーマンススケールは 70%であった。
呼吸困難及び湿性咳嗽に対する治験薬の処置は取られなかった。
重篤な有害事象である呼吸困難及び湿性咳嗽の転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、HLA-C 座抗原非適合非血縁ドナーからの幹細胞移植を伴う慢性骨髄性白血病、肺（細気管支炎を伴う）、口腔、皮膚及び両眼の移植片対宿主病（GVHD）、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型肺炎、副鼻腔炎、急性気管支炎、慢性気管支炎、末梢気道病変、細気管支炎並びに高血圧があった。
被験者は元喫煙者であった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、ポナチニブ、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Levaquin（レボフロキサシン）、Delsym、Robitussin、Tessalon Perles（ベンゾナテート）、オーグメンチン（クラブラン酸・アモキシシリン）及びリシノプリルがあった。
手術歴には、複数回の骨髄生検、末梢挿入中心静脈カテーテル留置及び抜去、扁桃摘出並びに鼻中隔弯曲修復があった。
併用薬には、高トリグリセリド血症に対するウルソデオキシコール酸及び Lovaza（オメガ 3 脂肪酸エチルエステル）、感染予防のためのアシクロビル、アトバコン及びクロトリマゾール、GVHD に対するアジスロマイシン、ゲンタマイシン及びスピリーバ（チオトロピウム臭化物水和物）、消化管疾患予防のための Protonix（パントプラゾール）、ビタミン D 欠乏症に対するビタミン D、高カリウム血症に対するケイキサレート（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）、アレルギーに対するクラリチン（ロラタジン）、肺の GVHD に対するシングレア（モンテルカストナトリウム）、低ナトリウム血症に対する塩化ナトリウム、栄養補給剤及び震えに対する治療薬としてのマグネシウム・蛋白質、副腎機能不全に対するフルドロコルチゾン、悪心予防のための Zofran（オンダンセトロン）、眼の GVHD に対する Refresh 点眼液（カルボキシメチルセルロースナトリウム）、悪心・嘔吐に対するプレドニゾン、Actigall（ウルソデオキシコール酸）、モンテルカスト及びオンダンセトロン並びに適応症不明の薬剤としてタクロリムス、持続的酸素吸入（常時 3 L/min）、Qvar（ベクロメタゾンプロピオン酸エステル）、ビタミン D3 及びオメガ 3 飽和脂肪酸があった。
同種幹細胞移植の前処置としてブスルファン及び Cytoxan（シクロホスファミド）が投与され、予防薬としてタクロリムス及びメトトレキサートが投与された。

呼吸困難の程度は重症、湿性咳嗽の程度は中等症であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である呼吸困難及び湿性咳嗽を発現した。両事象の強力な交絡因子として、併存疾患である肺の cGVHD、急性気管支炎及び末梢気道病変があり、これらが呼吸困難及び湿性咳嗽の有力な要因と考えられた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、重篤な有害事象である呼吸困難及び湿性咳嗽と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、呼吸困難は本治験の対象疾患である cGVHD に関連したものであり、湿性咳嗽は感染に関連するものであった。

20[redacted] 年 8 月 15 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」に更新された。
治験薬ベルモスジルのロット番号（[redacted]）及び使用期限（20[redacted] 年 7 月 2 日）が追加された。
咳嗽、息切れ及び疲労の症状が 2 週間前から増加していたことが確認された。
20[redacted] 年 7 月 31 日、CT 肺血管造影及び頚部の造影 CT を含む検査で、肺塞栓は認められなかったが、肺全体に地図状の淡いすりガラス状陰影が広がっており、治験開始前より顕著であった。この所見から肺水腫が疑われたが、感染又は炎症の可能性も排除できなかった。小葉中心性の分布を示す不規則な結節に重要な変化は認められなかった。安定した軽度の気管支拡張症が下葉内に見られ、安定した軽度のびまん性気管支壁肥厚及び軽度の副鼻腔疾患も確認された。
20[redacted] 年 7 月 31 日の臨床検査結果は次のとおり。pH：7.344（低値、基準範囲：7.350～7.450）、$PaCO_2$：49.1 mmHg（高値、基準範囲：35～45）、動脈血重炭酸イオン：26.1 mmol/L（高値、基準範囲：22～26）であった。
20[redacted] 年 8 月 1 日の臨床検査結果は次のとおり。血中 Na：133 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、血中 K：5.6 mmol/L（高値、基準範囲：3.5～5.1）、血中 Cl：95 mmol/L（低値、基準範囲：98～107）、血中二酸化炭素：36 mmol/L（高値、基準範囲：22～30）、血中アニオンギャップ：2（低値、基準範囲：8～14）、MCHC：32.7 g/dL（低値、基準範囲：32.8～35.2）であった。
ケイキサレート（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）、ゲンタマイシン及びフルドロコルチゾンの分類が併用薬から前治療薬に更新された。
使用薬剤として、ステロイド抵抗性 GVHD に対するルキソリチニブ（10 mg 1 回 1 錠 1 日 2 回経口投与）が追加された。
重篤な有害事象に対する治験薬の処置は「投与中止（20[redacted] 年 8 月 2 日）」であった。
20[redacted] 年 8 月 4 日、被験者が退院した。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」を発現した。本事象の強力な交絡因子として、併存疾患である肺の cGVHD、急性気管支炎及び末梢気道病変があり、これらが「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」の有力な要因と考えられた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 8 月 25 日、治験責任医師から追加情報を入手。
「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」の程度は重症と報告された。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」を発現した。本事象の強力な交絡因子として、併存疾患である肺の cGVHD、急性気管支炎及び末梢気道病変があり、これらが「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」の有力な要因と考えられた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 7 月 1 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者が非ヒスパニック・非ラテン系であることが治験責任医師により確認された。
重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」は持続中と報告された。

重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」について、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」を発現した。本事象の強力な交絡因子として、併存疾患である肺の cGVHD、急性気管支炎及び末梢気道病変があり、これらが「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」の有力な要因と考えられた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 4 月 16 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、被験者は 20[redacted] 年 7 月 25 日に死亡した。
死亡時点で閉塞性細気管支炎は持続中であり、被験者は酸素吸入に依存していた。
重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」を発現した。本事象の強力な交絡因子として、併存疾患である肺の cGVHD、細気管支炎を伴う急性及び慢性気管支炎、気管支壁肥厚を伴う下葉内の安管支拡張症（安定かつ軽度）、副鼻腔炎、末梢気道病変、小葉中心性結節、ヒトパラインフルエンザ 3 型肺炎の既往歴並びに喫煙歴があり、これらが「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」の有力な要因と考えられた。さらに、被験者によると、治験開始前にも呼吸困難及び咳嗽が発現していた。これらの状況を踏まえ、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 5 月 11 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、剖検の実施有無については不明であった。被験者の死亡診断書は提供されなかった。ホスピスケアの記録から、被験者が 20[redacted] 年 7 月 25 日に死亡したことが確認された。
重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、治験薬投与開始後 196 日目に重篤な有害事象である「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」を発現した。本事象の強力な交絡因子として、併存疾患である肺の cGVHD、細気管支炎を伴う急性及び慢性気管支炎、気管支壁肥厚を伴う下葉内の安管支拡張症（安定かつ軽度）、副鼻腔炎、末梢気道病変、小葉中心性結節、ヒトパラインフルエンザ 3 型肺炎の既往歴並びに喫煙歴があり、これらが「その他の呼吸器系疾患－閉塞性細気管支炎」の有力な要因と考えられた。さらに、被験者によると、治験開始前にも呼吸困難及び咳嗽が発現していた。これらの状況を踏まえ、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].4 cm／6[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年 11 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：非ホジキンリンパ腫／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：脾静脈血栓症、急性腸管移植片対宿主病、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、肺炎、慢性リンパ性白血病急性転化、バーキットリンパ腫、物質誘発性精神病性障害、肺塞栓症、脾摘、幹細胞移植、フォトフェレーシス
合併症：赤芽球癆、慢性移植片対宿主病、糖尿病、筋痙縮、感覚鈍麻、腓骨神経麻痺、不安、うつ病、良性前立腺肥大症

治験薬投与期間：20[redacted] 年 12 月 15 日～20[redacted] 年 10 月 2 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：胸部脂肪腫症悪化／脂肪腫症、肺炎／肺炎

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 2 月 16 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：21.18）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 12 月 15 日に行われ、20[redacted] 年 2 月 15 日に中断された。入院により、治験依頼者の承認を得た上で 20[redacted] 年 2 月 15 日から 20[redacted] 年 3 月 4 日まで治験薬の投与が中断され、20[redacted] 年 3 月 5 日に投与（200 mg 1 日 1 回）が再開された。本事象発現前の直近の投与（200 mg 1 日 1 回）は 20[redacted] 年 2 月 14 日に行われた。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 2 月 14 日（治験薬投与開始後 61 日目）に重篤な有害事象である胸部脂肪腫症悪化が発現した。また、20[redacted] 年 2 月 21 日（治験薬投与開始後 68 日目）には別の重篤な有害事象である肺炎が発現した。これらの重篤な有害事象の程度は重症と報告された。
20[redacted] 年 12 月、被験者は歩行時に右脚の脱力・不安定感を覚え、足指には筋痙縮を伴うしびれ感があった。また、不安定歩行の悪化、右股関節痛及び平衡障害の増大が見られていた。
20[redacted] 年 2 月 14 日、数日間にわたって右下肢の脱力の漸進的悪化、右股関節痛及び平衡障害の増大が認められたため、被験者が救急治療科を受診した。右下肢の症状が進行する前は、胸椎骨 2 つごとの椎弓切除による胸椎除圧が 20[redacted] 年 3 月初旬に予定されていた。しかし、被験者の症状が進行したため、手術予定日が 20[redacted] 年 2 月 15 日に変更された。
20[redacted] 年 2 月 14 日、20[redacted] 年 1 月 6 日の脊椎全体の MRI 結果が精査され、頚椎及び腰椎に退行性変化が認められた。また、硬膜外脂肪腫症による胸髄の偏位が認められた。脊髄は右前方に偏位していた。第 8 胸椎で脳脊髄液の完全消失が示された。脊髄に異常信号は認められなかった。
20[redacted] 年 2 月 15 日、硬膜外脂肪腫の除圧のため、第 3 胸椎、第 5 胸椎、第 7 胸椎及び第 9 胸椎の椎弓切除による胸椎除圧が行われた。手術は合併症なく成功し、被験者は術後管理のため集中治療室に移された。
20[redacted] 年 2 月 21 日、在院 8 日目に肺炎（誤嚥性又は院内感染性）が発現し、入院期間が延長された。本事象は持続性の事象であった。痰培養で口腔細菌叢にコンタミネーションが認められた。同日にメロペネム及びバンコマイシンの静脈内投与が開始された。20[redacted] 年 2 月 23 日、X 線食道造影で咽頭収縮筋の筋力低下が示され、低濃度の液体の誤嚥が確認された。20[redacted] 年 2 月 24 日、治療が中止された。オーグメンチン（クラブラン酸・アモキシシリン）の投与が開始され、臨床的改善が見られた。20[redacted] 年 2 月 27 日、オーグメンチン（クラブラン酸・アモキシシリン）による治療が完了した。
20[redacted] 年 3 月 1 日の臨床検査結果は次のとおり。Na：139、K：3.8、Cl：101、重炭酸イオン：29、GLU：109、BUN：26、CRE：0.71、Ca：9.3、Mg：1.8、リン酸：2.8、WBC：15.67、Ht：29、PLT：1,081,000、好中球絶対数：12.35 であった。
20[redacted] 年 3 月 1 日、被験者は肺炎及びその後の急性呼吸窮迫症候群から完全に回復し、退院となった。退院後は看護施設に移り、理学療法、作業療法及び言語療法を受けた。同日、PLT 増加のため Lovenox（エノキサパリン）の投与が開始された。
退院時の診断には、白血球増加症、反応性血小板増加症、急性呼吸窮迫症候群を伴う術後誤嚥性肺炎（消失）、cGVHD 及び食道硬化症に関連する不全失語症、圧迫及び椎弓切除後の胸髄症、右股関節の虚血性壊死、胃食道逆流性疾患及び副腎機能不全があった。
20[redacted] 年 3 月 5 日、治験薬の投与が再開された。規定の 200 mg 1 日 1 回投与が行われた。治験薬の再投与による肺炎の再発はなかった。治験責任医師及び治験依頼者の承認を得て、Cycle 4 の治験薬治療が継続され、新たなコースが 20[redacted] 年 3 月 7 日に開始された。
20[redacted] 年 3 月 7 日、歩行器を使用している時は右股関節痛に改善が認められ、特に右大腿内側及び右股関節背部の痛みが改善したと被験者は述べた。
被験者の病歴及び手術歴には、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫又はバーキットリンパ腫に形質転換した慢性リンパ性白血病（発現日：20[redacted] 年、消失日：20[redacted] 年 3 月）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫又はバーキットリンパ腫（発現日：20[redacted] 年 3 月、消失日：20[redacted] 年 2 月）、BEAM（カルムスチン・エトポシド・シタラビン・メルファラン）療法による前処置後の自己末梢血幹細胞移植（開始日及び終了日：20[redacted] 年 12 月 12 日）、同種移植、骨髄非破壊的 HLA 適合血縁者間末梢血幹細胞移植（開始日及び終了日：20[redacted] 年 2 月 8 日）、赤血球無形成（発現日：20[redacted] 年 3 月、持続中）、脾静脈血栓症による腹腔鏡下脾摘

（20[redacted] 年 6 月）、うつ病（発現日：不明、持続中）、不安（発現日：不明、持続中）、軽度の良性前立腺肥大（発現日：不明、持続中）、鼻中隔弯曲、扁桃摘出及びアデノイド切除（[redacted] 歳時）、ステロイド誘発性糖尿病（発現日：不明、持続中）、肺塞栓、肺炎（20[redacted] 年 7 月）、高用量コルチコステロイドの副作用、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（20[redacted] 年 3 月）、総腓骨神経ニューロパチー、圧迫性麻痺による左垂れ足（発現日：20[redacted] 年 3 月、持続中）、消化管の急性移植片対宿主病（発現日：20[redacted] 年 3 月 8 日、消失日：20[redacted] 年 5 月 2 日）及び cGVHD（発現日：20[redacted] 年 7 月 31 日、持続中）があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、造影剤、シクロスポリン（発疹）及び Rincinol（口唇しびれ感）があった。被験者は医学障害年金受給者であった。被験者にタバコ喫煙及び違法薬物使用はなかった。
併用薬・併用療法には、cGVHD に対するプレドニゾン及び体外循環光療法（月 2 回）、感染予防のための Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、不安及び筋痙攣に対する Ativan（ロラゼパム）、うつ病・不安に対するセルトラリン、筋痙攣に対するバクロフェン及び Flexeril（シクロベンザプリン）、発疹及び乾燥に対するプロトピック（タクロリムス）、cGVHD 及び乾燥眼に対する Refresh 点眼液（カルボキシメチルセルロース）、リン酸低値に対する Phos-NaK（カリウム・リン・ナトリウム）、下痢に対する Imodium（ロペラミド）並びに疼痛に対する Tylenol with Codeine（アセトアミノフェン・コデイン）及び Aleve（ナプロキセン）があった。
重篤な有害事象である胸部脂肪腫症悪化及び肺炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
重篤な有害事象である胸部脂肪腫症悪化及び肺炎の臨床転帰はいずれも「回復（20[redacted] 年 3 月 1 日）」であった。
20[redacted] 年 3 月 21 日、呼吸困難及び新規の低酸素症のため被験者が実施医療機関を受診し、メタニューモウイルス及びヒトボカウイルスによる多巣性肺炎が認められた。感染及び低酸素症が進行し、被験者の希望でコンフォートケアに移行した。20[redacted] 年 3 月 29 日、慢性リンパ性白血病を背景としたヒトボカウイルス及びメタニューモウイルス感染による多巣性肺炎のため、被験者が死亡した。剖検は実施されなかった。
被験者の死亡サマリーは次のとおり。推定死因：直接の死因は慢性リンパ性白血病を背景とするヒトボカウイルス及びメタニューモウイルス感染による多巣性肺炎。死因となった基礎疾患又は損傷：ヒトボカウイルス及びメタニューモウイルス感染による多巣性肺炎。死亡に関連する重要な併存疾患：慢性リンパ性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、幹細胞移植歴及び cGVHD。
重篤な有害事象である胸部脂肪腫症悪化について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象である肺炎については、程度は CTCAE の重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」とした。治験責任医師の見解では、胸部脂肪腫症悪化は先行疾患である胸部脂肪腫症（胸部 MRI 未実施）に起因するものであり、肺炎は院内感染又は術後誤嚥によるものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 61 日目に胸部脂肪腫症悪化、68 日目に肺炎を発現し、入院に至った。治験責任医師は、重篤な有害事象である胸部脂肪腫症悪化及び肺炎の程度をいずれも重症とし、胸部脂肪腫症悪化と治験薬の因果関係を「多分関連なし」と判断した。重篤な有害事象である肺炎については、院内感染又は術後誤嚥によるものと判断した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、同様の論拠から、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。胸部脂肪腫症悪化及び肺炎はいずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].4 cm／6[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年 11 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：非ホジキンリンパ腫／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：脾静脈血栓症、急性腸管移植片対宿主病、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、慢性リンパ性白血病急性転化、バーキットリンパ腫、物質誘発性精神病性障害、肺塞栓症、脾摘、幹細胞移植、フォトフェレーシス

合併症：赤芽球癆、慢性移植片対宿主病、糖尿病、筋痙縮、感覚鈍麻、腓骨神経麻痺、不安、うつ病、良性前立腺肥大症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 12 月 15 日～20[redacted]年 10 月 2 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：多巣性肺炎／肺炎

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 3 月 2 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：23.74）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 12 月 15 日に行われた。直近の投与は 20[redacted] 年 2 月 27 日に行われた。治験薬の投与は 20[redacted] 年 2 月 28 日に中断され、100%の用量（200 mg 1 日 1 回投与）で 20[redacted] 年 3 月 10 日に再開された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 3 月 1 日（治験薬投与開始後 441 日目）、重篤な有害事象である多巣性肺炎が発現した。治験開始前に同様の事象は認められていなかった。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。
20[redacted] 年 2 月 26 日、全股関節形成が予定されていたため、被験者が入院した。これは、cGVHD 治療に使用された高用量プレドニゾンの影響で生じた股関節の虚血性壊死に対する治療であった。20[redacted] 年 2 月 26 日、右股関節形成が行われた。術前及び術後診断には、虚血性壊死に続発した重度の右股関節変性関節疾患があった。被験者によると、術前及び術後のいずれの時点でも、息切れや咳嗽などの肺症状はないとのことであった。
20[redacted] 年 2 月 28 日、被験者の退院が予定されていたが、呼吸困難及び胸の詰まりが発現した。その後、酸素吸入が開始された。ごくわずかに痰を伴う乾性咳嗽が見られた。被験者は疲労感及び痛みを訴えたが、cGVHD による通常の疼痛と区別するのは難しかった。低酸素血症により、持続性かつ異常な胸部 X 線撮影所見が示された。CT では、多巣性肺炎の所見に合致するびまん性の斑状浸潤影が認められた。さらに、20[redacted] 年 2 月に行われた脊椎手術後に重篤な誤嚥が生じており、これによる誤嚥性肺炎も疑われると被験者は述べた。その他の可能性として、院内感染又は市中感染に起因する肺炎が疑われた。被験者の症状は次第に改善した。
20[redacted] 年 3 月 1 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.9°C、脈拍数：98 bpm、呼吸数：19 回/分、血圧：123/60 mmHg、酸素飽和度：97%（経鼻カニューレによる酸素 2 L 投与下）であった。
20[redacted] 年 3 月 1 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：覚醒、意識清明、上機嫌、窮迫なし。頭部・眼・耳鼻咽喉：口腔粘膜は湿性、顔面は左右対称、歯の状態正常。心臓：心拍数正常、S1 正常、S2 正常、心雑音・ギャロップリズムなし。肺：呼吸パターンはスムース、呼吸困難なし、診察中に時々白っぽい痰（血液は混じっていない）を伴う湿性咳嗽が見られた。腹部：舟状腹が認められる。四肢：温かく潅流良好、ばち状指・チアノーゼ・浮腫なし。筋骨格：関節に滑膜炎の徴候はなく音は静か。神経：意識清明、oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）、四肢全てが動く、四肢の強度及び協調良好、直近の手術のため歩行の評価は未実施。精神：発語及び情動は正常範囲内、明確で理路整然とした話ができる。皮膚：強皮症様移植片対宿主病（GVHD）の病歴に合致する皮膚の変化あり。
20[redacted] 年 3 月 2 日、気管支鏡検査が行われ、多巣性肺炎が示された。
バンコマイシンによる抗生剤治療が完了し、退院前にオーグメンチン（クラブラン酸・アモキシシリン）に移行した。培養検査で特記すべき病原体は検出されなかった。
20[redacted] 年 3 月 7 日、被験者が退院した。
被験者の病歴及び手術歴には、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病・小リンパ球性リンパ腫からのバーキット様リンパ腫、副腎機能不全、骨髄移植、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、GVHD 症状としての皮膚硬化に至った好酸球浸潤、股関節の虚血性壊死、糖尿病前症、脂質異常症、垂れ足に至った総腓骨神経ニューロパチー、偶然に発見された肺塞栓（抗凝固薬による治療が 20[redacted] 年 5 月から 20[redacted] 年 10 月まで行われたが、生涯投与は継続されなかった）、うつ病、不安、胸椎の減圧椎弓切除、脾静脈血栓症による腹腔鏡下脾摘（20[redacted] 年）及び肺内誤嚥（20[redacted] 年 2 月）があった。被験者に喫煙歴、肺疾患歴、職歴及び曝露歴はいずれもなかった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、Rincinol（口内洗浄液）、モルヒネ、シクロスポリン及びヨード系造影剤があった。
併用薬には、アシクロビル、アスピリン、アトルバスタチン、バクロフェン、ビタミン D（エルゴカルシフェロール）、ロラゼパム、マルチビタミン、ナプロキセン、プレドニゾン、サイリウム、セルトラリン及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。

肺炎に対する治療として、バンコマイシン及びゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）が投与された。
重篤な有害事象である多巣性肺炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 3 月 7 日）」と報告された。
退院から 2 年超が経過した 20[redacted] 年 3 月 21 日、呼吸困難及び新規低酸素血症により被験者が実施医療機関を受診し、メタニューモウイルス及びヒトボカウイルスによる多巣性肺炎が認められた。感染及び低酸素血症が進行しており、本人の希望でコンフォートケアに移行した。
20[redacted] 年 3 月 29 日、慢性リンパ性白血病を背景とするヒトボカウイルス及びメタニューモウイルス感染による多巣性肺炎のため、被験者が死亡した。剖検は実施されなかった。
被験者の死亡サマリーは次のとおり。推定死因：直接の死因は慢性リンパ性白血病を背景とするヒトボカウイルス及びメタニューモウイルス感染による多巣性肺炎。死因となった基礎疾患又は損傷：ヒトボカウイルス及びメタニューモウイルス感染による多巣性肺炎。死亡に関連する重要な併存疾患：慢性リンパ性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、幹細胞移植歴及び cGVHD。
重篤な有害事象である多巣性肺炎について、程度は CTCAE の重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肺内誤嚥又は術後院内感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 441 日目（プレドニゾン使用による股関節虚血性壊死に対する治療として行われた全股関節形成の 2 日後）に重篤な有害事象である多巣性肺炎を発現した。被験者の病歴には肺内誤嚥、基礎疾患である cGVHD 及びプレドニゾンを用いた免疫抑制療法があり、これらが被験者の感染リスクを増大させたと考えられる。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。多巣性肺炎は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].1 cm／5[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄線維症／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：血小板増加症、急性肝移植片対宿主病、眼移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、サイトメガロウイルス感染、真性多血症、骨髄線維症、膝手術、幹細胞移植
合併症：心房細動、胃食道逆流性疾患、慢性移植片対宿主病、高脂血症、骨減少症、聴神経腫、基底細胞癌、フォトフェレーシス
治験薬投与期間：20[redacted] 年 1 月 11 日～20[redacted] 年 6 月 13 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：蛋白尿（Grade 2 のネフローゼ症候群に起因）／蛋白尿

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 6 月 23 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：20.54）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 1 月 11 日に行われた。最終投与（200 mg 1 日 1 回投与）は 20[redacted] 年 6 月 13 日午前 10 時に行われた。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 6 月 13 日（治験薬投与開始後 153 日目）、重篤な有害事象である蛋白尿（Grade 2 のネフローゼ症候群に起因）が発現した。本事象は重要な医学的事象と判断され、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。
20[redacted] 年 6 月 13 日、検査で 10 lb の体重増加、重度の全身浮腫及び+3/4 の尿蛋白が認められた。6 月 8 日から浮腫が増大し、日ごとに悪化したため、被験者はトリアージセンターを受診した。被験者の報告によると、5 日前から下肢・大腿の浮腫が悪化し、胸部、顔面、両手及び両腕に膨満があり、診療所で横になっている時に軽度の息切れが発現した。咳嗽及び直近の呼吸器感染はなかった。いつもは朝になると浮腫が改善したが、近頃は改善が認められなくなっていた。尿量が減少し、夜間も同様であることに被験者は気

づいた。また、週末から毎日体重が増加する傾向にあったとのことであった。診療所での被験者の体重は、5 月 2 日の時点では 5[redacted].2 kg であり、その後 5 月 30 日には 5[redacted].2 kg、6 月 12 日には 5[redacted].8 kg に増加していた。5 月 30 日に+1 の尿蛋白（Covance での検査）、6 月 13 日に+3 の尿蛋白（診療所での検査）、6 月 13 日に+4 の尿蛋白（Covance での検査）が検出された。診療所での尿検査では、ALB が 2.4 にまで減少していることも示されたが、腎機能は正常であった。また、胸部 X 線撮影では両肺に少量の滲出液が認められた。診療所でラシックス（フロセミド）が投与された。生検及びネフローゼ症候群（この時点では原因不明）の更なる評価のため、腎臓専門科の受診が予定された。24 時間の尿検査、腎生検及び利尿継続が計画された。

身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：急迫症状なし。皮膚：発疹なし、顔面及び両頬に潮紅あり、両足及び両足関節に持続性色素変化あり。四肢：両下肢及び両足関節に 2+の圧痕性浮腫あり。両大腿に 1+の圧痕性浮腫あり、主に内側に陥凹あり、両手、両前腕、顔面及び乳房に膨満あり。肺：全体的に聴診音に異常なし。心血管：心拍数・調律正常。口腔：検査時にカンジダ症のエビデンスなし、舌側面及び両頬粘膜にわずかな苔癬様変化あり、両側粘膜にかすかな紅斑あり、潰瘍・粘液嚢胞なし。

20[redacted] 年 6 月 13 日の臨床検査結果は次のとおり。ALT：37 U/L（再びわずかに上昇し、安定）（基準範囲：7～33）、TP：4.5 g/dL（基準範囲：6.0～8.2）、ALB：2.3 g/dL（基準範囲 3.5～5.2）（20[redacted] 年 5 月 30 日時点では基準範囲内）、WBC：6.40、Ht：40%（基準範囲：36～45）、Hb：13.2 g/dL（基準範囲：11.5～15.5）、PLT：227 K/μL（基準範囲：3.5～5.2）、赤血球分布幅（変動係数）：18.9%（11.6～14.4%）、単球数：1.09 K/μL（0.00～0.80）、総コレステロール：307 mg/dL（基準範囲：200 未満）、BUN：24 mg/dL（基準範囲：8～21）、TP：4.5 g/dL（基準範囲：6.0～8.2）、ALB：2.3 g/dL（基準範囲：3.5～5.2）、Ca：8.5 mg/dL（基準範囲：8.9～10.2）、ALT：37 IU/L（基準範囲：7～33）、Mg：2.1 mg/dL、Na：137 mEq/L（基準範囲：135～145）、K：3.9 mEq/L（基準範囲：3.6～5.2）、Cl：103 mEq/L（基準範囲：98～108）、二酸化炭素：30 mEq/L（基準範囲：4～12）、GLU：84 mg/dL（基準範囲：62～125）、CRE：0.68 mg/dL（基準範囲：0.38～1.02）、TBIL：0.4 mg/dL（基準範囲：0.2～1.3）、DBIL：<0.1 mg/dL（基準範囲：0.0～0.3）、リン酸：3 mg/dL（基準範囲：2.5～4.5）、AST：32 U/L（基準範囲：9～38）、ALP（Total）：75 U/L（基準範囲：31～132）、推算糸球体濾過量（ヨーロッパ系アメリカ人の場合）：60 mL/min/1.73 m^2 超（基準範囲：59 超）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：60 mL/min/1.73 m^2 超（基準範囲：59 超）であった。尿蛋白/CRE 比は 13.7（基準範囲：0.2 未満、単位不明）、総尿蛋白は 1327 mg/dL、尿中 CRE は 97 mg/dL であった。

20[redacted] 年 6 月 19 日、腎生検が行われ、微小変化群（腎実質は良好に保存され、巣状全糸球体硬化症、巣状腎尿細管萎縮及び間質性線維症を特徴とするわずかに軽度の腎硬化症並びに軽度の巣状動脈硬化症を認める所見）が明らかになった。別の移植専門医 2 名及び腎臓専門医 2 名のコンサルテーションを受けた後、ネフローゼ症候群を引き起こした微小変化群はおそらく cGVHD に関連したものと判断された。

一次治療のための最終来院日である 20[redacted] 年 6 月 28 日、尿量に改善が認められた。被験者は 2 週間にわたって相当量の利尿療法を受け、体重はベースラインレベルまで減少した。被験者の体調は著しく改善して活力が増し、皮膚及び関節の柔軟性が向上した。感染症状は認められなかった。

20[redacted] 年 5 月 2 日、被験者によると、本事象発現前に約 1 ヶ月間にわたって両足の活動が低下し、胸部中央及び前額部右上に新たな色素変化が認められていた。移植片対宿主病（GVHD）の症状は改善していた。労作性の息切れがまだ持続していたが、安静時の息切れはないとのことであった。咳嗽、胸痛及び動悸はいずれもなかった。食欲は正常で、悪心・嘔吐、便秘及び下痢はいずれも認められなかった。時々ゆるい便が見られたが、ロペラミドの使用により良好な結果を得られた。被験者の感覚では、一日の終わりに大腿の陥凹が増大する傾向があった。また、両足関節にかすかなこわばり感があり、膣に絞扼感があった。両足の上面及び側面に色素過剰が認められ、左足で右足より顕著であったが、20[redacted] 年 3 月から両足とも改善した。胸部中央の乳房の谷間及び前額部右上の毛髪の生え際に軽度の斑状色素過剰が認められた。両大腿の皮膚は、治験登録時と比べて肥厚及びさざ波状の症状が軽減した感があった。手指爪には凹凸が見られ、体毛分布範囲は減少していた。

20[redacted] 年 7 月 12 日の臨床検査結果は次のとおり。K：3.5、CRE：0.67、Mg：2.3、リン酸：1.4、コレステロール：392、TG：85、AST：39、ALT：40、ALP：44、Ht：40%、MCV：97、PLT：253、TBIL：0.4、ALB：2.9、フェリチン：75 であった。尿検査では、1+の尿蛋白が検出され、Grade 1 の蛋白尿に合致した。尿蛋白/CRE 比は 0.5（高値、基準範囲：0.2 未満）であった。

20[redacted] 年 7 月 12 日、ステロイドパルス療法により、ネフローゼ症候群（GVHD に起因）に改善の兆候が見られた。GVHD に対するステロイド単剤療法は継続される予定であった。

被験者の病歴及び手術歴には、口腔、両眼、膣及び肝臓の cGVHD、骨髄増殖性疾患に対する治療としての骨髄破壊的前処置を伴う HLA-C 不適合非血縁女性ドナーからの末梢血幹細胞移植（3 年前）、先行疾患として真性多血症及び本態性血栓症を伴う Janus kinase 2（JAK2）変異陽性骨髄線維症（発現日：20[redacted] 年 3 月、消失日：20[redacted] 年 7 月）、cGVHD（発現日：20[redacted] 年 10 月 24 日、持続中）、ヒドロキシウレア、4+の線維症及び軽度の脾腫発見に至った骨髄生検（20[redacted] 年 3 月）、頻回心室応答を伴う心房細動（20[redacted] 年 10 月）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年 6 月）、移植直後のサイトメガロウイルス再活性化（発現日：20[redacted] 年 9 月 23 日、消失日：20[redacted] 年 10 月 14 日）、高脂血症（発現日：20[redacted]年 6 月、持続中）、骨減少症（20[redacted] 年 9 月 21 日）、聴神経腫、基底細胞癌（20[redacted] 年）、膝手術（19[redacted] 年）、上昇性肝機能検査異常、ゆるい便、体重減少、硬化症（Rodnan スコア 8～9 から 12 に進行）及びネフローゼ症候群があった。
社会歴については、被験者は生涯を通じて非喫煙者であり、アルコールは時々飲用した（1 週間にビール半分）。移植前には、骨髄細胞密度 20%の低形成、Grade 3/3 の顕著なレチクリン線維症、骨硬化症及び異型巨核球が認められていた。
併用薬及び併用療法には、HydroEye（シクロスポリン）、プレドニゾン、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、アシクロビル、メトプロロール酒石酸塩、フレカイニド、ラロキシフェン、プラバスタチン、Qvar（ベクロメタゾン）、ドキシサイクリン、デキサメタゾン、ナイスタチン、ビタミン D、鉄分配合マルチビタミン、クエン酸カルシウム、保存剤無添加点眼液（市販薬）、自己血清点眼液、Xiidra（リフィテグラスト）、Vagifem（エストラジオール）、Estrace（エストラジオール）、フッ化ナトリウム、ロペラミド、マグネシウム、グルコン酸第一鉄、K-Phos Neutral（カリウム・リン酸ナトリウム）、体外循環光療法、アスピリン、トリアムシノロン、クロトリマゾール、コレカルシフェロール及びクロベタゾールがあった。
前治療薬には、Jakafi（ルキソリチニブ、20[redacted] 年 5 月から 6 月まで使用）、シロリムス（20[redacted] 年 1 月から 20[redacted] 年 12 月 24 日まで使用、高脂血症に至る）、タクロリムス及びウルソデオキシコール酸があった。
重篤な有害事象である蛋白尿（Grade 2 のネフローゼ症候群に起因）に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 6 月 13 日）」であった。投与中断後も症状は軽減されなかった。20[redacted] 年 6 月 13 日の投与中断後、治験薬の再投与は実施されなかった。被験者は 20[redacted] 年 6 月 28 日に一次治療のため最終来院した。
20[redacted] 年 7 月 12 日、尿検査で尿蛋白が 1+となり、重篤な有害事象である蛋白尿（Grade 2 のネフローゼ症候群に起因）の転帰は「回復（20[redacted] 年 7 月 12 日）」と報告された。
重篤な有害事象である蛋白尿（Grade 2 のネフローゼ症候群に起因）について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師は、腎生検の結果に基づき、本事象はむしろ併存症状・疾患である cGVHD に関連するものであると考えた。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 153 日目に医学的に重要な事象である重症の蛋白尿（Grade 2 のネフローゼ症候群に起因）を発現した。治験責任医師は、腎生検の結果に基づき、本事象は併存症状・疾患である cGVHD に関連するものであると考えた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「多分関連なし」と判断した。蛋白尿（Grade 2 のネフローゼ症候群に起因）は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／7[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病、幹細胞移植
合併症：貧血、霧視、眼乾燥、下痢、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、末梢性浮腫、肺移植片対宿主病、サイトメガロウイルス検査陽性、血中クレアチン増加、高コレステロール血症、糖尿病、低カリウム血症、低マグネシウム血症、鉄欠乏、末梢性感覚ニューロパチー、不安、うつ病、不眠症、閉塞性細気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、低酸素症、本態性高血圧症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 12 月 30 日～20[redacted] 年 3 月 24 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）

重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：その他の感染症および寄生虫症－A 型インフルエンザ／A 型インフルエンザウイルス検査陽性

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 3 月 27 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：30.22）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 12 月 30 日に行われた（初回投与時刻：午前 9 時 54 分）。重篤な有害事象発現前の直近の投与（200 mg 経口投与）は 20[redacted]年 3 月 24 日に行われた。
20[redacted] 年 3 月 24 日（治験薬投与開始後 84 日目）、重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－A 型インフルエンザ」が発現し、被験者は同日に入院となった。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症（Grade 3）であった。治験開始前に同様の事象は発現していなかった。
疲労増大、脱力（全身性）、息切れの増大、全身倦怠及び咳嗽のため、被験者が Emergency Medical Services により救急治療科に搬送された。診察の際、A 型インフルエンザウイルス検査、血液培養、尿培養、胸部 X 線撮影及び胸部 CT が行われた。A 型インフルエンザウイルスが陽性となり、その他の培養検査は陰性であった。胸部 X 線撮影で肺にコンソリデーションは認められなかった。胸部 CT では、肺の移植片対宿主病（GVHD）による変化が認められ、その結果として低血圧、疲労及び脱力が生じていた。こうした状況を受け、担当医は、インフルエンザ症状の管理のため被験者を入院させることに決定した。脱水に対して生理食塩水の静脈内投与が行われ、脱水は消失した。また、高流量（4～5 L/分）での経鼻酸素投与が行われ、タミフル（オセルタミビル）の投与が開始された。
20[redacted] 年 3 月 24 日午後 2 時 14 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：16.6 K/μL（高値、基準範囲：4.0～11.0）、RBC：2.94 M/μL（低値、基準範囲：4.00～5.20）、Hb：9.2 g/dL（低値、基準範囲：12.0～16.0）、Ht：29.2%（低値、基準範囲：36.0～48.0）、PLT：161 K/μL（基準範囲：135～450）、好中球：91.0%、リンパ球：8.0%、単球：0.0%、好酸球：0.0%、好塩基球：0.0%、好中球数：15.3 K/μL（高値、基準範囲：1.7～7.7）、リンパ球数：1.3 K/μL（基準範囲：1.0～5.1）であった。
20[redacted] 年 3 月 24 日午後 2 時 28 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：132 mmol/L（低値、基準範囲：136～145）、K：4.4 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1）、Cl：89 mmol/L（低値、基準範囲：99～110）、二酸化炭素：29 mmol/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：14（基準範囲：3～16）、GLU：167 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、BUN：44 mg/dL（高値、基準範囲：7～20）、CRE：2.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.6～1.1）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：29 mL/min/1.7 m^2（基準範囲：60 超）であった。
20[redacted] 年 3 月 24 日午後 2 時 45 分の臨床検査結果は次のとおり。A 型インフルエンザウイルス迅速抗原検査：陽性（基準値：陰性）、B 型インフルエンザウイルス迅速抗原検査：陽性（基準値：陰性）であった。
20[redacted] 年 3 月 24 日午後 4 時 7 分の尿検査結果は次のとおり。色：黄色（基準値：麦わら色・黄色）、透明度：やや混濁（基準値：透明）、尿糖：陰性（基準値：陰性、単位：mg/dL）、尿中ビリルビン：陰性（基準値：陰性）、尿中ケトン体：陰性（基準値：陰性、単位：mg/dL）、尿比重：1.025（基準範囲：1.005～1.030）、尿潜血：中等量（基準値：陰性）、pH：5.5（基準範囲：5.0～8.0）、尿蛋白：100 mg/dL（基準値：陰性）、尿中 WBC：0～2/HPF（基準範囲：0～5）、尿中 RBC：0～2/HPF（基準範囲：0～2）、上皮細胞：0～2/HPF、尿中細菌：3+/HPF であった。
20[redacted] 年 3 月 25 日午後 3 時 7 分の尿培養では、50,000 コロニー形成単位（CFU）/mL 未満の皮膚・泌尿生殖器系混合細菌叢が検出された。追加の検査は実施されなかった。
20[redacted] 年 3 月 25 日の WBC は 10.7 K/μL（基準範囲：4.0～11.0）であった。
20[redacted] 年 3 月 27 日午前 5 時 11 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：139 mmol/L（基準範囲：136～145）、K：4.1 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1）、Cl：100 mmol/L（基準範囲：99～110）、二酸化炭素：28 mmol/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：11（基準範囲：3～16）、GLU：163 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、BUN：10 mg/dL（基準範囲：7～20）、CRE：0.5 mg/dL（低値、基準範囲：0.6～1.1）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：60 mL/min/1.7 m^2 超（基準範囲：60 超）、Ca：8.2 mg/dL（低値、基準範囲：8.3～10.6）であった。
20[redacted] 年 3 月 27 日午前 6 時 41 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：4.9 K/μL（基準範囲：4.0～11.0）、RBC：2.53 M/μL（低値、基準範囲：4.00～5.20）、Hb：8 g/dL（低値、基準範囲：12.0～16.0）、Ht：25.0%（低値、基準範囲：36.0～48.0）、PLT：115 K/μL（低値、基準範囲：135～450）、好中球：59.8%、リンパ球：27.4%、単球：12.3%、好酸球：0.0%、好塩基球：0.6%、好中球数：2.9 K/μL（高値、基準範囲：1.7～7.7）、リンパ球数：1.3 K/μL（基準範囲：1.0～5.1）であった。

20[redacted] 年 3 月 27 日、被験者はインフルエンザから回復し、退院となった。退院時までに経鼻カニューレによる酸素吸入が 3 L にまで減量されており、安静時の酸素飽和度は 96%を超えていた。入院中に合併症は認められなかった。被験者に発熱は認められず、咳嗽は改善したが消失には至っていなかった。体力はおおむね回復し、自力で歩行できるようになった。
退院時の診断には、A 型インフルエンザ、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、急性骨髄性白血病の病歴、同種移植後の状態、急性腎障害及び cGVHD があった。
20[redacted] 年 3 月 29 日午後 6 時 15 分、血液培養開始後 5 日目に増殖は認められなかった。
20[redacted] 年 4 月 3 日、肺専門医によるフォローアップ検査を受けるため被験者が来院した。被験者はインフルエンザから回復しており、ベースラインの状態に戻っていた。
被験者の病歴及び手術歴には、急性骨髄性白血病（発現日：20[redacted]年 10 月 10 日、消失日：20[redacted] 年 8 月 27 日）、慢性不安（20[redacted] 年から、Grade 1）、うつ病（20[redacted]年から、Grade 1）、高コレステロール血症（20[redacted] 年から、Grade 1）、本態性高血圧症（19[redacted] 年から、Grade 1）、慢性乾燥眼（20[redacted] 年 8 月 27 日から、Grade 1）、慢性口内乾燥（20[redacted] 年 8 月 27 日から、Grade 1）、低カリウム血症（20[redacted] 年 3 月 9 日から、Grade 1）、糖尿病・高血糖（20[redacted] 年から、Grade 1）、HLA 適合血縁者間同種骨髄移植（開始日及び終了日：20[redacted] 年 8 月 27 日）、移植後の cGVHD 合併（発症部位：主に肺、比較的軽度の皮膚症状もあり）、低酸素症（20[redacted] 年 6 月 7 日から、Grade 3）、両下肢の浮腫（20[redacted] 年 8 月 27 日から、Grade 2）、肺の cGVHD（20[redacted] 年 6 月 7 日から、Grade 3）、閉塞性細気管支炎（20[redacted] 年 6 月 7 日から、Grade 3）、不眠症（20[redacted] 年 10 月 10 日から、Grade 1）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年 10 月 10 日から、Grade 1）、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年 6 月 7 日から、Grade 2）、呼吸困難（20[redacted] 年 6 月 7 日から、Grade 2）、両下肢の末梢性感覚ニューロパチー（20[redacted] 年から、Grade 2）、霧視（20[redacted] 年から、Grade 1）、間欠性便秘（20[redacted] 年から、Grade 1）、サイトメガロウイルス陽性（20[redacted] 年 1 月 23 日から、Grade 1）及び急性腎障害があった。
併用薬には、肺の cGVHD に対するプレドニゾン及びタクロリムス、閉塞性細気管支炎に対するアジスロマイシン、閉塞性細気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患に対する Dulera（モメタゾン・ホルモテロール）及び Albuterol（サルブタモール）、補助療法及び低酸素症治療としての酸素療法、予防のためのダプソン、バルガンシクロビル、ボリコナゾール及びセチリジン、高脂血症に対するアトルバスタチン、栄養補給剤としてのマグネシウム、浮腫に対するフロセミド、糖尿病に対するメトホルミン及び Novolog（インスリンアスパルト）、不安及びうつ病に対するパロキセチン、不眠症に対する Ambien（ゾルピデム）、本態性高血圧症に対するアムロジピン、予防及び低カリウム血症治療のための Veetids（ペニシリン V カリウム）、慢性口内乾燥に対するバイオティーン、慢性乾燥眼に対するポリエチレングリコール、胃食道逆流性疾患に対するパントプラゾール、高血圧に対するベナゼプリル、体外循環光療法（ECP）のためのメトキサレン、塩化ナトリウム及びグルコン酸カルシウム塩化ナトリウム溶液、ECP 及び中心静脈カテーテル管理のためのヘパリン及びアルテプラーゼ並びに末梢性感覚ニューロパチーに対するガバペンチンがあった。
前治療薬には、肺の cGVHD に対するグリベック（イマチニブ）、予防のためのバラシクロビル、糖尿病に対するトレシーバ（インスリンデグルデク）及び貧血に対する濃厚赤血球があった。
治療薬には、「その他の感染症および寄生虫症－A 型インフルエンザ」に対するタミフル（オセルタミビル）があった。
退院時の薬剤には、サルブタモール吸入器、Dulera（モメタゾン・ホルモテロール）吸入器、ガバペンチン、パキシル（パロキセチン）、Novolog（インスリンアスパルト）、タルセバ（エルロチニブ）、Vfend（ボリコナゾール）、リピトール（アトルバスタチン）、Lotensin（ベナゼプリル）、タミフル（オセルタミビル）、バルトレックス（バラシクロビル）、タクロリムス、ノルバスク（アムロジピン）及びプレドニゾンがあった。
重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－A 型インフルエンザ」に対する治験薬の処置はなかった。
本事象の臨床転帰は「回復（201[redacted] 年 3 月 27 日）」と報告された。
20[redacted] 年 11 月 30 日（治験薬投与開始後 700 日目）の午後 5 時 5 分、細菌性髄膜炎のため被験者が死亡した。
重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－A 型インフルエンザ」について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は「その他の感染症および寄生虫症－A 型インフルエンザ」の併存症状・疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 84 日目に重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－A 型インフルエンザ」（重症）を発現し、入院を要した。被験者の基礎疾患である GVHD、免疫抑制剤（タクロリムス及びプレドニゾン）の併用投与及び高血糖が感染リスクを増大させたと考えられた。したがって、本事象と治験薬の因

果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／7[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病、幹細胞移植
合併症：貧血、霧視、眼乾燥、下痢、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、末梢性浮腫、肺移植片対宿主病、サイトメガロウイルス検査陽性、血中クレアチン増加、高コレステロール血症、糖尿病、低カリウム血症、低マグネシウム血症、鉄欠乏、末梢性感覚ニューロパチー、不安、うつ病、不眠症、閉塞性細気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、低酸素症、本態性高血圧症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 12 月 30 日～20[redacted] 年 3 月 24 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：アナフィラキシー／アナフィラキシー反応

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 7 月 10 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック系白人女性（BMI：23.245）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回投与）が 20[redacted] 年 12 月 30 日に開始された。直近の投与は 20[redacted] 年 7 月 10 日に行われた。
20[redacted] 年 7 月 4 日（治験薬投与開始後 186 日目）、重篤な有害事象であるアナフィラキシーが発現し、入院を要した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症（Grade 3）であった。治験開始前に同様の事象は発現していなかった。
20[redacted] 年 3 月 25 日の臨床検査では、国際標準比は 0.97 であった。20[redacted] 年 3 月 27 日の臨床検査では、国際標準比は 0.90、DBIL は 0.2 未満であった。20[redacted] 年 7 月 3 日の臨床検査結果は次のとおり。リン：4.4、ALP：105、ALT：8、AST：16、TBIL：0.2 未満、ALB：4.0、TG：237 であった。
20[redacted] 年 7 月 4 日、被験者は新たに投与された薬剤（治験とは無関係）にアレルギー反応を示した。病院到着の約 90 分前に、上唇の血管浮腫及び口腔領域の腫脹が発現した。息切れ、喘鳴及び口腔内浮腫は認められなかった。救急外来で、被験者がアンジオテンシン変換酵素阻害薬として Lotensin（ベナゼプリル）を使用したことが確認された。被験者に血管浮腫の病歴はなかった。
検査時、被験者の左上唇に軟部組織腫脹が認められ、赤唇縁の先まで広がっており、鼻唇溝消失を伴っていた。口蓋垂は正中線上にあり、分泌物による困難はなかった。開口障害、舌下腫脹及び舌腫脹はいずれも認められなかった。治療薬として、Pepcid（ファモチジン）、デキサメタゾン及び Benadryl（ジフェンヒドラミン）が投与された。再検査時には、腫脹が右上唇全体に広がり、右側の鼻唇溝が消失していた。息切れの増大は認められなかった。CRE は 1.7、BUN は 37 であり、これらの検査値上昇により、生理食塩水の投与が 100 mL/時で開始された。
治療薬には、経口 Pepcid（ファモチジン 20 mg 錠、1 日 2 回 3 日間投与）、経口 Benadryl（ジフェンヒドラミン 25 mg カプセル、8 時間ごとに 3 日間投与）、経口ラシックス（フロセミド 20 mg 錠 2 錠、浮腫に対し 1 日 1 回投与）及びデキサメタゾンがあった。
20[redacted] 年 7 月 4 日の臨床検査結果は次のとおり。CRE：1.7 mg/dL 及び 1.2 mg/dL（高値、基準範囲：0.6～1.1）、BUN：37 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、推算糸球体濾過量：31（低値、基準範囲：60 超）であった。
入院後の朝、被験者の腫脹が劇的に改善した。息切れ、嚥下障害、咽喉痛及び分泌物による困難はいずれも認められなかった。
20[redacted] 年 7 月 5 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：147/73 mmHg、脈拍数：122 bpm、体温：36.5°C、呼吸数：18 回/分、体重：7[redacted].7 kg、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：92%、BMI：30.74 kg/m^{2}であった。

20[redacted] 年 7 月 5 日の臨床検査結果は次のとおり。BUN：35 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、推算糸球体濾過量：46（低値、基準範囲：60 超）、WBC：6.6、Hb：8.8、Ht：28.8、MCV：89.8、PLT：263、Na：140、K：5.2、Cl：101、二酸化炭素：27、CRE：1.2、Ca：9.0 であった。
被験者は治療及びモニタリングのため 22 時間在院した。被験者の状態は 24 時間以内に大幅に改善した。20[redacted] 年 7 月 5 日、アナフィラキシーが消失し、22 時間後に安定した状態で退院となった。アナフィラキシーは 1 度しか出現しなかった。退院時の診断には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬誘発性血管浮腫、高血圧、2 型糖尿病、自宅酸素療法下での慢性呼吸不全及び寛解期急性骨髄性白血病があった。
20[redacted] 年 7 月 5 日午後 1 時 29 分、退院時に被験者が使用していたその他の薬剤には、便秘に対する Milk of Magnesia（水酸化マグネシウム）、口唇乾燥に対するブリステックス（薬用リップクリーム）及びカーメックス（薬用リップクリーム）、アレルギー及び呼吸器系の詰まりに対するエムラ（リドカイン・プロピトカイン）、メントール及び Zyrtec-D（セチリジン・プソイドエフェドリン）並びに適応症不明の薬剤として Zithromax（アジスロマイシン）及びバルトレックス（バラシクロビル）があった。
被験者の病歴には、肺の cGVHD（20[redacted] 年 6 月 7 日から）、慢性不安（20[redacted] 年から）、うつ病（20[redacted] 年から）、高コレステロール血症（20[redacted] 年から）、本態性高血圧症（19[redacted] 年から）、慢性乾燥眼（20[redacted] 年 8 月 27 日から）、慢性口内乾燥（20[redacted] 年 8 月 27 日から）、低カリウム血症（20[redacted] 年 3 月 9 日から）、糖尿病・高血糖（20[redacted] 年から）、低酸素症（20[redacted] 年 6 月 7 日から）、両下肢の浮腫（20[redacted] 年 8 月 27 日から）、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年 6 月 7 日から）、不眠症（20[redacted]年 10 月 10 日から）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年 10 月 10 日から）、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年 6 月 7 日から）、呼吸困難（20[redacted] 年 6 月 7 日から）、両下肢の末梢性感覚ニューロパチー（20[redacted] 年 11 月から）、霧視（20[redacted] 年から）、間欠性便秘（20[redacted] 年から）、サイトメガロウイルス陽性（20[redacted] 年 1 月 23 日から）、急性骨髄性白血病（20[redacted] 年 10 月 10 日から 20[redacted] 年 8 月 27 日まで）及び HLA 適合血縁者間同種骨髄移植（20[redacted] 年 8 月 27 日）があった。骨髄移植後、主に肺を発症部位とする cGVHD を合併し、比較的軽度であるが皮膚にも症状が認められた。
併用薬には、低酸素症に対する補助療法としての酸素療法、予防のためのダプソン、セチリジン及び Vfend（ボリコナゾール）、高脂血症に対するリピトール（アトルバスタチン）、栄養補給剤としての Mag-OX（酸化マグネシウム）、うつ病及び不安に対するパキシル（パロキセチン）、閉塞性細気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患に対する Dulera（モメタゾン・ホルモテロール）及び Proair HFA（サルブタモール）、不眠症に対する Ambien（ゾルピデム）、糖尿病に対するトレシーバ（インスリンデグルデク）、Novolog（インスリンアスパルト）及び Glucophage（メトホルミン）、予防薬及び低カリウム血症治療薬としての Veetids（ペニシリン V カリウム）、慢性乾燥眼に対するポリエチレングリコール、慢性口内乾燥に対する Biotene Moisturizing（人工唾液）、胃食道逆流性疾患に対する Protonix（パントプラゾール）、高血圧に対する Lotensin（ベナゼプリル）、体外循環光療法（ECP）のためのメトキサレン、塩化ナトリウム及びグルコン酸カルシウム塩化ナトリウム溶液、ECP 及び中心静脈カテーテル管理のためのヘパリン、中心静脈カテーテル管理のためのアルテプラーゼ、末梢性感覚ニューロパチーに対する Neurontin（ガバペンチン）、サイトメガロウイルス予防のためのバルガンシクロビル、cGVHD に対する Prograf（タクロリムス）、本態性高血圧症に対するノルバスク（アムロジピン）、肺の cGVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）並びに浮腫に対するフロセミドがあった。
重篤な有害事象であるアナフィラキシーに対する治験薬の処置は「該当なし」であった。治験責任医師の報告によると、治験薬の投与は本事象発現後も継続された。
本事象の転帰は「回復（20[redacted] 年 7 月 5 日）」と報告された。
20[redacted] 年 11 月 30 日（治験薬投与開始後 700 日目）、被験者が死亡した。
重篤な有害事象であるアナフィラキシーについて、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ、高血圧治療薬として併用されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬の Lotensin（ベナゼプリル）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 186 日目に重篤な有害事象であるアナフィラキシー（重症）を発現した。治験責任医師の見解では、本事象は高血圧治療薬として併用されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬の Lotensin（ベナゼプリル）に関連するものであった。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。アナフィラキシーは治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／7[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病、幹細胞移植
合併症：貧血、霧視、眼乾燥、下痢、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、末梢性浮腫、肺移植片対宿主病、サイトメガロウイルス検査陽性、血中クレアチン増加、高コレステロール血症、糖尿病、低カリウム血症、低マグネシウム血症、鉄欠乏、末梢性感覚ニューロパチー、不安、うつ病、不眠症、閉塞性細気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、低酸素症、本態性高血圧症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 12 月 30 日～20[redacted] 年 3 月 24 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：慢性呼吸不全の急性増悪／急性呼吸不全

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 4 月 5 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：23.00）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 12 月 30 日に行われ、重篤な有害事象発現前の 20[redacted] 年 4 月 5 日に投与が中断された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 4 月 5 日（治験薬投与開始後 461 日目）、重篤な有害事象である慢性呼吸不全の急性増悪が発現した。本事象の程度は中等症と報告された。
20[redacted] 年 4 月 5 日、直近数日間にわたって息切れが増大していたため、被験者が救急外来を受診し、同日に入院となった。低酸素症及び疲労が見られると報告された。被験者によると、息切れは 2～3 週間にわたって増大し、自宅酸素療法が“限界（maxing out）”に達しており、日常生活動作に支障をきたしていた。息切れ及び疲労のため、服を着替えるのに 20 分を要するとのことであった。
被験者は、白色又は褐色の痰を伴う慢性湿性咳嗽及び副鼻腔うっ血を報告したが、発熱、振戦を伴う悪寒及び発汗はいずれも否定した。胸痛及び胸部圧迫感もないとのことであった。入院後、セフェピム及び Levaquin（レボフロキサシン）による広域スペクトル抗生剤療法が開始された。呼吸器科医にコンサルテーションを求め、高用量ソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）と、当初から予定されていたサルブタモールの投与が開始された。胸部 X 線撮影が行われ、両肺底にすりガラス様陰影が認められた。20[redacted] 年 4 月 5 日に実施された CT では、両肺全体に多巣性でかすかに結節性の境界不明瞭な陰影が新たに認められ、両肺上葉で顕著であった。一部の陰影からは、中央部の空洞形成が示された。これらの所見は、おそらく真菌感染又はマイコバクテリア感染に関連する非定型の多巣性感染プロセスに最も合致した。また、非定型の麻酔関連疾患の可能性も考えられた。限局性のコンソリデーション及び滲出液はいずれも認められなかった。慢性閉塞性肺疾患及び気管支拡張症の基礎的変化が認められ、以前の所見と類似した多巣性嚢胞性病変を伴っていた。以前と比較して、気管支拡張症の変化の程度が進行していた。また、中等量の心嚢液貯留が新たに出現していた。
cGVHD に対する治療薬には、Merrem（メロペネム）及びメチルプレドニゾロンナトリウムがあった。Merrem（メロペネム）については、20[redacted] 年 4 月 10 日から 20[redacted] 年 4 月 12 日までは 8 時間ごとに 2 g の静脈内投与が行われ、20[redacted] 年 4 月 12 日から 20[redacted] 年 4 月 16 日までは 8 時間ごとに 1 g の静脈内投与が行われた。メチルプレドニゾロンナトリウムについては、20[redacted] 年 4 月 5 日から 20[redacted] 年 4 月 8 日までは 12 時間ごとに 60 mg の静脈内投与が行われ、20[redacted] 年 4 月 8 日から 20[redacted] 年 4 月 12 日までは 12 時間ごとに 50 mg の静脈内投与が行われた。
20[redacted] 年 4 月 5 日午前 9 時 24 分、トロポニン I point of care 検査値は 0.00 であった。脳性ナトリウム利尿ペプチドは 28.0 であった。
20[redacted] 年 4 月 5 日午前 9 時 33 分の臨床検査結果は次のとおり。アニオンギャップ point of care 検査値：7、BUN point of care 検査値：11、Cl point of care 検査値：87、CRE point of care 検査値：0.7 であった。
20[redacted] 年 4 月 5 日午前 10 時 27 分、A 型インフルエンザウイルス抗原及び B 型インフルエンザウイルス抗原迅速検査の結果はいずれも陰性であった。

20[redacted] 年 4 月 5 日の臨床検査結果は次のとおり。Na point of care 検査値：131、アニオンギャップ：7、Cl：87、静脈血 pH：7.335、静脈血 PCO_2：68.1、静脈血 PO_2：44、静脈血重炭酸イオン：36.3、静脈血塩基過剰：10、静脈血酸素飽和度：74、乳酸：0.66 であった。
20[redacted] 年 4 月 5 日午前 9 時 20 分の 12 誘導心電図検査結果は次のとおり。心室レート：101 bpm、心房レート：101 bpm、PR 間隔：168 msec、QRS 幅：70 msec、QT 間隔：392 msec、補正 QT 間隔（Bazett 法）：508 msec、P 軸：71°、R 軸：-28°、T 軸：72°であった。
広域スペクトル抗生剤が投与されているにもかかわらず酸素吸入の必要性が増大した。そのため、20[redacted] 年 4 月 6 日に気管支鏡検査が行われ、この時に採取された気管支肺胞洗浄液からセフェピム非感受性のシュードモナス及びアクロモバクターが検出された。感染症専門医にコンサルテーションを求め、抗生剤療法が Merrem（メロペネム）2 g の 8 時間ごとの静脈内投与に切り替えられた。適切な抗生剤に切り替えられると、酸素吸入の必要性が減少し、被験者の体調が回復し始めた。
20[redacted] 年 4 月 6 日の呼吸器培養の結果は次のとおり。1）アクロモバクター・キシロソキシダンス（100,000 コロニー形成単位（CFU）/mL 超）：アミカシン（32 µg/mL 超）、セフェピム（16 µg/mL 超）、セフォタキシム（32 µg/mL 超）、シプロフロキサシン（2 µg/mL 超）、ゲンタマイシン（8 µg/mL 超）及びトブラマイシン（8 µg/mL 超）に耐性、メロペネム（1 µg/mL 以下）、ピペラシリン・タゾバクタム（16 µg/mL 以下）及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム（38 µg/2 µg/mL 以下）に感受性。2）緑膿菌（10,000～100,000 CFU/mL）：セフェピム（16 µg/mL 超）、シプロフロキサシン（2 µg/mL 超）、ゲンタマイシン（8 µg/mL 超）及びトブラマイシン（8 µg/mL）に耐性、メロペネム（1 µg/mL 以下）及びピペラシリン・タゾバクタム（16 µg/mL 以下）に感受性。
20[redacted] 年 4 月 6 日、2 次元カラードップラー心エコー図で、左室サイズは正常であることが示された。左室壁厚も正常であった。左室収縮機能はおおむね正常で、左室駆出率は 60%～65%であった。局所的な壁運動異常は認められなかった。拡張期充満指標から Grade 1 の拡張機能障害が示唆された。僧帽弁の弁尖にわずかな肥厚が認められたが、可動性は正常であった。僧帽弁輪石灰化が存在した。軽度の三尖弁逆流が認められた。右房圧を 3 mmHg とした時の推定肺動脈収縮期圧は 46 mmHg であった。左房は拡大していた。ごくわずかな心嚢液貯留が認められた。12 誘導心電図では境界型所見が示された。その他の心電図所見は次のとおり。心室レート：100 bpm、心房レート：100 bpm、PR 間隔：142 msec、QRS 幅：78 msec、QT 間隔：356 msec、補正 QT 間隔（Bazett 法）：459 msec、P 軸：76°、R 軸：14°、T 軸：71°であった。正常洞調律が認められた。左房拡大の可能性が認められた。抗酸性桿菌培養を含む微生物培養で、抗酸性桿菌は検出されなかった。真菌検査（アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原検査）及びサイトメガロウイルス検査はいずれも陰性であった（0.28）。
20[redacted] 年 4 月 9 日午前 10 時 8 分、ポータブル胸部 X 線撮影で、左中肺野の斑状陰影がわずかに進行していることが示された。
20[redacted] 年 4 月 10 日、バンコマイシン耐性エンテロコッカス培養は陰性であった。
20[redacted] 年 4 月 11 日の臨床検査結果は次のとおり。多染性：1+、免疫グロブリン G：1172.0 であった。
20[redacted] 年 4 月 14 日午前 3 時 50 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：17.8、Hb：9.7、PLT：280 であった。
20[redacted] 年 4 月 15 日午前 3 時 40 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 14.4、Hb : 9.7、Mg : 1.70 であった。
20[redacted] 年 4 月 16 日午前 7 時 8 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：148/91 mmHg、脈拍数：109 bpm、口腔体温：36.6°C、呼吸数：19 回/分、身長：15[redacted].5 cm、体重：5[redacted].5 kg、酸素飽和度：94%、BMI：21.57 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 4 月 16 日、胸部の検査で両肺底にクラックルが認められ、気流の減少を伴っていた。その他の身体検査結果は次のとおり。心血管：S1・S2 正常、MRG（心雑音・摩擦音・ギャロップリズム）なし。腹部：NT（圧痛なし）、ND（膨満なし）、正常活動性腸音あり、触知可能な腫瘤なし。
20[redacted] 年 4 月 16 日午前 3 時 25 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：13.0 であった。
20[redacted] 年 4 月 16 日午前 8 時 59 分の臨床検査結果は次のとおり。GLU point of care 検査値：165 であった。
20[redacted] 年 4 月 16 日午前 11 時 54 分、ポータブル胸部 X 線撮影（20[redacted] 年 4 月 9 日との比較）で、急性疾患は認められなかった。
被験者は、安静時には流量 2 L/分の酸素吸入を要し、労作時には流量 4 L/分の酸素吸入を要した。直近の数日間、食事が改善し、治療が奏効していた。ステロイドによる血糖値の上昇が見られたが、低血糖のエピソードも認められた。自宅退院が予定され、ランタス（インスリングラルギン）の投与（毎朝 12 U、通常はスライディングスケール法を用いて 7～9 U）が計画された。

20[redacted] 年 4 月 16 日午後 2 時 20 分､入院時と比べて被験者の体調が大幅に改善した｡酸素流量が通常量の 2 L に戻された。被験者は同日に退院となり、救急治療科でフォローアップ検査を受けるか、悪心、嘔吐若しくは疼痛を伴う下痢又は 100.5°F 超の発熱やその他の異常な症状がある場合は担当医に連絡するよう指示が出された。
20[redacted] 年 4 月 23 日午前 9 時 40 分の臨床検査結果は次のとおり。Na : 139、K : 4.1、Cl : 100、二酸化炭素 : 30、BUN : 29、CRE : 0.88、アニオンギャップ : 9、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 超、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 超、GLU : 267、Ca : 8.7、TP : 5.7、ALB : 3.4、ALP : 74、ALT : 18、AST : 21、ビリルビン : 0.5、WBC : 12.0、RBC : 3.46、Hb : 9.5、Ht : 33、MCV : 96、MCH : 27、MCHC : 29、赤血球分布幅 : 20.7、PLT : 239、リンパ球 : 4%、好酸球 : 0%、好中球数 : 10.50、リンパ球数 : 0.53、単球数 : 0.80、好酸球数 : 0.03、好塩基球数 : 0.01 及び 0、分葉核好中球数 : 88、単球 : 7、異型リンパ球 : 1、赤血球沈降速度 : 0 であった。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病、2 型糖尿病、高血圧、高脂血症、うつ病、下肢蜂巣炎、慢性貧血、肺の cGVHD、慢性閉塞性肺疾患及び眼の cGVHD があった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、クロルヘキシジン及び Lotensin（ベナゼプリル）があった。
被験者は 20[redacted] 年 10 月に急性骨髄性白血病と診断された。当初、シタラビン・ダウノルビシンによる寛解導入療法が実施され、続いて高用量シタラビンによる地固め療法 4 コースが行われた。その後、血小板減少症が発現し、芽球数が増加したため、ビダーザ（アザシチジン）の投与が開始された。2 コース完了後も改善が認められなかったため、骨髄生検が再実施された。その結果、再発急性骨髄性白血病に合致する芽球増加が示された。シタラビン・ダウノルビシンによる再寛解導入療法が行われた。寛解が達成され、同種血縁者（兄弟）間移植が 20[redacted] 年 8 月 27 日に実施された。移植前処置にはブスルファン及びフルダラビンが使用された。
移植後、肺の cGVHD・慢性閉塞性肺疾患及び乾燥眼が合併した。Prograf（タクロリムス）の投与が継続され、月曜日、水曜日及び金曜日にアジスロマイシンが投与された。また、肺の cGVHD に対する治療として体外循環光療法（ECP）が隔週で実施された。過去に投与された薬剤には、プレドニゾン（20[redacted] 年 7 月に投与中断）、グリベック（イマチニブ、20[redacted] 年 12 月 26 日に投与中断）及び BNIT-17 試験の治験薬である Rho 関連プロテインキナーゼ 2（ROCK2）吸入剤（20[redacted] 年 3 月 24 日に投与中断）があった。持続性のゆるい便（非血性）及び腹部痙攣のため、被験者は治験から外された。20[redacted] 年 3 月 29 日、腹部・骨盤の CT が行われ、腹部に急性疾患は認められなかったが、肺底に中等量の心嚢液貯留を伴う気管支拡張症が示された。被験者の体重は 6[redacted] kg（20[redacted] 年 2 月 26 日）及び 6[redacted].7 kg（20[redacted] 年 2 月 28 日）であった。20[redacted] 年 3 月 14 日の免疫グロブリン G は 1297.0 であった。20[redacted] 年 3 月 28 日の免疫グロブリン G は 1504.0 であった。
併用薬には、肺感染（肺炎）に対する Levaquin（レボフロキサシン）、閉塞性細気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患に対するサルブタモール、低カルシウム血症予防のための元素カルシウム、浮腫に対するフロセミド、閉塞性細気管支炎に対する Zithromax（アジスロマイシン）、予防薬及び予防的抗ウイルス薬としてのバルトレックス（バラシクロビル）、低酸素症に対する補助療法としての酸素療法、予防のためのジフルカン（フルコナゾール）、Deltasone（プレドニゾン）、ダプソン、セチリジン及び Vfend（ボリコナゾール）、高脂血症に対するリピトール（アトルバスタチン）、うつ病及び不安に対するパキシル（パロキセチン）、閉塞性細気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患に対する Dulera（モメタゾン・ホルモテロール）及びシムビコート（ブデソニド・ホルモテロール）、不眠症に対する Ambien（ゾルピデム）、糖尿病に対する Novolog（インスリンアスパルト）、レギュラーインスリン及びメトホルミン、低カリウム血症予防のための Veetids（フェノキシメチルペニシリン）、慢性乾燥眼に対するポリエチレングリコール、慢性口内乾燥に対するバイオティーン（人工唾液）、脱水治療、水分補給、ECP 及び間欠性クレアチニン増加治療のためのメトキサレン及び塩化ナトリウム、ECP・中心静脈カテーテル管理のためのヘパリン、中心静脈カテーテル管理のためのアルテプラーゼ､末梢性感覚ニューロパチーに対する Neurontin（ガバペンチン）、サイトメガロウイルス予防のためのバルガンシクロビル、本態性高血圧症に対するノルバスク（アムロジピン）、血栓塞栓症予防のためのエノキサパリン、肺の cGVHD に対する Prograf（タクロリムス）、鉄欠乏に対する硫酸鉄、貧血に対する濃厚赤血球、肺感染（肺炎）に対するオーグメンチン（クラブラン酸・アモキシシリン）、間欠性悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）及び Compazine（プロクロルペラジン）並びに肺の cGVHD に対する ECP があった。
前治療薬には、低マグネシウム血症に対する酸化マグネシウム、胃食道逆流性疾患及び潰瘍予防のための Protonix（パントプラゾール）、軽度の疼痛に対するアセトアミノフェン、予防のためのグリベック（イマチニブ）、糖尿病に対するトレシーバ（インスリンデグルデク）及び Humalog（インスリンリスプロ）、

高血圧に対するベナゼプリル、「その他の感染症および寄生虫症－A 型インフルエンザ」に対するタミフル（オセルタミビル）及び Zyrtec-D（セチリジン・プソイドエフェドリン）、アナフィラキシーに対するデキサメタゾン及びジフェンヒドラミン、アナフィラキシーに対するファモチジン、乾燥眼に対するリフィテグラスト並びに粘膜感染（カンジダ症）に対するナイスタチンがあった。
病院での使用薬剤には、胃食道逆流性疾患に対する炭酸カルシウム、感染予防のためのシプロフロキサシン、高血糖に対するランタス（インスリングラルギン）、シュードモナス感染に対するバンコマイシン及びセフェピム、外科および内科処置－気管支鏡検査のためのミダゾラム及びフェンタニル、「その他の傷害、中毒および処置合併症－薬剤過量投与」に対するナロキソン、低カリウム血症に対する塩化カリウム、口内乾燥に対する生理食塩水口内洗浄液並びに適応症不明の薬剤としてカルシウム・ビタミン D（カルシウム・コレカルシフェロール）、デキストロース、Proair HFA（サルブタモール硫酸塩）、Levbid（ヒヨスチアミン）、Toujeo（インスリングラルギン）、ランタスソロスター（インスリングラルギン）、エムラ（リドカイン・プロピトカイン）、ブリステックス（薬用リップクリーム）、カーメックス（薬用リップクリーム）及び Icy Hot Ex（メントール配合外用鎮痛薬）があった。
重篤な有害事象である慢性呼吸不全の急性増悪に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。被験者は本事象発現前の 20[redacted] 年 4 月 5 日に治験薬の服用を中断していた。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 4 月 16 日）」と報告された。
重篤な有害事象である慢性呼吸不全の急性増悪について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はシュードモナス感染及び cGVHD に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：肺の GVHD 及び閉塞性細気管支炎の病歴を有する 5[redacted] 歳白人女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 461 日目に慢性呼吸不全の急性増悪（中等症）を発現し、入院した。本事象は肺感染（シュードモナス培養陽性）に続発した症状であり、これにより肺症状の増悪に至った。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。慢性呼吸不全の急性増悪は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].4 cm／6[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性リンパ性白血病／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：憩室炎、低カリウム血症、幹細胞移植
合併症：低γグロブリン血症、慢性皮膚移植片対宿主病、高脂血症、肥満、ビタミンD欠乏、片頭痛、労作性呼吸困難、寝汗、フォトフェレーシス、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 16 日～20[redacted] 年 5 月 11 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：その他の感染－菌血症／菌血症、尿路感染／尿路感染

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 9 月 7 日に治験責任医師から入手した。
6[redacted] 歳白人女性。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 3 月 16 日に行われ、最終投与は 20[redacted] 年 9 月 6 日に行われた。
20[redacted] 年 9 月 4 日（治験薬投与開始後 172 日目）、重篤な有害事象である発熱が発現した。
20[redacted] 年 9 月 6 日、被験者から実施医療機関に連絡があり、発熱のため、20[redacted] 年 9 月 4 日に外部の病院に入院したと伝えられた。
重篤な有害事象である発熱に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 9 月 6 日）」と報告された。発熱の転帰は不明であった。
被験者の病歴には、皮膚の cGVHD、高脂血症、慢性片頭痛、高血圧、ビタミン D 欠乏症、労作性呼吸困難、肥満、慢性リンパ性白血病に対する同種造血幹細胞移植、憩室炎、低カリウム血症及び尿路感染があった。被験者は、サルファ剤及び Advicor（ナイアシン・ロバスタチン）にアレルギーがあった。

併用薬には、感染予防のためのアシクロビル及び Dapsone（ジアフェニルスルホン）、消化管症状予防のための Protonix（パントプラゾール）、慢性片頭痛に対するノルトリプチリン、高血圧に対するメトプロロール、ビタミン D 欠乏症に対するカルシウム及びビタミン D（エルゴカルシフェノール）、高脂血症に対するフェノフィブラート、末梢性感覚ニューロパチーに対する α-リポ酸、呼吸困難予防のための Proair HFA（サルブタモール硫酸塩）、栄養補給剤としての硫酸第一鉄及びビタミン B12（シアノコバラミン）、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）並びに骨粗鬆症に対するフォサマック（アレンドロン酸）があった。
前治療薬には、感染症予防のための Mepron（アトバコン）、低カリウム血症に対する塩化カリウム、憩室炎に対する Levaquin（レボフロキサシン）、憩室炎及び下痢に対するフラジール（メトロニダゾール）並びに骨粗鬆症に対するアレンドロン酸があった。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患である尿路感染に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である発熱を発現した。本事象の強力な交絡因子として、併存疾患である尿路感染が考えられた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 9 月 19 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 9 月 5 日（治験薬投与開始後 173 日目）、重篤な有害事象である発熱が発現した。
20[redacted] 年 9 月 5 日、最高 104°F の発熱及び悪寒が夜に認められたため被験者が入院した。また、日曜日の夜にカリフォルニアから車で帰ってきてから疲労が増大していた。被験者によると、数週間前から呼吸困難が徐々に悪化しており、来院前に自宅で測定した酸素飽和度（室内気）は 85%であった。持続中の症状として、低酸素症及び呼吸困難の悪化があった。被験者の担当医の見解では、いずれも強皮症に起因する症状であった。被験者は、これらの症状について呼吸器科医と治療計画を立てる予定であった。さらに、数週間前から間欠性胸痛を訴えており、胸骨下から顎にかけて圧力が放散するような激しい痛みが 2～3 週間前に発現したとのことであった。被験者は 1 年前に外来でストレステストを受けていた。20[redacted] 年 9 月 11 日に心臓専門医と血管造影検査を予定していた。血液培養及び尿培養が陽性となった。輸液の静脈内投与及びゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）による治療が行われ、20[redacted] 年 9 月 6 日に発熱が消失した。湿性咳嗽、下痢、便秘、腹痛、嘔吐、排尿困難、排尿頻回、尿意切迫及び骨盤の重圧感はいずれもないとのことであった。
20[redacted] 年 9 月 5 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：39.4°C、心拍数：110 bpm、血圧：132/86 mmHg、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：96%であった。
20[redacted] 年 9 月 5 日の臨床検査結果は次のとおり。静脈血中乳酸：0.80、BUN：22 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、GLU：140 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）、ALT：237（高値、基準範囲：15～37）、トロポニン：0.015、Hb：9.2 g/dL（低値、基準範囲：12～16）、Ht：28.6%（低値、基準範囲：37～47）であった。尿検査結果は次のとおり。外観：黄色・清、尿比重：1.009、尿中 RBC：10～20、尿中 WBC：2～5、亜硝酸塩：陰性、白血球エステラーゼ：small。
20[redacted] 年 9 月 5 日、胸部 X 線撮影及び CT 血管造影でウイルス性疾患が疑われた。細菌感染及び明らかな肺炎の徴候はいずれも認められなかった。
20[redacted] 年 9 月 5 日、心電図で正常洞調律が示され、心拍数は 92 であった。虚血性の変化は認められなかった。
20[redacted] 年 9 月 9 日、胸部 X 線撮影で、右側の経頚静脈的トンネル型中心静脈カテーテルが安定した位置で保持されていることが確認され、右肺底に軽度の無気肺が確認された。局所的コンソリデーション、胸水及び気胸はいずれも認められなかった。
20[redacted] 年 9 月 11 日、血液培養は陰性であった。
20[redacted] 年 9 月 13 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.0°C、脈拍数：97 bpm、血圧：121/71 mmHg、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：99%であった。
20[redacted] 年 9 月 13 日の臨床検査結果は次のとおり。GLU : 130 mg/dL（高値、基準範囲 : 70～110）、TP : 6.3 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.3）、RBC：2.71 M/m^3（低値、基準範囲：4.20～5.50）、Hb：8.6 g/dL（低値、基準範囲 : 12～16）、Ht : 27.8%（低値、基準範囲 : 37～47）、MCV : 103 fL（高値、基準範囲 : 80～100）、MCHC : 30.9 g/dL（低値、基準範囲：32～37）、PLT : 524 K/mm^3（高値、基準範囲：150～450）、未熟顆

粒球絶対数：0.08 K/m^3（高値、基準範囲：0.01～0.02）、有核赤血球絶対数：0.01 K/m^2 未満（高値、基準値：0.00）、未熟血小板分画：0.0%（低値、基準範囲：0.9～11.2）であった。
20[redacted] 年 9 月 13 日、胸部の CT 血管造影で急性増悪は認められなかった。
20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象である発熱の転帰は「回復（20[redacted] 年 9 月 6 日）」と報告された。
被験者の手術歴には、虫垂切除、右側良性乳房嚢胞切除、両側乳房インプラント植込み及び除去（3 回）、子宮全摘並びに腰部手術（2 回）があった。家族歴には、白血病（父）、高血圧（母）及び心筋梗塞（母方の祖父）があった。
併用薬には、塩化マグネシウム、酸化マグネシウム、Docusate（ジオクチルソジウムスルホサクシネート）、プレドニゾン及びタクロリムスがあった。
末梢血のグラム染色が実施された。ポートからグラム陰性桿菌が検出され、20[redacted] 年 9 月 5 日にゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）の投与が開始された。最初の血液培養では、セフトリアキソン・シプロフロキサシン感受性エンテロバクターの増殖が認められた。20[redacted] 年 9 月 8 日、ゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）の投与が中止され、セフトリアキソン 2 g の連日静脈内投与が継続された。20[redacted] 年 9 月 9 日に行われた2回目の血液培養でも引き続きエンテロバクターの増殖が認められたため、血液培養を再実施した。ポート感染が強く疑われたため、ポート抜去のため放射線科医にコンサルテーションを求めた。20[redacted] 年 9 月 11 日に再実施した血液培養は、この時点まで陰性であった。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患である尿路感染に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である発熱を発現した。本事象の強力な交絡因子として、併存疾患である尿路感染が考えられた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 10 月 9 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「発熱」から「尿路感染」に更新された。
重篤な有害事象である尿路感染の消失日が 20[redacted] 年 9 月 11 日に更新された。
重篤な有害事象である尿路感染と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である尿路感染を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 7 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である尿路感染の程度は重症と報告された。
重篤な有害事象である尿路感染と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である尿路感染を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 6 月 25 日、治験責任医師から追加情報を入手。20[redacted] 年 7 月 9 日にも追加情報を入手した。
20[redacted] 年 9 月 5 日（治験薬投与開始後 173 日目）、その他の重篤な有害事象として「その他の感染－菌血症」が発現した。
重篤性の判断基準：入院期間の延長（その他の感染－菌血症）
外部の病院で血液培養が行われ、「その他の感染－菌血症」が確認された。
重篤な有害事象である「その他の感染－菌血症」に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 9 月 6 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 9 月 11 日）」と報告された。
治験責任医師は、重篤な有害事象である尿路感染について、程度は重症であるが治験薬との因果関係は「多分関連なし」とし、「その他の感染－菌血症」については、程度は中等症であるが治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、「その他の感染－菌血症」はむしろ併存疾患である移植片対宿主病（GVHD）に関連するものであった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].8 cm／10[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年 7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：大腸炎、前庭神経炎、爪真菌症、気管支炎、急性骨髄性白血病、精管切除、膝関節形成、ステント装着、幹細胞移植
合併症：鉄欠乏性貧血、冠動脈疾患、心房細動、血栓性痔核、慢性移植片対宿主病、血中クレアチニン増加、高脂血症、低マグネシウム血症、ビタミンD欠乏、2 型糖尿病、骨減少症、記憶障害、末梢性感覚ニューロパチー、うつ病、不眠症、不安、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、乾癬、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 9 日～20[redacted] 年 7 月 5 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：cGVHD による皮膚及び皮下組織障害／慢性皮膚移植片対宿主病、急性腎障害／急性腎障害

【経過】
併用薬には、ビタミン E（トコフェロール）、Lomotil（アトロピン硫酸塩･ジフェノキシラート塩酸塩）、ロラゼパム、フェノフィブラート、アムロジピンベシル酸塩、Novolog（インスリンアスパルト）、Toujeo Solostar（インスリングラルギン）、フルオシノニド、シクロベンザプリン、トラマドール、ロサルタン、Toprol（メトプロロール酒石酸塩）、パントプラゾール、アシクロビル、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、ジゴキシン、イフェクサー（ベンラファキシン塩酸塩）、Kazano（アログリプチン安息香酸塩・メトホルミン塩酸塩）、Farxiga（ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物）、シンバスタチン、ビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、硫酸鉄、Silvadene（スルファジアジン銀）、リドカイン、マグネシウム・蛋白質、Restoril（テマゼパム）、葉酸、クラリチン（ロラタジン）、アスピリン（アセチルサリチル酸）及びプレドニゾンがあった。
治験薬ベルモスジルの初回投与は 200 mg で 20[redacted] 年 5 月 9 日に行われた。重篤な有害事象発現前の直近の投与は 200 mg で 20[redacted] 年 7 月 5 日に行われた。
20[redacted] 年 5 月 9 日の臨床検査結果は次のとおり。γ-GTP：200 IU/L（基準範囲：10～50）、CRE：1.6 mg/dL（基準範囲：0.5～1.3）、BUN：34 mg/dL（基準範囲：4～24）、TP：5.9 g/dL（基準範囲：6.0～8.0）、コレステロール：167 mg/dL（基準範囲：175～298）、CK：25 IU/L（基準範囲：39～308）、Na：137 mEq/L（基準範囲：135～145）、K：4.0 mEq/L（基準範囲：3.5～5.2）、GLU：116 mg/dL（基準範囲：70～100）、Hb：11.3 g/dL（基準範囲：12.5～17.0）、Ht：35%（基準範囲：37～51）であった。これらの検査値異常は臨床的に重要なものではないと治験責任医師により判断された。
20[redacted] 年 7 月 5 日、急性腎障害並びに慢性移植片対宿主病（cGVHD）による皮膚及び皮下組織障害が発現し、入院を要した。被験者は来院時の 2 週間前から体調不良を訴えていた。被験者によると、両手及び両足部のこわばり感及び腫脹が増大しており、使用中の薬剤ではコントロールできなかった。被験者は、cGVHD に伴う不快感のため、全ての治療を中断してほしいと要求した。また、被験者は排尿困難も訴え、直近には転倒を起こしており、体液量減少による可能性が高いと考えられた。身体検査では、体調不良、傾眠及び嗜眠の外観を呈していた。バイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.7°C、脈拍数：104 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：118/70 mmHg、酸素飽和度（室内気）：95%であった。瞳孔は左右均等で円形、対光反射及び輻輳反射正常（PERRLA）であった。結膜はピンク色で炎症を伴っていた。カンジダ症又は粘膜炎のエビデンスが得られた。両肺とも聴診音に雑音はなく、両肺底に呼吸音の減少が認められた。腹部は肥満性であるが、柔らかく、圧痛はなかった。4 区分全てに腸音があったが、左上腹部では低活動性であった。趾節間関節近位部に腫脹及びこわばりが認められた。両上肢及び両下肢に移植片対宿主病（GVHD）による皮膚変化が認められた。頭部 CT では急性症状は見られず、慢性変化のみ示された。臨床検査結果は次のとおり。Hb：10.9 g/dL（基準範囲：12.8～16.1）、Ht：34.1%（基準範囲：37.6～47.2）、CRE：2.11 mg/dL（基準範囲：0.70～1.30）、BUN：34 mg/dL（基準範囲：7～25）、GLU：343 mg/dL（基準範囲：80～128）、推算糸球体濾過量：31 mL/min/1.73 m^2（基準範囲：59.999 超）、Na：132 mmol/L（基準範囲：137～145）、K：5.2 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1）、アンモニア：45 μmol/L（基準範囲：9～30）であった。尿検査が実施され、尿糖 3+（基準値：陰性）を除き、結果は基準範囲内であった。急性腎障害は多因子性と考えられた。経静脈水分補給が開始され、腎毒性のある薬剤の投与は中断された。cGVHD の急性再燃のため、ソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）が増量投与

され、タクロリムスの投与は中断された。スライディングスケール法による Humalog（インスリンリスプロ）及びランタス（インスリングラルギン）の投与が開始され、経口血糖降下薬の投与は中断された。
20[redacted] 年 7 月 6 日、不眠症のため、Ambien（ゾルピデム酒石酸塩）が投与された。
被験者は、本治験に登録される前に同様の事象を発現したことがなかった。これらの事象は報告の時点では持続していた。
急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害のため、20[redacted] 年 7 月 5 日に治験薬の投与が中止された。治験薬の投与中止後にこれらの事象が緩和されたかについては報告がなかった。
急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害は、入院を要したことから、重篤な有害事象の判断基準を満たした。これらの重篤な有害事象の程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの事象は、先行疾患の cGVHD、タクロリムス、アシクロビル及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）による併用療法又は併存疾患のうつ病可能性に関連するものであった。
本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 8 月 15 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 5 月 9 日の PLT は $128 \times 10^3/\mu L$（低値、基準範囲：130～394）であった。
20[redacted] 年 7 月 5 日、被験者が入院した。高血糖が認められ、ステロイド増量が必要となったため、内分泌専門医にコンサルテーションを求めた。コントロール不良の GVHD による不安が見られたため、精神科医にコンサルテーションを求めた。GVHD に続発した両手及び両足の疼痛コントロールのため、支持療法専門医のコンサルテーションも受けた。
20[redacted] 年 7 月 5 日の臨床検査結果は次のとおり。全血中 GLU（基準範囲：80～128）：245 mg/dL 及び 327 mg/dL（高値）、RBC（基準範囲：4.01～5.29）：3.89 M/μL（低値）、MCHC（基準範囲：32.8～35.2）：32.0 g/dL（低値）、赤血球分布幅（基準範囲：12.5～15.6）：20.6%（高値）、単球（基準範囲：5.0～15.3）：4.4%（低値）、好酸球（基準範囲：0.7～7.2）：0.6%（低値）、分葉核好中球絶対数（基準範囲：1.9～6.0）：6.3 K/μL（高値）、AST（基準範囲：15～46）：52 IU/L（高値、20[redacted] 年 7 月 5 日）、推算糸球体濾過量（基準範囲：59.999 超）：38 mL/min/1.73 m^2（低値）であった。
20[redacted] 年 7 月 7 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象である急性腎障害の臨床転帰が「回復（20[redacted] 年 7 月 7 日）」に更新された。
被験者の病歴には、HLA 適合非血縁ドナーからの幹細胞移植（20[redacted] 年 7 月）後の急性骨髄性白血病、皮膚及び口腔の GVHD、病的肥満、心房細動、急性腎不全、クロストリジウム・ディフィシレ、うつ病、高血圧、帯状疱疹、性腺機能低下、糖尿病、高脂血症、ミクロアルブミン尿、脂肪肝、ビタミン D 欠乏症、骨減少症、結節性甲状腺腫、大腸炎（20[redacted] 年 6 月 22 日に入院）、糖尿病性ニューロパチー、高トリグリセリド血症、不安、下痢、乾癬、筋痙攣、全身疼痛、鉄欠乏性貧血、低マグネシウム血症、不眠症、アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎並びに咳嗽があった。被験者は元タバコ使用者（24 箱、禁煙済み）であった。薬剤に対する既知のアレルギーはなかったが、モルヒネに耐性を示した。手術歴には、複数回の骨髄生検、虫垂切除、胆嚢切除、扁桃摘出、両側膝関節置換並びに末梢挿入中心静脈カテーテルの留置及び抜去があった。
併用薬として、咳嗽に対するベンゾナテート、突出痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）並びに適応症不明の薬剤としてプレガバリン、ワセリン、マルチビタミン及び Colace（ドクサートナトリウム）が追加された。退院時、被験者は BD Nano ペン型注入器 32G × 4 mm を使用していた。
治療薬として Jakafi（ルキソリチニブ）10 mg が追加され、1 回 1 錠、1 日 2 回経口投与が行われた。
治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害を発現した。これらの重篤な有害事象の強力な交絡因子として、併存疾患である GVHD、急性腎不全、クロストリジウム・ディフィシレ、高血圧、糖尿病及びミクロアルブミン尿があり、これらが急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害の有力な要因と考えられた。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、これらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 8 月 25 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、cGVHD による皮膚及び皮下組織障害には、ニューロパチー症状、こわばり増加、腫脹、皮膚肥厚、疼痛及び両手・両足の鋭い痛みを伴う皮膚剥離が含まれた。この時点での評価スコアは 10 段階中 3～4 であった。

20[redacted] 年 7 月 6 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：66 mmHg、平均血圧：87 mmHg、収縮期血圧 : 131 mmHg、心拍数 : 97 bpm、体温 : 36.8°C、呼吸数 : 16 回/分、BMI : 33.9 kg/m^2、体表面積 : 2.187 m^2、酸素飽和度（室内気）：96%、体重：10[redacted].2 kg であった。
20[redacted] 年 7 月 6 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC : 3.32（低値）、Hb : 9.4（低値）、Ht : 29.1（低値）、MCHC : 32.5（低値）、赤血球分布幅 : 20.8（高値）、好酸球比率 : 0.0（低値）、GlU : 332（高値）であった。
20[redacted] 年 7 月 7 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：63 mmHg、平均血圧：83 mmHg、収縮期血圧 : 125 mmHg、心拍数 : 61 bpm、体温 : 36°C、呼吸数 : 16 回/分、BMI : 33.9 kg/m^2、体表面積 : 2.187 m^2、酸素飽和度（室内気）：98%、体重：10[redacted].13 kg であった。
20[redacted] 年 7 月 7 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC : 3.18（低値）、Hb : 9.1（低値）、Ht : 27.9（低値）、MCHC : 32.7（低値）、赤血球分布幅 : 20.7（高値）、PLT : 148（低値）、好酸球比率 : 0.0（低値）、好塩基球比率 : 0.1（低値）、TP : 5.4（低値）、ALB : 3.3（低値）、Ca : 8.5（低値）、BUN : 34（高値）、CRE : 1.42（高値）、推算糸球体濾過量 : 50（低値）、TGhd : 226（高値）、高比重リポ蛋白コレステロール : 37（低値）、甲状腺刺激ホルモン : 0.321（低値）、HbA1c : 7.8 であった。
20[redacted] 年 7 月 7 日の血中 GLU は 147（高値、午前 8 時 0 分）及び 215（高値、午前 4 時 40 分）であった。
入院中の使用薬剤には、疼痛に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、カテーテル閉塞に対する Cathflo（アルテプラーゼ）、しゃっくりに対するリオレサール（バクロフェン）、便秘に対する Dulcolax（ビサコジル）、静脈アクセスケアのためのデキストロース、ヘパリン及び塩化ナトリウム、突出痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）、そう痒に対する Benadryl（ジフェンヒドラミン）、ゆるい便に対する Lomotil（アトロピン硫酸塩･ジフェノキシラート塩酸塩）、不安に対する Ativan（ロラゼパム）、悪心及び嘔吐に対する Reglan（メトクロプラミド）、Compazine（プロクロルペラジン）、Zofran（オンダンセトロン）、ガスに対するシメチコン、不眠症に対する Ambien（ゾルピデム）及び Restoril（テマゼパム）、疼痛に対する Ultram（トラマドール）並びに適応症不明の薬剤としてアスピリン（アセチルサリチル酸）、マキシピーム（セフェピム）、Colace（ドクサートナトリウム）、Pepcid（ファモチジン）、葉酸、インスリングラルギン、Humalog（インスリンリスプロ）、硫酸マグネシウム、Toprol XL（メトプロロール）、Aquaphor（ワセリン）、塩化カリウム、プレドニゾン、リリカ（プレガバリン）及びリン酸ナトリウムがあった。
併用薬にガバペンチンが追加された。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害を発現した。これらの重篤な有害事象の強力な交絡因子として、併存疾患である GVHD、急性腎不全、クロストリジウム・ディフィシレ、高血圧、糖尿病及びミクロアルブミン尿があり、これらが急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害の有力な要因と考えられた。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、これらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 4 月 27 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 12 月 11 日、被験者が死亡した。
死亡時の cGVHD による皮膚及び皮下組織障害の臨床転帰は「未回復」と報告された。
急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、急性腎障害はむしろ被験者の併存疾患（うつ病）及び併用薬（タクロリムス、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びアシクロビル）におそらく関連するものであり、cGVHD による皮膚及び皮下組織障害は本治験の対象疾患（GVHD）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害を発現した。これらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 7 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師により、死因は肺炎と報告された。
被験者の死亡診断書は入手できなかった。
死亡時の cGVHD による皮膚及び皮下組織障害の臨床転帰は「未回復」と報告された。

急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、急性腎障害はむしろ被験者の併存疾患（うつ病）及び併用薬（タクロリムス、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びアシクロビル）におそらく関連するものであり、cGVHD による皮膚及び皮下組織障害は本治験の対象疾患（GVHD）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である急性腎障害並びに cGVHD による皮膚及び皮下組織障害を発現した。これらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／女性
身長／体重：18[redacted].3 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性移植片対宿主病、トランスアミナーゼ上昇、急性骨髄性白血病、肺塞栓症、幹細胞移植
合併症：副腎機能不全、便秘、食道痙攣、クローン病、裂肛、上腹部痛、悪心、慢性移植片対宿主病、トランスアミナーゼ上昇、高脂血症、背部痛、関節痛、うつ病、不安、不眠症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 4 月 5 日～20[redacted] 年 10 月 28 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：血栓塞栓性事象／塞栓症

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 4 月 19 日
3[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：25.75）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 4 月 5 日午前 10 時 45 分に行われた。本事象発現前の直近の投与（200 mg）は 20[redacted] 年 4 月 18 日に行われた。
20[redacted] 年 4 月 18 日（治験薬投与開始後 13 日目）、重篤な有害事象である血栓塞栓性事象が発現し、同日に入院となった。本事象の程度は重症と報告された。被験者は 20[redacted] 年 5 月 30 日及び 20[redacted] 年 2 月 6 日にも同様の事象を発現していた。
20[redacted] 年 4 月 18 日、被験者は、背部に緊張を伴う息切れ、呼吸器系の詰まり及び乾性咳嗽を訴え、救急車で救急治療科に搬送された。階段を上っていると、呼吸困難を突然発症したとのことであった。被験者によると､2 年半前にも同様の肺塞栓症を発現していたが､それに対する治療薬は一切服用していなかった。咽喉痛、嘔吐、下痢及び血便の自覚症状はなかった。また、足部に腫脹が認められたが、被験者の感覚では正常であった。直近の化学療法は 2 年半前に行われていた。
20[redacted] 年 4 月 18 日、CT で肺塞栓症が示され、その他の異常は認められなかった。下肢の超音波検査で深部静脈血栓症は認められなかった。Lovenox（エノキサパリンナトリウム）の投与（80 mg 1 日 2 回投与）が開始され、血行動態が安定した。治療薬には、疼痛に対するアセトアミノフェン（パラセタモール）、上部呼吸器感染に対する Dayquil Liquicaps（プソイドエフェドリン）及び肺塞栓症に対する Lovenox（エノキサパリンナトリウム）があった。
20[redacted]年 4 月 20 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧 : 118/88、脈拍数 : 99 bpm、体温 : 97.4°F、呼吸数 : 18 回/分、体重 : 8[redacted] kg、BMI : 26.2 kg/m^2、経皮的酸素飽和度 : 96%であった。身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：A and O（意識清明、見当識良好）、やや興奮。頭部・眼・耳鼻咽喉：瞳孔は左右均等、対光反射正常、強膜は無黄疸性。肺：両肺とも聴診音に雑音なし、喘鳴・クラックルなし。心臓：心拍数及び調律正常、MRG（心雑音・摩擦音・ギャロップリズム）なし。腹部：+BS（腸音あり）、柔らかい、圧痛・膨満なし、腸音あり。四肢：浮腫なし。皮膚：発疹・点状出血なし、背部、上腹部及び下肢に皮膚肥厚及び色素過剰が認められ、特に下背部で顕著。神経：局所性の障害なし。その他、鼻漏が 9 日間持続していた。
20[redacted] 年 4 月 20 日、意識清明、oriented x 3（人・場所・時間の見当識良好）、バイタルサインは安定しており、心血管及び肺の所見は正常であった。

20[redacted] 年 4 月 20 日の臨床検査結果は以下のとおり。WBC：6.9、RBC：3.59、Hb：10.4、Ht：32.2、MCV：90、MCH：29.0、MCHC：32.3、赤血球分布幅：15.9、PLT：312、肝機能検査：基準範囲内であった。
20[redacted] 年 5 月 21 日、CT が再度実施され、肺塞栓症のエビデンスは認められなかった。被験者は 20[redacted] 年 4 月 21 日に退院した。フォローアップ検査が 20[redacted] 年 4 月 25 日に予定された。
関連のある病歴には、急性骨髄性白血病（20[redacted] 年 1 月 29 日）、同種同胞（兄弟姉妹）間幹細胞移植（20[redacted] 年 6 月 6 日）、cGVHD（20[redacted] 年 9 月 8 日から持続中）、急性移植片対宿主病（20[redacted] 年 8 月 19 日）、背部痛（20[redacted] 年 4 月 19 日から持続中）、副腎機能不全（20[redacted] 年 1 月 25 日から持続中）、心窩部痛（20[redacted] 年 7 月 8 日から持続中）、クローン病（20[redacted] 年 5 月 29 日から持続中）、不安（20[redacted] 年 1 月 30 日から持続中）、うつ病（20[redacted] 年 5 月 29 日から持続中）、高脂血症（20[redacted] 年 1 月 31 日から持続中）、肺塞栓症（20[redacted] 年 5 月 30 日）、骨髄移植（20[redacted] 年 6 月）、末梢血幹細胞移植、睡眠の問題、悪心、上部呼吸器感染及び化学療法があった。
6 月 8 日の胸部 CT で右肺底の肺塞栓症が偶然発見されたが、7 月 7 日のフォローアップ CT 検査では消失していた。また、かなり以前にサイトメガロウイルス再活性が見られ、Valcyte（バルガンシクロビル）が投与されていた。20[redacted] 年 1 月 19 日の検査では、サイトメガロウイルスは陰性であった。
移植片対宿主病（GVHD）の前治療には、予防的メトトレキサート、ソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）、ブデソニド、シクロスポリン、プレドニゾン、タクロリムス、シロリムス及び体外循環光療法（ECP）があった。プレドニゾンは 5 mg の 1 日 1 回投与にテーパリングされた。
併用薬には、感染予防のためのアシクロビル、フルコナゾール、Levaquin（レボフロキサシン）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及び Noxafil（ポサコナゾール）、高脂血症に対するリピトール（アトルバスタチンカルシウム）、栄養補給剤としての Caltrate 600+D（炭酸カルシウム・コレカルシフェロール）、背部痛に対するジクロフェナクナトリウム、ガバペンチン及びロバキシン（メトカルバモール）、不安に対する Ativan（ロラゼパム）、GVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）並びに上部呼吸器感染に対するアジスロマイシンがあった。
退院時の薬剤には、疼痛に対するアセトアミノフェン、ゾビラックス（アシクロビル）、リピトール（アトルバスタチンカルシウム）、Caltrate 600+D（炭酸カルシウム・ビタミン D）、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、ガバペンチン、Levaquin（レボフロキサシン）、エムラ（リドカイン・プリロカイン）、Ativan（ロラゼパム）、ロバキシン（メトカルバモール）、Pamelor（ノルトリプチリン）、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）、GVHD に対するヒドロコルチゾン、Roxicodone（オキシコドン）、Noxafil（ポサコナゾール）、Deltasone（プレドニゾン）、Dayquil Liquicaps（プソイドエフェドリン）、クエチアピンフマル酸塩及び Bactrim DS/Septra DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
重篤な有害事象である血栓塞栓性事象に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の転帰は「回復（20[redacted] 年 5 月 21 日）」と報告された。
重篤な有害事象である血栓塞栓性事象について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳白人女性（被験者番号：[redacted]）。肺塞栓症の既往歴があり、本治験（KD025-208）に登録された。治験薬投与開始後 13 日目に重症の血栓塞栓性事象が発現したため、入院となった。本事象は基礎疾患に続発した事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患に関連するものであった。肺塞栓症の既往歴及び基礎疾患を考慮に入れ、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／女性
身長／体重：18[redacted].3 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性移植片対宿主病、トランスアミナーゼ上昇、急性骨髄性白血病、肺塞栓症、幹細胞移植

合併症：副腎機能不全、便秘、食道痙攣、クローン病、裂肛、上腹部痛、悪心、慢性移植片対宿主病、トランスアミナーゼ上昇、高脂血症、背部痛、関節痛、うつ病、不安、不眠症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 4 月 5 日～20[redacted] 年 10 月 28 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：非心臓性胸痛／非心臓性胸痛、呼吸困難／呼吸困難

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 5 月 24 日
3[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：27.26）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 4 月 5 日午前 10 時 45 分に行われ、最終投与は 20[redacted] 年 5 月 21 日に行われた。治験薬の投与が中断され、20[redacted] 年 5 月 23 日に再開された（200 mg 1 日 2 回経口投与）。
20[redacted] 年 5 月 21 日、被験者が救急治療科を受診した。その後、重度の息切れにより入院した。被験者の表現では、溺れているかのような症状が見られた。また、間欠的な重度の胸痛も訴えており、灼熱感が何時間も続き、市販薬では緩和されなかったとのことであった。症状は何らかの活動により生じたものではなく、安静にしていても軽減されなかった。救急治療科で心房細動が認められたが、血行動態は安定しており、室内気での酸素飽和度は良好であった。救急治療科での心電図に注目すべき変化は認められなかった。トロポニン及び脳性ナトリウム利尿ペプチドはいずれも検出されなかった。胸部の単純 CT で肺塞栓症の所見は得られなかったが、両肺底に新たなすりガラス様陰影が認められた。
20[redacted] 年 5 月 22 日午前 10 時 31 分のバイタルサイン測定結果は、心拍数：91、血圧：106/58 mmHg であった。
20[redacted] 年 5 月 22 日の心エコー図検査結果は次のとおり。左室サイズ：正常、全体的及び局所的な左室機能：正常、左室駆出率：60%～65%、右室：正常、全体的な右室機能：正常、下大静脈：正常、推定平均右房圧：3 mmHg 未満、心嚢液貯留：なし。
20[redacted] 年 5 月 22 日、肺専門医にコンサルテーションを求めたところ、気道はおおむね開存しており、炎症・紅斑及び化膿はいずれも認められなかった。
20[redacted] 年 5 月 23 日、心臓専門医にコンサルテーションを求めたところ、心電図・トロポニン・心エコー図に異常がなく、症状（恒常性の胸痛）が心臓性胸痛と一致しないため、精密検査は推奨されなかった。Protonix（パントプラゾール）の投与が開始され、麻薬で疼痛は軽減/改善した。
20[redacted] 年 5 月 23 日、被験者が退院した。退院時の状態は安定しており、20[redacted] 年 5 月 25 日に BMT Clinic でフォローアップ検査が予定された。退院時の診断には、詳細不明の胸痛、息切れ、cGVHD、幹細胞移植の合併症及び抗凝固薬の生涯投与を要する肺塞栓症があった。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病（20[redacted] 年 1 月 29 日）、同種同胞（兄弟姉妹）間幹細胞移植（20[redacted] 年 6 月 6 日）、cGVHD（20[redacted] 年 9 月 8 日から持続中）、cGVHD（20[redacted] 年 9 月 8 日から持続中）、急性移植片対宿主病（20[redacted] 年 8 月 19 日）、背部痛（20[redacted] 年 4 月 19 日から持続中）、副腎機能不全（20[redacted] 年 1 月 25 日から持続中）、心窩部痛（20[redacted] 年 7 月 8 日から持続中）、クローン病（20[redacted] 年 5 月 29 日から持続中）、不安（20[redacted] 年 1 月 30 日から持続中）、うつ病（20[redacted] 年 5 月 29 日から持続中）、高脂血症（20[redacted] 年 1 月 31 日から持続中）、肺塞栓症（20[redacted] 年 5 月 30 日）、感染（20[redacted] 年 5 月 30 日から持続中）、睡眠の問題、悪心、疼痛、上部呼吸器感染、化学療法、新規両肺浸潤影及び体重増加があった。20[redacted] 年 6 月 8 日、胸部 CT による偶然の発見を経て、深部静脈血栓症・肺塞栓症と初めて診断された。深部静脈血栓症・肺塞栓症は一旦回復し、抗凝固薬投与を中断していた 20[redacted] 年 4 月 18 日に再発した。Lovenox（エノキサパリンナトリウム）が皮下投与され、5 月 19 日の胸部 CT では肺塞栓症は陰性又は 1 ヶ月前の肺塞栓症が残存していた。
併用薬には、感染予防のためのアシクロビル、高脂血症に対するアトルバスタチンカルシウム、栄養補給剤としての炭酸カルシウム・ビタミン D、背部痛に対するジクロフェナクナトリウム 1%、感染予防のためのフルコナゾール、背部痛に対するガバペンチン、感染予防のためのレボフロキサシン、不安に対するロラゼパム、背部痛に対するメトカルバモール、睡眠補助薬としてのノルトリプチリン塩酸塩、悪心に対するオンダンセトロン、疼痛に対するオキシコドン、移植片対宿主病（GVHD）に対するプレドニゾン、睡眠補助薬としてのクエチアピンフマル酸塩、感染予防のためのスルファメトキサゾール・トリメトプリム、感染予防のためのポソコナゾール、上部呼吸器感染に対するアジスロマイシン、疼痛に対するアセトアミノフェン、肺塞栓症に対するエノキサパリンナトリウム、上部呼吸器感染に対するプソイドエフェドリン、GVHD に対するヒドロコルチゾン、Dilaudid（ヒドロモルフォン）、Protonix（パントプラゾール）、

Noxafil（ポサコナゾール）、Dayquil（プソイドエフェドリン）、メドロール（メチルプレドニゾロン）及び Pamelor（ノルトリプチリン）があった。
退院時の薬剤には、アセトアミノフェン、ゾビラックス（アシクロビル）、リピトール（アトルバスタチンカルシウム）、Caltrate（炭酸カルシウム・ビタミン D）、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、Neurontin（ガバペンチン）、Cortef（ヒドロコルチゾン）、Dilaudid（ヒドロモルフォン）、Ativan（ロラゼパム）、ロバキシン（メトカルバモール）、Medrol dosepak（メチルプレドニゾロン）、Pamelor（ノルトリプチリン）、Zofran（オンダンセトロン）、Roxicodone（オキシコドン）、Protonix（パントプラゾール）、Noxafil（ポサコナゾール）、Dayquil Liquicaps（プソイドエフェドリン・デキストロメトルファン・グアイフェネシン・アセトアミノフェン）、セロクエル（クエチアピン）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、ポリエチレングリコール及びヘパリンがあった。
重篤な有害事象である呼吸困難及び非心臓性胸痛に対する治験薬の処置として、20[redacted] 年 5 月 21 日に投与が中断され、20[redacted] 年 5 月 23 日に投与が再開された。
呼吸困難及び非心臓性胸痛の転帰はいずれも「回復」と報告され、回復日はそれぞれ 20[redacted] 年 5 月 23 日及び 20[redacted] 年 6 月 14 日であった。
重篤な有害事象である呼吸困難及び非心臓性胸痛について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの事象は併存症状・疾患又は心窩部痛及び不安に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 44 日目に重篤な有害事象である呼吸困難を発現し、46 日目に重篤な有害事象である非心臓性胸痛を発現した。被験者によると、間欠的な胸痛が数日間持続していた。これらの事象の交絡因子として、不安及び心窩部痛の病歴並びに両肺のすりガラス様陰影の X 線所見があった。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、これらの事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断した。呼吸困難及び非心臓性胸痛は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／女性
身長／体重：18[redacted].3 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性移植片対宿主病、トランスアミナーゼ上昇、急性骨髄性白血病、肺塞栓症、幹細胞移植
合併症：副腎機能不全、便秘、食道痙攣、クローン病、裂肛、上腹部痛、悪心、慢性移植片対宿主病、トランスアミナーゼ上昇、高脂血症、背部痛、関節痛、うつ病、不安、不眠症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 4 月 5 日～20[redacted] 年 10 月 28 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：非心臓性胸痛／非心臓性胸痛

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 10 月 3 日
3[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：25.31）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg（100 mg カプセル ×2）を 1 日 2 回経口投与）を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 4 月 5 日に行われた。
20[redacted] 年 10 月 2 日、非心臓性胸痛が 3 日間持続しており、被験者が来院した。その後、疼痛コントロール及び精密検査のため入院となった。被験者によると、背部へ放散する胸骨下痛の悪化が見られ、食事後に悪化した。関連する臨床検査結果は次のとおり。Hb：11.2 g/dL（低値、基準範囲：11.7～15.7）、PLT：501×10^9/L（高値、基準範囲：150～450）であった。身体検査結果は次のとおり。被験者は上機嫌でインタラクティブ、強膜は無黄疸性、脳神経おおむね正常、口腔粘膜に病変なし、呼吸努力正常、頚静脈拡張なし、潅流正常、腹部膨満なし、強皮症様皮膚変化なし、浮腫なし、気分正常。
病院での診断には、非定型胸骨下痛、食道痙攣、cGVHD、免疫抑制、抗凝固療法下での深部静脈血栓症・肺塞栓症、背部痛、コントロール不良の疼痛及び麻薬誘発性便秘があった。

入院時の心臓検査（心電図・トロポニン値測定）及び呼吸器検査で異常は認められなかった。翌日に行われた上部消化管内視鏡複合検査の結果は正常であった。
病院での治療計画として、食道痙攣と思われる症状に対し経験的治療を継続することが決定された。夜間はトラゾドンを使用し、日中は Isordil（硝酸イソソルビド）を使用した。
20[redacted] 年 10 月 4 日、胆嚢の超音波検査で胆嚢炎を疑わせる所見は認められなかった。報告によると、抗凝固療法中（Lovenox（エノキサパリンナトリウム））の若年女性では腸間膜虚血の発症可能性は極めて低かった。脊椎の単純 X 線撮影で中等度の椎間関節障害が認められた。緩和ケアが行われた。被験者は麻薬誘発性便秘を発症していたため、麻薬以外の選択肢による疼痛コントロールが計画された。関連する臨床検査結果は次のとおり。Cl : 111 mmol/L（高値、基準範囲 : 94～109）、WBC : 6.9、PLT : 415、Ht : 9.4 g/dL（低値、基準範囲 : 11.7-15.7）、Ht : 30.4%（低値、基準範囲 : 35～47）、RBC : 3.76×10^{12}/L（低値、基準範囲 : 3.8～5.2）、Na : 142、K : 4.1、二酸化炭素 : 25、尿素窒素 : 8、CRE : 0.83、推算糸球体濾過量 : 80、推算糸球体濾過量（黒人の場合）: 90 超、Ca : 8.8、アニオンギャップ : 6、GLU : 90 であった。
入院中のその他の使用薬剤には、胸やけに対する Tums（炭酸カルシウム）、便秘に対する Miralax AX（ポリエチレングリコール）及び Glycolax（ポリエチレングリコール）、食道痙攣に対する Isordil（硝酸イソソルビド）及びデジレル（トラゾドン）、重度の疼痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）、中等度の疼痛に対する LMX4（リドカイン）、中等度から重度の疼痛に対する Roxicodone（オキシコドン）並びに適応症不明の薬剤として Celebrex（セレコキシブ）、リドカイン塩酸塩ビスカス（リドカイン）、Protonix（パントプラゾール）、Senokot-S（センナ・ドクサート）、Peri-Colace（センナ・ドクサート）、生理食塩水ボーラス投与、抗凝固クエン酸デキストロース溶液、デキストロース・塩化ナトリウム・塩化カリウム、ヘパリン、ヘパリン加生理食塩水、メトキサレン及び Narcan（ナロキソン）があった。
20[redacted] 年 10 月 6 日午前 3 時 37 分の臨床検査結果は次のとおり。102 mg/dL（高値、基準範囲 : 70～99）、WBC : 5.2×10^{9}/L（基準範囲 : 4.0～11.0）、Hb : 9.1 g/dL（低値、基準範囲 : 11.7～15.7）、Ht : 29.8%（低値、基準範囲 : 35～47）、RBC : 3.63×10^{12}/L（低値、基準範囲 : 3.8～5.2）、Na : 144 mmol/L（基準範囲 : 133 ～144）、K : 3.9 mmol/L（基準範囲 : 3.4 ～5.3）、Cl : 108 mmol/L（基準範囲 : 94 ～109）、二酸化炭素 : 30 mmol/L（基準範囲 : 20～32）、尿素窒素 : 9 mg/dL（基準範囲 : 7～30）、CRE : 0.74 mg/dL（基準範囲 : 0.52～1.04）、推算糸球体濾過量 : 90 mL/min/1.7 m^2 超（基準範囲 : 60 超）、推算糸球体濾過量（黒人の場合）: 90 mL/min/1.7 m^2 超（基準範囲 : 60 超）、Ca : 8.5 mg/dL（基準範囲 : 7～30）、アニオンギャップ : 6 mmol/L（基準範囲 : 3～14）、PLT : 385×10^{9}/L（基準範囲 : 150～450）であった。
被験者が退院した。退院サマリーによると、食事の際にまだ疼痛が認められた。Isordil（硝酸イソソルビド）投与後に若干の浮動性めまいが生じた。引き続き慢性腰痛が見られた。悪心はなく、飲食物を問題なく摂取できた。
被験者の病歴には、同種幹細胞移植後の急性骨髄性白血病、cGVHD、食道痙攣、不安、肺塞栓症（20[redacted] 年 3 月）、関節痛（腰部）及び麻薬誘発性便秘があった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、Compazine（プロクロルペラジン、激越）及びテガダーム（ドレッシング材、水疱）があった。
6 月 8 日の胸部 CT で右肺底の肺塞栓症が偶然見つかったが、7 月 7 日のフォローアップ CT 検査では回復していた。20[redacted] 年 8 月 18 日の胸部 CT で再び肺塞栓症が認められたが、それまでは抗凝固療法が中断された。下肢の超音波検査で深部静脈血栓症の所見は認められなかった。20[redacted] 年 5 月 21 日の胸部 CT 再検査で肺塞栓症は回復していた。また、かなり以前にサイトメガロウイルス再活性が見られ、Valcyte（バルガンシクロビル）が投与されていた。20[redacted] 年 5 月 21 日の検査（血液及び気管支肺胞洗浄液）では、サイトメガロウイルスは陰性であった。
上部消化管内視鏡検査で胃に Grade 1 の移植片対宿主病（GVHD）が認められたため、20[redacted] 年 8 月 19 日に急性移植片対宿主病と診断された。GVHD の前治療には、予防的メトトレキサート、ソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）、ブデソニド、シクロスポリン、プレドニゾン、タクロリムス、シロリムス及び体外循環光療法（ECP）があった。治験薬の投与開始後、症状の大幅な改善が見られ、背部の皮膚の柔軟性が高まり、足関節の可動性が著しく上昇した。強皮症及び色素減少は見られたが悪化してはおらず、新たな臓器への影響もなかった。20[redacted] 年 9 月 21 日の再評価時にも引き続き改善が認められ、治験薬の投与が継続された。プレドニゾンは 5 mg の 1 日 1 回投与にテーパリングされた。
併用薬には、疼痛に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）、単純ヘルペス予防薬としてのゾビラックス（アシクロビル）、予防薬としての Levaquin（レボフロキサシン）、不安及び悪心に対する Ativan（ロラゼパム）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎予防薬としての Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及び Septra（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）並びに適応症不明の薬剤としてアスピリン、リピトール（アトルバスタチン）、Caltrate

（炭酸カルシウム・ビタミン D）、コルヒチン、Lovenox（エノキサパリン）、Neurontin（ガバペンチン）、Cortef（ヒドロコルチゾン）、Pamelor（ノルトリプチリン）及びセロクエル（クエチアピン）があった。
重篤な有害事象である非心臓性胸痛に対する治験薬の処置はなかった。
本事象の転帰は「回復（20[redacted] 年 10 月 27 日）」と報告された。
重篤な有害事象である非心臓性胸痛について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。本事象の治験薬以外の要因は「不明」と報告された。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳白人女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 180 日目に重篤な有害事象である非心臓性胸痛を発現し、入院した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。退院サマリーによると、本事象は基礎疾患である食道痙攣による可能性が高かった。非心臓性胸痛は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／女性
身長／体重：18[redacted].3 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性移植片対宿主病、トランスアミナーゼ上昇、急性骨髄性白血病、肺塞栓症、幹細胞移植
合併症：副腎機能不全、便秘、食道痙攣、クローン病、裂肛、上腹部痛、悪心、慢性移植片対宿主病、トランスアミナーゼ上昇、高脂血症、背部痛、関節痛、うつ病、不安、不眠症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 4 月 5 日～20[redacted] 年 10 月 28 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：シトロバクター・フロインディー感染／シトロバクター感染、ステノトロフォモナス・マルトフィリア感染／ステノトロフォモナス感染

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 11 月 3 日
3[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：27.32）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 4 月 5 日午前 10 時 45 分に行われ、最終投与は 20[redacted] 年 10 月 28 日に行われた。移植片対宿主病（GVHD）再燃のため、治験薬の投与が中止された。
被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 11 月 2 日（治験薬投与開始後 211 日目）、重篤な有害事象であるシトロバクター・フロインディー感染及びステノトロフォモナス・マルトフィリア感染が発現した。これらの重篤な有害事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の中等症と報告された。
20[redacted] 年 11 月 2 日、夜間の発熱及び頭痛を訴えて被験者が実施医療機関を受診した。ポート由来の血液培養が行われ、シトロバクター・フロインディーコンプレックス（グラム陰性菌）が陽性となった。その後、ポート抜去及び治療のため来院するよう指示が出された。
20[redacted] 年 11 月 3 日、被験者が入院した。
20[redacted] 年 11 月 3 日午後 2 時 25 分の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.1 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、TP：6.7 g/dL（低値、基準範囲：6.8～8.8）、TBIL：0.1 mg/dL（低値、基準範囲：0.2～1.3）、Hb：8.5 g/dL（低値、基準範囲：11.7～15.7）、Ht：28.1%（低値、基準範囲：35～47）、RBC：3.46×10^{12}/L（低値、基準範囲：3.8～5.2）、MCH：24.6 pg（低値、基準範囲：26.5～33）、MCHC：30.2 g/dL（低値、基準範囲：31.5～36.5）、赤血球分布幅：18.1%（高値、基準範囲：10～15）、国際標準比：1.20（高値、基準範囲：0.86～1.14）、部分トロンボプラスチン時間：42 秒（高値、基準範囲：22～37）、Na：139 mmol/L（基準範囲：133～144）、K：4.0 mmol/L（基準範囲：3.4～5.3）、Cl：105 mmol/L（基準範囲：94～109）、二酸化炭素：27 mmol/L（基準範囲：20～32）、尿素窒素：10 mg/dL（基準範囲：7～30）、CRE：0.77 mg/dL（基準範囲：0.52～1.04）、推算糸球体濾過量：88 mL/min/1.7_m2（基準範囲：> 60）、推算糸球体濾過量（黒人の場合）：90 mL/min/1.7 m^2 超（基準範囲：60 超）、Ca：9.0 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1）、アニオンギャップ：7 mmol/L（基準範囲：3～14）、Mg：2.1 mg/dL（基準範囲：1.6～2.3）、リン：3.6 mg/dL

（基準範囲：2.5～4.5）、ALP：72 U/L（基準範囲：40～150）、ALT：29 U/L（基準範囲：0～50）、AST：25 U/L（基準範囲：0～45）、DBIL：0.1 mg/dL 未満（基準範囲：0.0～0.2）、GLU：88 mg/dL（基準範囲：70～99）、WBC：6.4 × 10^9/L（基準範囲：4.0～11.0）、PLT：361 × 10^9/L（基準範囲：150～450）、MCV：81 fL（基準範囲：78～100）、好中球：36.3%、リンパ球：47.5%、単球：14.2%、好酸球：0.9%、好塩基球：0.9%、未熟顆粒球：0.2%、有核赤血球：0（基準範囲：0/100）、好中球絶対数：2.3 × 10^9/L（基準範囲：1.6～8.3）、リンパ球絶対数：3.0 × 10^9/L（基準範囲：0.8～5.3）、単球絶対数：0.9 × 10^9/L（基準範囲：0.0～1.3）、好酸球絶対数：0.1 × 10^9/L（基準範囲：0.0～0.7）、好塩基球絶対数：0.1 × 10^9/L（基準範囲：0.0～0.2）、未熟顆粒球絶対数：0.0 × 10^9/L（基準範囲：0～0.4）、有核赤血球絶対数：0.0 であった。
20[redacted] 年 11 月 4 日、血液培養再実施を含む臨床検査で、シトロバクター・フロインディー感染及びステノトロフォモナス・マルトフィリア感染が陽性であった。このため、フォトフェレーシス用カテーテルが抜去された。当初はセフェピムにより治療され、11 月 3 日から 11 月 4 日までエルタペネムに切り替えられたが、いずれの細菌も Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）に感受性を示した。Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）による治療が完了した。
20[redacted] 年 11 月 5 日、被験者が退院した。
20[redacted] 年 11 月 6 日、血液培養で再びステノトロフォモナス・マルトフィリアの増殖が報告された。また、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）が処方されたが、被験者は経口投与に耐えられなかった。
20[redacted] 年 11 月 6 日、抗生剤の静脈内投与のため、被験者が再入院した。
20[redacted] 年 11 月 7 日午前 3 時 57 分の臨床検査結果は次のとおり。Hb：9.7 g/dL（低値、基準範囲：11.7～15.7）、Ht：32.1%（低値、基準範囲：35～47）、MCH：24.6 pg（低値、基準範囲：26.5～33）、MCHC：30.2 g/dL（低値、基準範囲：31.5～36.5）、赤血球分布幅：18.1%（高値、基準範囲：10～15）、Na：140 mmol/L（基準範囲：133～144）、K：3.9 mmol/L（基準範囲：3.4～5.3）、Cl：104 mmol/L（基準範囲：94～109）、二酸化炭素：29 mmol/L（基準範囲：20～32）、尿素窒素：10 mg/dL（基準範囲：7～30）、CRE：0.85 mg/dL（基準範囲：0.52～1.04）、推算糸球体濾過量：77 mL/min/1.7 m^2（基準範囲：60 超）、推算糸球体濾過量（黒人の場合）：90 mL/min/1.7 m^2 超（基準範囲：60 超）、Ca：9.1 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1）、アニオンギャップ：7 mmol/L（基準範囲：3～14）、GLU：87 mg/dL（70～99）、WBC：6.5 × 10^9/L（基準範囲：4.0～11.0）、PLT：427 × 10^9/L（基準範囲：150～450）、RBC：3.95 × 10^{12}/L（基準範囲：3.8～5.2）、MCV：81 fL（基準範囲：78～100）、好中球：27.7%、リンパ球：56.7%、単球：13.2%、好酸球：1.4%、好塩基球：0.8%、未熟顆粒球：0.2%、有核赤血球：0（基準範囲：0/100）、好中球絶対数：1.8 × 10^9/L（基準範囲：1.6～8.3）、リンパ球絶対数：3.7 × 10^9/L（基準範囲：0.8～ 5.3）、単球絶対数：0.9 × 10^9/L（基準範囲 0.0～1.3）、好酸球絶対数：0.1 × 10^9/L（基準範囲：0.0～0.7）、好塩基球絶対数：0.1 × 10^9/L（基準範囲：0.0～0.2）、未熟顆粒球絶対数：0.0 × 10^9/L（基準範囲：0～0.4）、有核赤血球絶対数：0 であった。
20[redacted] 年 11 月 30 日、フォローアップ検査及びフォトフェレーシスのため被験者が診療所を受診した。しかし、新たな風邪の症状、咳嗽、発熱（101°F）及び筋肉痛のため予定が延期された。フォトフェレーシスがキャンセルされた。診療所へ向かう途中で胸部 X 線撮影が行われ、被験者の状態は安定していたが、左脚にまだ緊張と疼痛があった。
20[redacted] 年 11 月 30 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：120/77 mmHg、脈拍数：118 bpm、体温：37.8°C、呼吸数：16 回/分、身長：18[redacted].3 cm、体重：8[redacted].8 kg、酸素飽和度：95%、BMI：27.32 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 11 月 30 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：上機嫌、意識清明、NAD（急迫症状なし）。頭部・眼・耳鼻咽喉：嗄声あり、呼吸器系の詰まりあり。肺：深吸気時に咳嗽あり。心血管：軽度の頻脈あり。皮膚：胴部、両上腕二頭筋、尺径部、大腿部及び脛・足関節の皮膚に強皮症様色素過剰あり。乳房組織の肥厚（1 > r）あり（いずれの症状も 20[redacted] 年 6 月から安定、ただし大腿部及び乳房組織の症状は新規）。神経：局所性の傷害なし。意識清明。前腕：右前腕に紅斑性腫脹・硬結なし。アクセス：左上胸部に Hickman カテーテル留置あり、血性の排液・出血なし。
20[redacted] 年 11 月 30 日の臨床検査結果は次のとおり。Hb：11.1（低値）、TP：6.6（低値）、ALB：3.2（低値）、国際標準比：1.20（高値）、WBC：11.0、好中球絶対数：6.0、Ht：36.3、PLT：317、Na：138、K：4.5、Cl：106、二酸化炭素：25、GLU：97、BUN：16、CRE：0.80、Mg：2.1、TBIL：0.2、AST：8、ALT：27、ALP：80 であった。
20[redacted] 年 11 月 30 日、胸部 X 線撮影で異常は認められなかった。血液培養の結果はこの時点ではまだ判明していなかった。鼻咽頭ぬぐい液ウイルス検査の結果もまだ判明していなかった。ウイルス感染が疑われたため、Robitussin・コデインが投与され、支持療法が行われた。

被験者は新規の鉄欠乏性貧血と診断され、経口鉄剤による補給療法が開始された。食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査が予定された。月経やその他の出血はなかった。Hb 及び MCV は改善しており、出血部位は検出されなかった。結腸内視鏡検査が 11 月 24 日に再実施され、GVHD の症状は認められなかった。ただし、わずかなアポトーシス性細胞を伴う領域が 1 箇所確認された。6 月 8 日の胸部 CT で右肺底に肺塞栓症が偶然発見されたが、7 月 7 日のフォローアップ CT 検査時には消失していた。20[redacted] 年 4 月 18 日の胸部 CT で 2 回目の肺塞栓症が確認されるまで、抗凝固薬の投与が中断された。両下肢の超音波検査で深部静脈血栓症は認められなかった。20[redacted] 年 5 月 21 日の CT 再実施時に肺塞栓症の消失が確認された。関連のある病歴には、cGVHD（20[redacted] 年 9 月 8 日から持続中）、背部痛（20[redacted] 年 4 月 19 日から持続中）、副腎機能不全（20[redacted] 年 1 月 25 日から持続中）、心窩部痛（20[redacted] 年 7 月 8 日から持続中）、クローン病（20[redacted] 年 5 月 29 日から持続中）、不安（20[redacted] 年 1 月 30 日から持続中）、うつ病（20[redacted] 年 5 月 29 日から持続中）、高脂血症（20[redacted] 年 1 月 31 日から持続中）、裂肛（20[redacted] 年 5 月 26 日から持続中）、不眠症（20[redacted] 年 5 月 29 日から持続中）、間欠性悪心（20[redacted] 年 6 月 10 日から持続中）、急性骨髄性白血病（発現日：20[redacted] 年 1 月 29 日、消失日：20[redacted] 年 6 月 25 日）、同種同胞（兄弟姉妹）間幹細胞移植（開始日：20[redacted] 年 6 月 6 日、終了日：20[redacted] 年 6 月 25 日）、急性移植片対宿主病（発現日：20[redacted] 年 8 月 19 日、消失日：20[redacted] 年 10 月 29 日）、肺塞栓症（発現日：20[redacted] 年 5 月 30 日、消失日：20[redacted] 年 7 月 9 日）及びトランスアミナイティス（1 回目発現日：20[redacted] 年 8 月 21 日、1 回目消失日：20[redacted] 年 10 月 9 日、2 回目発現日：20[redacted] 年 4 月 16 日、2 回目消失日：20[redacted] 年 7 月 2 日）があった。被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、Compazine（プロクロルペラジン）及びテガダーム（ドレッシング材）があった。

併用薬には、感染予防（サイトメガロウイルス感染症の内科的予防及び単純ヘルペス感染予防）のためのゾビラックス（アシクロビル）、感染予防のための Levaquin（レボフロキサシン）、感染予防（人工呼吸器関連肺炎及び菌血症予防）のための Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及び Septrra DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、高脂血症に対するリピトール（アトルバスタチンカルシウム）、栄養補給剤としての炭酸カルシウム・ビタミン D、背部痛に対する Neurontin（ガバペンチン）及びメトカルバモール、不安に対する Ativan（ロラゼパム）、睡眠補助薬としてのノルトリプチリン塩酸塩、セロクエル（クエチアピン）及びトラゾドン、悪心及び嘔吐に対する Zofran（オンダンセトロン）、疼痛に対するオキシコドン及びコルヒチン、疼痛及び発熱に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、肺塞栓症に対するエノキサパリンナトリウム、GVHD に対する Cortef（ヒドロコルチゾン）、GVHD 及び刺激症状に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）、血栓予防のためのアスピリン、上部消化管疼痛に対するセレコキシブ、Lidoderm（リドカイン）及び LMX4（リドカイン）、食道痙縮に対する硝酸イソソルビド、便秘予防のための Miralax（ポリエチレングリコール）、Glycolax（ポリエチレングリコール）及びセンノシド・ドクサートナトリウム、胃食道逆流性疾患に対する Reglan（メトクロプラミド塩酸塩）、鉄欠乏性貧血に対する硫酸鉄、脚の疼痛（GVHD 再燃）に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）及び MS コンチン（モルヒネ）並びに深部静脈血栓症・肺塞栓症予防のためのイグザレルト（リバーロキサバン）があった。

前治療薬には、GVHD に対するプレドニゾン、感染予防のためのポサコナゾール、上部呼吸器感染に対するアジスロマイシン及びプソイドエフェドリン、疼痛に対するヒドロモルフォン、感染予防のためのフルコナゾール、背部痛に対するジクロフェナク、上部消化管疼痛に対するパントプラゾール並びにソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）、プレドニゾン、ブデソニド、タクロリムス、Isordil（硝酸イソソルビド）、Hydrocort（ヒドロコルチゾン）及びシロリムスがあった。

入院中の使用薬剤には、抗凝血性クエン酸デキストロース溶液、胸やけ及びクエン酸毒性症状に対する Tums（炭酸カルシウム）、GVHD に対するイムブルビカ（イブルチニブ）、菌血症に対する Invanz（エルタペネム）、カテーテル洗浄のためのヘパリン、栄養補給剤としての硫酸マグネシウム、オピオイド拮抗剤としての Narcan（ナロキソン）、悪心及び嘔吐に対する Compazine（プロクロルペラジン）、リン補充のためのリン酸カリウム、細菌性感染及び菌血症に対するマキシピーム（セフェピム）並びに適応症不明の薬剤としてメトキサレン、Benadryl（ジフェンヒドラミン）及び Protonix（パントプラゾール）があった。

重篤な有害事象であるシトロバクター・フロインディー感染及びステノトロフォモナス・マルトフィリア感染に対する治験薬の処置は「該当なし」であった（治験薬の投与は重篤な有害事象発現前に中断されていた）。

これらの重篤な有害事象の転帰は「回復（20[redacted] 年 11 月 15 日）」と報告された。

重篤な有害事象であるシトロバクター・フロインディー感染及びステノトロフォモナス・マルトフィリア感染について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験責任医師の見解では、ステノトロフォモナス・マルトフィリア感染はむしろ挿入されたポートに関連するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 211 日目に重篤な有害事象であるシトロバクター・フロインディー感染及びステノトロフォモナス・マルトフィリア感染を発現した。基礎疾患の GVHD による免疫抑制状態、ステロイド療法及び直近のポート挿入により、被験者の感染リスクが増大していた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。シトロバクター・フロインディー感染及びステノトロフォモナス・マルトフィリア感染は、いずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：19[redacted].6 cm／9[redacted].1 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：サイトメガロウイルス感染、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫第３期、扁桃摘出、幹細胞移植
合併症：末梢性浮腫、季節性アレルギー、慢性移植片対宿主病、慢性副鼻腔炎、放射線皮膚損傷、眼外傷、高トリグリセリド血症、腎不全、睡眠時無呼吸症候群、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 22 日～20[redacted] 年 2 月 17 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：蜂巣炎／蜂巣炎

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 2 月 21 日に治験責任医師から入手した。
5[redacted] 歳白人男性（体重：9[redacted]kg、身長：18[redacted] cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）を受けた。日付は不明であるが､200 mg 1 日 1 回経口投与に減量された｡治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 3 月 22 日に行われた。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 2 月 17 日に行われた。
20[redacted] 年 2 月 16 日（治験薬投与開始後 331 日目）、重篤な有害事象である蜂巣炎が発現した。
被験者は、HLA 適合非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植（20[redacted] 年 4 月 13 日）後の状態として非ホジキンリンパ腫を有し、移植片対宿主病（GVHD）を合併していた。GVHD の治療として、隔週で体外循環光療法（ECP）が行われ、プレドニゾンも投与されていた。
20[redacted] 年 10 月 13 日、右前胸壁にポートが留置された。状態は良好で、ポートに関連する感染などの合併症はこの時点まで確認されていなかった。最終治療は 3 日前の 20[redacted] 年 2 月 15 日に行われた。この時点まで被験者の体調は良好であった。その翌日、被験者が目を覚ますと、いつもよりも疲労感があり、ポート部位上部の皮膚に発赤及びそう痒を認めた。自宅では通常、予防処置として Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びアシクロビルを服用していた。20[redacted] 年 2 月 16 日、被験者が診療所を受診した。末梢血培養のための採血が行われた。また、同診療所で末梢静脈カテーテルが留置され、バンコマイシンの静脈内投与が開始された。被験者によると、バンコマイシンの初回投与後に発赤の箇所がわずかに回復するも、しばらくして発赤が再発した。バンコマイシンの静脈内投与を 3 回実施した後も改善が見られなかったため、20[redacted] 年 2 月 18 日の午後、詳細な評価のため直接入院した。被験者によると、熱、悪寒、その他の新たな症状はないとのことであった。ポート部位上部の発疹を除くと、体調は普段の状態にまで回復していた。この時、ポート部位に痛みや煩わしさを感じることはないとのことであった。発疹が発現する前の夜、右腕でハンマーを強く叩きつける作業を行ったことを思い出した。また、2 週間前（前回の ECP 実施日と同時期）には深部に及ぶ抜歯を受けたとのことであった。その際、左上顎大臼歯の骨造成及び抜歯が行われ、人工材料が埋め込まれた。末梢血培養及びポートからの血液培養の結果は引き続き陰性であったため、セフトリアキソンに切り替えられた（7 日間投与予定）。ポートが蜂巣炎に関与していたことを示す明らかな兆候は認められなかった。
20[redacted] 年 2 月 18 日、ECP 用のポート部位周辺に紅斑及びそう痒症が 3 日間にわたって認められ、救急治療科に入院。ポート感染のおそれがあるため入院となった。

その他の診断には、造血幹細胞移植後の状態、cGVHD、慢性の免疫抑制及び新たに留置したポートに関連する蜂巣炎があった。
20[redacted] 年 2 月 15 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：9.37、Ht：38、PLT：321、好中球絶対数：5.62、AST：21、ALT：17、ALP：49、TBIL：0.3、ALB：3.7、Na：137、K：3.9、二酸化炭素：28、CRE：1.02、BUN：14、GLU：115 であった。
20[redacted] 年 2 月 15 日及び 20[redacted] 年 2 月 16 日、被験者の水分出納バランスはゼロバランスであった。
20[redacted] 年 2 月 16 日、この時点まで末梢血培養で増殖は認められていなかった。
20[redacted] 年 2 月 17 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：86、総排出量：0、水分出納バランス：86 であった。
20[redacted] 年 2 月 18 日午後 2 時 3 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.8°C、心拍数：69 bpm、呼吸数：18 回/分、収縮期血圧：115 mmHg（非侵襲的測定）、拡張期血圧：79 mmHg（非侵襲的測定）であった。
20[redacted] 年 2 月 18 日午後 5 時 10 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37°C、心拍数：70 bpm、呼吸数：18 回/分、収縮期血圧：127 mmHg（非侵襲的測定）、拡張期血圧：80 mmHg（非侵襲的測定）、身長：18[redacted] cm、体重：9[redacted] kg、BMI：25.7 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 2 月 18 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：286、総排出量：0、水分出納バランス：286 であった。
20[redacted] 年 2 月 18 日、胸部の検査で右上胸部ポート部位に 6 cm の紅斑が認められたが、硬結や液貯留は確認できなかった。
20[redacted] 年 2 月 18 日、この時点まで末梢血培養及びポートからの血液培養で増殖は認められていなかった。
20[redacted] 年 2 月 18 日、胸部の超音波検査で当該部位に組織的な液貯留のエビデンスは認められなかった。胸部ポート周辺の皮膚及び皮下組織に軽度の充血が認められた。これは、軟部組織表面の感染又は炎症に関連する症状であった。
20[redacted] 年 2 月 18 日、心血管の検査が実施された。心拍数は正常、調律は規則的で、胸骨左縁上部に 6 段階中 1～2（trace 1+）のかすかな収縮期雑音が認められた。両足に足部浮腫が認められた。皮膚の検査では、四肢の皮膚が革状化しており、四肢遠位部にわずかに白化した紅斑が見られた。右前胸壁のポートはこの時点ではアクセスされておらず、周縁には白化した紅斑と熱感を伴う境界明瞭な直径約 10 cm のリング状の領域があり、点状の痂皮及び治癒良好な瘢痕を取り囲んでいた。瘢痕には圧痛や波動はなく、乾燥しており、滲出液は確認されなかった。
20[redacted] 年 2 月 19 日、引き続き発熱はなく具合は良さそうであり、体調は普段どおりであった。この日、右前胸壁のポート部位上部の皮膚の発赤及びそう痒症は緩和され、圧痛は認められなかった。ポートを介した抗生剤の注入（この時初めてポートにアクセス）に問題は生じなかった。被験者によると、木曜日のアフェレーシス療法後にシャツやガーゼに出血は見られず、その日の夜はポート部位にガーゼを当てたまま出勤したとのことであった（ポートへのアクセスとは別に当該部位の皮膚に播種が起きた可能性は低い）。
20[redacted] 年 2 月 19 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：67、総排出量：1200、水分出納バランス：-1133 であった。
水分出納は次のとおり。総摂取量：439、総排出量：1200、水分出納バランス：-761 であった。
20[redacted] 年 2 月 20 日、体調は良好で、引き続き無症候性で発熱はなく、バイタルサインは正常であった。検査の結果、ポート部位周辺の紅斑はさらに退縮し、この時点ではほぼ消失していた。圧痛や硬結も依然として見られなかった。ただし、触診では反対側の胸壁の皮膚と比較して、まだ軽度の熱感が認められた。
20[redacted] 年 2 月 20 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.8°C、心拍数：70 bpm、血圧：124/69 mmHg、呼吸数：16 回/分、酸素飽和度：97%であった。
20[redacted] 年 2 月 20 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象である蜂巣炎に対する治験薬の処置は「投与中止」と報告された。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（HLA 適合非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植後に濾胞性リンパ腫に変化）、cGVHD（皮膚、両眼及び口）、高血圧、持続気道陽圧を要する閉塞性睡眠時無呼吸症候群、アレルギー性鼻炎及び末梢性ニューロパチーがあった。
cGVHD に対する免疫抑制療法が行われており、ECP のため、ポートは隔日 2 回、定期的にアクセスされた。また、被験者は元喫煙者であった。手術歴には、右内頸へのポート留置があった。ヨード系造影剤にアレルギーがあり、季節性アレルギーもあった。

併用薬には、酒さに対するメトロニダゾール、疼痛に対するオキシコドン並びに適応症不明の薬剤としてアシクロビル、カルシウム・ビタミン D、コレカルシフェロール、クロベタゾール、デキサメタゾン、SPF30～50 の日焼け止め、エムラ（リドカイン・プリロカイン）、メチルプレドニゾロン、ジフェンヒドラミン、ミネラル配合マルチビタミン、Refresh Plus（カルボキシメチルセルロースナトリウム）、オメガ 3 多価不飽和脂肪酸エチルエステル、塩化カリウム、プレドニゾン、ルキソリチニブ及び Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
入院中にはクロルヘキシジン及びデキストラン 70・ヒプロメロースも投与された。
重篤な有害事象である蜂巣炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はその他の状況（ECP 用ポート）に関連したものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である蜂巣炎を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象はその他の状況（ECP 用ポート）に関連したものであった。

20[redacted] 年 3 月 20 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師から、被験者の生年月日（19[redacted] 年 4 月 14 日）が提供された。
ポート・カテーテルの蜂巣炎に対するバンコマイシンは奏効しなかった。抗生剤をセフトリアキソンに変更したところ、紅斑及びそう痒症の症状が著しく改善した。セフトリアキソンによる治療は 20[redacted] 年 2 月 25 日まで継続された。
被験者はコホート 2 に登録され、治験薬 200 mg を 1 日 2 回投与された。20[redacted] 年 2 月 15 日、200 mg の 1 日 1 回投与に減量。20[redacted] 年 2 月 17 日、ベルモスジルの投与（200 mg1 日 1 回）を中止した。
被験者はコレカルシフェロール口内錠 1000 IU を 1 日 2000 IU 服用していた。
重篤な有害事象である蜂巣炎の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 2 月 21 日）」と報告された。
重篤な有害事象である蜂巣炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はその他の状況（ECP 用ポート）に関連したものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である蜂巣炎を発現した。治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象はその他の状況（ECP 用ポート）に関連したものであった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].8 cm／11[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 8 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：胃腸出血、疲労、気管支肺アスペルギルス症、肋骨骨折、皮膚有棘細胞癌、急性骨髄性白血病、真性多血症、再発急性骨髄性白血病、痙攣発作、蛋白尿、気胸、癌手術、幹細胞移植、白内障手術、内出血
合併症：甲状腺機能低下症、緑内障、胃食道逆流性疾患、バレット食道、末梢性浮腫、慢性移植片対宿主病、細菌性疾患キャリアー、腸球菌感染、末梢性ニューロパチー、認知障害、うつ病、不眠症、特発性肺線維症、そう痒症、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 23 日～20[redacted] 年 4 月 24 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：全身性筋力低下／筋力低下

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 3 月 30 日に治験責任医師から入手した。
7[redacted] 歳白人男性（体重：11[redacted].8 kg、身長：18[redacted].2 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。

治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 3 月 23 日に行われ、重篤な有害事象発現前の直近の投与は 20[redacted] 年 3 月 23 日（午後 7 時 0 分、夜服用分）に行われた。救急外来に入院したため、20[redacted] 年 3 月 24 日の朝の分は服用できなかったが、20[redacted] 年 3 月 24 日の夜の分は午後 8 時 0 分に服用した。以降、規定の用量で治験薬の投与が継続された。
20[redacted] 年 3 月 24 日（治験薬投与開始後 366 日目）、重篤な有害事象である全身性筋力低下が発現した。
これ以前で最後に被験者が来院したのは 20[redacted] 年であった。被験者には肺線維症及び労作性息切れの病歴があった。被験者は、家族歴に冠動脈疾患があることから、心臓疾患である可能性も懸念しており、専門医への紹介を希望した。
20[redacted] 年、心エコー図で正常な全体的左室収縮機能が示され、画像診断に基づく左室駆出率は 65%～70%であった。また、軽度の左室肥大が認められ、軽度の左室拡張機能障害、狭窄を伴わない軽度の大動脈弁硬化症並びに大動脈洞及び上行大動脈の軽度の拡張が示された。
20[redacted] 年 6 月、トレッドミルを用いた運動耐性試験で目立った所見は認められなかった。
20[redacted] 年、結腸内視鏡検査の結果は正常であった。
20[redacted] 年初め、ストレス心エコー図で虚血は陰性であった。全体的左室収縮機能は正常で、上行大動脈の軽度の拡張（3.99 cm）が認められた。心エコー図の所見は 20[redacted] 年 6 月 3 日以降安定していた。
20[redacted] 年、単純肺ストレステストが行われた。前額部に経皮プローブを装着して計測した呼吸中の酸素飽和度は 99%であり、脈拍数は 75 であった。被験者は 1155 フィートを立ち止まることなく 6 分で歩くことができ、酸素飽和度は 100%に維持された。脈拍数は 75 から 89 に上昇した。休憩時及び歩行中に Grade 1 以上の呼吸困難は発現しなかった。この運動負荷試験で胸痛及び浮動性めまいの自覚症状はいずれもなかった。
被験者は特発性肺線維症と診断され、20[redacted] 年 10 月にピルフェニドンの投与が開始された。しかし、腎生検で非定型の膜性糸球体症が認められたため、被験者の蛋白尿が薬剤により誘発された可能性が懸念され、投与が中断された。これらの症状が出現する前に新たに投与された薬剤はピルフェニドンのみであったため、当該薬剤の投与中断に至った。
被験者は移植片対宿主病（GVHD）に対する治療として 20[redacted] 年 3 月からベルモスジルの臨床試験に参加していた。被験者の癌治療歴には、シタラビン、メトトレキサート脊髄内投与、フルダラビン・シタラビン・顆粒球コロニー刺激因子（FLAG、全て 20[redacted] 年に投与）、クロファラビン、5-アザ-2'-デオキシシチジン（デシタビン）及びミトキサントロン・VP-16（エトポシド）があった。
被験者によると、中等度の運動時に強い呼吸困難が生じることが直近 2 ヶ月間で 2 回あった。1 回目は庭仕事をしている時、2 回目はボートから離れて軽い物（鍵）を拾い、緩い傾斜のある所を歩いている時で、いずれの場合も相当な息切れを感じたとのことであった。しかし、これらの症状を経験することなく同程度の運動を行える時もあった。“深呼吸に伴う症状”以外には胸痛・胸部圧迫感はなかった。被験者は、胃食道逆流性疾患のコントロールのためオメプラゾール（1 日 2 回）を服用していた。時々、夜間に Tums（炭酸カルシウム）を服用した。当時、被験者は逆流防止術には興味を示していなかった。
20[redacted] 年 3 月 24 日、浮動性めまい及び全身性脱力のため被験者が来院した。被験者は少し前の 20[redacted] 年 3 月 20 日に上葉肺炎と診断されていた。その際、セフトリアキソン及びアジスロマイシンの静脈内投与が行われ、アジスロマイシン 250 mg の 4 日間経口投与（終了予定日：20[redacted] 年 3 月 24 日）及びオーグメンチン（アモキシシリン・クラブラン酸）875 mg/125 mg の 1 日 2 回 7 日間経口投与（終了予定日：20[redacted] 年 3 月 26 日）が開始された。被験者の体調は当初は良好であったものの、同日の朝に悪化した。午前中、コンピュータに向かって座っていると、両脚の筋力低下が急性発症し、比較的軽度であるが両腕及び両手にしびれ感が現れた。症状は約 10 分間持続した。その間立つことができず、床を這ってベッドサイドに行き、物につかまって身を起こさなければならなかった。その後、45 分間にわたって正常な感覚を取り戻していたが、座る動作中に同じ症状が出現した。ただし、全体的な症状は 1 回目よりも軽度であった。同日、被験者は救急外来に搬送された。頭痛、悪心、浮動性めまいなどの他の訴えはなかった。視力は正常であったが左眼に灼熱感があり、顔面右側に強烈な灼熱感があった。頭部 CT、両下肢の静脈ドップラー超音波検査及び臨床検査の結果はいずれも正常であった。救急外来では、脳卒中及び心臓異常の可能性はいずれも排除された。
20[redacted] 年 3 月 24 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：112/74、脈拍数：59 bpm、呼吸数：20 回/分、身長：19[redacted].5 cm、体重：11[redacted].1 kg、BMI：30.62 kg/m^2、酸素飽和度：96%であった。
20[redacted] 年 3 月 24 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：120/72 mmHg、脈拍数：70 bpm、体温：36°C、呼吸数：22 回/分、身長：19[redacted].5 cm、体重：11[redacted].1 kg、BMI：30.62 kg/m^2、酸素飽和度：93%であった。

20[redacted] 年 3 月 24 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC：3.98 M/μL（低値、基準範囲：4.20～5.70）、MCV：101.7 fL（高値、基準範囲：80.0～100.0）、MCH：34.8 pg（高値、基準範囲：27.0～34.0）、Na：133 mmol/L（低値、基準範囲：135～145）、ALB：3.1 g/dL（低値、基準範囲：3.5～5.0）、血清・血漿中 CRE：1.40 mg/dL（高値、基準範囲：0.70～1.30）、推算糸球体濾過量：50 mL/min/1.73 m²（低値、基準範囲：61 以上）であった。
20[redacted] 年 3 月 24 日、胸部 X 線撮影で軽度の心拡大が示された。また、左肺の中肺野及び下肺野に網状影が認められ、浸潤の所見と考えられた。右肺の中肺野内には瘢痕又は無気肺が認められた。さらに、少量の滲出液を示唆する肋骨横隔膜鈍化も示された。気胸のエビデンスは得られなかった。
20[redacted] 年 3 月 24 日、ストレス心電図で虚血は認められなかった。被験者の運動耐容能は十分であり、最大 5.8 METs の運動強度に耐えることができた。
20[redacted] 年 3 月 24 日の身体検査結果は次のとおり。筋骨格：可動域が制限され、トレッドミルでの歩行に影響あり。四肢：わずかに浮腫あり。呼吸器：直近の肺炎を示す所見あり。被験者はいつもどおり感染予防のために抗生剤を使用していた。神経：検査中に全身性脱力を訴えた。
20[redacted] 年 3 月 24 日、心電図で正常洞調律が示された。心拍数は 90 bpm で、間隔は正常であった。心房性期外収縮が高頻度で認められ、III/aVF 誘導での Q 波変化及び非特異的 T 波変化が見られた。
20[redacted] 年 3 月 24 日、頭部 CT で頭蓋内出血及び圧排効果はいずれも認められなかった。篩骨洞、上顎洞及び蝶形骨洞に疾患が認められ、適切な臨床環境では急性副鼻腔炎で想定される症状であった。
20[redacted] 年 3 月 24 日、ストレス/レスト心筋運動灌流画像検査及び心電図同期ストレス左室造影法で虚血は認められなかった。被験者の運動耐容能は十分であり、最大 5.8 METs の運動強度に耐えることができた。心筋の単一光子放射断層撮影（SPECT）の所見は正常で、正常な心筋灌流が示された。心電図同期 SPECT 左室造影法では、正常な心筋肥厚及び壁運動が示され、左室駆出率は 69%であった。
20[redacted] 年 3 月 24 日、12 誘導心電図で洞調律が示された。20[redacted] 年 1 月 25 日の心電図では検出されなかった心房性期外収縮、下壁梗塞及び発症時期不明の異常所見が認められた。心房性期外収縮は今回初めて示された。
20[redacted] 年 3 月 25 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：126/75 mmHg、脈拍数：64 bpm、体温：36.5°C、呼吸数：18 回/分、身長：19[redacted].5 cm、体重：11[redacted].3 kg、BMI：30.39 kg/m²、酸素飽和度：97%であった。
20[redacted] 年 3 月 25 日、ストレス心電図で十分な運動耐容能が示され、最大 5.8 METs の運動強度に耐えることができた。ベースラインの 12 誘導心電図所見は正常であった。モニタリング中に不整脈は認められなかった。また、虚血を示す所見も得られなかった。
20[redacted] 年 3 月 25 日、両下肢の静脈ドップラー超音波検査で、右脚及び左脚に静脈血栓症のエビデンスは認められなかった。単径管から膝窩にかけての下肢の深部静脈血栓症の検出に関して、超音波検査の感度及び特異度は 95%を超えるが、下腿静脈血栓症の可能性を排除することは推奨されなかった。右膝窩静脈の 1 つにエコー反射性を有する物質が存在し、以前の深部静脈血栓症及び静脈炎後症状によるものと考えられた。
20[redacted] 年 3 月 25 日、前失神と診断され、被験者が救急外来を退室した。しかし、更なる神経学専門医のコンサルテーション及び画像診断が予定された。退室時の診断には、寛解期急性骨髄性白血病、幹細胞移植後の状態及びステージ 3 慢性腎臓病があった。
重篤な有害事象である全身性筋力低下に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 3 月 25 日）」と報告された。
被験者の病歴には、高血圧、肺線維症、バレット食道、胃食道逆流性疾患、バンコマイシン耐性エンテロコッカス感染、その他の原発性血小板減少症、ステージ 3 慢性腎臓病（推算糸球体濾過量：30～59 mL/min）、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性肝炎、cGVHD、アスペルギルス症、重度ステージ緑内障、閉塞性睡眠時無呼吸、労作性呼吸困難、上行大動脈拡張、間質性肺疾患、甲状腺機能低下症、寛解期急性骨髄性白血病、高コレステロール血症、不安、うつ病及び反復性大うつ病（中等度）があった。手術歴には、肺生検、幹細胞移植及び開胸があった。家族歴には冠動脈疾患があった。被験者の父は心筋梗塞と思われる症状により 4[redacted] 歳で死亡した。祖父は心筋梗塞により 6[redacted] 歳で死亡した。被験者の冠動脈疾患のリスク因子には高血圧及び高脂血症があった。被験者は元喫煙者で、時々アルコール及びカフェイン（1 日 1 回）を摂取した。アレルギーを有する薬剤には、リシノプリル（咳嗽）及びポビドンヨード（そう痒）があった。
併用薬には、喘鳴又は息切れに対する Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール）、皮膚刺激に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）並びに適応症不明の薬剤として Deltasone（プレドニゾン）、

デジレル（トラゾドン）、葉酸、Flomax（タムスロシン）、Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、リピトール（アトルバスタチン）、Timoptic（チモロールマレイン酸塩）、ゾビラックス（アシクロビル）、サルブタモール、オーグメンチン（クラブラン酸・アモキシシリン）、クエン酸カルシウム、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、Delsym（デキストロメトルファン）、ペニシリン、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Mucinex（グアイフェネシン）、ラクトバシラス、Synthroid（レボチロキシン）、Cozaar（ロサルタン）、トルソプト（ドルゾラミド）、Flonase（フルチカゾン）、Prilosec（オメプラゾール）及び Citracal + D（カルシウム・ビタミン D）があった。
重篤な有害事象である全身性筋力低下について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ他の状況に関連するものであった。脳卒中及び心臓異常の可能性は救急外来で排除された。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である全身性筋力低下を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].8 cm／11[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 8 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：胃腸出血、疲労、気管支肺アスペルギルス症、肋骨骨折、皮膚有棘細胞癌、急性骨髄性白血病、真性多血症、再発急性骨髄性白血病、痙攣発作、蛋白尿、気胸、癌手術、幹細胞移植、白内障手術、内出血
合併症：甲状腺機能低下症、緑内障、胃食道逆流性疾患、バレット食道、末梢性浮腫、慢性移植片対宿主病、細菌性疾患キャリアー、腸球菌感染、末梢性ニューロパチー、認知障害、うつ病、不眠症、特発性肺線維症、そう痒症、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 23 日～20[redacted] 年 4 月 24 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：脳血管発作－急性ラクナ脳卒中／ラクナ梗塞

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 4 月 2 日に治験責任医師から入手したものであり、20[redacted] 年 4 月 5 日にも追加情報を入手した。
7[redacted] 歳白人男性（体重：10[redacted].9 kg、身長：19[redacted].5 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与から 100 mg にテーパリング）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 3 月 23 日に行われ、直近の投与は 20[redacted] 年 4 月 4 日に行われた。
20[redacted] 年 4 月 1 日（治験薬投与開始後 374 日目）、重篤な有害事象である脳血管発作－急性ラクナ脳卒中が発現した。
被験者には急性骨髄性白血病の病歴があり、7 年前に骨髄移植を受け、移植片対宿主病（GVHD）を合併した。下腿及び足関節に硬化症が認められ、入院日（20[redacted] 年 4 月 1 日）の数日前には、両脚に一過性のしびれ感及び脱力のエピソードが 1 回出現し、数分後に消失した。目覚めると、顔面、腕及び脚に右側性のしびれ感が持続していた。両脚に脱力が見られたが、歩くことはできた。外傷の迅速簡易超音波検査で異常は認められなかった。不明瞭発語、霧視、頭痛、頭部ふらふら感、胸痛及び息切れはいずれもないとのことであった。20[redacted] 年 4 月 2 日の脳 MRI では、重要所見として左橋及び右半卵円中心に急性ラクナ脳卒中が認められ、塞栓性梗塞の所見に合致した。主要な頭蓋内動脈に損傷はなかったが、左 M2 部及び脳底動脈に 50%～60%の限局性狭窄が認められた。随伴する出血及び圧排効果はいずれも認められなかった。脊椎 MRI の所見は正常であったが、頚椎及び腰椎に高度の脊柱管狭窄症を伴わない多椎間退行性変化が認められた。この時の救急外来での診断は、発症機序不明の脳血管発作であった。報告の時点では、被験者は歩行可能で、急迫症状はなかったが、更なる管理のため、救急外来に引き続き在室した。通常どおりの検査が予定され、マイクロバブル心エコー図検査が予定された。潜在性心房細動の発見のためホルター

心電図検査も実施する可能性があった。ベルモスジル及びその他の移植関連薬剤・免疫抑制剤のテーパリングが予定どおり継続された。
被験者は、今回の入院前にも両脚筋力低下の急性発症及び両手・両腕のしびれ感のため、20[redacted]年 3 月 24 日に入院していた。退院時の診断は前失神であった。救急外来で脳卒中及び心臓異常の可能性は排除されていたが、更なる神経学的検査（脳及び脊椎の MRI）が計画され、この時点ではまだ結果が判明していなかった。被験者の重要な病歴には、急性骨髄性白血病に対する末梢血幹細胞移植後の cGVHD 及び特発性肺線維症があった。
重篤な有害事象発現前の 20[redacted]年 3 月 24 日､頭部 CT で頭蓋内出血及び圧排効果はいずれも認められなかった。篩骨洞、上顎洞及び蝶形骨洞に疾患が認められ、適切な臨床環境では急性副鼻腔炎で想定される症状であった。
重篤な有害事象発現前の 20[redacted]年 3 月 24 日、前後方向のポータブル胸部 X 線撮影で心拡大が示された。また、左肺の中肺野及び下肺野に網状影が認められ、浸潤の所見と考えられた。右肺の中肺野内には瘢痕又は無気肺が認められた。さらに、少量の滲出液を示唆する肋骨横隔膜鈍化も示された。気胸のエビデンスは得られなかった。
重篤な有害事象発現前の 20[redacted]年 3 月 26 日、下肢の静脈超音波検査及び両下肢の静脈ドップラー超音波検査で、右脚及び左脚に静脈血栓症のエビデンスは認められなかった。単径管から膝窩にかけての下肢の深部静脈血栓症の検出に関して、超音波検査の感度及び特異度は 95%を超えるが、下腿静脈血栓症の可能性を排除することは推奨されなかった。右膝窩静脈の 1 つにエコー反射性を有する物質が存在し、以前の深部静脈血栓症及び静脈炎後症状によるものと考えられた。
20[redacted]年 4 月 1 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.7°C、脈拍数：77 bpm、呼吸数：20 回/分、血圧：141/87 mmHg、酸素飽和度：97%であった。
20[redacted]年 4 月 2 日午前 9 時 34 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温 : 36.5°C、脈拍数 : 70 bpm、呼吸数：16 回/分、血圧：134/85 mmHg、酸素飽和度：98%、BMI：30 kg/m^2 であった。
20[redacted]年 4 月 2 日の 2 回目のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.7°C、脈拍数：80 bpm、呼吸数：17 回/分、血圧：116/71 mmHg、酸素飽和度：96%であった。
20[redacted]年 4 月 2 日、造影の有無を問わない脳 MRI 及び脳の単純磁気共鳴血管画像で、左橋及び右半卵円中心に急性ラクナ脳卒中が認められ、中心塞栓性梗塞の所見に合致した。随伴する出血及び圧排効果はいずれも認められなかった。主要な頭蓋内動脈については、左 M2 部及び脳底動脈に 50%～60%の限局性狭窄が認められた。
20[redacted]年 4 月 2 日、頚部の単純磁気共鳴血管画像で左椎骨動脈起始部が不明瞭であり、おそらく血管の蛇行によるものと考えられた。また、右頚動脈分岐部遠位に 40%の狭窄が認められた。
20[redacted]年 4 月 2 日、心電図で洞調律が示され、心拍数は 64 bpm であった。また、心房性期外収縮、QRS 低電位及び境界型心電図所見が認められた。20[redacted]年 3 月 24 日の検査時とは異なり、下壁梗塞のエビデンスはもはや認められなかった。
20[redacted]年 4 月 2 日、造影の有無を問わない頚椎 MRI での頚髄のシグナル強度は正常であり、インピンジメントは認められなかった。頚椎の感染及び腫瘍を示唆する異常な増強効果もなかった。一方、高度の脊柱管狭窄症を伴わない軽度の多椎間退行性変化が認められた。
20[redacted]年 4 月 2 日、造影の有無を問わない胸椎 MRI での胸髄のシグナル強度は正常であり、インピンジメントは認められなかった。胸椎の感染及び腫瘍を示唆する異常な増強効果もなかった。重大な退行性変化も検出されなかった。
20[redacted]年 4 月 2 日、造影の有無を問わない腰椎 MRI で正常な脊髄円錐及び馬尾が示された。腰椎の感染及び腫瘍を示唆する異常な増強効果は認められなかった。一方、高度の脊柱管狭窄症及び椎間孔狭窄を伴わない軽度の多椎間退行性変化が認められた。
20[redacted]年 4 月 2 日、前後方向のポータブル胸部 X 線撮影で心拡大が示された。また、中肺野及び下肺野に間質性網状影が認められ、慢性疾患が疑われた。胸腔内の単純撮影で急性の異常は認められなかった。
20[redacted]年 4 月 2 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC : 3.76 M/μL（低値、基準範囲 : 4.20～5.70）、Ht : 38.3%（低値、基準範囲：39.0～50.0）、MCV：101.8 fL（高値、基準範囲：80～100）、MCH：35.3 pg（高値、基準範囲：27～34）、単球絶対数：0.9 K/μL（高値、基準範囲：0.0～0.8）、ALB：3.3 g/dL（低値、基準範囲：3.5～5.0）、血清・血漿中 CRE：1.78 mg/dL（高値、基準範囲：0.70～1.30）、推算糸球体濾過量：38 mL/min/1.73 m^2（低値、基準範囲：61 超）であった。
脳血管発作の最終分類は、左橋及び右半卵円中心の急性ラクナ脳卒中と決定され、中心塞栓性梗塞の所見に合致した。MRI 及び磁気共鳴血管画像で、随伴する出血及び圧排効果はいずれも認められなかった。左

M2 部及び脳底動脈に 50%～60%の限局性狭窄が認められた。両下肢に深部静脈血栓症は認められなかった。ドップラー超音波検査による要因及び心血管系の要因も救急治療科で否定された。
重篤な有害事象である脳血管発作－急性ラクナ脳卒中に対する治験薬の処置はなかった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 4 月 2 日）」と報告された。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病、不安、上行大動脈拡張、バレット食道、ステージ 3 慢性腎臓病（推算糸球体濾過量：30～59 mL/min）、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性肝炎、うつ病、cGVHD、アスペルギルス症、高コレステロール血症、高血圧、甲状腺機能低下症、閉塞性睡眠時無呼吸、原発性血小板減少症、肺線維症及び重度ステージ緑内障があった。被験者はアルコール使用者であった。手術歴には開胸があった。被験者がアレルギーを有する薬剤にはリシノプリル（咳嗽）があった。被験者の父に冠動脈疾患の病歴があり、兄弟に心房細動の病歴があった。
併用薬には、皮膚刺激に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）、喘鳴又は息切れに対する Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール）並びに適応症不明の薬剤としてゾビラックス（アシクロビル）、リピトール（アトルバスタチン）、クエン酸カルシウム、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、Delsym（デキストロメトルファン）、トルソプト（ドルゾラミド）、Flonase（フルチカゾン）、葉酸、Mucinex（グアイフェネシン）、Floranex（ラクトバシラス）、Synthroid（レボチロキシン）、Cozaar（ロサルタン）、Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、Prilosec（オメプラゾール）、ペニシリン、Deltasone（プレドニゾン）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Flomax（タムスロシン）、Timoptic（チモロールマレイン酸塩）及びデジレル（トラゾドン）があった。
入院中の使用薬剤には、タイレノール（アセトアミノフェン）、アスピリン、Protonix（パントプラゾール）、Gadavist（ガドブトロール）、Ativan（ロラゼパム）及び塩化ナトリウムがあった。
重篤な有害事象である脳血管発作－急性ラクナ脳卒中について、程度は軽症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ、中心塞栓性梗塞に合致する塞栓性ラクナ脳卒中の他の症状に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人。本治験に登録され、重篤な有害事象である脳血管発作－急性ラクナ脳卒中を発現した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は、中心塞栓性梗塞に合致する塞栓性ラクナ脳卒中の他の症状に関連するものであった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].9 cm／7[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：末梢性Ｔ細胞性リンパ腫／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：アーノルド・キアリ奇形、白内障、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明、低酸素症、脊髄手術、扁桃摘出、骨髄移植、手根管除圧、副鼻腔手術、深部静脈血栓症、上大静脈症候群
合併症：貧血、頻脈、流涙増加、羞明、胃食道逆流性疾患、末梢性浮腫、慢性移植片対宿主病、低γグロブリン血症、慢性副鼻腔炎、血中クレアチニン増加、低マグネシウム血症、シェーグレン症候群、不安、器質化肺炎、咳嗽、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 24 日～20[redacted] 年 3 月 18 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染／肺感染

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 12 月 22 日に治験責任医師から入手した。
5[redacted] 歳白人女性（体重：6[redacted].22 kg、身長：15[redacted].94 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。
治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 3 月 24 日に行われた。
20[redacted] 年 12 月 21 日（治験薬投与開始後 272 日目）、重篤な有害事象である肺感染が発現した。
20[redacted] 年 12 月 21 日、発熱が見られたため、被験者が診療所を受診し、同日に入院となった。
重篤な有害事象である肺感染に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の転帰は「未回復」と報告された。

重篤な有害事象である肺感染について、程度は重症と治験責任医師は判断した。しかし、本事象と被疑薬の因果関係に関する治験責任医師の評価は報告されなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年1月10日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師により、重篤な有害事象である肺感染の重篤性の判断基準が「入院・入院期間の延長」に更新された。
被験者はRSウイルス性肺炎と診断された。RSウイルス培養は陽性であった。抗生剤による治療が行われ、シュードモナス再発の可能性に対する経験的治療が20[redacted]年12月26日まで実施された。Foleyカテーテルから血尿が検出された。泌尿器科医のコンサルテーションを受けた後、カテーテルが抜去された。血尿は退院前に消失した。RSウイルス肺炎に関して、肺感染症専門医のコンサルテーションを受けた。被験者には経鼻的酸素投与が行われ、入院時の酸素流量は7 L/分、報告時の酸素流量は2 L/分であった。その他の診断として、入院中の副鼻腔炎の悪化もあった。
20[redacted]年12月21日、バンコマイシン耐性エンテロコッカス培養で、バンコマイシン耐性エンテロコッカス定着は認められなかった。
20[redacted]年12月22日の臨床検査結果は次のとおり。PT：20.4秒（高値、基準範囲：9.6～13.0）、国際標準比：1.81（高値、基準範囲：0.85～1.15）、RBC：2.70 M/μL（低値、基準範囲：4.00～5.20）、Hb：9.3 g/dL（低値、基準範囲：12.0～16.0）、Ht：27.8%（低値、基準範囲：36～48）、MCV：103.2 fL（高値、基準範囲：80～100）、MCH：34.6 pg（高値、基準範囲：26.0～34.0）、赤血球分布幅：17.8%（高値、基準範囲：12.4～15.4）、好中球数：8.0 K/μL（高値、基準範囲：1.7～7.7）、リンパ球数：0.1 K/μL（低値、基準範囲：1.0～5.1）、K：2.7 mmol/L（低値、基準範囲：3.5～5.1）、Cl：96 mmol/L（低値、基準範囲：99～110）、GLU：148 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、CRE：1.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.6～1.1）、TP：5.7 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.2）、ALB：3.3 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、AST：43 U/L（高値、基準範囲：15～37）、LDH：283 U/L（高値、基準範囲：100～190）、リン：2.2 mg/dL（低値、基準範囲：2.5～4.9）、Mg：1.40 mg/dL（低値、基準範囲：1.80～2.40）であった。
20[redacted]年12月22日、単純CTで、右傍気管及び気管周囲に散在性の非肥大性結節が認められた。上部縦隔左側には大動脈弓及び気管分岐部に沿ってそれぞれ6 mm × 15 mm及び12 mm × 20 mmの軽度に肥大した結節が存在した。右肺前上葉区及び右肺中葉には限局性のすりガラス様陰影が認められた。左肺前上葉区、左肺小舌及び左肺下葉後部に小サイズ又は中間サイズのコンソリデーションが示された。左肺下舌区前部には無気肺及びコンソリデーションが認められた。左肺下葉前肺底区には微小なすりガラス様陰影が見られた。前回のCTで認められた右肺下葉後部の限局性コンソリデーション又は結節は消失していた。
20[redacted]年12月22日、呼吸器培養で1+のWBC（多形核白血球）及び2+のグラム陽性球菌が認められた。
20[redacted]年12月22日、尿中肺炎球菌抗原検査の結果は陰性であった。尿中ヒストプラスマ抗原は検出されなかった。
20[redacted]年12月23日、1,3-β-D-グルカン検査（Fungitell）は陰性であった。ブラストミセス補体結合抗体は検出されなかった。血清中ヒストプラスマ抗原検査は陰性（2.0未満）であった。ヒストプラスマ抗体は検出されなかった。
20[redacted]年12月23日、免疫グロブリンGは509 mg/dL（低値、基準範囲：700～1600）であった。
20[redacted]年12月24日、培養開始後1週目及び2週目の真菌培養で増殖は認められなかった。また、培養開始後1週目及び2週目の菌類血液培養でも増殖は認められなかった。
20[redacted]年12月24日、ポータブル胸部X線撮影で両肺にびまん性の斑状陰影が認められ、左肺上葉で融合影が多く見られた。これはおそらく日和見感染の所見と考えられた。
20[redacted]年12月24日及び20[redacted]年12月25日、培養開始後5日目の定期的血液培養で増殖は認められなかった。
20[redacted]年12月25日の尿検査結果は次のとおり。尿中ケトン体：trace（基準値：陰性）、尿潜血：large（基準値：陰性）、尿蛋白：100 mg/dL（基準値：陰性）、尿中RBC：5～10/HPF（高値、基準範囲：0～2）、尿中細菌：3+、尿中無晶性塩類：2+であった。
20[redacted]年12月27日の臨床検査結果は次のとおり。Mg：1.60 mg/dL（低値、基準範囲：1.80～2.40）、リン：2.2 mg/dL（低値、基準範囲：2.5～4.9）であった。
20[redacted]年12月27日の尿検査結果は次のとおり。尿潜血：large（基準値：陰性）、尿蛋白：100 mg/dL（基準値：陰性）、尿中RBC：100/HPF超（高値、基準範囲：0～2）であった。

20[redacted]年 12 月 28 日の臨床検査結果は次のとおり。K：2.7 mmol/L（低値、基準範囲：3.5～5.1）、GLU：120 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、BUN：25 mg/dL（高値、基準範囲：7～20）、CRE：1.7 mg/dL（高値、基準範囲：0.6～1.1）、Mg：1.50 mg/dL（低値、基準範囲：1.80～2.40）であった。
20[redacted] 年 12 月 29 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC：1.94 M/μL（低値、基準範囲：4.00～5.20）、Hb：6.7 g/dL（低値、基準範囲：12.0～16.0）、Ht：20.3%（低値、基準範囲; 36.0～48.0）、MCV：104.4 fL（高値、基準範囲：80.0～100.0）、MCH：34.6 pg（高値、基準範囲; 26.0～34.0）、赤血球分布幅：18.4%（高値、基準範囲：12.4～15.4）、PLT：125 K/μL（低値、基準範囲：15～450）、単球数：1.9 K/μL（高値、基準範囲：0.0～1.3）、後骨髄球：2%、有核赤血球数：1/100 WBC、赤血球大小不同：1+、多染性：2+、低色素性：1+、K：3.3 mmol/L（低値、基準範囲：3.5～5.1）、BUN：22 mg/dL（高値、基準範囲：7～20）、CRE：1.4 mg/dL（高値、基準範囲：0.6～1.1）であった。
20[redacted]年 12 月 29 日、右総大腿静脈に Port-A-Cath が留置された。
20[redacted] 年 12 月 30 日の臨床検査結果は次のとおり。BUN：21 mg/dL（高値、基準範囲：7～20）、CRE：1.3 mg/dL（高値、基準範囲：0.6～1.1）、RBC：2.37 M/μL（低値、基準範囲：4.00～5.20）、Hb：8.1 g/dL（低値、基準範囲：12.0～16.0）、Ht：23.3%（低値、基準範囲：36.0～48.0）、赤血球分布幅：20.4%（高値、基準範囲：12.4～15.4）、PLT：133 K/μL（低値、基準範囲：135～450）、単球数：1.6 K/μL（高値、基準範囲：0.0～1.3）、後骨髄球：2%、骨髄球：4%、赤血球大小不同：1+、多染性：1+であった。
20[redacted] 年 12 月 31 日、被験者は安定した状態で自宅退院となり、退院時に肺感染は軽快していた。20[redacted]年 1 月 3 日にフォローアップ検査が行われた。依然として、わずかな労作時にも呼吸困難が生じた。20[redacted]年以降、肺感染及び cGVHD が持続しており、間欠的に症状が見られた。また、上大静脈症候群も持続しており、入院前からあまり改善しておらず、これが呼吸困難の要因となっていた。
20[redacted] 年 1 月 3 日、低酸素症に対する酸素投与が行われた。
重篤な有害事象である肺感染に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「軽快」と報告された。
被験者の病歴には、cGVHD、高血圧、両下肢浮腫、頻脈、上肢の深部静脈血栓症、胃食道逆流性疾患、不安、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、軽度の乾燥症候群、慢性副鼻腔炎、白内障、涙目、羞明、低マグネシウム血症、間欠性咳嗽、間欠性クレアチニン増加、貧血、低γグロブリン血症、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、上大静脈撮影、浮動性めまい、鼓腸、頭痛、うつ病、シュードモナス菌性肺感染、輸血、上大静脈症候群、食道潰瘍及びそう痒症があった。手術歴には、手首手術（手根管）、扁桃摘出、脊髄除圧（脊椎椎弓切除）、アーノルド・キアリ奇形、副鼻腔手術、骨髄移植、食道胃十二指腸内視鏡検査、右眼白内障除去及び左眼白内障除去があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、Ceftin（セフロキシム、下痢及び精神錯乱、20[redacted]年 6 月 24 日から）、経静脈ヨード系造影剤（そう痒、腫脹及び発赤、20[redacted] 年 12 月 31 日から）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム、急性腎不全、20[redacted] 年 7 月 2 日から）、アベロックス（モキシフロキサシン、発疹、20[redacted]年 12 月 11 日から）、エリスロマイシン（発疹及び腹部痙攣、20[redacted] 年 4 月 12 日から）、レボフロキサシン（モキシフロキサシン耐性、発疹、20[redacted] 年 1 月 7 日から）、ペニシリン（発疹及び重度の胃痙攣、20[redacted] 年 8 月 1 日から）及びデキサメタゾン（反応不明、20[redacted] 年 10 月 1 日から）があった。
併用薬には、cGVHD、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎及び軽度の乾燥症候群に対するシングレア（モンテルカスト）、アドエアディスカス（サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル）、サルブタモール及び Deltasone（プレドニゾン）、予防のためのダプソン、慢性副鼻腔炎に対する Flonase（フルチカゾンプロピオン酸エステル）及びアジスロマイシン、低マグネシウム血症に対するマグネシウム、不安に対する Xanax（アルプラゾラム）、胃食道逆流性疾患に対する Prilosec（オメプラゾール）、栄養補給療法のための炭酸カルシウム・ビタミン D 及びマルチビタミン、咳嗽に対する Zyrtec-D（セチリジン塩酸塩・プソイドエフェドリン塩酸塩）、浮動性めまいに対する Antivert（メクリジン）、鼓腸に対するシメチコン、低γグロブリン血症に対する免疫グロブリン（ヒト）、頭痛に対する Excedrin（アセトアミノフェン・アスピリン・カフェイン）、うつ病に対するレクサプロ（エスシタロプラム）、浮腫に対する Dyazide（ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン）、上大静脈症候群に対するイグザレルト（リバーロキサバン）、低カリウム血症に対するカリウム、食道潰瘍に対する Protonix（パントプラゾール）、そう痒症に対するメクリジン、経静脈造影剤へのアレルギーに対する Zantac（ラニチジン）及びクラリチン（ロラタジン）、帯状疱疹予防のためのバルトレックス（バラシクロビル）、乾燥眼及び涙目に対する Optivar（アゼラスチン）、シュードモナス菌性副鼻腔炎に対するシプロフロキサシン並びにアレルギー予防のためのプレドニゾンがあった。

前治療薬には、真菌感染予防のための Vfend（ボリコナゾール）、慢性副鼻腔炎に対するメロペネム、浮腫に対する Dyazide（ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン）、cGVHD、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎及び軽度の乾燥症候群に対するセルセプト（ミコフェノール酸）、体外循環光療法、プレドニゾン及び Prograf（タクロリムス）、帯状疱疹予防のためのバルトレックス（バラシクロビル）、頻脈に対する Toprol（コハク酸メトプロロール）、乾燥眼及び涙目に対するプレドニゾン、シュードモナス菌性肺感染、cGVHD、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎及び軽度の乾燥症候群に対するシプロフロキサシン及び Ceftin（セフロキシム）並びにシュードモナス菌性肺感染に対するセフェピムがあった。また、被験者は貧血に対する輸血を受けていた。
重篤な有害事象である肺感染について、程度は重症と治験責任医師は判断した。しかし、本事象と被疑薬の因果関係に関する治験責任医師の評価は報告されなかった。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の併存疾患（RS ウイルス肺炎）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 3 月 14 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者に発現した非重篤な事象には、乾性咳嗽、湿性咳嗽、霧視（白内障除去により治療）、クレアチニン増加（タクロリムス用量調節により治療）、下痢、腹痛（左上）、鼓腸（シメチコンにより治療）、浮動性めまい（Antivert（メクリジン）により治療）、両側性浮腫、嚥下障害、頭痛（Excedrin（アセトアミノフェン・アスピリン・カフェイン）により治療）、筋肉痛（夜間の脚の疼痛）、シュードモナス菌性肺感染（セフロキシム、Ceftin（セフロキシム）及びシプロフロキサシンにより治療）、間欠性湿性咳嗽、間欠性浮動性めまい（Antivert（メクリジン）により治療）、うつ病（レクサプロ（エスシタロプラム）により治療）、貧血（濃厚赤血球及び輸血により治療）、そう痒症（メクリジンにより治療）、再発シュードモナス菌性肺感染（シプロフロキサシンにより治療）、副鼻腔炎（シプロフロキサシン、Neo-Synephrine 鼻腔用スプレー（フェニレフリン）、Flonase 鼻腔用スプレー（フルチカゾンプロピオン酸エステル）、ジルテック（セチリジン）及び生理食塩水鼻腔用スプレーにより治療）、乾燥眼（プレドニゾン液及び Optivar（アゼラスチン）により治療）、発熱（アセトアミノフェンにより治療）、インフルエンザ様症状、右上肢浮腫、全身性関節痛、上大静脈症候群（イグザレルト（リバーロキサバン）により治療）、胃潰瘍（Protonix（パントプラゾール）により治療）、涙目（プレドニゾン液及び Optivar（アゼラスチン）により治療）、経静脈造影剤に対するアレルギー（Zantac（ラニチジン）及びクラリチン（ロラタジン）により治療）、肺感染（Zithromax（アジスロマイシン）、サルブタモール、シプロフロキサシン、ダプソン、セフェピム、Dulera（モメタゾン・ホルモテロール）及び吸入療法により治療）、低酸素症（酸素吸入により治療）、低カリウム血症（カリウム及び塩化カリウム静脈内投与・経口投与により治療）、咳嗽による間欠性腹痛（オキシコドンにより治療）、咳嗽による胸部側面の間欠性非心臓性胸痛（オキシコドンにより治療）、背部痛（オキシコドンにより治療）、低マグネシウム血症（硫酸マグネシウムにより治療）、尿量減少（ラシックス（フロセミド）により治療）、左腕のそう痒症（ヒドロコルチゾンクリーム及び Benadryl（ジフェンヒドラミン）により治療）、脱水（輸液の静脈内投与により治療）、排尿困難（Flomax（タムスロシン）により治療）、血尿（泌尿器科にコンサルテーションを依頼）及び疲労があった。
重篤な有害事象である肺感染（RS ウイルス肺炎に関連）の臨床転帰は「回復」と報告された。
重篤な有害事象である肺感染について、程度は重症と治験責任医師は判断した。しかし、本事象と被疑薬の因果関係に関する治験責任医師の評価は報告されなかった。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の併存疾患（RS ウイルス肺炎）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 8 月 29 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である肺感染の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 12 月 31 日）」と報告された。
重篤な有害事象である肺感染について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の併存疾患（RS ウイルス肺炎）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].9 cm／7[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：末梢性Ｔ細胞性リンパ腫／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：アーノルド・キアリ奇形、白内障、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明、低酸素症、脊髄手術、扁桃摘出、骨髄移植、手根管除圧、副鼻腔手術、深部静脈血栓症、上大静脈症候群
合併症：貧血、頻脈、流涙増加、羞明、胃食道逆流性疾患、末梢性浮腫、慢性移植片対宿主病、低γグロブリン血症、慢性副鼻腔炎、血中クレアチニン増加、低マグネシウム血症、シェーグレン症候群、不安、器質化肺炎、咳嗽、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 24 日～20[redacted] 年 3 月 18 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：感染症および寄生虫症－ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型／レスピロウイルス検査陽性

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 5 月 30 日に治験責任医師から初回入手した。
5[redacted] 歳白人女性（体重：7[redacted].38 kg、身長：15[redacted].94 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。被験者は治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 3 月 24 日に行われ、直近の投与は 20[redacted] 年 5 月 30 日に行われた。
20[redacted] 年 5 月 28 日（治験薬投与開始後 795 日目）、重篤な有害事象である「感染症および寄生虫症－肺炎」が発現した。
治験参加中、被験者は別の重篤な有害事象として肺感染も発現していた。
20[redacted] 年 5 月 28 日、重篤な有害事象である「感染症および寄生虫症－肺炎」のため、被験者が入院した。
20[redacted] 年 5 月 28 日、息切れの症状のため胸部の単純 CT が行われた。左肺に少量の胸水が認められ、両肺の中心部・肺門周囲にやや悪化した斑状で対称性のすりガラス様陰影を伴っていた。これらは、軽度に進行した器質化肺炎又はマイコプラズマ性肺炎、ウイルス性肺炎若しくはニューモシスチス肺炎などの異型肺炎の合併の所見と考えられた。20[redacted] 年 1 月 23 日の CT と比較すると、右肺の胸水は既に消失しており、左肺の胸水は改善していた。
20[redacted] 年 5 月 28 日、2 方向の胸部 X 線撮影で両肺にびまん性の肺胞性陰影が認められ、既存の炎症又は感染に起因する症状と考えられた。
20[redacted] 年 5 月 29 日、抗酸性桿菌培養、サイトメガロウイルス培養、ウイルス耐性培養、真菌培養、単純ヘルペスウイルス検査、レジオネラ培養、呼吸器培養及びグラム染色培養が行われた。尿検査による白血球エステラーゼの測定も行われた。検査結果はこの時点ではまだ判明していなかった。
20[redacted] 年 5 月 29 日、気管支肺胞洗浄液検査が行われた。検査結果はこの時点ではまだ判明していなかった。
「感染症および寄生虫症－肺炎」に対する治療として、20[redacted] 年 5 月 30 日から Zithromax（アジスロマイシン）500 mg の 1 日 1 回経口投与が行われ、20[redacted] 年 5 月 29 日から Merrem（メロペネム）1 g の 8 時間ごと静脈内投与及び Hycodan（ホマトロピン・ヒドロコドン）の経口投与が行われた。
重篤な有害事象である「感染症および寄生虫症－肺炎」に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、cGVHD、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎及び低酸素症があった。また、被験者には輸血歴もあった。手術歴には、白内障手術（両眼）、食道胃十二指腸内視鏡検査及び上大静脈造影があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤には、アベロックス（モキシフロキサシン塩酸塩）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Ceftin（セフロキシム）、デキサメタゾン、エリスロマイシン、ヨウ素、レボフロキサシン、モキシフロキサシン及びペニシリンがあった。
併用薬には、cGVHD、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎及び軽度の乾燥症候群に対するシングレア（モンテルカスト）、サルブタモール及びアドエアディスカス（サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸

エステル）、不安に対する Xanax（アルプラゾラム）、栄養補給療法のための炭酸カルシウム・ビタミン D3 及びマルチビタミン、鼓腸に対するシメチコン、低γグロブリン血症に対する免疫グロブリン（ヒト）、帯状疱疹予防のためのバルトレックス（バラシクロビル）、食道潰瘍のための Protonix（パントプラゾール）、経静脈造影剤へのアレルギーに対する Zantac（ラニチジン）及びクラリチン（ロラタジン）、低カリウム血症及びその予防のための Klor-Con M（塩化カリウム）、副鼻腔炎に対するジルテック（セチリジン）及びリネゾリド、粘膜炎予防のための生理食塩水口内洗浄液、そう痒に対するレクサプロ（エスシタロプラム）、鼻閉に対する Baby Ayr 鼻腔用スプレー（塩化ナトリウム）、上大静脈症候群に対するイグザレルト（リバーロキサバン）、浮腫及び高血圧に対する Dyazide（ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン）、高血圧に対するアテノロール、アムロジピン及びクラリスロマイシン、咳嗽に対するクラリスロマイシン、上部呼吸器感染に対する Ventolin（サルブタモール）並びに適応症不明の薬剤として Zofran（オンダンセトロン）があった。
前治療薬には、真菌感染予防のための Vfend（ボリコナゾール）、cGVHD、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎及び軽度の乾燥症候群に対するセルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）、Deltasone（プレドニゾン）、体外循環光療法、シプロフロキサシン及び Prograf（タクロリムス）、予防のためのダプソン、頻脈に対する Toprol（コハク酸メトプロロール）、慢性副鼻腔炎に対するメロペネム、Flonase（フルチカゾン）及びアジスロマイシン、低マグネシウム血症に対する酸化マグネシウム、胃食道逆流性疾患に対する Prilosec（オメプラゾール）、咳嗽に対するジルテック（セチリジン）、浮動性めまい及びそう痒症に対する Antivert（メクリジン）、頭痛に対する Excedrin（アスピリン・アセトアミノフェン・カフェイン）、シュードモナス菌性肺感染に対する Ceftin（セフロキシム）、シプロフロキサシン及びセフェピム、帯状疱疹予防のためのバルトレックス（バラシクロビル）、うつ病に対するレクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）、乾燥眼・涙目に対する Optivar（アゼラスチン）及びプレドニゾン、アレルギー予防のためのプレドニゾン、低カリウム血症に対する塩化カリウム、肺感染による喘鳴を伴う咳嗽に対する Proventil HFA（サルブタモール硫酸塩）、肺感染に対する Zithromax（アジスロマイシン）、ダプソン、シプロフロキサシン及び Dulera（モメタゾン・ホルモテロール）、副鼻腔炎に対するフェニルエフリン及びセフェピム、真菌・ヘルペス感染予防のためのゾビラックス（アシクロビル）、発熱に対するアセトアミノフェン、不安に対する Ativan（ロラゼパム）、副鼻腔炎に対する Flonase（フルチカゾン）、中等度及び重度の疼痛に対する Roxicodone（オキシコドン）、左腕のそう痒に対するヒドロコルチゾン、粘膜炎予防のための生理食塩水口腔洗浄液、低マグネシウム血症に対する硫酸マグネシウム、労作時の呼吸困難に対するラシックス（フロセミド）、排尿困難に対する Flomax（タムスロシン）、そう痒に対する Benadryl（ジフェンヒドラミン）、ポート開存性確保のためのヘパリン、貧血に対する濃厚赤血球、高血圧に対するアムロジピン、嚢胞様黄斑変性に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）、低酸素症に対する酸素吸入、上部呼吸器感染に対するドキシサイクリン、Zithromax（アジスロマイシン）及び Medrol（メチルプレドニゾロン）、シュードモナス菌性副鼻腔炎に対するシプロフロキサシン並びにインフルエンザウイルスワクチンがあった。
重篤な有害事象であるヒトパラインフルエンザウイルス感染と治験薬の因果関係について、治験責任医師の判定は提供されていないが、治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患である cGVHD に関連するものであった。

治験依頼者のコメント:5[redacted] 歳白人女性。治験薬投与開始後 795 日目に入院した。初回診断は肺炎であった。インフルエンザウイルス検査後の最終診断はヒトパラインフルエンザウイルス感染であった。本事象の治験薬以外の要因として、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎及び低酸素症を含む被験者の基礎疾患が考えられた。したがって、治験依頼者は、パラインフルエンザウイルス感染と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断し、本事象は本治験の対象疾患である cGVHD に関連するものと考えた。

20[redacted] 年 6 月 12 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「感染症および寄生虫症－肺炎」から「パラインフルエンザウイルス感染」に更新された。
被験者は湿性咳嗽、発熱、筋肉痛及び息切れを発症し、実施医療機関を受診した。肺炎が疑われたため被験者は入院となった。インフルエンザウイルス検査後、ヒトパラインフルエンザウイルス感染と判明した。
20[redacted] 年 6 月 2 日、被験者が退院した。

重篤な有害事象である感染症および寄生虫症－肺炎」の程度は重症と治験責任医師は判断した。本事象と治験薬の因果関係について、治験責任医師の判定は提供されなかった。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ cGVHD に関連するものであった。

治験依頼者のコメント:5[redacted] 歳白人女性。治験薬投与開始後 795 日目に入院した。初回診断は肺炎であった。インフルエンザウイルス検査後の最終診断はヒトパラインフルエンザウイルス感染であった。本事象の治験薬以外の要因として、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎及び低酸素症を含む被験者の基礎疾患が考えられた。したがって、治験依頼者は、パラインフルエンザウイルス感染と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断し、本事象は本治験の対象疾患である cGVHD に関連するものと考えた。

20[redacted] 年 6 月 26 日、治験責任医師から追加情報を入手。20[redacted] 年 6 月 28 日も追加情報を入手した。
重篤な有害事象の事象名が「パラインフルエンザウイルス感染」から「感染症および 寄生虫症－ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型」に更新された。
20[redacted] 年 5 月 28 日、呼吸器パネル検査でヒトパラインフルエンザウイルス 3 型が陽性となった。
20[redacted] 年 5 月 29 日、気管支肺胞洗浄液は乳白色で濁った外観を呈していた。血餅は認められなかった。その他の検査結果は次のとおり。WBC・上皮細胞：1260 K/mm^3、RBC：2080 K/mm^3、分葉核好中球：33%（基準範囲：5～10）、リンパ球：9%（基準範囲：5～10）、単球：43%、マクロファージ：15%（基準範囲：90～95）、細胞数：200 であった。
20[redacted] 年 5 月 29 日の臨床検査結果は次のとおり。アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原：陰性。アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原インデックス：0.08。真菌培養：培養開始後 1、2 及び 3 週目で増殖なし、真菌染色で菌体成分は検出されなかった。抗酸性桿菌培養・塗抹検査：培養開始後 1、2 及び 3 週目で増殖なし、蛍光法で塗抹標本中に抗酸性桿菌は認められなかった。呼吸器培養：呼吸器系常在菌叢 10,000～1,000,000 コロニー形成単位/mL。グラム染色：単核白血球 3+、多形核白血球 1+。
重篤な有害事象である「感染症および 寄生虫症－ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型」の臨床転帰が「回復（20[redacted] 年 6 月 2 日）」に更新された。
重篤な有害事象である「感染症および 寄生虫症－ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型」の程度は重症と治験責任医師は判断した。本事象と治験薬の因果関係について、治験責任医師の判定は提供されなかった。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ cGVHD に疑いなく関連するものであった。

治験依頼者のコメント:5[redacted] 歳白人女性。治験薬投与開始後 795 日目に入院した。初回診断は肺炎であった。インフルエンザウイルス検査及び呼吸器パネル検査でヒトパラインフルエンザウイルス3型が陽性となり、最終診断はヒトパラインフルエンザウイルス感染となった。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD 及び器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎を含む被験者の基礎疾患が考えられた。したがって、治験依頼者は、「感染症および 寄生虫症－ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型」と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断し、本事象は本治験の対象疾患である cGVHD に関連するものと考えた。

20[redacted] 年 8 月 21 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師により、重篤な有害事象である「感染症および 寄生虫症－ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型」と治験薬の因果関係は「関連なし」と報告された。
重篤な有害事象である「感染症および 寄生虫症－ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型」について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肺の cGVHD に疑いなく関連するものであった。

治験依頼者のコメント:5[redacted] 歳白人女性。治験薬投与開始後 795 日目に入院した。初回診断は肺炎であった。インフルエンザウイルス検査及び呼吸器パネル検査でヒトパラインフルエンザウイルス3型が陽性となり、最終診断はヒトパラインフルエンザウイルス感染となった。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD 及び器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎を含む被験者の基礎疾患が考えられた。したがって、治験依頼者は、「感染症および 寄生虫症－ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型」と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断し、本事象は本治験の対象疾患である cGVHD に関連するものと考えた。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：不明／4[redacted] 歳／男性
身長／体重：不明／9[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 5 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：多発性骨髄腫／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：発熱性好中球減少症、血小板減少症、急性肝炎、低γグロブリン血症、帯状疱疹、胸骨骨折、高トリグリセリド血症、高血糖、椎間板突出、肝性脳症、急性腎障害、虫垂切除、幹細胞移植、椎体形成術、胆嚢切除
合併症：性腺機能低下、甲状腺機能低下症、便秘、眼移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、低γグロブリン血症、肥満、背部痛、骨粗鬆症、骨減少症、形質細胞性骨髄腫、下垂体の良性腫瘍、不眠症、不安、勃起不全、高血圧、深部静脈血栓症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 8 月 24 日～20[redacted] 年 11 月 13 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：インフルエンザ様疾患／インフルエンザ様疾患

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 11 月 22 日及び 20[redacted] 年 11 月 28 日に治験責任医師から入手した。
4[redacted] 歳男性（体重：9[redacted].6 kg、身長：17[redacted].2 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 8 月 24 日に行われ、最終投与は 20[redacted] 年 11 月 22 日に行われた。
20[redacted] 年 11 月 21 日（治験薬投与開始後 89 日目）、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患が発現した。
被験者は、治験開始前の 20[redacted] 年 5 月にκ軽鎖多発性骨髄腫と診断されていた。20[redacted] 年 6 月 16 日に自家幹細胞移植を受け、レブラミド（レナリドミド）による維持療法が行われた。その後、骨髄腫が再発し、レブラミド（レナリドミド）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与が開始された。ポマリドミドによる治療が行われ、その後カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンに切り替えられた。20[redacted] 年 8 月 20 日、フルダラビン・メルファランによる前処置を伴う HLA 適合姉妹ドナーからの幹細胞移植が行われた。移植後、cGVHD が合併した。1 週間ほど前まで普段どおりの健康状態であったが、胃腸炎に続発した悪心、嘔吐及び下痢の症状が見られるようになった。1 週間後、症状は実質的に改善したが、被験者は新たな発熱を訴えた。
20[redacted] 年 11 月 21 日、発熱（102.3°F）、咳嗽、悪寒、鼻漏、直近のインフルエンザウイルス性胃腸炎及び全身性疼痛のため、被験者が来院した。報告によると、被験者は腎前性高窒素血症を伴う急性腹痛を発現していた。被験者の消化管症状は、ブリトーを食べてから 24 時間以内に出現した。被験者に若干の臨床的脱水が認められたため、等張生理食塩水 2 L のボーラス投与が行われた。また、腹痛に対するヒドロモルフォン及び制吐剤も投与された。治療中、急性腎障害が合併し、透析を要した。活動性の悪寒が認められた。システムレビューでそのほかに目立った所見は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 21 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37°C、心拍数：123 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：125/75 mmHg であった。
20[redacted] 年 11 月 22 日、胸部 X 線（後前像及び側面像）で胸部に活動性の疾患は認められなかった。具体的には、限局性浸潤は検出されなかった。
20[redacted] 年 11 月 22 日、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌培養で増殖は認められなかった。定期的尿培養での細菌数は 1000 コロニー形成単位/mL 未満であった。呼吸器パネル PCR 検査で病原体は検出されなかった。血液培養でも 5 日間にわたり増殖は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 22 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体重：9[redacted].6 kg、BMI：34 kg/m^2、体表面積：2.159 m^2 であった。
20[redacted] 年 11 月 23 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.6°C、血圧（収縮期/拡張期）：133/92 mmHg、心拍数：87 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度（室内気）：96%、平均血圧：105 mmHg であった。
20[redacted] 年 11 月 23 日の臨床検査結果は次のとおり。Hb：11.3（低値）、Ht：35.7（低値）、MCV：69.6（低値）、MCH：22.0（低値）、MCHC：31.5（低値）、赤血球分布幅：20.4（高値）、平均血小板容積：7.0（低値）、単球比率：4.7（低値）、分葉核好中球絶対数：7.7（高値）、TP：5.3（低値）、ALB：2.9（低値）、ALT：67（高値）、Cl：110（高値）、二酸化炭素：21（低値）であった。

20[redacted] 年 11 月 23 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 11 月 23 日）」と報告された。
被験者の病歴には、口腔、眼及び皮膚の cGVHD、自家及び同種幹細胞移植、κ 軽鎖多発性骨髄腫、B 型肝炎、高血圧、慢性背部痛、甲状腺機能低下症、深部静脈血栓症、勃起不全、便秘、四肢浮腫、性腺機能低下、乗物酔い、虫垂切除、圧迫骨折、胆嚢切除並びに背部の椎間板ヘルニアがあった。家族歴には糖尿病があった。
併用薬には、高血圧に対する Cozaar（ロサルタン）及びアムロジピン、慢性背部痛に対する Vicodin（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）及び Zohydro（酒石酸水素ヒドロコドン）、胃腸毒性予防のためのネキシウム（エソメプラゾール）、感染予防のための Mepron（アトバコン）、アシクロビル及びバイオティーン口内洗浄液、甲状腺機能低下症に対する Armour Thyroid（レボチロキシン・リオチロニン）、口腔の cGVHD に対するナイスタチン、デカドロン口内洗浄液（デキサメタゾン）、Clobetasol Gel（クロベタゾールプロピオン酸エステル）及びブデソニド口内洗浄液、皮膚の cGVHD に対するクロトリマゾール・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル）、リドカイン及びナイスタチン外用パウダー、深部静脈血栓症に対するイグザレルト（リバーロキサバン）、勃起不全に対するバイアグラ（シルデナフィル）、便秘に対する Colace（ドクサートナトリウム）、栄養補給療法のための葉酸、プロバイオティックカプセル、Lovaza（オメガ 3 脂肪酸）、コレカルシフェロール、ビタミン B12 注射液（シアノコバラミン）、Tri-Amino 注射液（アルギニン・シトルリン・オルニチン）、ナンドロロンデカン酸エステル、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、酸化マグネシウム、ビタミン A 及び Drisdol（エルゴカルシフェロール）、性腺機能低下に対する Testosterone Cypionate 注射液（テストステロン）及びアリミデックス（アナストロゾール）、乗り物酔いに対する Scopolamine patch（スコポラミン）、眼の cGVHD に対する Systane Ultra 点眼液（人工涙液）、悪心及び嘔吐に対する Ativan（ロラゼパム）及び Phenergan（プロメタジン）、腹痛に対する Donnatal（ヒヨスチアミン・アトロピン・スコポラミン・フェノバルビタール）及び Dilaudid（ヒドロモルフォン）並びに適応症不明の薬剤としてタクロリムス及びプレドニゾンがあった。
前治療薬には、B 型肝炎に対するビリアード（テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩）、感染予防のためのフルコナゾール、勃起不全に対するシアリス（タダラフィル）、四肢浮腫に対するラシックス（フロセミド）及び cGVHD に対するセルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）があった。
重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患（造血幹細胞移植に伴う免疫抑制）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患を発現した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。さらに、本事象の治験薬以外の要因として、免疫抑制の病歴が考えられた。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／男性
身長／体重：不明／7[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／8 年 8 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／不明／不明
既往歴：消化管移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、肺塞栓症、幹細胞移植、フォトフェレーシス、膝関節形成、植皮
合併症：性腺機能低下、低γグロブリン血症、慢性皮膚移植片対宿主病、高脂血症、高トリグリセリド血症、ビタミンD欠乏、低マグネシウム血症、関節痛、骨壊死、筋痙縮、骨減少症、不眠症、不安、うつ病、勃起不全、皮膚潰瘍、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 9 月 12 日～20[redacted] 年 4 月 25 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：その他の感染－水痘帯状疱疹ウイルス／水痘帯状疱疹ウイルス感染

【経過】

本報告は 20[redacted] 年 10 月 20 日に治験責任医師から入手した。
4[redacted] 歳ヒスパニック系男性。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 9 月 12 日に行われ、最終投与は 20[redacted] 年 10 月 17 日に行われた。
20[redacted] 年 10 月 17 日（治験薬投与開始後 35 日目）、重篤な有害事象である関節痛－右股関節及び水疱性皮膚炎が発現した。
20[redacted] 年 10 月 17 日、被験者は全身性発疹、発熱及び重度の疼痛を訴えて来院し、救急外来を受診した後、同日に入院となった。
重篤な有害事象である関節痛－右股関節及び水疱性皮膚炎に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 10 月 17 日）」であった。
これらの重篤な有害事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
入院中の使用薬剤には、感染予防のためのマキシピーム（セフェピム、20[redacted] 年 10 月 17 日から）及びカンサイダス（カスポファンギン、20[redacted] 年 10 月 19 日から 20[redacted] 年 10 月 20 日まで）並びに帯状疱疹に対するアシクロビル（20[redacted] 年 10 月 17 日から）があった。
被験者の病歴には、両下肢の痙攣、うつ病、高トリグリセリド血症、高脂血症、ビタミン D 欠乏症、慢性膝痛、右脚の慢性潰瘍及び帯状疱疹があった。治験参加中、高尿酸血症の有害事象も発現した。
併用薬には、両下肢の痙攣に対するマグネシウム及びチザニジン、うつ病に対するミルタザピン、胃腸毒性予防のためのオメプラゾール、高トリグリセリド血症に対するトライコア（フェノフィブラート）、高脂血症に対するフィッシュオイル（オメガ 3 脂肪酸）、ビタミン D 欠乏症に対するビタミン D、慢性膝痛に対する大麻（マリファナ）及び Dilaudid（ヒドロモルフォン）、感染予防のためのアシクロビル、右脚の慢性潰瘍に対するトリアムシノロンアセトニド並びに高尿酸血症に対するアロプリノールがあった。
重篤な有害事象である関節痛－右股関節について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象である水疱性皮膚炎については、程度は軽症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」とした。治験責任医師の見解では、水疱性皮膚炎は被験者の併存疾患である帯状疱疹に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である関節痛－右股関節及び水疱性皮膚炎を発現した。水疱性皮膚炎の有力な要因として、被験者の帯状疱疹の病歴が考えられた。これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 10 月 30 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師により、重篤な有害事象の事象名が「関節痛－右股関節及び水疱性皮膚炎」から「その他の感染－水痘帯状疱疹ウイルス」に変更された。
治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 10 月 16 日に行われた。
20[redacted] 年 10 月 17 日、被験者は右関節痛、身体痛及び小水疱を訴え救急治療科を受診した。疼痛により歩くことができなかったため、救急車を呼び、普段の施設ではなく救急治療科に搬送された。疼痛は、誤って財布の上に座った時に出現したとのことであった。疼痛は次第に増大し、痛くて脚に体重をかけられない状態となった。また、2 日間にわたり、顔面、手、背部及び腕に小水疱が認められた。被験者は全身性疼痛の悪化を訴えた。明らかな発熱を伴わない動悸及び発汗が報告された。被験者はアヘンに耐性があり、24 時間で Dilaudid（ヒドロモルフォン）8 mg 錠を 8 錠服用していた。被験者の全身に肥大及び色素過剰が認められた。
入院中、被験者は脚に甚大な疼痛を訴えた。
20[redacted] 年 10 月 17 日、身体検査で皮膚に小水疱性皮疹が認められた。発汗が見られたほか、水疱が数箇所に散在し、浅い潰瘍が認められた。発症部位は主に前額部左及び頭皮であったが、右手、前腕及び背部にも症状が見られた。
20[redacted] 年 10 月 17 日、システムレビューで、発汗、動悸、関節痛及び筋肉痛が認められた。
20[redacted] 年 10 月 17 日午後 0 時 30 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：152/106 mmHg、脈拍数：130 bpm、呼吸数：20 回/分、体温：37.6°C、酸素飽和度：98%であった。
20[redacted]年 10 月 17 日午後 1 時 8 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：152/116 mmHg、脈拍数：121 bpm、呼吸数：17 回/分、体温：37.6°C、体重：7[redacted].1 kg、推算 BMI：29.16 kg/m^2、酸素飽和度：94%であった。
20[redacted] 年 10 月 17 日午後 1 時 39 分の臨床検査結果は次のとおり。Cl：94、GLU（随時）：162、尿糖：50（1+）であった。

20[redacted] 年 10 月 17 日午後 2 時 0 分のバイタルサイン再測定結果は次のとおり。血圧：155/112 mmHg、脈拍数：116 bpm、呼吸数：17 回/分、酸素飽和度：97%であった。
20[redacted]年 10 月 17 日午後 5 時 56 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：145/99 mmHg、脈拍数：125 bpm、体温：37.6°C、呼吸数：23 回/分、身長：18[redacted].3 cm、体重：7[redacted].1 kg、酸素飽和度：96%、BMI：22.17 kg/m^2 であった。
20[redacted]年 10 月 17 日、1 方向の胸部 X 線撮影で限局性浸潤・気胸及び急性疾患プロセスはいずれも認められなかった。
20[redacted]年 10 月 17 日、2～3 方向の右股関節 X 線撮影で骨折及び骨異常はいずれも認められなかった。
20[redacted] 年 10 月 17 日、1～2 方向の骨盤 X 線撮影で骨折及び骨異常はいずれも認められなかった。
20[redacted] 年 10 月 19 日、水痘帯状疱疹ウイルス迅速培養検査が行われた。この時点では結果はまだ判明していなかった。
20[redacted] 年 10 月 20 日、被験者が退院した。被験者の状態は安定していた。退院時の活動性の問題には、顔面、鼡径部及び腰部の播種性帯状疱疹、急性リンパ性白血病及び骨髄移植による合併症があった。
20[redacted] 年 10 月 20 日の退院時のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：117/77 mmHg、脈拍数：98 bpm、体温：36.6°C、呼吸数：18 回/分、身長：18[redacted].3 cm、体重：7[redacted].1 kg、酸素飽和度：96%、BMI：22.17 kg/m^2 であった。
重篤な有害事象である「その他の感染－水痘帯状疱疹ウイルス」の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、本態性高血圧症、自己免疫疾患、骨髄移植及び不安があった。
他の併用薬には、Deltasone（プレドニゾン）及び Prograf（タクロリムス）があった。
入院中の使用薬剤には、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）及び Reglan（メトクロプラミド）、不眠症に対するデジレル（トラゾドン）、疼痛に対する Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、深部静脈血栓症予防のためのヘパリン並びに適応症不明の薬剤としてタイレノール（アセトアミノフェン）、Miralax（ポリエチレングリコール）、Glycolax（ポリエチレングリコール）及びラクツロースがあった。
重篤な有害事象である「その他の感染－水痘帯状疱疹ウイルス」について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の併存疾患である水痘帯状疱疹ウイルス再活性化及び併用薬のプレドニゾンに関連するものであった。
治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である「その他の感染－水痘帯状疱疹ウイルス」を発現した。本事象の有力な要因として、被験者の帯状疱疹の病歴が考えられた。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。
20[redacted] 年 11 月 28 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 2 月、脚の潰瘍が著しく悪化し、胸壁及び背部に広がる皮膚のつっぱり感の悪化並びに強皮症様変化の増大が認められた。
入院中、右臀部を起点として播種性帯状疱疹が出現し、第 4 腰椎及び第 5 腰椎の領域に分布が認められ、顔面にも播種していた。腹壁及び両下肢には、脚の慢性潰瘍を伴う皮膚の強皮症様 cGVHD 症状が認められた。高カリウム血症が見られたため、ケイキサレート（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）が投与された。再検査時の K 値は正常であった。
20[redacted] 年 10 月 30 日、タクロリムス値は 26.7（上昇）であった。WBC 増加も認められた。被験者は無症候性で、同日に退院となった。
被験者の病歴には、ヘルペス後神経痛及び幹細胞移植（20[redacted] 年）があり、移植後に再発が認められた。20[redacted] 年には HLA 適合非血縁者間幹細胞移植が行われた。また、2 回の皮膚移植を要した。
入院中の使用薬剤には、ミカファンギン及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
重篤な有害事象である「その他の感染－水痘帯状疱疹ウイルス」の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 11 月 24 日）」と報告された。
重篤な有害事象である「その他の感染－水痘帯状疱疹ウイルス」について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の併存疾患である水痘帯状疱疹ウイルス再活性化及び併用薬のプレドニゾンに関連するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である「その他の感染－水痘帯状疱疹ウイルス」を発現した。本事象の有力な要因として、被験者の帯状疱疹の病歴が考えられた。した

がって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].5 cm／8[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 1 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：レンサ球菌性菌血症、喘息、扁桃摘出、精管切除、幹細胞移植
合併症：血小板減少症、難聴、口内乾燥、末梢性浮腫、消化管移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、高脂血症、肥満、急性骨髄性白血病、末梢性ニューロパチー、不安、胸水、喘鳴、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 1 月 31 日～20[redacted] 年 8 月 12 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染（肺炎）／肺炎、心嚢液貯留／心嚢液貯留、胸水／胸水、心嚢液貯留の悪化／心嚢液貯留

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 6 月 26 日
4[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：28.27）。口の慢性移植片対宿主病（cGVHD）（発現日：20[redacted] 年 1 月 31 日、持続中）及び皮膚の cGVHD（発現日：20[redacted] 年 1 月 31 日、持続中）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted] 年 1 月 31 日午後 1 時 35 分に治験薬ベルモスジルの投与（毎日経口投与、用量は報告なし）を開始し、Cycle 32 の投与を受けていた。20[redacted] 年 6 月 29 日に治験薬の投与が中断され、20[redacted] 年 7 月 13 日午後 10 時 24 分に再開された（400 mg 連日投与）。20[redacted] 年 7 月 27 日、治験薬の投与を中止。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことはなかった。
20[redacted] 年 6 月 26 日（治験薬投与開始後 877 日目）、重篤な有害事象である肺感染（肺炎）を発現し、入院した。本事象の程度は中等症と報告された。20[redacted] 年 7 月 12 日、退院。翌日の 20[redacted] 年 7 月 13 日（治験薬投与開始後 894 日目）、重篤な有害事象である胸水及び心嚢液貯留を発現したため入院となり、20[redacted]年 7 月 28 日に退院した。胸水及び心嚢液貯留の程度は重症と報告された。
20[redacted]年 8 月 12 日（治験薬投与開始後 924 日目、投与中止後 16 日目）、重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化が発現し、程度は“死亡”と報告された。
20[redacted] 年 6 月 26 日、被験者の妻の通報によると、被験者は息切れの悪化のため地域の腫瘍医を受診し、肺炎のため外部の病院に入院するところであった。胸部 CT で胸水が認められた。胸腔穿刺を実施し、酸素補給により呼吸が著しく改善した。
20[redacted] 年 7 月 12 日、退院。20[redacted] 年 7 月 13 日から 20[redacted]年 7 月 28 日まで、胸水及び心嚢液貯留の治療のため再び入院となった。治験責任医師の助言により、ステロイド投与、CT 及び胸腔穿刺が行われ、ラシックス（フロセミド）の投与が検討された。20[redacted]年 6 月 29 日に治験薬の投与が中断されたが、20[redacted] 年 7 月 13 日に再開された。20[redacted] 年 7 月 15 日、CT ガイド下で右胸腔内に 12 French ピッグテールドレナージカテーテルの留置が行われた。20[redacted] 年 7 月 23 日、右胸腔内のカテーテルを交換し、左胸腔内にもカテーテルを留置した。
20[redacted] 年 8 月 12 日午後 5 時 21 分、被験者の妻が被験者の死亡を報告。死因は胸水の進行による呼吸不全と報告された。生検は実施されなかった。
被験者の病歴には、再発性治療抵抗性急性骨髄性白血病（20[redacted] 年 3 月 5 日、持続中）、HLA10/10 適合非血縁ドナーからの同種幹細胞移植後の状態（20[redacted] 年 8 月 24 日）、再発性胸水、左上肢の慢性浮腫（20[redacted] 年 5 月 18 日、持続中）、両側胸水（20[redacted] 年 5 月 18 日、持続中）、高脂血症（20[redacted] 年 9 月 5 日、持続中）、高血圧（20[redacted] 年 7 月 27 日、持続中）、口内乾燥（20[redacted] 年 7 月 27 日、持続中）、不安（20[redacted] 年 5 月 6 日、持続中）、小児期喘息、扁桃摘出、精管切除、軽症の難聴（20[redacted] 年 1 月 17 日、持続中）、慢性の末梢性ニューロパチー（20[redacted] 年 4 月 24 日、持続中）、慢性の血小板減少症（20[redacted]年 7 月 5 日、持続中）、肥満（20[redacted] 年 7 月 5 日、持続中）、喘鳴（20[redacted]年 10 月 6 日、持続中）及び菌血症（緑色レンサ球菌、20[redacted] 年 9 月 4 日）があった。移植後に口及び皮膚の cGVHD を発現し、胸水が再発した。被験者に既知のアレルギーはなく、治験開始前に同様の事象があったかどうかは不明であった。
重篤な有害事象報告書によると、併用薬はなかった。

重篤な有害事象である肺感染（肺炎）、胸水及び心嚢液貯留に対する治験薬の処置は取られなかった（用量変更なし）。重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化に対する治験薬の処置は「該当なし」と報告された。
重篤な有害事象である肺感染（肺炎）の臨床転帰は「未回復」と報告された。重篤な有害事象である胸水及び心嚢液貯留の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 7 月 28 日）」であった。被験者は 20[redacted]年 7 月 28 日に退院した。重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化の臨床転帰は「死亡」と報告された。
治験責任医師は、重篤な有害事象である肺感染（肺炎）（中等症）と治験薬の因果関係を「関連あるかもしれない」と判断し、治験薬以外の要因として「治験対象疾患との関連」を提示した。治験責任医師によると、再発性治療抵抗性急性骨髄性白血病、口及び皮膚の cGVHD 並びに再発性胸水の病歴は被験者の入院とは無関係であった。治験責任医師は、重篤な有害事象である胸水（重症）、心嚢液貯留（重症）及び心嚢液貯留の悪化（程度：“死亡”）と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断し、治験薬以外の要因として「治験対象疾患との関連」を提示した。重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化については、他の原因として「移植」を提示した。死因は胸水の進行による呼吸不全であることが治験責任医師により確認された。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳男性（被験者番号：[redacted]）。治験薬投与開始後 877 日目に重篤な有害事象である肺感染（肺炎）、治験薬投与開始後 894 日目に重篤な有害事象である胸水及び心嚢液貯留、治験薬投与開始後 924 日目（投与中止後 16 日目）に重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化を発現した。被験者は死亡し、死因は「胸水の進行による呼吸不全」と報告された。重篤な有害事象である肺感染（肺炎）、胸水及び心嚢液貯留について、臨床経過・臨床検査に関する詳細は得られていない。胸水及び心嚢液貯留は cGVHD の既知の症状である。被験者には胸水の病歴があり、心嚢液貯留を伴う胸水の悪化は cGVHD 進行の所見であると治験責任医師は判断した。同種幹細胞移植後に感染はよくみられる。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。これらの事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].2 cm／6[redacted].5 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：好中球減少性大腸炎、骨壊死、急性骨髄性白血病、再発急性骨髄性白血病、幹細胞移植、股関節形成、高血圧、頚静脈血栓症
合併症：胃食道逆流性疾患、漿膜炎、慢性移植片対宿主病、背部痛、脊柱管狭窄症、骨壊死、末梢性ニューロパチー、不眠症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 10 月 19 日～20[redacted] 年 11 月 8 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：白血病再発／白血病再発

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 10 月 27 日
7[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：28.8）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted]年 10 月 19 日に行われた。直近の投与は 20[redacted]年 11 月 8 日に行われた。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 10 月 26 日（治験薬投与開始後 7 日目）、重篤な有害事象である白血病再発が発現し、同日に入院した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の死亡と報告された。被験者は、心嚢液貯留、胸水及び腹水のため入院となった。
20[redacted] 年 10 月 26 日午前 11 時 27 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：139 mmol/L（基準範囲：133～144）、K：4.6 mmol/L（基準範囲：3.4～5.3）、Cl：106 mmol/L（基準範囲：94～109）、二酸化炭素：24 mmol/L（基準範囲：20～32）、尿素窒素：74 mg/dL（高値、基準範囲：7～30）、CRE：2.06 mg/dL（高値、基準範囲：0.52～1.04）、推算糸球体濾過量：24 mL/min/1.7 m^2（低値、基準範囲：>60）、推算糸球体濾過量

（黒人の場合）：28 mL/min/1.7 m^2（低値、基準範囲：60 超）、Ca：8.7 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1）、アニオンギャップ：9 mmol/L（基準範囲：3～14）、Mg：2.1 mg/dL（基準範囲：1.6～2.3）、リン：3.7 mg/dL（基準範囲：2.5～4.5）、ALB：3.1 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、TP：5.8 g/dL（低値、基準範囲：6.8～8.8）、TBIL：1.4 mg/dL（高値、基準範囲：0.2～1.3）、ALP：112 U/L（基準範囲：40～150）、ALT：76 IU/L（高値、基準範囲：0～50）、AST：50 IU/L（高値、基準範囲：0～45）、GLU：103 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、WBC：12.7 × 10^9/L（高値、基準範囲：4～11）、Hb：17.2 g/dL（高値、基準範囲：11.7～15.7）、Ht：51.1%（高値、基準範囲：35.0～47.0）、PLT：89 × 10^9/L（低値、基準範囲：150～450）、RBC：5.19 × 10^{12}/L（基準範囲：3.8～5.2）、MCV：99 fL（基準範囲：78～100）、MCH：33.1 pg（高値、基準範囲：26.5～33）、MCHC：33.7 g/dL（基準範囲：31.5～36.5）、赤血球分布幅：17.1%（高値、基準範囲：10.0～15.0）、好中球：86.5%、リンパ球：2.8%、単球：9.3%、好酸球：0.1%、好塩基球：0.2%、未熟顆粒球：1.1%、有核赤血球比率：0/100 WBC（基準範囲：0）、好中球絶対数：11 × 10^9/L（高値、基準範囲：1.6～8.3）、リンパ球絶対数：0.4 × 10^9/L（低値、基準範囲：0.8～5.3）、単球絶対数：1.2 × 10^9/L（基準範囲：0.0～1.3）、好酸球絶対数：0.0 × 10^9/L（基準範囲：0.0～0.7）、好塩基球絶対数：0.0 × 10^9/L（基準範囲：0.0～0.2）、未熟顆粒球絶対数：0.1 × 10^9/L（基準範囲：0.0～0.4）、有核赤血球絶対数：0.0、網状赤血球：1.9%,（基準範囲：0.5～2.0）、網状赤血球絶対数：100.2 × 10^9/L（高値、基準範囲：25～95）であった。

20[redacted]年 10 月 26 日午前 11 時 49 分、胸部 X 線撮影で、左肺に無気肺・コンソリデーションを伴う胸水が認められ、20[redacted]年 10 月 12 日の胸部 X 線撮影と比較して心陰影の拡大が見られた。

20[redacted]年 10 月 26 日午後 1 時 13 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：136/112 mmHg、心拍数：100 bpm、体重：6[redacted].94 kg、身長：15[redacted].94 cm、体表面積：1.7 m^2 であった。

20[redacted] 年 10 月 26 日午後 1 時 13 分の心エコー図検査結果（分析概要）は次のとおり。全体的及び局所的な左室機能は亢進しており、左室駆出率は 70%超であった。画質不良のため、右室機能は評価不能であった。推定平均右房圧は 8 mmHg であった。治験開始前と比較して、大量の心嚢液貯留が生じていた。心嚢液貯留は後方に長く、最大径は 2.8 cm で、僧帽弁流入パターンにボーダーライン変化が認められた。心尖部と心膜の間隔は約 1.8 cm であった。画質不良のため画像診断には限界があったものの、右室の拡張期虚脱を示唆する所見は得られなかった。右房については、拡張期虚脱の可能性を除外できるほどの画像が得られなかった。下大静脈の拡張が認められ、呼吸性径変動は正常であった。全体として、初期タンポナーデの所見に合致した。臨床診断は心タンポナーデであった。臨床相関性の検証が推奨された。

20[redacted] 年 10 月 26 日午後 3 時 18 分、腹部のドップラー超音波検査で、門脈の開存及び中等度～重度の腹水が示され、腹部 4 区分全てに液体貯留が認められた。

20[redacted] 年 10 月 28 日午前 11 時 40 分、病理学的検査で左肺胸水から芽球が検出された。総合的結果は、再発・持続性骨髄性新生物の所見に最も合致した。

芽球が胸水から検出されたことから髄外再発が示された。治験薬の投与が 20[redacted] 年 11 月 8 日に中止された。被験者は化学療法を 1 回受け、中枢神経系毒性を発現した。被験者はコンフォートケア下に置かれた。

20[redacted] 年 11 月 12 日、被験者が死亡した。報告の時点では、剖検の結果はまだ判明していなかった。

被験者の病歴には、cGVHD（20[redacted]年 8 月 6 日から持続中）、脊柱管狭窄症（20[redacted] 年 10 月 9 日より以前から持続中）、腰痛（20[redacted] 年 10 月 9 日より以前から持続中）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年 10 月 9 日より以前から持続中）、ニューロパチー（20[redacted] 年 3 月 17 日から持続中）、GVHD による漿膜炎（20[redacted] 年 6 月 30 日から持続中）、不眠症（20[redacted] 年 1 月 15 日から持続中）、右肩関節の骨壊死（20[redacted] 年 1 月 1 日から持続中）、右内頚静脈血栓（発現日：20[redacted] 年 2 月 18 日、消失日：20[redacted] 年 5 月 20 日）、急性骨髄性白血病（発現日：20[redacted] 年 5 月 6 日、消失日：20[redacted] 年 6 月 8 日）、同種血縁者間幹細胞移植（開始日：20[redacted] 年 12 月 31 日、終了日：20[redacted]年 1 月 21 日）、股関節の骨壊死（発現日：20[redacted]年 8 月 1 日、消失日：20[redacted] 年 11 月 21 日）、両側人工股関節置換（開始日：20[redacted] 年 10 月 3 日、終了日：20[redacted] 年 11 月 21 日）、盲腸炎（発現日：20[redacted] 年 10 月 26 日、消失日：20[redacted] 年 11 月 11 日）及び高血圧（発現日：20[redacted] 年 10 月 21 日、消失日：20[redacted]年 4 月 15 日）があった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、セフェピム、コルチゾン、イトラコナゾール及びメロペネム（発疹）があった。また、その他の病歴として、少量の心嚢液貯留、胸水及び cGVHD による腹水があった。

入院中の使用薬剤には、ゾビラックス（アシクロビル）、ラシックス（フロセミド）、アルダクトン（スピロノラクトン）、塩化ナトリウム、Effient（プラスグレル）、Phenergan（プロメタジン）、プロタミン、炭酸水素ナトリウム、ブリリンタ（チカグレロル）、ピトレシン（バソプレシン）、Isoptin（ベラパミル）、Sublimaze（フェンタニル）、Versed（ミダゾラム）、ヘパリン、Ativan（ロラゼパム）、ソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）、ロプレソール（メトプロロール）、Narcan（ナ

ロキソン）、Cardene（ニカルジピン）、Procardia（ニフェジピン）、Nitrostat（ニトログリセリン）、Nipride（ニトロプルシド）、Zofran（オンダンセトロン）、Neo-Synephrine（フェニレフリン）、Klor-Con（塩化カリウム）、Angiomax（ビバリルジン）、プラビックス（クロピドグレル）、デキストロース、Benadryl（ジフェンヒドラミン）、ドブタミン、ドパミン、Vasotec（エナラプリル）、Adrenalin（エピネフリン）、フローラン（エポプロステノール）、Integrilin（エプチフィバチド）、Romazicon（フルマゼニル）、アプレゾリン（ヒドララジン）、キシロカイン（リドカイン）、ReoPro（アブシキシマブ）、Adenocard（アデノシン）、アデノスキャン（アデノシン）、Nexterone（アミオダロン）、アスピリン、アトロピン、Acova（アルガトロバン）、ヒトアルブミン、デカドロン（デキサメタゾン）、Deltasone（プレドニゾン）、Mylicon（シメチコン）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム、Septra DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Compazine（プロクロルペラジン）、Levaquin（レボフロキサシン）、Prilosec（オメプラゾール）、Roxicodone（オキシコドン）、硫酸マグネシウム、タイレノール（アセトアミノフェン）、Creon（アミラーゼ・リパーゼ・プロテアーゼ）、シクロスポリン、モルヒネ、ジプレキサ（オランザピン）、Robinul（グリコピロニウム）、人工涙液（ヒプロメロース・デキストラン）、Aquaphor（ミネラルオイル・親水ワセリン）、Protonix（パントプラゾール）、静脈栄養・成人用配合剤、ノボリン R 注（インスリン）、ヒューマリン R 注（インスリン）、グルコース、グルカゴン、ビタミン B6（ピリドキシン）、Magic 口内洗浄液（ジフェンヒドラミン・リドカイン・アルミニウムマグネシウム・シメチコン）、Novolog（インスリンアスパルト）、ランタス（インスリングラルギン）、メラトニン、Pred Forte（プレドニゾロン酢酸エステル）、Demerol（ペチジン塩酸塩）、Proair HFA（サルブタモール）、Proventil HFA（サルブタモール）、ベネトリン吸入液（サルブタモール）、Cytosar PF（シタラビン）、Zyloprim（アロプリノール）、Intralipid（脂質）、Elitek（ラスブリカーゼ）、Senokot（センノシド）、ジフルカン（フルコナゾール）、Actigall（ウルソデオキシコール酸）、Micatin（ミコナゾール）、ケイキサレート（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）、Dulcolax（ビサコジル）、MiraLax（ポリエチレングリコール）、Glycolax（ポリエチレングリコール）、リン酸ナトリウム、Senokot-S（センナ・ドクサート）、/Peri-Colace（センナ・ドクサート）、K-Dur（塩化カリウム）、Dilaudid（ヒドロモルフォン）、Icy-Hot（メントール）、バクトロバン（ムピロシン）、硫酸マグネシウム、ラクトリンゲル、Cleocin（クリンダマイシン）、リン酸カリウム、ケタラール（ケタミン）、Zemuron（ロクロニウム）、Anectine（塩化サクシニルコリン）、ブリディオン（スガマデクス）、ディプリバン（プロポフォール）及び Amidate（エトミダート）があった。
重篤な有害事象である白血病再発に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。
本事象の臨床転帰は「死亡」と報告された。
重篤な有害事象である白血病再発について、程度は死亡であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の既存疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 7 日目に重篤な有害事象である白血病再発を発現し、治験薬最終投与後 4 日目に死亡した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。治験薬の投与開始から白血病再発の診断まで 7 日間であったことからも因果関係がないことが確認された。白血病再発は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：17[redacted].0 cm／12[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：大腸菌性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、直腸周囲膿瘍、虫垂炎、敗血症、足骨折、急性骨髄性白血病、急性腎障害、腎尿細管壊死、肺水腫、帝王切開、子宮摘出、皮膚嚢胞切除、虫垂切除
合併症：心房細動、心房粗動、心房頻脈、上室性頻脈、老視、靭帯断裂、ＢＲＣＡ２遺伝子突然変異検査、パネル反応性抗体増加、鉄過剰、糖尿病、骨減少症、腎不全、労作性呼吸困難、肺腫瘤
治験薬投与期間：20[redacted] 年 12 月 14 日～20[redacted] 年 2 月 7 日
試験の完了／中止：継続中

重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：腹直筋鞘血腫／腹壁血種

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 1 月 30 日に治験責任医師から入手した。
5[redacted]歳白人女性（体重：13[redacted].36 kg、身長：17[redacted].3 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 12 月 14 日に行われた。
20[redacted]年 1 月 26 日（治験薬投与開始後 43 日目）、重篤な有害事象である血腫が発現した。
治験開始前の 20[redacted] 年 3 月 17 日、汎血球減少症が認められた後、急性骨髄性白血病と診断された。20[redacted] 年 3 月 12 日、被験者の骨髄の芽球比率は、形態学的評価では 29%、フローサイトメトリーでは 6%であった。細胞遺伝学的異常、FMS-like tyrosine kinase 3（FLT3）変異、nucleophosmin 1（NPM1）変異及び CCAAT enhancer-binding protein alpha（CEBPA）変異はいずれも陰性であった。被験者は、Protocol 2592 に基づき、7+3 レジメン（ダウノルビシン）と Hedgehog シグナル阻害剤の併用による寛解導入療法を受けた。骨髄再検査で完全寛解が示された。高用量アントラサイクリン・シタラビンとヘッジホッグ阻害剤の併用による地固め療法が 3 コース行われ、その後 20[redacted] 年 1 月まで寛解が維持されたが、骨髄再検査時に、異常芽球と疑われる骨髄芽球が 0.008%の比率で認められた。1 ヶ月後の骨髄再検査は陰性であった。20[redacted] 年 3 月、明らかに異常な芽球の比率が 0.08%となった。20[redacted] 年 4 月、フィルグラスチム、クラドリビン、シタラビン及びミトキサントロン塩酸塩による再寛解導入療法が行われた。骨髄再検査時に白血病のエビデンスは示されなかったが、20[redacted] 年 1 月に骨髄移植チームを受診した際、フローサイトメトリーによる骨髄再検査で異常な芽球が 8.5%の比率で検出された。フィルグラスチム、クラドリビン、シタラビン及びミトキサントロン塩酸塩による 2 回目の再寛解導入療法が行われたが、寛解は達成されなかった。被験者は Personal Care Center を受診し、移植実施を進めることに決定された。20[redacted] 年 4 月 12 日、移植前の骨髄検査で骨髄細胞減少（10%）が認められ、フローサイトメトリーによる異常芽球の比率は 30%であった。細胞遺伝学的異常検査では、7 個の分裂中期核で新規の t(9;15)陽性が示された。骨髄移植の前処置として、上述の化学療法に加えて Y-DOTA-BC8（放射性標識抗 CD45 抗体）及びフルダラビンの投与並びに全身放射線照射が実施された。20[redacted] 年 5 月 27 日、CD34 陽性細胞 4.13×10^6/kg が移植された。移植後 28 日目及び 84 日目の骨髄検査時に白血病のエビデンスは得られなかった。移植後 28 日目及び 84 日目の骨髄のキメリズム解析で完全ドナー型が示され、移植後 84 日目の末梢血のキメリズム解析でも CD3 陽性細胞及び CD33 陽性細胞について完全ドナー型が示された。急性骨髄性白血病の治療として HLA 適合非血縁女性ドナーからの末梢血幹細胞移植が行われ、その約 1 年と 8 ヶ月後の骨髄検査は陰性であった。20[redacted] 年 5 月 27 日、被験者に対し移植が行われた。
20[redacted] 年 11 月、被験者が cGVHD と診断された。シクロスポリンのテーパリング実施中に、口腔、皮膚及び両眼とおそらく肝臓にも症状が認められ、好酸球増加症を伴っていた。治療薬としてプレドニゾン 80 mg が投与され、シクロスポリンがシロリムスに切り替えられた。20[redacted] 年 5 月、苔癬様皮膚変化が再発した。プレドニゾンが 20 mg の隔日投与から 40 mg の隔日投与に増量され、改善が認められた。ただし、苔癬様皮膚変化が完全に消失することはなかった。20[redacted] 年 11 月、プレドニゾン 30 mg の隔日投与及びシロリムスの投与中に移植片対宿主病（GVHD）に関連した新たな硬化症が発現した。20[redacted] 年 11 月 30 日、シロリムスの投与が中止された。
20[redacted] 年 1 月 4 日、Study 9643 のベルモスジル投与の Cycle 2 開始前に長期フォローアップ検査が行われた。被験者は寛解期にあり、皮膚の GVHD 及び心房細動を合併していた。皮膚の GVHD に対してはプレドニゾン 30 mg の隔日投与が行われ、心房細動に対してはワルファリンが投与された。また、4～5 週間にわたって咳嗽が持続しており、腹痛も認められた。前週、咳嗽に対して Z-Pak（アジスロマイシン）が投与されていたが、改善は認められなかった。白血球増加症が認められたが、発熱はなかった。被験者の報告によると、前週の来院後、金曜日から心房細動のエピソードが連日出現するようになり、通常は真夜中に発症して睡眠から目が覚めるとのことであった。被験者は Fitbit を装着しており、これによって心拍数の変化が記録されていた。被験者の心拍数は、3～20 分間にわたって 130～150 台にまで増加していた。心拍数増加に伴う動悸が認められたが、胸痛及び息切れはいずれもなかった。室内気での酸素飽和度が 80 台半ばまで低下したが、酸素飽和度の低下が見られたのは主に睡眠中であった。胸部 X 線撮影で両肺上葉に陰影が認められ、右肺上葉で特に顕著であった。セフトリアキソンの投与が 1 回行われ、被験者は入院となった。被験者のプロカルシトニン値は 0.07 であった。直近で心臓専門医による診察は予定されていなかった。被験者によると、皮膚の変化は前週から安定していた。また、右足関節にごくわずかなこわばり感があったが、改善しつつあった。関節可動域に変化はなく、感染の自覚症状もなかった。ベルモスジルに対する忍容性は良好で、有害事象は発現しなかった。Cycle 1 で服用忘れは一度もなかった。

20[redacted] 年 1 月 11 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体重 : 12[redacted].5 kg、血圧 : 118/89 mmHg、心拍数 : 73 bpm（規則的）、呼吸数 : 18 回/分、Karnofsky パフォーマンススケール : 90%であった。
20[redacted] 年 1 月 11 日、システムレビューで労作性息切れが認められた。
20[redacted] 年 1 月 11 日の身体検査結果は次のとおり。頭部・眼・耳鼻咽喉 : 両側頬粘膜及び硬口蓋の 25%～50%に斑状の苔癬様変化が認められた。皮膚 : 直径約 1/2 cm の帯状紅斑が前腹部の大部分に広がり、乾燥及びわずかな陥凹を伴っていた。左上腕中部の皮膚可動性は正常であった。主に両下腿及び両足関節の前面に色素減少が認められた。両下肢に GVHD に関連する硬化症が認められた。左ふくらはぎ内側には、陥凹及び色素過剰を伴う安定した斑状の深部硬化症が見られた。右下腿・足及び足関節側面に斑状の色素過剰性変化及び色素減少性変化があった。Rodnan 皮膚スコアは次のとおり。左下腿 : 2、右下腿 : 1（浮腫のため評価困難）、左足背 : 0、右足背 : 1.5 であった。合計スコアは 4.5 で、体表面積の約 5%に硬化症が認められた。左下腿内側の斑状硬化症の下方に、円形でわずかに紅斑性の 1 cm の乾燥した鱗屑性病変が存在した。皮膚スコアは 3 であった。左下腿に深部硬化症の症状が認められた。眼スコアは 1 であり、点眼液を 1 日に 3 回未満使用していた。肺スコアは 1 であり、労作性息切れが認められた。関節・筋膜スコアは 1 であり、治験登録時には関節・筋膜の症状は認められていなかった。しかし、被験者の報告によると、右足関節の軽度のこわばり感は改善し、おそらく浮腫の改善を反映したものと考えられた。
20[redacted]年 1 月 25 日、被験者の体重は 11[redacted].4 kg であった。
20[redacted] 年 1 月 27 日、3 時間前に咳嗽が発現し、咳嗽及び左下腹部の急性腹痛のフォローアップ検査のため被験者が来院した。この時、被験者は左下腹部に灼熱感を訴えた。被験者は同日に入院となり、酸素吸入が継続された。睡眠中又は昼寝中にのみ酸素飽和度が低下する傾向が認められ、閉塞性睡眠時無呼吸症候群が示唆された。発熱はなく、プロカルシトニン値は低値であったため、抗生剤投与は継続されなかった。肺塞栓症は否定された。両肺上葉に陰影（右肺で顕著）が認められ、おそらく炎症又は感染によるものと考えられた。プレドニゾンの慢性使用による非定型の感染リスクが懸念されたため、肺専門医にコンサルテーションを求めた。この時点までに、被験者は徐々に室内気へ戻された。肺専門医の印象では、被験者の症状は軽快中のウイルス感染を示唆するものであった。また、被験者が咽喉の粘液分泌過多を訴えていることから、咳嗽はおそらく後鼻漏に関連した症状と思われた。白血球増加症はステロイド使用により説明し得る。Flonase（フルチカゾン）の投与及び 1～2 ヶ月後に画像フォローアップ検査が推奨された。閉塞性睡眠時無呼吸症候群の基礎疾患が疑われたため、閉塞性睡眠時無呼吸症候群検査科への患者紹介が行われた。腹痛に関しては、咳嗽及びワルファリン使用による左腹直筋鞘血腫が認められた。報告によると、前週は治療用量より高用量でワルファリンが投与されており、その結果として血腫が生じていた。血球数は安定していた。疼痛はコントロールされ、ワルファリンの投与は中断された。被験者の国際標準比は 1.5 であった。ワルファリンの投与は 1 週間以上中断することとし、Ht が安定していれば、心房細動による脳卒中の予防として投与を再開してよいこととした。被験者の Hb は 12.3、Ht は 36.6 であった。この間、被験者に洞調律が見られていた。
20[redacted]年 1 月 27 日、血液培養で好気性細菌及び嫌気性細菌の増殖は 2 日間にわたり認められなかった。
20[redacted] 年 1 月 27 日、腹部の超音波検査で胆嚢膨満が示されたが、胆石症及び胆嚢炎のエビデンスはいずれも得られなかった。総胆管の境界性腫大が認められた。
20[redacted]年 1 月 27 日、経静脈造影剤を用いた腹部及び骨盤の CT で腹直筋鞘血腫が示された。周囲に軽度の液体貯留・浸潤を伴う胆嚢膨満は急性胆嚢炎によるものと推測された。両腎の低密度領域は嚢胞の所見と思われた。軽度の膀胱壁肥厚は、膨満による影響又は同様の外観を呈する膀胱炎の所見と考えられた。
20[redacted] 年 1 月 27 日、2 方向の胸部 X 線撮影で無気肺が示されたが、右肺尖に認められることから感染の可能性も示唆された。
20[redacted] 年 1 月 27 日の臨床検査結果は次のとおり。PO_2 : 80 mmHg（低値、基準範囲 : 83～108）、WBC : 15.9 K/μL（高値、基準範囲 : 3.8～11）、MCV : 103.7 fL（高値、基準範囲 : 80～100）、MCH : 35.0 pg（高値、基準範囲 : 27.0～34.0）、好中球 : 90.3%（高値、基準範囲 : 40～75）、リンパ球 : 4.4%（低値、基準範囲 : 15.0～48.0）、好中球絶対数 : 14.33 K/μL（高値、基準範囲 : 1.90～7.40）、未熟顆粒球絶対数 : 0.08 K/μL（高値、基準範囲 : 0.00～0.05）、リンパ球絶対数 : 0.70 K/μL（低値、基準範囲 : 1～3.90）、GLU : 182 mg/dL（高値、基準範囲 : 65～99）、CRE : 1.07 mg/dL（高値、基準範囲 : 0.50～1.00）、Na : 134 mmol/L（低値、基準範囲 : 135～145）、TP : 6.1 g/dL（低値、基準範囲 : 6.2～8.2）、ALB : 3.0 g/dL（低値、基準範囲 : 3.5～5.0）、推算糸球体濾過量 : 53 mL/min/1.73 m^2（低値、基準範囲 : 60 超）、PT : 23.9 秒（高値、基準範囲 : 10.1～14.2）、尿中白血球エステラーゼ : trace であった。
20[redacted]年 1 月 27 日午後 11 時 59 分の GLU point of care 検査値は 138 mg/dL（高値、基準範囲 : 65～99）であった。

20[redacted] 年 1 月 28 日、被験者の体重は 13[redacted].5 kg であった。
20[redacted] 年 1 月 28 日午前 4 時 10 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：125/72 mmHg、脈拍数：84 bpm、呼吸数：16 回/分、酸素飽和度：96%であった。
20[redacted] 年 1 月 28 日午前 7 時 14 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：139/96 mmHg、脈拍数：80 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：94%であった。
20[redacted]年 1 月 28 日午後 0 時 0 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：114/76 mmHg、脈拍数：82 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：93%であった。
20[redacted] 年 1 月 28 日午後 0 時 22 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：144/95 mmHg、脈拍数：88 bpm、呼吸数：20 回/分であった。
20[redacted] 年 1 月 28 日の臨床検査結果は次のとおり。GLU point of care 検査値：136 mg/dL（高値、基準範囲：65～99、午前 7 時 25 分）、PT：24.3 秒（高値、基準範囲：10.1～14.2）、WBC：16.0 K/μL（高値、基準範囲：3.8～11.0）、RBC：3.45 M/μL（低値、基準範囲：3.70～5.10）、MCV：104.3 fL（高値、基準範囲：80.0～100.0）、MCH：35.1 pg（高値、基準範囲：27.0～34.0）、好中球：75.4%（高値、基準範囲：40.0～75.0）、リンパ球：9.4%（低値、基準範囲：15.0～48.0）、好中球絶対数：12.08 K/μL（高値、基準範囲：1.90～7.40）、未熟顆粒球絶対数：0.10 K/μL（高値、基準範囲：0.00～0.05）、単球絶対数：1.89 K/μL（高値、基準範囲：0.00～0.80）、Na：132 mmol/L（低値、基準範囲：135～145）、GLU：146 mg/dL（高値、基準範囲：65～99）、BUN：26 mg/dL（高値、基準範囲：8～25）、CRE：1.12 mg/dL（高値、基準範囲：0.50～1.00）、推算糸球体濾過量：50 mL/min/1.73 m^2（低値、基準範囲：60 超）であった。
20[redacted] 年 1 月 28 日、呼吸器検査で、右肺上葉にわずかな喘鳴を伴うやや粗い呼吸音が認められた。
20[redacted] 年 1 月 28 日、CT 肺血管造影で無気肺又は感染プロセス若しくは炎症プロセスが示された。急性肺塞栓の CT エビデンスは得られなかった。
20[redacted] 年 1 月 28 日の GLU point of care 検査値は、午前 11 時 35 分では 133 mg/dL（高値、基準範囲：65～99）、午後 1 時 41 分では 145 mg/dL（高値）、午後 5 時 14 分では 144 mg/dL（高値）、午前 9 時 32 分では 143 mg/dL（高値）であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：134/74 mmHg、脈拍数：82 bpm、呼吸数：18 回/分、体温：97.6°F、酸素飽和度：96%、身長：17[redacted].3 cm、体重：13[redacted].9 kg であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日午前 5 時 35 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：121/54 mmHg、脈拍数：82 bpm、呼吸数：20 回/分、体温：36.3°C、酸素飽和度：96%であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日午前 7 時 0 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：123/84 mmHg、脈拍数：88 bpm、呼吸数：18 回/分、体温：36.9°C、酸素飽和度：91%であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日午前 8 時 24 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：116/62 mmHg、脈拍数：82 bpm、呼吸数：18 回/分、体温：36.8°C、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日午後 3 時 5 分の酸素飽和度は 98%であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：14.8 K/μL（高値、基準範囲：3.8～11.0）、RBC：3.51 M/μL（低値、基準範囲：3.70～5.10）、MCV：104.3 fL（高値、基準範囲：80.0～100.0）、MCH：35.0 pg（高値、基準範囲：27.0～34.0）、リンパ球：8.6%（低値、基準範囲：15.0～48.0）、好酸球：7.2%（高値、基準範囲：0.0～7.0）、好中球絶対数：10.90 K/μL（高値、基準範囲：1.90～7.40）、未熟顆粒球絶対数：0.08 K/μL（高値、基準範囲：0.00～0.05）、単球絶対数：1.41 K/μL（高値、基準範囲 0.00～0.80）、好酸球絶対数：1.07 K/μL（高値、基準範囲：0.00～0.50）、GLU：112 mg/dL（高値、基準範囲：65～99）、CRE：1.06 mg/dL（高値、基準範囲：0.50～1.00）、推算糸球体濾過量：53 mL/min/1.73 m^2（低値、基準範囲：60 超）、PT：17.2 秒（高値、基準範囲：10.2～14.2）であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日の GLU point of care 検査値は、午前 7 時 54 分では 123 mg/dL、午前 11 時 34 分では 149 mg/dL、午後 4 時 34 分では 187 mg/dL であり、いずれの時点でも高値であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日の腹痛の特徴は次のとおり。疼痛部位：臍から約 7 cm の左側。疼痛の性質：鋭い、灼熱感あり。放散痛：なし。疼痛頻度：常時。疼痛期間：数日間。疼痛の程度：この時点では中等度、圧痛の最悪値は中等度。疼痛の増加因子：横になる時及び立ち上がろうとする時に増大。疼痛の減少因子：なし。
20[redacted] 年 1 月 29 日、腹部検査で腹部膨満が認められたが、柔らかかった。臍から約 6～7 cm の皮膚の深部にピーナッツ大の小さな硬いしこりが認められた。固着及び咳嗽又はいきみによる膨隆はいずれも示されなかった。しこりに圧痛はなかった。
20[redacted] 年 1 月 29 日、被験者が退院した。退院時の診断には、両肺の陰影、外傷を伴わない腹直筋血腫、過剰なカロリー摂取による病的肥満、胸部 X 線撮影異常所見、近位部の心房細動及び急性骨髄性白血病の病歴があった。

退院時の薬剤には、喘鳴又は息切れに対する Ventolin HFA（サルブタモール）並びに適応症不明の薬剤として Flonase（フルチカゾン）、Robitussin AC（グアイフェネシン・コデイン）、Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、Protonix（パントプラゾール）、Pred Forte（プレドニゾロン酢酸エステル）、Deltasone（プレドニゾン）及び塩化ナトリウムがあった。
重篤な有害事象である血腫に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 1 月 29 日）」と報告された。
被験者の病歴及び手術歴には、急性骨髄性白血病、心房粗動、心房細動、多源性心房頻脈を伴う上室性頻脈、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の疑い（正式な睡眠検査は未実施）、肺結節、腎機能不全、敗血症を背景として虚血性急性腎尿細管壊死に続発した急性腎障害、表皮ブドウ球菌性菌血症、直腸周囲膿瘍、集中治療室入室を要する敗血症、虫垂切除後の虫垂炎、卵巣に異常を認めない月経過多に対する腹腔鏡下子宮亜全摘、複数回の頭皮からの皮脂嚢腫切除、パネル反応性抗体、軽度の肺浮腫、鉄過剰、インスリン依存性糖尿病、老視、2 回の帝王切開、右膝前十字靭帯損傷及び足指骨折、骨減少症、造血幹細胞移植並びに肥満があった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、レボフロキサシン、クリンダマイシン及びゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）があった。
併用薬には、ゾビラックス（アシクロビル）、ドクサートナトリウム、トライコア（フェノフィブラート）、フロセミド、Humalog（インスリンリスプロ）、Humulin N（NPH インスリン）、メトプロロール酒石酸塩、アセトアミノフェン、ビサコジル、ヒドロモルフォン、オンダンセトロン、Percocet（アセトアミノフェン・オキシコドン）、ポリエチレングリコール、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、人工涙液（潤滑用点眼液）、フォサマック（アレンドロン酸）、Actigall（ウルソデオキシコール酸）、クエン酸カルシウム、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、プレドニゾン及びワルファリンがあった。
重篤な有害事象である血腫について、程度は軽症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の先行疾患、併存疾患（上部呼吸器感染）及び併用薬（Coumadin（ワルファリン））に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である血腫を発現した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は併存疾患である上部呼吸器感染及び Coumadin（ワルファリン）の併用投与に関連するものであった。

20[redacted] 年 7 月 9 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「血腫」から「腹直筋鞘血腫」に更新された。
重篤な有害事象である腹直筋鞘血腫について、程度は軽症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の先行疾患、併存疾患（上部呼吸器感染）及び併用薬（Coumadin（ワルファリン））に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 43 日目に重篤な有害事象である腹直筋鞘血腫を発現し、入院を要した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象の治験薬以外の要因として、被験者の先行疾患、併存疾患（上部呼吸器感染）及び併用薬（Coumadin（ワルファリン））が考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／2[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].6 cm／9[redacted].1 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性リンパ性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：慢性骨髄性白血病、一過性脳虚血発作、全身単剤化学療法
合併症：貧血、片側失明、胃食道逆流性疾患、胃潰瘍、低γグロブリン血症、眼移植片対宿主病、皮膚移植片対宿主病、耳帯状疱疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、ビタミンD欠乏、高血糖、筋炎、関節可動域低下、顔面

麻痺、不安障害、うつ病、喘息、慢性気管支炎、副鼻腔ポリープ、鼻閉、呼吸困難、湿性咳嗽、ステロイド療法、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 9 月 8 日～20[redacted] 年 11 月 14 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：呼吸困難／呼吸困難

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 9 月 13 日に治験責任医師から入手した。
2[redacted] 歳白人女性（体重：9[redacted].07 kg、身長：16[redacted].56 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 9 月 8 日に行われた。
20[redacted] 年 9 月 12 日（治験薬投与開始後 4 日目）、呼吸困難の悪化（当初の報告では脱水）により被験者が来院し、肺炎により入院となった。胸部 X 線撮影で限局性浸潤は示されなかった。A 型インフルエンザウイルス・B 型インフルエンザウイルス迅速スクリーニング検査でいずれも陰性であった。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌スクリーニング検査も陰性であった。血液ガス分析の結果は次のとおり。動脈血 pH：7.345（低値、基準範囲：7.350～7.450）、PCO_2：64.1 mmHg（低値、基準範囲：35～45）、重炭酸イオン：35 mmol/L（高値、基準範囲：22～28）、塩基過剰：9 mmol/L（高値、基準範囲：-3～3）であった。血液学的検査の結果は次のとおり。WBC：8.1×10^3（基準範囲：4.0～11.0）、Hb：12.0 g/dL（基準範囲：12.0～15.5）、Ht：36.6%（基準範囲：35～45）、PLT：431,000/mm^3（基準範囲：140～400）、分葉核好中球：46%（基準範囲：40～80）、リンパ球：30%（基準範囲：20～40）、単球：23%（高値、基準範囲：3～14）であった。生化学検査の結果は次のとおり。GLU：119 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、Cl：96.6 mEq/L（低値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：36.2 mEq/L（高値、基準範囲：22～29）、CRE：0.25 mg/dL（低値、基準範囲：0.50～1.00）、AST：41 U/L（高値、基準範囲：0～32）、ALT：86 U/L（高値、基準範囲：0～33）、ALP：200 U/L（高値、基準範囲：35～105）であった。血液培養は陰性であった。
治療薬には、適応症不明の薬剤として Cefin（セフロキシム、250 mg 12 時間ごと）、バラシクロビル（500 mg 錠 経口投与）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム、800 mg/160 mg）、Keppra（レベチラセタム）、Coreg（カルベジロール）、オキシコンチン（オキシコドン）、レクサプロ（エスシタロプラム）、Actigall（ウルソデオキシコール酸）、アミトリプチリン、ビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、ビタミン B1（チアミン塩酸塩）、ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム）及び酸素があった。
重篤な有害事象である呼吸困難に対する治験薬の処置はなかった。
本事象の転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、両肺、皮膚、両眼及び消化管の cGVHD があった。アレルギーを有する薬剤には、ヒドロコドン（発疹）、モルヒネ（発疹、悪心及び嘔吐）、Sprycel（ダサチニブ、胸痛）、バンコマイシン（水疱）、タイレノール（アセトアミノフェン）、フェンタニルパッチ（発疹及びそう痒症）、レクサプロ（エスシタロプラム、不耐症）、Ativan（ロラゼパム、易刺激性）及び Versed（ミダゾラム、不安）があった。
併用薬には、抗感染症薬としての Cefin（セフロキシム）、バルトレックス（バラシクロビル）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びムピロシン、cGVHD に対するプレドニゾン及び人工涙液、悪心に対するプロメタジン、疼痛に対する Roxicodone（オキシコドン）及び Magic 口内洗浄液（アルミニウムマグネシウム・リドカイン・ジフェンヒドラミン）、皮膚疼痛に対するリドカイン、発疹に対するトリアムシノロンアセトニド、息切れに対する Albuterol HFA（サルブタモール）並びに呼吸器系の詰まりに対する Mucinex（グアイフェネシン）があった。
20[redacted] 年 9 月 20 日及び 20[redacted] 年 10 月 4 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「脱水」から「呼吸困難」に更新された。被験者は呼吸困難の悪化により入院となった。入院時の一次診断は肺炎であった。
20[redacted] 年 9 月 13 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：6.3、Hb：11.3（低値）、Ht：34.3（低値）、PLT：428（高値）、CRE：0.24 mg/dL（低値、基準範囲：0.50～1.00）、GLU：106 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、二酸化炭素：34.0 mEq/L（高値、基準範囲：22～29）、RBC：3.62 M/mm^3（低値、基準範囲：3.90～4.98）、Hb：11.3 g/dL（低値、基準範囲：12.0～15.5）、Ht：34.3%（低値、基準範囲：35～45）、PLT：428 K/mm^3（高値、基準範囲：140～400）、MCV：95 fL（高値、基準範囲：81～93）、赤血球分布幅：16.65%（高値、基準範囲：11.4～15.2）であった。
20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者が退院した。

重篤な有害事象である呼吸困難の転帰は「回復（20[redacted] 年 9 月 13 日）」であった。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳白人女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 4 日目に重篤な有害事象である呼吸困難を発現した。本事象の交絡因子として、基礎疾患である肺の cGVHD 及びベースラインの呼吸困難があった。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。呼吸困難は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／2[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].6 cm／9[redacted].1 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性リンパ性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：慢性骨髄性白血病、一過性脳虚血発作、全身単剤化学療法
合併症：貧血、片側失明、胃食道逆流性疾患、胃潰瘍、低γグロブリン血症、眼移植片対宿主病、皮膚移植片対宿主病、耳帯状疱疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、ビタミンD欠乏、高血糖、筋炎、関節可動域低下、顔面麻痺、不安障害、うつ病、喘息、慢性気管支炎、副鼻腔ポリープ、鼻閉、呼吸困難、湿性咳嗽、ステロイド療法、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 9 月 8 日～20[redacted] 年 11 月 14 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染／肺感染

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 11 月 2 日、20[redacted]年 11 月 3 日及び 20[redacted]年 11 月 7 日に治験責任医師から入手した。
2[redacted] 歳白人女性（体重：9[redacted].9 kg、身長：16[redacted] cm）。肺の慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg カプセル 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted]年 9 月 8 日に行われた。
20[redacted]年 11 月 1 日（治験薬投与開始後 54 日目）、重篤な有害事象である呼吸困難が発現した。
被験者は 2～3 日前から息切れを訴えていた。時々、息切れが重症化し、湿性咳嗽及び緑色の痰を伴っていた。20[redacted]年 11 月 1 日、呼吸困難のため、被験者は外部施設に入院した。吸気時疼痛及び発熱の自覚症状はいずれもなかった。
20[redacted] 年 11 月 2 日、胸部の単純 CT で、両肺に無気肺・コンソリデーションを伴う少量の胸水が認められた。また、両肺下葉の著しい容積減少・虚脱も認められた。超音波検査では右上腹部に脂肪肝が認められた。
20[redacted]年 11 月 2 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：96.7°F、心拍数：126 bpm、呼吸数：16 回/分、血圧：161/90 mmHg、酸素飽和度：98%であった。
20[redacted]年 11 月 2 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：97.8°F、心拍数：128 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：165/95 mmHg、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted] 年 11 月 2 日の臨床検査結果は次のとおり。二酸化炭素：33 mEq/L（高値）、CRE：0.38 mg/dL（低値）、GLU：107 mg/dL（高値）、ALB：3.3 g/dL（低値）、TP：5.4 g/dL（低値）、ALP：329 IU/L（高値）、AST：76 IU/L（高値）、ALT：77 IU/L（高値）、浸透圧：292.2 mOsm/L（高値）、WBC：15.3×10^3（高値）、PLT：508×10^3（高値）、好中球：10.1×10^3（高値）、単球：1.7×10^3（高値）、MPV：11.8 fL（高値）、赤血球分布幅：16.6%（高値）、MCHC：29.8 g/dL（低値）、PT：20.8 s（高値）、国際標準比：2.09（高値）、赤血球形態：異常、尿混濁性：混濁あり（異常）、尿蛋白：1+（異常）、尿中ケトン体：trace、尿中白血球エステラーゼ：1+（異常）、尿中細菌：わずか。
20[redacted] 年 11 月 2 日の身体検査では、被験者は病的な外観を呈し、頻呼吸及び頻脈が認められた。両下肺野に呼吸音の著しい減少が見られた。皮膚の検査では、移植片対宿主病（GVHD）の所見に合致する全身性の発疹が認められ、複数の皮下膿瘍を伴っていた。

20[redacted]年 11 月 2 日、心電図で洞性頻脈、QRS 低電位及び中隔梗塞が示され、心室レート：131 bpm、PR 間隔：130 msec、QRS 幅：74 msec、QT 間隔：280 msec、補正 QT 間隔：413 msec、P 軸：18、R 軸：27、T 軸：39 であった。
呼吸困難に対する治療として、セフェピム及びザイボックス（リネゾリド）の静脈内投与が行われた。
重篤な有害事象である呼吸困難に対する治験薬の処置はなかった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、肺、眼及び皮膚の cGVHD、敗血症、両肺下葉の虚脱、不安、高血糖、うつ病、喘息、胃食道逆流性疾患、慢性対麻痺、出血性膀胱炎、卵巣嚢胞、帯状疱疹、脳卒中、腎結石、慢性骨髄性白血病、白血球増加症、片頭痛、肥満、再発肺塞栓症、ビタミン D 欠乏、慢性疼痛、不全対麻痺、パニック発作及び幹細胞移植があった。被験者は元喫煙者であった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、シトクロム P450 3A4 阻害剤、ヒドロコドン（発疹及び蕁麻疹）、ニコチンパッチ、Sprycel（ダサチニブ、胸痛）、Tape Silk（医療用テープ、発疹）、タイレノール（アセトアミノフェン）、Versed（ミダゾラム、不安）、モルヒネ（蕁麻疹、発疹及び嘔吐）、バンコマイシン（蕁麻疹及び水疱）、フェンタニルパッチ（発疹及びそう痒症）、レクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩、不耐症）及び Ativan（ロラゼパム、易刺激性）があった。
併用薬には、抗感染症薬としての Ceftin（セフロキシム）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、バクトロバン（ムピロシン）、バルトレックス（バラシクロビル）、発疹に対するトリアムシノロンアセトニド、疼痛に対するオキシコンチン（オキシコドン）、Roxicodone（オキシコドン）、リドカイン及び Magic 口内洗浄液（マーロックス（乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）・リドカイン・ジフェンヒドラミン）、息切れに対する Proair HFA（サルブタモール硫酸塩）、Ventolin HFA（サルブタモール硫酸塩）及び Proventil HFA（サルブタモール硫酸塩）、悪心に対するプロメタジン、呼吸器系の詰まりに対する Mucinex（グアイフェネシン）、不安に対する Xanax（アルプラゾラム）、GVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）及び人工涙液並びに適応症不明の薬剤として Elavil（アミトリプチリン）、Coreg（カルベジロール）、ビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、ネキシウム（エソメプラゾール）、Keppra（レベチラセタム）、Actigall（ウルソデオキシコール酸）、ビタミン B1（チアミン塩化物塩酸塩）、スルファジアジン銀、酸素及びパントプラゾールがあった。
重篤な有害事象である呼吸困難について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患である cGVHD に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である呼吸困難を発現した。被験者の病歴には喘息、不安及びパニック発作があり、これらが本事象の有力な要因と考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 11 月 15 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師により、重篤な有害事象の事象名が「呼吸困難」から「肺感染」に更新された。
重篤性の判断基準が「死亡」に更新された。
20[redacted]年 11 月 1 日（治験薬投与開始後 54 日目）、重篤な有害事象である肺感染が発現した。
過去の 20[redacted] 年 6 月 8 日にはサイトメガロウイルスが陽性であった。また、日付不明であるが、水痘帯状疱疹ウイルスも陽性であった。
被験者のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体重：9[redacted] kg、身長：16[redacted].56 cm であった。
創傷培養でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、アルカリゲネス・フェカーリス及びシュードモナス・プチダが陽性となった。呼吸器ウイルスパネル検査ではライノウイルスが陽性となった。気管支肺胞洗浄液培養ではカンジダが陽性であった。
気管支鏡検査で、細菌性肺炎に起因する可能性の高い呼吸不全が示され、血液量増加症の症状を伴っていた。
20[redacted] 年 11 月 1 日、治験薬の投与が中断された。
肺炎及び cGVHD を伴う皮膚感染の合併が疑われ、リネゾリド及びセフェピムの投与が開始された。20[redacted] 年 11 月 4 日の朝、低酸素症が亢進し、挿管を要した。20[redacted] 年 11 月 6 日、被験者は抜管されたが、おそらく粘液栓による低酸素症が発現し、再び挿管を要した。機械的換気が継続され、圧支持換気下での被験者の状態は良好であった。20[redacted] 年 11 月 14 日、抜管され、両レベル設定陽圧呼吸に切り替えられた。被験者の状態は良好であった。しかし、夜間に低酸素血症のエピソード（60 台まで低下）が 1 回発現し、その後、吸入酸素濃度の上昇を伴って回復した。気道確保のため、再び挿管を行うことが決定された。当初は低血

圧が認められ、フェニレフリンの投与を要したが、その後高血圧が発現し、Dilaudid（ヒドロモルフォン）の持続漸増点滴により改善が見られた。最高気道内圧及びプラトー圧が高くなっており、これは粘液栓とおそらく間質性浮腫に続発した症状と思われた。積極的吸引が行われ、被験者の換気が改善した。午後 10 時頃、徐脈が見られるようになり、急速に脈拍が消失した。被験者に無脈性電気活動心停止が生じ、エピネフリンが投与された。その後、難治性心室細動に至り、11 回のショックとエピネフリン、アミオダロン及びリドカインの投与を要した。やがて無脈性電気活動に移行し、胸部圧迫が繰り返された。しかし、心拍再開を得ることはできず、最終的には心静止に至った。
20[redacted]年 11 月 3 日の臨床検査結果は次のとおり。二酸化炭素：31 mmol/L（高値、基準範囲：21～29）、GLU：114 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、CRE：0.31 mg/dL（低値、基準範囲：0.57～1.11）、総 Ca：8.2 mg/dL（低値、基準範囲：8.4～10.5）、RBC：3.33 × 10^6/μL（低値、基準範囲：4.00～5.50）、Hb：9.6 g/dL（低値、基準範囲：11.8～16.0）、Ht：32%（低値、基準範囲：36～43）、MCHC：30.2 g/dL（低値、基準範囲：31～35）、赤血球分布幅（標準偏差）：60.1 fL（高値、基準範囲：37.4～52.4）、赤血球分布幅（変動係数）：17.2%（高値、基準範囲：11.1～14.3）、GLU point of care 検査値：124 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、リン：1.5 mg/dL（低値、基準範囲：2.3～4.7）、Cl：112 mmol/L（高値、基準範囲：98～107）、GLU：110 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、CRE：0.27 mg/dL（低値、基準範囲：0.57～1.11）、総 Ca：6.9 mg/dL（低値、基準範囲：8.4～10.5）、RBC：2.92 × 10^6/μL（低値、基準範囲：4.00～5.50）、Hb：8.4 g/dL（低値、基準範囲：11.8～16.0）、Ht：28%（低値、基準範囲：36～43）、MCHC：30.1 g/dL（低値、基準範囲：31～35）、赤血球分布幅（標準偏差）：59.8 fL（高値、基準範囲：37.4～52.4）であった。
20[redacted] 年 11 月 4 日、ポータブル胸部 X 線撮影で右主気管支への挿管が確認された。
20[redacted]年 11 月 4 日、CT 血管造影で主肺動脈の肺塞栓症は認められず、主肺動脈径は正常であった。実質性疾患のため、区域気管支及び亜区域気管支の評価は極めて制限された。大量の両側胸水が認められ、両肺底に無気肺を伴っていた。両肺上葉にすりガラス様陰影が示され、呼吸運動により悪化したと考えられ、肺炎も疑われた。
20[redacted] 年 11 月 7 日、治験薬の投与が再開された。
20[redacted] 年 11 月 7 日、ポータブル胸部 X 線撮影で両側胸水の持続及び肺容量の低下が示された。経鼻胃管の位置が修正され、チューブ先端及びサイドポートが胃内部に固定された。
20[redacted] 年 11 月 13 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：168/132 mmHg、脈拍数：75 bpm、呼吸数：29 回/分、酸素飽和度：93%であった。
20[redacted] 年 11 月 14 日、ポータブル胸部 X 線撮影で、再配置した気管チューブが適切な位置にあることが確認され、両肺底の無気肺を伴う両側胸水の持続が示された。
20[redacted] 年 11 月 14 日午前 10 時 50 分、GVHD に続発した急性低酸素血症性呼吸不全のため被験者が死亡した。剖検は実施されなかった。
重篤な有害事象である肺感染に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「死亡」と報告された。
被験者の病歴には、呼吸困難、乗物酔い（術後悪心・嘔吐）、顔面神経膝帯状疱疹、慢性気管支炎、潰瘍性病変、失明、一時的脳血管機能障害、低γグロブリン血症及び詳細不明の一過性脳虚血発作があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤には、ダサチニブ、ロラゼパム（不耐症）、アセトアミノフェン（肝酵素増加）、エスシタロプラムシュウ酸塩（消化管不耐症）、ミダゾラム（不安）及びオンダンセトロン（発疹）があった。
併用薬には、悪心に対する Phenergan（プロメタジン）、発疹に対する Kenalog（トリアムシノロン）並びに適応症不明の薬剤としてレクサプロ（エスシタロプラム）、Flonase（フルチカゾン）、ラシックス（フロセミド）、Jakafi（ルキソリチニブ）、Klor-Con（塩化カリウム）、ノクサフィル（ポソコナゾール）、Prilosec（オメプラゾール）、Ditropan（オキシブチニン）、イグザレルト（リバーロキサバン）及び Prograf（タクロリムス）があった。
入院中の使用薬剤には、アミオダロン、エピネフリン、イプラトロピウム、サルブタモール、ペルーバルサム・ひまし油、カルベジロール、コレカルシフェロール、ドクサート、皮膚軟化薬、エノキサパリン、エトミダート、ガバペンチン、グアイフェネシン、ヒドロモルフォン、ラクツロース、レベチラセタム、リネゾリド、リドカイン、ロラゼパム、ミカファンギン、ムピロシン、ニトログリセリン、オメプラゾール、オンダンセトロン、フェニルエフリン、ピペラシリン・タゾバクタム、ポリエチレングリコール、リン酸カリウム（一塩基性）、プレドニゾン、Ditropan（オキシブチニン）、クエチアピン、ロクロニウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、チアミン、Ursodiol（ウルソデオキシコール酸）、クロナゼパム及びバラシクロビルがあった。

重篤な有害事象である肺感染について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の他の症状（感染）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。被験者の病歴には喘息、不安及びパニック発作があり、これらが本事象の有力な要因と考えられた。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

［検査・処置の結果］
創傷培養：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、アルカリゲネス・フェカーリス及びシュードモナス・プチダが陽性となった。
気管支鏡検査：細菌性肺炎に起因する可能性の高い呼吸不全が示され、血液量増加症の要素を伴っていた。
胸部 X 線撮影（20[redacted] 年 11 月 4 日）：右主気管支への挿管が確認された。
胸部 CT（20[redacted]年 11 月 4 日）：主肺動脈の肺塞栓症は認められず、主肺動脈径は正常であった。実質性疾患のため、区域気管支及び亜区域気管支の評価は極めて制限された。大量の両側胸水が認められ、両肺底に無気肺を伴っていた。両肺上葉にすりガラス様陰影が示され、呼吸運動により悪化したと考えられ、肺炎も疑われた。
胸部 X 線撮影（20[redacted]年 11 月 7 日）：両側胸水の持続及び肺容量の低下が示された。経鼻胃管の位置が修正され、チューブ先端及びサイドポートが胃内部に固定された。
胸部 X 線撮影（20[redacted] 年 11 月 14 日）：再配置した気管チューブが適切な位置にあることが確認され、両肺底の無気肺を伴う両側胸水の持続が示された。
尿検査の結果は次のとおり。尿混濁性：混濁あり（異常）、色：黄色、比重：1.024、pH：6.0、蛋白：1+（異常）、糖：正常、ケトン体：trace、亜硝酸塩：陰性、ウロビリノゲン：陰性、白血球エステラーゼ：1+（異常）、潜血：陰性、WBC：0～5/HPF、RBC：0～2/HPF、上皮細胞：0～10/HPF、細菌：わずか、無晶性塩類：あり、粘液：あり。
身体検査結果（20[redacted]年 11 月 13 日）は次のとおり。一般全身状態：挿管あり、容易に覚醒される。頭部・眼・耳鼻咽喉：EOML（外眼筋運動に異常なし）、PERL（瞳孔は左右均等で対光反射正常）。頚部：異常なし。呼吸器：両肺に粗い呼吸音あり。心血管：頻脈あり、心雑音・摩擦音・ギャロップリズムなし。腹部：柔らかい、腸音あり、びまん性 TTP（触知可能な圧痛あり）。四肢：両下肢に浮腫あり、広範囲に創傷治癒を伴う皮膚の cGVHD 症状あり。アクセス部位：紅斑・圧痛・分泌なし。
気管支肺胞洗浄液培養：カンジダ陽性、サイトメガロウイルス検査：陽性、ヒトライノウイルス検査：陽性（呼吸器ウイルスパネル使用）、免疫グロブリン G：66、水痘帯状疱疹ウイルス：陽性。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳の被験者（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。被験者の基礎疾患には、免疫抑制剤長期使用下での肺の GVHD、喘息、高血糖及び慢性気管支炎があり、これらが本事象の有力な要因と考えられた。免疫抑制状態のため、被験者には肺感染を含む感染リスクがあった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。肺感染は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].5 cm／12[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病
合併症：眼瞼炎、マイボーム腺機能不全、眼乾燥、単純ヘルペス、背部痛、片頭痛、不安、呼吸困難、全身多剤併用化学療法
治験薬投与期間：20[redacted] 年 9 月 8 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：男性パートナーを介した間接的薬物曝露／パートナーの妊娠

【経過】
本報告は 20[redacted]年 9 月 29 日に治験責任医師から入手した。
3[redacted] 歳白人男性（体重：11[redacted].5 kg、身長：18[redacted].7 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、20[redacted]年 8 月 31 日に本治験に登録された。治験薬ベルモスジル（400 mg）の初回投与は 20[redacted] 年 9 月 8 日に行われ、直近の投与（400 mg）は 20[redacted]年 9 月 28 日に行われた。
現時点の情報によると、被験者は Day 22 の来院時に、パートナーが妊娠 5 週半であることを報告していた。パートナーの妊娠前に被験者が治験薬の初回投与を受けていた可能性があった（男性パートナーを介した間接的薬物曝露）。
その他の詳細は不明であった。
「男性パートナーを介した間接的薬物曝露」に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は不明であった。
「男性パートナーを介した間接的薬物曝露」と治験薬の因果関係は「該当なし」と治験責任医師は報告した。

治験依頼者のコメント：3[redacted]歳男性。cGVHD を有し、本治験に登録された。治験参加中、被験者のパートナーが妊娠した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、有害事象である「男性パートナーを介した間接的薬物曝露」と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 2 月 15 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 2 月 2 日の被験者からの連絡によると、女性パートナーによって妊娠中絶が行われていた。
被験者は女性パートナーとその後連絡を取っていないため、その他の詳細は不明であった。
「男性パートナーを介した間接的薬物曝露」と治験薬の因果関係は「該当なし」と治験責任医師は報告した。

治験依頼者のコメント：3[redacted]歳男性。cGVHD を有し、本治験に登録された。治験参加中、被験者のパートナーが妊娠した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、有害事象である「男性パートナーを介した間接的薬物曝露」と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 6 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 9 月 28 日、被験者の体重は 12[redacted].85 kg、BMI は 33.8 であった。
治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回投与）は 20[redacted]年 9 月 8 日に開始され、投与が継続されていた。20[redacted]年 9 月 28 日の時点で被験者のパートナーは妊娠 5.5 週であった。
人工妊娠中絶が行われたことを治験責任医師が確認した。妊娠中絶の正確な日時及び中絶時の在胎期間は不明であった。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病、疾患、精巣上体炎、単純ヒトヘルペスウイルス 2 型、マイボーム腺機能不全、眼瞼炎及び cGVHD があった。
手術歴には、ポート挿入、小指尖の外科的整復、ポート抜去、トリプルルーメンカテーテル留置及び同種幹細胞移植があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、バンコマイシン（発疹、発赤及び発熱）及び血液・血小板（蕁麻疹）があった。輸血・血小板輸血の際は、タイレノール（アセトアミノフェン）及びステロイドによる前投薬を要した。
被験者は元喫煙者（紙巻タバコ 5 箱 100 本超）であった。
家族歴には、高血圧（父）並びに高血圧及び糖尿病（母）があった。
併用薬には、発疹に対する Mepron（アトバコン）、Imitrex（スマトリプタン）、バルトレックス（バラシクロビル）、Levaquin（レボフロキサシン）、Prograf（タクロリムス）、クリンダマイシン、Actigall（ウルソデオキシコール酸）、プレドニゾン、Flovent HFA（フルチカゾンプロピオン酸エステル）、Zoloft（セルトラリン）、シングレア（モンテルカスト）、ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム）及びトリアムシノロンアセトニド、喘鳴に対するサルブタモール硫酸塩 HFA、不安に対する Ativan（ロラゼパム）並びに疼痛に対するシクロベンザプリンがあった。
「男性パートナーを介した間接的薬物曝露」と治験薬の因果関係は「該当なし」と治験責任医師は報告した。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳男性。cGVHD を有し、本治験に登録された。治験薬の投与開始前に被験者のパートナーが妊娠した。人工妊娠中絶が行われた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、有害事象である「男性パートナーを介した間接的薬物曝露」と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].5 cm／12[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病
合併症：眼瞼炎、マイボーム腺機能不全、眼乾燥、単純ヘルペス、背部痛、片頭痛、不安、呼吸困難、全身多剤併用化学療法
治験薬投与期間：20[redacted]年 9 月 8 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染／肺感染

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 1 月 8 日に治験責任医師から入手した。
3[redacted] 歳白人男性（体重：11[redacted].1 kg、身長：18[redacted].5 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。
治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 9 月 8 日に行われ、直近の投与は 20[redacted] 年 1 月 5 日に行われた。
20[redacted] 年 1 月 3 日（治験薬投与開始後 117 日目）、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患が発現した。また、20[redacted] 年 1 月 6 日（治験薬投与開始後 120 日目）には別の重篤な有害事象である低酸素症が発現した。
被験者は、20[redacted]年 1 月 6 日に入院したことを電子メールで実施医療機関に伝えた。被験者は治験薬の服用を中断した。
重篤な有害事象である低酸素症及びインフルエンザ様疾患に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
これらの重篤な有害事象の転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、B 型インフルエンザウイルス感染及び RS ウイルス感染があった。被験者はバンコマイシンにアレルギーがあった。
治験責任医師は、重篤な有害事象である低酸素症の程度を重症とし、インフルエンザ様疾患の程度を中等症と判断したが、治験薬との因果関係は報告しなかった。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ併存疾患である B 型インフルエンザウイルス感染及び RS ウイルス感染に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted]歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である低酸素症及びインフルエンザ様疾患を発現した。これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 1 月 11 日、治験責任医師から追加情報を入手。20[redacted] 年 1 月 19 日及び 20[redacted] 年 2 月 8 日にも追加情報を入手した。
治験責任医師により、重篤な有害事象の事象名が「低酸素症及びインフルエンザ様疾患」から「肺感染」に更新された。
20[redacted] 年 1 月 6 日、全身性脱力、疲労、倦怠感、発熱、無食欲症、息切れ・呼吸困難、胸の詰まり、膿性痰を伴う湿性咳嗽及び全身性疼痛のため、被験者が救急外来を受診した。また、低酸素症の症状も認められ、経鼻カニューレによる流量 1 L での酸素吸入時の酸素飽和度は 93%～95%であった。同日、市中感染性肺炎に続発した急性呼吸不全により入院となった。被験者は、幹細胞移植及び拒絶反応抑制剤による免疫抑制状態の中で肺炎を発症していたことが判明した。直近では、感染した職場の同僚を介してインフルエンザウイルスへの曝露があった。被験者は前年にインフルエンザの予防接種を受けていた。発熱及び風邪の症状が出現し、3 日間持続した。緑色の痰、胸の詰まり及び全身性疼痛を伴う息切れが見られた。息切れが発症し、徐々に悪化したため来院したが、下痢及び便秘はいずれもないとのことであった

治験開始前の 20[redacted]年 11 月 20 日に行われた肺機能検査の結果は次のとおり。努力肺活量（FVC）：93%、一秒量（FEV_1）：86%、努力呼気流量（FEF）：25%～75%、補正一酸化炭素肺拡散機能（DLco）：80%であった。
治験開始前の 20[redacted]年 12 月 16 日、末梢血幹細胞移植が行われた。20[redacted] 年 12 月 20 日、被験者はサイトメガロウイルス検査陰性、水痘帯状疱疹ウイルス検査陽性であった。被験者の血液型は AB 型 Rh 陽性であった。ドナーはサイトメガロウイルス検査陰性であった。ドナーの血液型は AB 型 Rh 陽性であった。
治験開始前の 20[redacted] 年 1 月 13 日、骨髄生検で骨髄細胞減少が示された。白血病は認められなかった。
治験開始前の 20[redacted]年 1 月 29 日、皮膚生検で急性移植片対宿主病が認められた。
治験開始前の 20[redacted] 年 3 月 19 日、骨髄生検で血球 3 系統の造血を伴う骨髄細胞減少が示された。白血病のエビデンスは得られなかった。
治験開始前の 20[redacted] 年 3 月 26 日に行われた肺機能検査の結果は次のとおり。FVC：90%、FEV_1：83%、FEF：22%～75%、DLco：66%であった。
治験開始前の 20[redacted] 年 5 月 13 日に行われた肺機能検査の結果は次のとおり。FVC：63%、FEV_1：45%、FEF：25%～75%、DLco：50%であった。
治験開始前の 20[redacted] 年 1 月 5 日、PCR による呼吸器ウイルスパネル検査で、B 型インフルエンザウイルス、B 型 RS ウイルス及びコロナウイルス NL63 が検出された。
20[redacted] 年 1 月 6 日、バイタルサイン測定結果（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、酸素流量、体温及び疼痛スコア）は正常であった。ただし、次の測定値は例外であった。拡張期血圧：144 mmHg（午後 1 時 39 分）及び 141 mmHg（午後 6 時 1 分）、拡張期血圧：89 mmHg（午後 1 時 39 分）及び 90 mmHg（午後 6 時 1 分）、脈拍数：125 bpm（午前 9 時 46 分）、106 bpm（午前 10 時 4 分）、106 bpm（午前 10 時 29 分）、115 bpm（午前 10 時 37 分）、105 bpm（午前 11 時 1 分）、114 bpm（午後 12 時 34 分）、122 bpm（午後 1 時 39 分）、109 bpm（午後 1 時 44 分）、109 bpm（午後 2 時 09 分）、104 bpm（午後 2 時 23 分）、101 bpm（午後 4 時 58 分）及び 101 bpm（午後 6 時 01 分）、呼吸数：23 回/分（午前 10 時 37 分）、22 回/分（午前 11 時 01 分）、24 回/分（午後 0 時 34 分）、21 回/分（午後 1 時 44 分）、21 回/分（午後 3 時 11 分）、23 回/分（午後 4 時 15 分）、22 回/分（午後 4 時 58 分）及び 22 回/分（午後 6 時 01 分）、酸素飽和度：89%（午前 9 時 46 分）、91%（午前 10 時 04 分）、94%（午前 10 時 37 分）、90%（午後 0 時 34 分）、91%（午後 1 時 39 分）、90%（午後 1 時 44 分）、94%（午後 4 時 58 分）及び 90%（午後 6 時 01 分）、体温：37.1°C、疼痛スコア：8/10（aching）。
20[redacted]年 1 月 6 日、胸部の検査で軽度の喘鳴が認められた。心血管の検査では洞性頻脈が示された。
20[redacted] 円 1 月 6 日、A 型インフルエンザウイルス検査及び B 型インフルエンザウイルス検査が陰性となった。血液培養では 2 日間増殖が認められなかった。
20[redacted]年 1 月 6 日、胸部 X 線撮影（後前像及び側面像）で両肺底に微小無気肺は示されなかった。その他の急性心臓疾患は認められなかった。
20[redacted] 年 1 月 6 日、胸部の造影 CT で両肺上葉に散在性の粒状陰影が認められ、浸潤の所見と考えられた。
20[redacted]年 1 月 6 日の臨床検査結果は次のとおり。乳酸：5.7 mmol/L（高値、基準範囲：0.5～2.2）、Cl：93 mmol/L（低値、基準範囲：96～108）、GLU：188 mg/dL（高値、基準範囲：70～100、午前 10 時 25 分）、MCH：34.6 pg（高値、基準範囲：25.9～32.7）、MCHC：35.8 g/dL（高値、基準範囲：31.5～35.4）、赤血球分布幅：11.8%（低値、基準範囲：12.3～15.9）、単球絶対数：1.35×10^6/μL（高値、基準範囲：0.30～1.10）、動脈血圧 point of care 検査値：76 mmHg（低値、基準範囲：80～100）、重炭酸イオン point of care 検査値：26.9 mmol/L（高値、基準範囲：22～26）であった。
20[redacted] 年 1 月 6 日の GLU point of care 検査値は、午後 8 時 7 分では 362 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）、午後 7 時 24 分では 374 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）、午後 6 時 54 分では 409 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）であった。
20[redacted] 年 1 月 6 日の乳酸 point of care 検査値は、午後 6 時 12 分では 5.04 mmol/L（高値、基準範囲：0.5～2.2）、午後 1 時 47 分では 7.21 mmol/L（高値、基準範囲：0.5～2.2）であった。
20[redacted] 年 1 月 7 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。128/77 mmHg、心拍数：97 bpm、呼吸数：20 回/分、体温：98.3°F、酸素飽和度：92%（経鼻カニューレによる 5 L/分での酸素投与下）であった。
20[redacted] 年 1 月 7 日の臨床検査結果は次のとおり。GLU：284 mg/dL（高値、基準範囲：70～100、午前 3 時 25 分）、RBC：4.30×10^6/μL（低値、基準範囲：4.40～5.50）、MCH：34.2 pg（高値、基準範囲：25.9～32.7）、赤血球分布幅：11.9%（低値、基準範囲：12.3～15.9）、未熟顆粒球：0.7%（高値、基準範囲：0.0～0.3）、リンパ球絶対数：0.89×10^6/μL（低値、基準範囲：1.10～3.40）であった。
20[redacted]年 1 月 7 日の乳酸値は、午前 3 時 25 分では 2.5 mmol/L（高値、基準範囲：0.5～2.2）であった。

20[redacted] 年 1 月 7 日の GLU PCx 血糖測定器/point of care 検査値は、午後 8 時 22 分では 198 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）、午後 3 時 40 分では 275 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）、午前 11 時 40 分では 302 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）、午前 6 時 19 分では 289 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）であった。
20[redacted]年 1 月 8 日の GLU PCx 血糖測定器/point of care 検査値は、午後 0 時 24 分では 277 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）、午前 5 時 35 分では 229 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）であった。
20[redacted] 年 1 月 9 日、胸部 X 線撮影で急性心肺疾患は認められなかった。
20[redacted] 年 1 月 11 日、被験者が退院した。退院時に息切れは改善しており、被験者の体調は回復していた。
20[redacted]年 1 月 12 日、下肢の静脈ドップラー超音波検査で左腓腹筋静脈（深部静脈に該当）に非閉塞性血栓が認められた。
20[redacted]年 1 月 14 日、静脈ドップラー超音波検査の結果は正常であった。
20[redacted] 年 1 月 17 日、血液学専門医によるフォローアップ検査が行われた。
20[redacted] 年 1 月 17 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：116/76 mmHg、脈拍数：99 bpm、体温：36.2°C、呼吸数：20 回/分、身長：18[redacted].5 cm、体重：11[redacted] kg、酸素飽和度：92%、BMI：32.08 kg/m^2、Karnofsky パフォーマンススケール：80%であった。
20[redacted] 年 1 月 17 日の GLU は 248 mg/dL であった。
乾燥眼が持続しており、1 日に 3 回未満の点眼液の使用があった。
20[redacted] 年 1 月 17 日、呼吸器の検査で両肺の呼吸音減弱が認められた。四肢の検査では左下肢に軽度の腫脹が認められた。
20[redacted]年 2 月 2 日、被験者が診療所を受診した。
20[redacted] 年 2 月 2 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：120/90 mmHg、脈拍数：89 bpm、体温：36.5°C、呼吸数：20 回/分、身長：18[redacted].7 cm、体重：11[redacted].2 kg、酸素飽和度：96%、BMI：32.05 kg/m^2、Karnofsky パフォーマンススケール：90%であった。
20[redacted] 年 2 月 2 日、四肢の検査を含む全身状態の評価で、60°の祈りの手サイン及び左下肢に軽度の腫脹が認められた。
20[redacted] 年 2 月 2 日の臨床検査で、GLU は 146 mg/dL であった。
20[redacted] 年 2 月 2 日、画像診断で目立った所見は認められなかった。
被験者の症状が消失した。
重篤な有害事象である肺感染に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 1 月 6 日）」であった。
本事象の転帰は「回復（20[redacted]年 2 月 2 日）」と報告された。
治療薬には、バンコマイシン及びセフェピムがあった。
入院中の使用薬剤には、喘鳴に対するサルブタモール、予防のためのアジスロマイシン、インフルエンザに対するタミフル（オセルタミビル）、補給療法としての静脈内投与用輸液、インスリンリスプロ、サルブタモール・イプラトロピウム、生理食塩水、セフトリアキソン、オセルタミビル、パントプラゾール、メチルプレドニゾロン、ヒドロコドン・アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾンがあった。
併用薬には、疼痛に対する Flexeril（シクロベンザプリン）、不安に対する Ativan（ロラゼパム）、腋窩発疹に対する Mycostatin（ナイスタチン）、喘鳴に対する Proventil HFA（サルブタモール）及び Ventolin HFA（サルブタモール）、深部静脈血栓症に対するイグザレルト（リバーロキサバン）並びに適応症不明の薬剤として Imitrex（スマトリプタン）、Glucophage XR（メトホルミン）、Deltasone（プレドニゾン）、Mepron（アトバコン）、Zoloft（セルトラリン）、バルトレックス（バラシクロビル）、Levaquin（レボフロキサシン）、Proair（サルブタモール）、Flovent（フルチカゾンプロピオン酸エステル）、Restasis（シクロスポリン）、ネキシウム（エソメプラゾール）、Prograf（タクロリムス）及び Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）があった。前治療薬には、オーグメンチン（クラブラン酸カリウム・アモキシシリン）があった。
被験者の病歴・手術歴には、寛解期白血病、深部静脈血栓症、不安、腋窩発疹、喘鳴及び 2 型糖尿病があった。手術歴には、Hickman カテーテル留置・抜去、Port-A-Cath 留置・抜去及び骨髄移植があった。
重篤な有害事象である肺感染について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患である B 型インフルエンザウイルス感染、コロナウイルス感染及び B 型 RS ウイルス感染に関連するものであった。
治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 120 日目に重篤な有害事象である肺感染を発現した。被験者の併存疾患には 2 型糖尿病、B 型インフルエンザ感染、コロナウイルス感染及び B 型 RS ウイルス感染があり、これらが本事象の有力な要因として考えられた。cGVHD の基礎疾患及び使用薬剤（プレドニゾン及びタクロリムス）による免疫抑制状態のため、被験者には肺感染を含む感染リスクがあった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。肺感染は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]6（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].5 cm／12[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病
合併症：眼瞼炎、マイボーム腺機能不全、眼乾燥、単純ヘルペス、背部痛、片頭痛、不安、呼吸困難、全身多剤併用化学療法
治験薬投与期間：20[redacted] 年 9 月 8 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：インフルエンザ様疾患／インフルエンザ様疾患

【経過】
本報告は 20[redacted]年 1 月 30 日に治験責任医師から入手したものであり、追加情報を 20[redacted] 年 2 月 7 日に入手した。
3[redacted]歳白人男性（体重：11[redacted].9 kg、身長：18[redacted] cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 9 月 8 日に行われた。
20[redacted] 年 1 月 30 日（治験薬投与開始後 509 日目）、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患が発現した。
20[redacted] 年 1 月 30 日、被験者が外部施設を受診したことが実施医療機関に通知された。同施設でインフルエンザが陽性となり、輸液の静脈内投与を受けるため入院となった。
入院中の使用薬剤には、適応症不明の薬剤として Veetids（ペニシリン V カリウム）があった。
重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患に対する治験薬の処置は不明であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、cGVHD、急性骨髄性白血病（寛解）、基礎疾患に起因する低血糖昏睡を伴う糖尿病、精巣上体炎及び単純ヘルペス 2 型感染があった。
手術歴には、骨髄移植、白内障による水晶体摘出及び眼内レンズ挿入、Hickman カテーテル挿入及び抜去、マイボーム腺機能不全、眼瞼の炎症、薬剤による両眼の白内障並びに全身性ステロイドの慢性使用があった。
被験者には蕁麻疹があり、アレルギーを有する薬剤・物質には、バンコマイシン（発疹、発赤及び発熱）並びに血液及び血小板成分（前投薬としてタイレノール（アセトアミノフェン）及びステロイドを要した）があった。
被験者は元喫煙者（種類：紙巻タバコ、開始日：20[redacted] 年 11 月 2 日、禁煙日：20[redacted] 年 3 月 2 日、頻度：1 箱/日）であった。最後にマリファナを使用したのは 20[redacted]年であった。被験者はアルコール使用者ではなかった。
家族歴には、失明（母方の祖父）、糖尿病（母及び父）及び高血圧（母及び父）があった。
併用薬・併用機器には、適応症不明の薬剤として Accu-Chek Fastclix Lancet Drum Misc（血糖自己測定用穿刺デバイス）、Proventil HFA（サルブタモール）、Ventolin HFA（サルブタモール）、Flexeril（シクロベンザプリン）、Restasis（シクロスポリン）、Denta 5000 Plus（フッ化物）、ネキシウム（エソメプラゾール）、Ativan（ロラゼパム）、Glucophage XR（メトホルミン）、イグザレルト（リバーロキサバン）、Zoloft（セルトラリン）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Imitrex（スマトリプタン）、Prograf（タクロリムス）、Kenalog（トリアムシノロン）、バルトレックス（バラシクロビル）があった。前治療薬には適応症不明の薬剤として Deltasone（プレドニゾン）があった。

被験者の予防接種歴は次のとおり。Engerix・Recombivax（成人用 B 型肝炎ワクチン）：20[redacted] 年 12 月 18 日、20[redacted] 年 2 月 15 日、20[redacted] 年 4 月 8 日、20[redacted]年 11 月 11 日及び 20[redacted]年 7 月 5 日。不活化ポリオワクチン：20[redacted] 年 12 月 18 日、20[redacted] 年 2 月 15 日及び 20[redacted] 年 4 月 8 日。ヘモフィルスインフルエンザ B 型（破傷風トキソイド結合体）：20[redacted] 年 12 月 18 日、20[redacted] 年 2 月 15 日及び 20[redacted]年 4 月 8 日。4 価インフルエンザワクチン（PF3 年以上）：20[redacted]年 9 月 10 日及び 20[redacted] 年 9 月 6 日。4 価インフルエンザワクチン（PF6 ヶ月以上）：20[redacted] 年 9 月 8 日。13 価肺炎球菌結合型ワクチン：20[redacted] 年 6 月 18 日、20[redacted] 年 8 月 7 日、20[redacted] 年 10 月 12 日及び 20[redacted] 年 9 月 6 日。23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン：20[redacted] 年 12 月 18 日及び 20[redacted] 年 12 月 28 日。Tdap（破傷風・ジフテリア・百日咳ワクチン）：20[redacted]年 12 月 18 日、20[redacted]年 2 月 15 日及び 20[redacted] 年 4 月 8 日。組換え帯状疱疹ワクチン：20[redacted]年 12 月 28 日。
重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろインフルエンザウイルス検査陽性によるものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted]歳男性。本治験に登録され、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 2 月 8 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患の発現日が 20[redacted] 年 1 月 30 日から 20[redacted] 年 1 月 29 日に更新された。
20[redacted] 年 1 月 29 日（治験薬投与開始後 508 日目）、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患が発現した。
被験者は咳嗽を訴えて来院した。咳嗽は前日（20[redacted] 年 1 月 28 日）に発現していた。被験者によると、20[redacted] 年 1 月 28 日午前 1 時 0 分に症状が見られるようになったとのことであった。また、全身性の疼痛及び悪寒も感じるようになった。さらに、息切れが生じ、黄色の痰を伴う湿性咳嗽が出現した。喘鳴及び自覚的発熱も認めた。症状の経過及び持続時間は一定であった。胸痛、動悸、浮腫、悪心、嘔吐及び下痢はいずれもなかった。救急治療科で生理食塩水のボーラス投与が行われた。被験者は 20[redacted] 年 1 月 29 日に外部施設に入院した。インフルエンザウイルス検査が行われ、インフルエンザウイルス A 型が陽性となった。タミフル（オセルタミビル）の投与が開始され、低グレードの発熱が持続した。最高体温は 100.2°F であった。被験者は、病院に滞在してモニタリングを受けるよう勧告されたが、飛行機で自宅に帰らなければならないと言って拒否した。被験者は医師の指示に従わずに退院した。退院時に、タミフル（オセルタミビル）の 5 日間投与を完了するため、残りの 4 日分が処方された。酸素飽和度が比較的低かったため、帰りの飛行機で使用する医療用酸素のレンタルが提案された。しかし、被験者はこれを拒否し、帰宅後に主治医の診察を受けると言った。被験者によると、治験薬ベルモスジルの服用は許容されていた。しかし、病院の記録にはこの薬剤について一切言及がなかった。
20[redacted] 年 1 月 29 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.3°C 及び 37.8°C（午後 8 時 17 分）、末梢血管脈拍数：118 bpm（高値、午後 5 時 18 分）及び 107 bpm（高値、午後 8 時 17 分）、呼吸数：18 回/分、収縮期血圧：128 mmHg 及び 130 mmHg（午後 8 時 17 分）、拡張期血圧：73 mmHg 及び 72 mmHg（午後 8 時 17 分）、経皮的酸素飽和度：92%及び 93%（午後 5 時 18 分）であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：5.1 × 10^3/μL（基準範囲：4.8～10.8）、RBC：4.14 × 10^6/μL（低値、基準範囲：4.70～6.10）、Ht：40.8%（低値、基準範囲：42.0～52.0）、赤血球分布幅（標準偏差）：51.9 fL（高値、基準範囲：36.4～46.3）、PLT：149 × 10^3/μL（低値、基準範囲：150～400）、好中球：70.2%（基準範囲：40.0～77.0）、リンパ球：9.0%（低値、基準範囲：15.0～50.0）、単球：20.0%（高値、基準範囲：12.0 以下）、好酸球：0.2%（基準範囲：6.0 以下）、好塩基球：0.4%（基準範囲：2.5 以下）、好中球数：3.57 × 10^3/μL（基準範囲：1.56～6.13）、リンパ球数：0.46 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.32～3.57）、単球数：1.02 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.30 以下）、好酸球数：0.03 × 10^3/μL 未満（低値、基準範囲：0.04～0.54）、好塩基球数：0.03 × 10^3/μL 未満（基準範囲：0.01～0.08）、未熟顆粒球数：0.03 × 10^3/μL 未満（基準範囲：0.02 以下）、GLU：218 mg/dL（高値、基準範囲：70～106）、Na：131 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、Cl：96 mmol/L（低値、基準範囲：98～107）、乳酸：2.8 mmol/L（高値、基準範囲：0.7～2.1）、二酸化炭素：24 mmol/L（基準範囲：22～30）、GLU point of care 検査値：133 mg/dL（高値、基準範囲：56～109）であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日、インフルエンザウイルス A 型抗原が陽性（基準値：陰性）となったが、B 型抗原は陰性（基準値：陰性）であった。
20[redacted]年 1 月 29 日、1 方向の胸部前面 X 線撮影で急性の心肺異常は示されなかった。

20[redacted] 年 1 月 29 日の水分出納は次のとおり。摂取量：1000、排出量：0、水分出納バランス：1000 であった。
20[redacted] 年 1 月 29 日のシステムレビュー結果は次のとおり。一般全身状態：発熱・悪寒・発汗あり、息切れ及び咳嗽を含む呼吸器症状あり。
20[redacted]年 1 月 29 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：意識清明、軽度の窮迫あり。心血管：心雑音・頻脈なし。
20[redacted] 年 1 月 29 日、心電図で異所性興奮を伴わない洞性頻脈及び正常軸が認められ、心室レートは 118 bpm、PR 間隔は 128 msec、QRS 幅は 80 msec、QT 間隔は 3 msec 及び 14 msec、補正 QT 間隔は 4 msec 及び 40 msec であった。δ 波及びブルガダ症候群のエビデンスは得られなかった。
20[redacted] 年 1 月 30 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：3.8 × 10^3/μL（基準範囲：4.8～10.8）、RBC：4.08 × 10^6/μL（低値、基準範囲：4.70～6.10）、Ht：40.0%（低値、基準範囲：42.0～52.0）、赤血球分布幅（標準偏差）：51.4 fL（高値、基準範囲：36.4～46.3）、PLT：125 × 10^3/μL（低値、基準範囲：150～400）、好中球：51.5%（基準範囲：40.0～77.0）、リンパ球：19.7%（低値、基準範囲：15.0～50.0）、単球：27.7%（高値、基準範囲：12.0 以下）、好酸球：0.3%（基準範囲：6.0 以下）、好塩基球：0.5%（基準範囲：2.5 以下）、好中球数：1.94 × 10^3/μL（基準範囲：1.56～6.13）、リンパ球数：0.74 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.32～3.57）、単球数：1.04 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.30 以下）、好酸球数：0.03 × 10^3/μL 未満（低値、基準範囲：0.04～0.54）、好塩基球数：0.03 × 10^3/μL 未満（基準範囲：0.01～0.08）、未熟顆粒球数：0.03 × 10^3/μL 未満（基準範囲：0.02 以下）、GLU：164 mg/dL（高値、基準範囲：70～106）、Na：133 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、Cl：99 mmol/L（低値、基準範囲：98～107）、Mg：1.3 g/dL（低値、基準範囲：1.6～2.3）、HbA1c：6.6%（高値、基準範囲：4.0～6.0）、二酸化炭素：26 mmol/L（基準範囲：22～30）、Ca：8.9 mg/dL（基準範囲：8.4～10.2）、GLU point of care 検査値：148 mg/dL（午前 7 時 19 分）及び 193 mg/dL（午前 11 時 48 分）（高値、基準範囲：56～109）であった。
インフルエンザウイルス陽性判明時、被験者は肺の移植片対宿主病（GVHD）に対するタクロリムス投与により易感染性をきたしていた。被験者の状態は安定しており、輸液が投与されていた。
20[redacted] 年 1 月 30 日、被験者が退院した。
退院時の薬剤には、アシクロビル、メトホルミン、オセルタミビル、ペニシリン G カリウム、イグザレルト（リバーロキサバン）、Zoloft（セルトラリン）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びタクロリムスがあった。
重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 1 月 30 日）」と報告された。
被験者の病歴には、深部静脈血栓症、不安及び急性骨髄線維症があった。
被験者の母の病歴には、慢性閉塞性肺疾患及び脳血管発作があった。
併用薬にはアシクロビルがあった。
重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろインフルエンザウイルス検査陽性によるものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted]歳男性。本治験に登録され、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 5 月 20 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted]年 2 月 7 日、電子医療記録によると、被験者は体調が大幅に回復したと述べ、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患が消失したことを確認していた。また、被験者により入院期間（20[redacted] 年 1 月 29 日から 20[redacted] 年 1 月 30 日まで）も確認された。
重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろインフルエンザウイルス検査陽性によるものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳男性。本治験に登録され、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

［検査・処置の結果］
20[redacted]年 1 月 29 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：楽な姿勢で椅子に横になっている、急迫症状なし、意識清明、oriented x 3（人・場所・時間の見当識良好）、完全かつ適切な文章で話せる。精神：情動適切、判断正常。頭部：頭蓋の形状正常、外傷なし、病変なし、頭髪分布正常。眼：瞳孔は左右均等で円形、対光反射正常、両眼とも外眼筋運動に異常なし、分泌物なし、強膜黄疸なし。耳鼻咽喉：中咽頭に異常なし、口腔粘膜は湿性、両眼及び鼻に腫瘤なし、病変・変形なし、気管正中線・頚部：柔軟、リンパ節症なし。呼吸器：聴診音及び打診音に雑音なし、クラックルなし、ラ音なし、喘鳴なし、低音性連続性ラ音なし。心血管：調律正常、心雑音なし、摩擦音なし、ギャロップリズムなし。消化管：全体的に腸雑音なし、圧痛なし、腹部は柔らかい、膨満なし。神経：脳神経 II～XII におおむね損傷なし、局所性の神経学的障害なし、四肢は自発的に動く、両半身とも感覚におおむね損傷なし。皮膚：温かく乾燥、損傷なし、発疹なし、病変は認められない。筋骨格：チアノーゼなし、ばち状指なし、浮腫なし。
20[redacted]年 1 月 30 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：発育良好、栄養良好、急迫症状なし。精神：情動適切、判断に異常なし。皮膚：温かく乾燥、発疹なし、潰瘍・点状出血なし。頭部・眼・耳鼻咽喉：NCAT（頭蓋の形状正常、外傷なし）、PERRLA（瞳孔は左右均等で円形、対光反射及び輻輳反射正常）、EOM（外眼筋運動）におおむね異常なし、口腔粘膜はピンク色で湿性。胸部：呼吸は左右対称、触知可能な胸壁の圧痛なし。心臓：心拍数・調律正常、心雑音なし。肺：全肺野で聴診音に雑音なし、クラックル・喘鳴・低音性連続性ラ音なし。腹部：柔らかい、膨満なし、圧痛なし。四肢：チアノーゼ・ばち状指・浮腫なし。神経：意識清明、oriented x 3（人・場所・時間の見当識良好）、局所性の障害なし、脳神経 II～XII におおむね損傷なし。骨疾患：障害は認められない。
20[redacted] 年 1 月 29 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：発熱・悪寒・発汗あり。呼吸器症状：息切れあり。皮膚症状：なし。眼症状：なし。耳鼻口腔咽喉の症状：なし。呼吸器症状：なし。心血管症状：なし。消化管症状：なし。筋骨格症状：なし。神経系症状：なし。精神系症状：なし。内分泌系症状：なし。血液学的・リンパ系症状：なし。アレルギー・免疫学的症状：なし。総合的システムレビュー結果：異常なし。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、重篤な有害事象であるインフルエンザ様疾患を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。インフルエンザ様疾患は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／2[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／8[redacted].9 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／5 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病、出血性卒中、急性呼吸不全、幹細胞移植、フォトフェレーシス、篩骨洞手術
合併症：血小板減少症、末梢腫脹、季節性アレルギー、慢性移植片対宿主病、ムコール症、高血糖、乳酸アシドーシス、筋肉痛、関節痛、痙攣発作、不安、不眠症、そう痒症、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted]年 11 月 17 日～20[redacted]年 12 月 8 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：心停止／心停止

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 12 月 13 日に治験責任医師から初回入手したものであり、追加情報を 20[redacted]年 12 月 14 日、20[redacted] 年 12 月 18 日、20[redacted] 年 12 月 19 日、20[redacted] 年 12 月 20 日及び 20[redacted]年 12 月 26 日に入手した。
2[redacted]歳白人男性（体重 9[redacted].3 kg、身長 17[redacted].8 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg（100 mg カプセル ×4）1 日 1 回経口投与）を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 11 月 17 日に行われた。
20[redacted] 年 12 月 8 日（治験薬投与開始後 21 日目）、重篤な有害事象である心停止が発現した。
被験者は、16 番染色体逆位及び髄外病変を伴う急性骨髄芽球性白血病を有し、同種末梢血幹細胞移植後 508 日目に 3 回目の完全寛解が得られていた。移植の合併症には、ムコールによる副鼻腔炎、転倒による右前頭部の脳実質内出血及び皮膚の cGHVD があった。サイトメガロウイルス陰性、水痘帯状疱疹ウイル

ス陽性、血液型は A 型 Rh-であった。被験者の HLA 適合非血縁ドナーは男性で、サイトメガロウイルス陰性、血液型は A 型 Rh+であった。被験者は、直近に痙攣発作と思われる症状のため入院していた。Keppra（レベチラセタム）を投与され、痙攣発作は消失した。右下肢及び股関節に 10 段階中 7～8 の疼痛を訴え続け、鎮痛剤が増量された。疼痛コントロールに関して緩和ケア部門にコンサルテーションを求め、ガバペンチン及び MS コンチン（モルヒネ硫酸塩）の投与頻度が上げられた。治験薬投与は 3 週間継続された。被験者に発熱はなく、体調は回復していた。
治験薬投与開始前の 20[redacted] 年 8 月 31 日、高血圧が発現した。20[redacted] 年 9 月 1 日に治療薬投与が開始された。
20[redacted]年 11 月 10 日、頭部の単純 CT により、微小で局所的な圧排所見を伴う、右前頭部の脳実質内血腫が認められた。出血は、脳軟化症の領域内で生じているものと考えられた。
20[redacted] 年 11 月 10 日、ポータブル胸部 X 線撮影により両側肺底部に陰影が認められ、肺炎に対して無気肺及び軽度の心拡大が示唆された。
20[redacted] 年 11 月 10 日、頭部の造影及び単純 CT 血管撮影並びに頸部 CT 血管撮影（造影 CT）により、以前に脳軟化症が認められた右前頭極を含む領域に異栄養性石灰化を示す異常な部位が認められた。頭蓋内に急性出血のエビデンスは認められず、頭部 CT 血管撮影及び頸部 CT 血管撮影のいずれでも血管異常のエビデンスは認められなかった。
20[redacted]年 11 月 10 日の臨床検査結果は次のとおり。TG：193 mg/dL（高値、基準範囲：149 mg/dL 以下）であった。
20[redacted] 年 11 月 11 日、脳の造影及び単純 MRI を実施。被験者の体位及び撮影法に違いはあるが、直近の CT 実施時から重要な変化は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 13 日、2 方向以上の右股関節 X 線撮影を実施したが、骨折やその他の異常は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 13 日、2 方向の右大腿骨 X 線撮影を実施したが、骨折やその他の異常は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 13 日、2 方向の右脛骨 X 線撮影を実施したが、骨折やその他の異常は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 13 日、3 方向以上の右足 X 線撮影を実施したが、骨折やその他の異常は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 13 日、1 方向又は 2 方向の骨盤 X 線撮影を実施したが、骨折やその他の異常は認められなかった。
20[redacted] 年 11 月 13 日、右下肢非関節部の造影及び単純 MRI により、右大腿骨及び右脛骨の広範囲に骨梗塞及び骨壊死が認められた。右大腿骨頭軟骨下が圧潰され、扁平化していた。これに伴い、股関節及び膝関節に関節滲出液が認められた。皮下組織にはドレナージ可能な膿瘍形成を伴わない浮腫が複数認められた。
20[redacted] 年 12 月 5 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：132/79 mmHg、脈拍数：89 bpm、体温：36.5°C、身長：17[redacted].8 cm、体重：9[redacted].5 kg、酸素飽和度：96%、BMI：29.27 kg/m^2、体表面積：2.17 m^2 であった。
20[redacted] 年 12 月 5 日、身体検査が実施された。Karnofsky パフォーマンススケールは 80%であった。四肢の検査では、ばち状指、チアノーゼ及びリンパ浮腫のいずれも認められなかった。皮膚の検査では、全身性の紅皮症が認められた。
20[redacted]年 12 月 5 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC：3.12 × 10^6/μL（低値、基準範囲：4.50～6.00）、Hb：11 g/dL（低値、基準範囲：14.0～18.1）、Ht：34%（低値、基準範囲：41～49）、MCV：109 fL（高値、基準範囲：81～98）、MCHC：35.3 pg（高値、基準範囲：27.0～32.0）、赤血球分布幅（標準偏差）：69.9 fL（高値、基準範囲：37.4～52.4）、赤血球分布幅（変動係数）：17.2%（高値、基準範囲：11.1～14.3）、PLT：80 × 10^3/μL（低値、基準範囲：135～371）、GLU：118 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）、LDH：560 U/L（高値、基準範囲：225 以下）、UA：7.8 mg/dL（高値、基準範囲：2.0～7.0）、リンパ球絶対数 0.27 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.10～3.50）であった。
20[redacted]年 12 月 8 日の午前 5 時 8 分、被験者が救急外来に搬送された。その後、重篤な有害事象である心停止が認められた。被験者の家族によると、倒れて反応がない被験者を発見し、助けを求める声が聞こえたとのことであった（Emergency Medical Services レポートより）。救急隊が到着するまで 15 分を要し、その間、バイスタンダー心肺蘇生は行われなかった。心停止は自宅で起きた。救急外来での初期心電図波形は心静止の所見であった。被験者は以前にも心停止を発現しており、その際は脈拍を確認できた。今回は脈拍を確認することができなかった。報告によると、被験者は脳転移を伴う白血病に罹患していた。
救急外来で身体検査が実施された。散瞳が認められ、瞳孔径は左右とも 10 mm であった。呼吸器検査で自発呼吸は認められなかった。心臓血管検査で自発心音は認められなかった。神経学的検査では、言語刺激及び触覚刺激のいずれにも無反応であった。
医学的精査が実施された。鑑別診断は心停止であった。

20[redacted] 年 12 月 8 日、被験者が死亡した。死因は心停止であった。剖検は行われなかった。
20[redacted] 年 12 月 13 日、実施医療機関が被験者の死亡を確認した。
重篤な有害事象である心停止に対する治験薬ベルモスジルの処置は「該当なし」と報告された。
本事象の転帰は「死亡」と報告された。
被験者の病歴には、皮膚の cGHVD、トロポニン増加、高血圧、急性骨髄芽球性白血病、痙攣発作、高血糖、血小板減少症、乳酸アシドーシス、急性呼吸不全、鼻脳型ムコール症及び右股関節の急性疼痛があった。
併用薬には、筋痙縮に対する Soma（カリソプロドール）、股関節疼痛に対するジクロフェナクナトリウム、そう痒に対するアタラックス（ヒドロキシジン塩酸塩）、下痢に対する Imodium A-D（ロペラミド）、悪心又は嘔吐に対する Phenergan（プロメタジン）、睡眠薬として Desyrel（トラゾドン）並びに適応症不明の薬剤としてノルバスク（アムロジピン）、Coreg（カルベジロール）、ジルテック（セチリジン）、Cresemba（イサブコナゾニウム硫酸塩）、Protonix（パントプラゾール）、パキシル（パロキセチン）、Veetids（ペニシリン V カリウム）、Deltasone（プレドニゾン）、Senokot（センナ）、Prograf（タクロリムス）、Restoril（テマゼパム）、Kenalog（トリアムシノロン）、Valtrex（バラシクロビル）、Neurontin（ガバペンチン）、Keppra（レベチラセタム）及び Actigall（ウルソデオキシコール酸）があった。
重篤な有害事象である心停止について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろその他の状況に関連したものであった。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である心停止を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 2 月 6 日、治験責任医師から追加報告を入手。
20[redacted] 年 9 月 20 日、慢性副鼻腔炎に対し機能的内視鏡下汎副鼻腔手術及び鼻中隔形成術が行われた。
20[redacted]年 10 月 31 日、副鼻腔デブリードマンが行われた。
20[redacted] 年 11 月 10 日、急性呼吸不全が発現した。
死亡前に急性呼吸不全の悪化を示すエビデンスはなかったことが治験責任医師により確認された。
重篤な有害事象発現前の 20[redacted]年 12 月 5 日、被験者は医療ケア従事者を訪問していたことが治験責任医師により確認された。
20[redacted] 年 11 月 15 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：141/98 mmHg（異常）、体温：36.7°C、脈拍数：111 bpm、呼吸数：20 回/分、酸素飽和度：98%、体重：8[redacted].6 kg、BMI：28.9 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 11 月 15 日、心電図で洞性頻脈、voltage 基準に基づく左室肥大、おそらく左室肥大に起因すると思われる前壁 Q 波が認められたが、重要な変化は確認されなかった。
20[redacted] 年 11 月 16 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：153/98 mmHg（異常）、体温：36.7°C、脈拍数：115 bpm、呼吸数：16 回/分、酸素飽和度：98%、体重：9[redacted].3 kg、BMI：29.2 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 11 月 17 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：127/88 mmHg（異常）、体温：36.7°C、脈拍数：97 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：98%、体重：8[redacted].9 kg、BMI：28.4 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 11 月 17 日、心電図で洞調律、voltage 基準に基づく左室肥大、境界型 QT 延長が認められたが、重要な変化は確認されなかった。
20[redacted] 年 11 月 18 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：135/86 mmHg（異常）、体温：36.6°C、脈拍数：101 bpm、呼吸数：17 回/分、酸素飽和度：99%であった。
20[redacted] 年 11 月 19 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：132/86 mmHg（異常）、体温：36.6°C、脈拍数：83 bpm、呼吸数：17 回/分、酸素飽和度：98%であった。
20[redacted] 年 11 月 20 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：140/87 mmHg（異常）、体温：36.8°C、脈拍数：102 bpm、呼吸数：16 回/分、酸素飽和度：90%、体重：8[redacted].1 kg、BMI：28.4 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 11 月 21 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：119/84 mmHg（異常）、体温：36.4°C、脈拍数：91 bpm、呼吸数：17 回/分、酸素飽和度：95%、体重：8[redacted].1 kg、BMI：28.4 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 11 月 22 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：131/94 mmHg（異常）、体温：36.4°C、脈拍数：93 bpm、呼吸数：02 回/分（異常）、酸素飽和度：95%であった。
20[redacted]年 11 月 27 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：125/79 mmHg（異常）、体温：36.2°C、脈拍数：95 bpm、呼吸数：20 回/分、酸素飽和度：95%、体重：9[redacted].6 kg、BMI：29.2 kg/m^2 であった。
20[redacted] 年 12 月 5 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：138/85 mmHg（異常）、脈拍数：99 bpm、体温：36.4°C、体重：9[redacted].9 kg、酸素飽和度：100%、BMI：29.1 kg/m^2 であった。

20[redacted] 年 12 月 5 日、疼痛スケールスコアは 6（部位：股関節）であった。
重篤な有害事象である心停止について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろその他の状況に関連したものであった。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 21 日目に重篤な有害事象である心停止を発現した。病歴には、急性骨髄芽球性白血病、cGVHD、高血圧、心拡大及び高脂血症があり、これらが本事象の有力な要因と考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted]歳／男性
身長／体重：18[redacted].5 cm／9[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／13 年 8 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：非ホジキンリンパ腫／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：ノカルジア症、非ホジキンリンパ腫、扁平上皮癌、光線角化症、股関節形成
合併症：緑内障、眼乾燥、大腸ポリープ、季節性アレルギー、眼移植片対宿主病、肺移植片対宿主病、リンパ球数増加、高血糖、低リン酸血症、肩回旋筋腱板症候群、メラノサイト性母斑、不安障害、不眠症、咳嗽、呼吸困難、皮膚色素減少、脂漏性皮膚炎、尋常性白斑、深部静脈血栓症
治験薬投与期間：20[redacted]年 3 月 8 日～20[redacted]年 5 月 14 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：呼吸困難／呼吸困難、低酸素症／低酸素症、肺の慢性移植片対宿主病悪化／肺移植片対宿主病

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 5 月 13 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：29.97）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 3 月 8 日に開始された。
20[redacted] 年 5 月 11 日（治験薬投与開始後 429 日目）に重篤な有害事象である呼吸困難及び低酸素症が発現し、20[redacted] 年 5 月 15 日（治験薬投与開始後 433 日目）に別の重篤な有害事象である肺の cGVHD 悪化が発現した。呼吸困難及び低酸素症の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症、肺の cGVHD 悪化の程度は死亡と報告された。
重篤な有害事象発現前の 20[redacted]年 3 月 7 日、20[redacted]年 4 月 4 日及び 20[redacted] 年 5 月 2 日における cGVHD の米国国立衛生研究所（NIH）スコアは、肺：3、眼：3、その他：0 であり、重症の cGVHD に分類された。20[redacted] 年 3 月 7 日、インフルエンザ症状を発症し、酸素必要量が増加した。酸素必要量の増加は cGVHD によるものではなかった。20[redacted] 年 3 月 29 日の被験者の PT は 32.9（高値）、国際標準比は 3.3 であった。
20[redacted]年 4 月 4 日、必要に応じて酸素吸入が行われ、インフルエンザ症状は改善した。直近の肺の症状は移植片対宿主病（GVHD）に起因するものではなかった。
20[redacted] 年 5 月 2 日、より高頻度で酸素吸入が行われていた。インフルエンザ感染後の症状は改善したが、ベースラインの状態にまでは回復していなかった。
20[redacted] 年 5 月 11 日、慢性低酸素血症性呼吸不全の急性増悪、3～4 日前からの息切れの悪化及び数日前からの酸素必要量の増加のため、被験者が入院した。被験者が最後に診療所を受診したのは 20[redacted] 年 5 月 2 日であった。被験者によると、20[redacted] 年 1 月から症状悪化が見られたとのことであったが、実際は入院前の 3～4 日間で悪化していた。Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及び高用量プレドニゾン（ニューモシスチス肺炎に対する治療）の投与が開始された。治験薬の投与は継続された。入院の翌日、被験者の呼吸は安定しており、息切れは減少した。
20[redacted] 年 5 月 11 日午後 0 時 49 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：14.0 × 10^3/μL（高値、基準範囲：3.0～10.7）、RBC：4.97 × 10^6/μL（基準範囲：4.50～6.00）、Hb：15.9 gm/dL（基準範囲：14.0～18.1）、Ht：47%（基準範囲：41～49）、MCV：95 fL（基準範囲：81～98）、MCH：32.0 pg（基準範囲：27.0～32.0）、MCHC：33.8 gm/dL（基準範囲：31.0～35.0）、赤血球分布幅（標準偏差）：57.0 fL（高値、基準範囲：37.4

～52.4）、赤血球分布幅（変動係数）：16.3%（高値、基準範囲：11.1～14.3）、PLT：175 × 10^3/μL（基準範囲：135～371）、平均血小板容積：9.6 fL（基準範囲：9.3～12.8）、有核赤血球比率：0/100 WBC、有核赤血球絶対数：0.00 × 10^3/μL、好中球絶対数：10.88 × 10^3/μL（高値、基準範囲：1.60～8.10）、Na：135 mmol/L（低値、基準範囲：136～144）、K：3.7 mmol/L（基準範囲：3.3～4.8）、Cl：105 mmol/L（基準範囲：98～107）、二酸化炭素：21 mmol/L（低値、基準範囲：23～31）、GLU：125 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、BUN：10 mg/dL（基準範囲：8～26）、CRE：0.88 mg/dL（基準範囲：0.72～1.25）、総 Ca：9.8 mg/dL（基準範囲：8.4～10.5）、アニオンギャップ：9、トロポニン I：0.01 ng/mL（基準範囲：0.03 以下）、B 型ナトリウム利尿ペプチド：38 pg/mL（基準範囲：10～100）、トロポニン I：0.01 ng/mL 未満（基準範囲：0.03 以下）、PT：17.4 秒（高値、基準範囲：11.9～14.5）、国際標準比：1.4、好中球：77.9%、リンパ球：17.1%、リンパ球絶対数：2.39 × 10^3/μL（基準範囲：1.10～3.50）、単球：4.2%、単球絶対数：0.58 × 10^3/μL（基準範囲：0.30～1.10）、好酸球：0.4%、好酸球絶対数：0.05 × 10^3/μL（基準範囲：0.00～0.50）、好塩基球：0.1%、好塩基球絶対数：0.02 × 10^3/μL（基準範囲：0.01～0.08）、未熟顆粒球（自動分析）：0.3%、未熟顆粒球絶対数：0.04 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.00～0.03）、推算糸球体濾過量：60 mL/min/1.73 m^2 超、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：60 mL/min/1.73 m^2 超、Mg：1.8 mg/dL（基準範囲：1.6～2.6）であった。

20[redacted] 年 5 月 11 日、PCR による呼吸器病原体パネル検査で次のウイルス・細菌は検出されなかった：アデノウイルス、ヒトコロナウイルス 229E、ヒトコロナウイルス HKU1、ヒトコロナウイルス NL63、ヒトコロナウイルス OC43、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス・エンテロウイルス、A 型インフルエンザ、A 型インフルエンザウイルス H1 亜型、A 型インフルエンザウイルス H1-2009 亜型、A 型インフルエンザウイルス H3 亜型、B 型インフルエンザウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型、RS ウイルス、パラ百日咳菌、肺炎クラミジア（クラミドフィラ）及び肺炎マイコプラズマ。

20[redacted]年 5 月 11 日の臨床検査結果は次のとおり。Na：133 mmol/L（低値、基準範囲：136～144）、K：4.2 mmol/L（基準範囲：3.3～4.8）、Cl：99 mmol/L（基準範囲：98～107）、二酸化炭素：21 mmol/L（低値、基準範囲：23～31）、アニオンギャップ：13、GLU：229 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、BUN：15 mg/dL（基準範囲：8～26）、CRE：1.05 mg/dL（基準範囲：0.72～1.25）、総 Ca：9.8 mg/dL（基準範囲：8.4～10.5）、TBIL：0.8 mg/dL（基準範囲：0.2～1.2）、ALB：3.7 gm/dL（基準範囲：3.2～4.6）、TP：7.0 gm/dL（基準範囲：6.0～8.3）、ALP：62 U/L（基準範囲：40～150）、AST：21 U/L（基準範囲：5～40）、ALT：13 U/L（基準範囲：0～55）、WBC：10.1 × 10^3/μL（基準範囲：3.0～10.7）、RBC：4.76 × 10^6/μL（基準範囲：4.50～6.00）、Hb：15.0 gm/dL（基準範囲：14.0～18.1）、Ht：44%（基準範囲：41～49）、MCV：92 fL（基準範囲：81～98）、MCH：31.5 pg（基準範囲：27.0～32.0）、MCHC：34.1 gm/dL（基準範囲：31.0～35.0）、赤血球分布幅（標準偏差）：55.3 fL（高値、基準範囲：37.4～52.4）、赤血球分布幅（変動係数）：16.1%（高値、基準範囲：11.1～14.3）、PLT：182 × 10^3/μL（基準範囲：135～371）、平均血小板容積：10.0 fL（基準範囲：9.3～12.8）、有核赤血球比率：0/100 WBC、有核赤血球絶対数：0.00 × 10^3/μL、推算糸球体濾過量：60 mL/min/1.73 m^2 超、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：60 mL/min/1.73 m^2 超、B 型ナトリウム利尿ペプチド：48 pg/mL（基準範囲：10～100）であった。

20[redacted]年 5 月 11 日のグラム染色結果は次のとおり。Q スコア：+1、多形性：+1、上皮細胞：+1、粘液糸あり、常在菌：+3 であった。

20[redacted]年 5 月 11 日、この時点まで血液培養で増殖は認められていなかった。β-D-グルカン検査の結果はまだ判明していなかった。アスペルギルス検査は陰性であった。

20[redacted] 年 5 月 11 日、胸部 CT で両肺に新たなびまん性のすりガラス様陰影が認められた。これは前回の 20[redacted] 年 10 月 5 日の検査時には認められていなかった。当該すりガラス様陰影は、既存の間質性肺疾患の急性増悪、肺水腫又は非定型肺炎の合併を反映した所見と考えられた。さらに、前回の 20[redacted] 年の検査時から基礎疾患の慢性線維性疾患が緩徐に進行しているように思われた。その他、症状の安定を示す所見が多数得られた。

20[redacted]年 5 月 11 日、胸部 X 線撮影で両肺尖部に線維症が認められ、20[redacted] 年の検査時と比較して両肺の網状影が拡大していた。これが既存の線維性肺疾患の進行を示す所見なのか、あるいは軽度の肺炎などの新たな異常を示す所見なのかは不明であった。

20[redacted]年 5 月 12 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：106 bpm、酸素飽和度：81%、Karnofsky パフォーマンススケール：70%であった。

20[redacted] 年 5 月 12 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：人・場所・時間の見当識良好、発育良好、栄養良好、窮迫なし。頭部・耳鼻咽喉：頭蓋の形状正常、頭部に外傷なし。眼：瞳孔は左右均等で円形、

対光反射正常。頚部：可動域正常、柔軟。心血管：心拍数正常。肺・胸部：呼吸努力正常、ラ音あり。腹部：柔らかい、腸音正常。筋骨格：可動域正常。神経：意識清明、人・場所・時間の見当識良好。皮膚：温かく乾燥。精神：情動正常。入院以降、被験者に発熱はなかった。経鼻カニューレによる高流量（11 L）での酸素投与が行われていた。報告によると、特定の体位で呼吸困難が悪化した。
20[redacted]年 5 月 14 日午後 4 時 36 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数 : 125 bpm、酸素飽和度 : 95%であった。
20[redacted]年 5 月 14 日、被験者とその妻から、自宅で過ごす時間を最大限に確保にしたいとの希望があった。
20[redacted] 年 5 月 14 日、緩和ケア部門にコンサルテーションを求め、自宅でのホスピスケアへの移行を進める計画が立てられた。
20[redacted] 年 5 月 14 日のバイタルサイン測定結果（直近 24 時間）は次のとおり。体温 : 97.78°F（平均）、97.5°F（最低値）、98.1°F（最高値）。脈拍数 : 112.42（平均）、89（最低値）、139（最高値、異常）。呼吸数 : 25.14（平均、異常）、18（最低値）、30（最高値、異常）。収縮期血圧 : 126.40（平均）、98（最低値）、140（最高値、異常）。拡張期血圧 : 83（平均、異常）、74（最低値）、89（最高値、異常）。経皮的酸素飽和度 : 90.5%（平均）、88%（最低値、異常）、95%（最高値）であった。身体検査結果は次のとおり。一般全身状態 : ベッドで座位、非呼吸式マスク・経鼻カニューレ装着、覚醒、意識清明、会話可能。頭部・耳鼻咽喉 : 頭部に外傷なし。眼 : 瞳孔は左右均等で円形、対光反射正常。心血管 : 心拍数・調律正常、S1・S2 正常、心雑音なし、ギャロップリズムなし、摩擦音なし。肺 : 頻呼吸、両肺にクラックルあり。消化管 : 柔らかい、圧痛なし、膨満なし、腸音正常、肝腫大なし。神経 : 意識清明、見当識良好、構語障害なし、ミオクローヌスなし、指示に従う。筋骨格 : 関節腫脹なし。皮膚 : 発疹なし。四肢 : 温かい、チアノーゼなし、浮腫なし。泌尿生殖器 : 失禁なし。精神 : 情動正常、激越なし、不安なし。
20[redacted]年 5 月 14 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 14.9 × 10^3/μL（高値）、Hb : 14.5 g/dL、Ht : 44%、MCV : 93、PLT : 204、GLU : 166 mg/dL（高値）、Ca : 9.0、Na : 135 mmol/L（低値）、K : 4.4、二酸化炭素 : 19 mmol/L（低値）、Cl : 103 mmol/L、BUN : 26 mg/dL、血中 CRE : 1.35 mg/dL（高値）、推算クレアチニンクリアランス : 69.7 mL/min（高値）であった。被験者は経胸壁心エコー図検査（造影の有無を問わない）を受けた。
入院中、肺炎に対するセフェピム及びバンコマイシンの投与が開始された。噴霧療法による支持療法も行われた。また、急性低酸素症の要因として感染が疑われたため、広域スペクトルの抗真菌薬として Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びステロイドの投与も開始された。被験者の呼吸状態は悪化していた。酸素飽和度は 90%台前半であり、経鼻カニューレによる流量 15 L での酸素投与を要した。被験者は必要に応じて非再呼吸式マスクを使用していた。咳嗽が認められ、咳嗽・呼吸器系の詰まりに対して Mucinex（グアイフェネシン）が投与された。被験者には肺塞栓症の病歴があり、当初は Coumadin（ワルファリン）で治療が行われたが、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）の投与中にイグザレルト（リバーロキサバン）に切り替えられた。
20[redacted] 年 5 月 14 日、治験薬の投与が中止された。被験者は退院し、自宅でのホスピスケアに移行した。
20[redacted] 年 5 月 15 日、肺の cGVHD 悪化により被験者が死亡した。剖検は実施されなかった。
被験者の活動性の問題には、呼吸窮迫及び呼吸困難があった。
被験者の病歴には、皮膚癌、重症の肺の cGVHD、サイトメガロウイルス感染、ABO 式血液型 O+、単純ヘルペスウイルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、肺塞栓症（20[redacted]年 10 月 1 日）及び非ホジキンリンパ腫（侵襲性、ローグレード B 細胞性）があった。手術歴には、挙上を伴う開頭（頭蓋咽頭腫）（左右不明、20[redacted] 年 9 月 11 日）、術中胆管造影の有無を問わない腹腔鏡下胆嚢切除（20[redacted] 年 12 月 13 日）、カテーテル挿入を伴う膀胱鏡検査（膀胱鏡下尿管ステント留置）、腹腔鏡下腸管部分切除（20[redacted] 年 10 月 8 日）、輪部幹細胞移植（20[redacted]年）、皮膚生検、生検の有無を問わない診断的胸腔鏡検査（20[redacted] 年 8 月 25 日）及び全股関節形成（20[redacted] 年 7 月 17 日）があった。被験者は経口及び経静脈ヨード系造影剤にアレルギーがあり、通常 6 時間後に反応（そう痒、腫脹、極度、DELA）が認められた。被験者は強度減弱前処置を伴う同種移植（ドナーの ABO 式血液型 : A+）を受けていた。
被験者に喫煙歴はなく、タバコ、アルコール及び娯楽薬の使用歴はいずれもなかった。直近の旅行歴及び病人との接触もなかった。家族歴には、腎癌－腎の悪性腫瘍（母方の祖母）、心臓発作・心筋梗塞（父及び兄弟）及び糖尿病（姉妹）があった。
併用薬には、季節性アレルギーに対する Azelastine（アゼラスチン）、ジルテック（セチリジン）及びフルチカゾン、不安障害に対するフルオキセチン、肺の GVHD に対するイプラトロピウム、眼の GVHD に対するミネラルオイル・ワセリン、コレステロール高値に対するシンバスタチン、不安に対するトラゾド

ン、深部静脈血栓症に対するワルファリン並びに GVHD 予防、アレルギー及び副腎機能不全に対するプレドニゾンがあった。
前治療薬には、感染予防薬としてのアジスロマイシン、栄養補給剤としての炭酸カルシウム及びエルゴカルシフェロール、肺の GVHD に対するモンテルカスト、咳嗽に対するヒドロコドン・クロルフェニラミン、Robitussin（グアイフェネシン）及び Ceftin（セフロキシム）、肺炎球菌感染予防のための肺炎球菌結合型ワクチン、呼吸困難に対するロセフィン（セフトリアキソン）並びにインフルエンザに対するゾフルーザ（バロキサビルマルボキシル）があった。
入院中の使用薬剤には、不安に対するヒドロキシジン及び Ativan（ロラゼパム）、真菌感染予防のためのポソコナゾール及びプレバイミス（レテルモビル）、高血糖に対するインスリン、咳嗽に対する Cepacol（ベンゾカイン・メントール）及び Mucinex DM（グアイフェネシン）、利尿剤としてのラシックス（フロセミド）、感染予防のためのセフェピム、呼吸困難及び低酸素症に対するバンコマイシン、呼吸困難に対するヒドロモルフォン塩酸塩並びに適応症不明の薬剤としてセチリジン、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール）、Deltasone（プレドニゾン）、シンバスタチン、トラゾドン、バンコマイシン、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、ワルファリン、フルオキセチン、アトロベント（イプラトロピウム）、Zofran（オンダンセトロン）及び白ワセリン・ミネラルオイルがあった。
退院時の薬剤には、Dilaudid PF（ヒドロモルフォン）、メラトニン、Roxicodone（オキシコドン）、Pred Forte（プレドニゾロン酢酸エステル）、イグザレルト（リバーロキサバン）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Deltasone（プレドニゾン）、Astelin（アゼラスチン）、Clever Choice Chamber-Lrg Mask（ラージマスク型吸入補助具）、Flovent HFA（フルチカゾン）、Flonase（フルチカゾンプロピオン酸エステル）、経口ナプロキセン、Prozac（フルオキセチン）、Tears Again Eye Drops（点眼液）、デジレル（トラゾドン）及びジルテック（セチリジン）があった。
重篤な有害事象である呼吸困難、低酸素症及び肺の cGVHD 悪化に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。
重篤な有害事象である呼吸困難及び低酸素症の臨床転帰は「未回復」、肺の cGVHD 悪化の臨床転帰は「死亡」と報告された。
重篤な有害事象である呼吸困難及び低酸素症（程度：有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症）並びに肺の cGVHD 悪化（程度：CTCAE の死亡）について、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、呼吸困難及び低酸素症はむしろ本治験の対象疾患及び感染に関連するものであり、肺の cGVHD 悪化は併存疾患である肺の cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。肺の cGVHD、サイトメガロウイルス感染、単純ヘルペスウイルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染及び侵襲性非ホジキンリンパ腫を有し、本治験（KD025-208）に登録された。被験者は、治験投与開始後 429 日目に呼吸困難及び低酸素症、433 日目に肺の cGVHD 悪化を発現し、入院した。被験者は断続的にインフルエンザに罹患しており、約 2 ヶ月間の酸素吸入を要し、呼吸状態は緩徐に悪化した。cGVHD の肺症状の NIH スコアは 3 であった。血液培養で増殖は認められなかった。20[redacted] 年 5 月 14 日、治験薬の投与が中止され、被験者が退院した。20[redacted] 年 5 月 15 日、肺の cGVHD 悪化により被験者が死亡した。剖検は実施されなかった。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、重篤な有害事象である呼吸困難、低酸素症及び肺の cGVHD 悪化と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断し、これらの重篤な有害事象は本治験の対象疾患及び感染に関連するものと考えた。呼吸困難、低酸素症及び肺の cGVHD 悪化は、いずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].7 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：鼓膜穿孔、フォトフェレーシス

合併症：リンパ節症、貧血、難聴、乗物酔い、眼乾燥、疲労、膀胱炎、ヒストプラスマ症、マイコバクテリア感染、肺感染、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症、関節痛、不眠症、不安、うつ病、咳嗽、副鼻腔うっ血、呼吸困難、静脈血栓症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 8 日～20[redacted]年 5 月 9 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：呼吸困難／呼吸困難、低酸素症／低酸素症

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 12 月 11 日
3[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：22.72）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted]年 3 月 8 日に行われた。
20[redacted]年 12 月 11 日（治験薬投与開始後 278 日目）、1 週間前から湿性咳嗽と 100.4°F の発熱を伴う呼吸困難が持続し、呼吸音減弱も認められたため、被験者が救急治療科を受診した。安静時の酸素飽和度は 88%であり、呼吸困難及び低酸素症のため入院となった。胸部 X 線撮影（2 方向）では、20[redacted] 年 3 月 22 日の CT で示された tree-in-bud 状結節及びすりガラス様陰影は可視化されなかった。そのほか、急性心肺異常のエビデンスは得られなかった。12 誘導心電図では洞性頻脈が示され、以前の検査時から心拍数が増加し、前壁・側壁誘導の ST 上昇は消失していた。
関連する臨床検査結果は次のとおり。BUN：21 mg/dL（基準範囲：7～21）、CRE：1.40 mg/dL（高値、基準範囲：0.72～1.25）、Ca：9.4 mg/dL（基準範囲：8.4～10.5）、アニオンギャップ：11、推算糸球体濾過量：58 mL/min/1.73 m^2、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：60 mL/min/1.73 m^2 超、部分トロンボプラスチン時間：33.1 秒（基準範囲：24.7～33.3）、乳酸：1.0 mEq/L（基準範囲：0.5～2.2）、PT：14.2 秒（基準範囲：11.7～14.6）、国際標準比：1.1、WBC：13.4 × 10^3/μL（高値、基準範囲：3.9～10.7）、RBC：3.88 × 10^6/μL（低値、基準範囲：4.50～6.00）、Hb：12.5 gm/dL（低値、基準範囲：14.0～18.1）、Ht：38%（低値、基準範囲：41～49）、MCV：98 fL（基準範囲：81～98）、MCH：32.2 pg（高値、基準範囲：27～32）、MCHC：33.0 g/dL（基準範囲：31.0～35.0）、PLT：171 × 10^3/μL（基準範囲：135～371）、好中球絶対数：12.50 × 10^3/μL（高値、基準範囲：1.60～8.10）、好中球：93.2%、リンパ球：2.3%、リンパ球絶対数：0.31 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.10～3.50）、免疫グロブリン G 定量値：321 mg/dL（低値、基準範囲：540～1822）、Mg（基準範囲：1.6～2.6）：3.2 mg/dL（高値、午後 5 時 24 分）及び 1.5 mg/dL（低値、午後 1 時 52 分）であった。微生物学的検査の結果は次のとおり。血液培養では肺炎球菌が陽性であった。痰培養では肺炎球菌の著しい増殖が認められた。呼吸器病原体パネル検査では RS ウイルスが陽性であった。A 型インフルエンザウイルス及び B 型インフルエンザウイルス検査はいずれも陰性であった。尿検査で重要な所見は認められなかった。陰性であった病原体には、アデノウイルス、コロナウイルス 229E、コロナウイルス HKU1、コロナウイルス NL63、コロナウイルス OC43、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス・エンテロウイルス、A 型インフルエンザウイルス、A 型インフルエンザウイルス H1 亜型、A 型インフルエンザウイルス H1-2009 亜型、A 型インフルエンザウイルス H3 亜型、B 型インフルエンザウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型、パラ百日咳菌、百日咳菌、肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマがあった。
入院時にセフェピムの投与が開始され、Fluanxol（フルペンチキソール）0.5 mg の 1 日 2 回投与及び流量 4 L での酸素吸入が継続された。その後、セフェピムがバンコマイシンに切り替えられた。その他の使用薬剤には、硫酸マグネシウム、ラクトリンゲルのボーラス投与及び Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール）があった。
重篤な有害事象である呼吸困難の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の「生命を脅かす」であり、低酸素症の程度は CTCAE の重症と報告された。
被験者の病歴には、肺の移植片対宿主病（GVHD）、B 細胞リンパ腫に対する同種移植 2 回実施後の状態（20[redacted] 年 12 月に強度減弱前処置を伴う HLA 半合致移植、20[redacted]年 6 月に強度減弱前処置を伴う HLA 適合血縁者間移植）、古典的 cGVHD（国立衛生研究所（NIH）スコアは眼：3、口腔：0、皮膚：0、肺：2、肺症状は 20[redacted]年 2 月 1 日、20[redacted] 年 3 月 1 日、20[redacted] 年 3 月 8 日、20[redacted] 年 3 月 15 日、20[redacted] 年 5 月 10 日、20[redacted]年 5 月 31 日及び 20[redacted]年 6 月 28 日の肺機能検査により評価）、乗り物酔い（術後悪心・嘔吐又は乗り物酔いの病歴、20[redacted] 年 9 月 19 日）、癌及び閉塞性細気管支症候群（20[redacted]年 6 月 14 日）があった。また、被験者には輸血歴があった。アレルギーを有する薬剤にはピペラシリン・タゾバクタム（低程度）があった。直近 5 年以内の破傷風ワクチン接種状況は不明であった。アルコール使用歴、薬物使用歴、タバ

コ使用歴及び無煙タバコ使用歴はいずれもなかった。被験者の母方の祖母に肺気腫症及び心臓発作（心筋梗塞）の病歴があり、母方の祖父に前立腺癌の病歴があった。
併用薬には、喘鳴に対する Proair HFA（サルブタモール）、口腔衛生のための Peridex（クロルヘキシジン）及び Clinpro（フッ化ナトリウム）、栄養補給剤としてのビタミン D（エルゴカルシフェロール）、不安に対する Ativan（ロラゼパム）、消化管症状予防のための Prilosec（オメプラゾール）、悪心に対する Zofran ODT（オンダンセトロン）並びに適応症不明の薬剤として Zithromax（アジスロマイシン）、Entocort EC（ブデソニド）、ジルテック（セチリジン）、ジフルカン（フルコナゾール）、Flonase（フルチカゾン）、アドエアディスカス（サルメテロール・フルチカゾン）、Lotemax（ロテプレドノール）、Deltasone（プレドニゾン）、Refresh 点眼液（カルボキシメチルセルロース）、Zoloft（セルトラリン）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Prograf（タクロリムス）、デジレル（トラゾドン）、塩化ナトリウム及びバルトレックス（バラシクロビル）があった。
20[redacted] 年 12 月 13 日午後 1 時 48 分のバンコマイシン値は 20 μg/mL（基準範囲：10～20）であった。被験者の状態は一晩中安定しており、被験者は帰宅を希望した。バイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.3°C、脈拍数：78 bpm、呼吸数：16 回/分、血圧：104/77 mmHg、酸素飽和度：92%であった。
20[redacted]年 12 月 13 日、末梢挿入中心静脈カテーテルが留置され、被験者が自宅退院となった。感受性検査の結果が判明するまでバンコマイシンの 7 日間静脈内投与が行われ、AeroChmber Plus Flow-Vu の使用が継続された。
退院時の薬剤には、Proair HFA（サルブタモール）、Zithromax（アジスロマイシン）、Entocort EC（ブデソニド）、ジルテック（セチリジン）、Peridex（クロルヘキシジン）、Clinpro（フッ化ナトリウム）、エルゴカルシフェロール（ビタミン D）、ジフルカン（フルコナゾール）、Flonase 鼻腔用スプレー（フルチカゾン）、アドエアディスカス（サルメテロール・フルチカゾン）、Ativan（ロラゼパム）、Lotemax（ロテプレドノール）、塩化ナトリウム 0.9%噴霧液、Prilosec（オメプラゾール）、Zofran ODT（オンダンセトロン）、Deltasone（プレドニゾン）、Refresh 点眼液（カルボキシメチルセルロース）、Zoloft（セルトラリン）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Prograf（タクロリムス）、デジレル（トラゾドン）、及びバルトレックス（バラシクロビル）があった。
重篤な有害事象である呼吸困難及び低酸素症に対する治験薬の処置はなかった。
これらの重篤な有害事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 12 月 13 日）」と報告された。
重篤な有害事象である呼吸困難（程度：CTCAE の生命を脅かす）及び低酸素症（程度：CTCAE の重症）と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ RS ウイルス感染及び肺炎球菌に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：閉塞性細気管支炎の病歴を有する 3[redacted] 歳男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 278 日目に重篤な有害事象である呼吸困難及び低酸素症を発現した。被験者は RS ウイルス感染陽性であり、血液培養及び痰培養で肺炎球菌が陽性であった。低酸素症に至った呼吸困難の有害事象は、併存疾患である肺感染によるものと考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。呼吸困難及び低酸素症はいずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].3 cm／5[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：甲状腺嚢腫、バセドウ病、急性移植片対宿主病、骨髄異形成症候群、甲状腺摘除、中心静脈カテーテル留置、静脈カテーテル留置、幹細胞移植
合併症：第一度房室ブロック、心不全、耳閉、聴力低下、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症、ゴム過敏症、食物アレルギー、低γグロブリン血症、眼移植片対宿主病、肺移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、振戦、閉塞性細気管支炎
治験薬投与期間：20[redacted]年 2 月 22 日～20[redacted] 年 6 月 13 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）

重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：ウイルス性肺炎／ウイルス性肺炎

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 2 月 5 日
7[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：20.14）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 2 月 7 日に本治験に登録された。治験薬ベルモスジルの投与は 20[redacted] 年 2 月 22 日（Cycle 1 Day 1）に開始された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が開始された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted]年 2 月 5 日（治験薬投与開始後 348 日目）、重篤な有害事象であるウイルス性肺炎が発現した。
被験者は息切れと低酸素症を訴えて診察室に入ってきた。低体温が認められ、呼吸困難のため 20[redacted] 年 2 月 5 日に入院となった。抗生剤の投与が開始され、最終的にウイルス性肺炎と判明した。重篤な有害事象であるウイルス性肺炎の程度は重症と報告された。
20[redacted] 年 2 月 5 日、気管支鏡検査及び呼吸器感染パネル検査でヒトパラインフルエンザウイルスが陽性となった。
被験者の病歴には cGVHD があり、アレルギーを有する薬剤・物質には、スルファメトキサゾール、スルファサラジン、Benadryl（ジフェンヒドラミン）、ラテックス、マンゴー風味成分、サルファ系抗生剤及びトリメトプリムがあった。
被験者に発現した非重篤な有害事象には、不眠症（20[redacted] 年 2 月 25 日から）、湿性咳嗽（発現日：20[redacted] 年 3 月 13 日、消失日：20[redacted] 年 9 月 12 日）、鼻閉（発現日：20[redacted] 年 3 月 13 日、消失日：20[redacted]年 6 月 1 日）、下痢（発現日：20[redacted]年 3 月 19 日、消失日：20[redacted] 年 3 月 20 日）、その他の胃腸障害－裂孔ヘルニア及び胃炎（20[redacted] 年 3 月 26 日から）、食道痛（発現日：20[redacted] 年 3 月 8 日、消失日：20[redacted] 年 4 月 25 日）、皮膚乾燥（20[redacted] 年 6 月 5 日から）、麦粒腫眼感染（発現日：20[redacted] 年 5 月 1 日、消失日：20[redacted]年 5 月 31 日）、湿性咳嗽（20[redacted] 年 9 月 12 日から）、中心静脈カテーテル感染（発現日：20[redacted] 年 11 月 15 日、消失日：20[redacted] 年 11 月 26 日）、その他の外科および内科処置－体外循環光療法（20[redacted] 年 10 月 31 日から）、呼吸困難（20[redacted] 年 2 月 5 日から）、発熱（20[redacted] 年 2 月 5 日から 20[redacted] 年 2 月 7 日まで）、血栓塞栓性事象（左表在外頚静脈及び左表在橈側皮静脈、20[redacted] 年 3 月 16 日から）並びに低酸素症（発現日：20[redacted] 年 2 月 5 日、消失日：20[redacted] 年 2 月 10 日）があった。
併用薬には、胃食道逆流性疾患に対する Protonix（パントプラゾール）、感染予防のためのバルトレックス（バラシクロビル）、ダプソン及びジフルカン（フルコナゾール）、cGVHD に対する Xiidra（リフィテグラスト）、タクロリムス及びプレドニゾン、心不全に対するフロセミド、眼の cGVHD に対する Systane ヒプロメロース（プロピレングリコール・ポリエチレングリコール）及び Restasis（シクロスポリン）、「その他の免疫障害－低γグロブリン血症」に対する人免疫グロブリン、栄養補給剤としてのマルチビタミン及びビタミン D（コレカルシフェロール）、不眠症に対するメラトニン、湿性咳嗽及び鼻閉に対する Mucinex（グアイフェネシン）、皮膚乾燥に対するフィッシュオイル、感染予防のための Penicillin VK（ペニシリン V カリウム）、「その他の感染症および寄生虫症－麦粒腫」に対するドキシサイクリン、振戦に対するプロプラノロール並びに cGVHD 及び器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎に対する Albuterol HFA（サルブタモール）、Dulera（モメタゾン・ホルモテロール）、シングレア（モンテルカスト）及びイプラトロピウム臭化物があった。
前治療薬には、中心静脈カテーテル管理のためのアルテプラーゼ、感染予防のためのアジスロマイシン及び「その他の感染症および寄生虫症－中心静脈カテーテル」に対するケフレックス（セファレキシン）があった。
被験者が再接種を受けたワクチンには、肺炎に対するプレベナー13（13 価ジフテリア毒素結合体）、ジフテリア、百日咳及び破傷風に対するジフテリア・無細胞百日咳・破傷風混合ワクチン、ヘモフィルスインフルエンザ B 型に対する破傷風トキソイド結合体ヘモフィルスインフルエンザ B 型ワクチン、ポリオに対するポリオウイルスワクチン、B 型肝炎に対する Engerix B（B 型肝炎ワクチン）並びに髄膜炎及び髄膜炎菌性菌血症に対する 4 価（A、C、Y、W-135）髄膜炎菌ジフテリア毒素結合型ワクチンがあった。
治療薬には、ピペラシリン・タゾバクタム（20[redacted] 年 2 月 5 日から 20[redacted] 年 2 月 11 日まで 4.5 g を 6 時間ごとに静脈内投与）、アジスロマイシン（20[redacted] 年 2 月 5 日から 20[redacted] 年 2 月 9 日まで 5 mg を 1 日 1 回経口投与）及びミカファンギン（20[redacted] 年 2 月 10 日から 20[redacted] 年 2 月 12 日まで 150 mg を連日投与）があった。
病院での使用薬剤には、疼痛に対するオキシコドン、気管支鏡検査のための Versed（ミダゾラム）及びフェンタニル、cGVHD に対する自己血清、呼吸困難に対するホルモテロール及びブデソニド、発熱に対するアセトアミノフェン、低カリウム血症予防のための塩化カリウム及び持続放出性塩化カリウム、中心静脈

カテーテル管理のためのアルテプラーゼ及びヘパリン、血餅予防のためのエノキサパリン並びに水分補給のための塩化ナトリウムがあった。
重篤な有害事象であるウイルス性肺炎に対する治験薬の処置は「なし」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 2 月 12 日）」と報告された。
20[redacted] 年 1 月 13 日に実施医療機関から入手した情報によると、被験者が治験外で死亡していたことが実施医療機関により確認された。当該死亡に関して実施医療機関により何度も調査が試みられたが、詳細（死亡日など）は得られなかった。
重篤な有害事象であるウイルス性肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の併存疾患（肺炎）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 348 日目にウイルス性肺炎を発現し、入院した。気管支鏡検査及び呼吸器感染パネル検査でヒトパラインフルエンザウイルスが陽性となった。被験者はプレドニゾンの併用及び基礎疾患である cGVHD により免疫抑制状態にあり、これによって被験者の感染リスクが増大したと考えられる。したがって、重篤な有害事象であるウイルス性肺炎と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。ウイルス性肺炎は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].3 cm／5[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：甲状腺嚢腫、バセドウ病、急性移植片対宿主病、骨髄異形成症候群、甲状腺摘除、中心静脈カテーテル留置、静脈カテーテル留置、幹細胞移植
合併症：第一度房室ブロック、心不全、耳閉、聴力低下、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症、ゴム過敏症、食物アレルギー、低γグロブリン血症、眼移植片対宿主病、肺移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、振戦、閉塞性細気管支炎
治験薬投与期間：20[redacted] 年 2 月 22 日～20[redacted] 年 6 月 13 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：骨髄異形成症候群再発／骨髄異形成症候群

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 9 月 17 日
7[redacted] 歳非ラテン・非ヒスパニック系白人女性（BMI：17.93）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 2 月 22 日に開始された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
当初は 400 mg の用量で治験薬ベルモスジルの 1 日 1 回投与が行われていたが、Grade 3 の好中球減少症のため 20[redacted] 年 5 月 14 日に中断された。20[redacted] 年 5 月 28 日、Grade 3 の好中球減少症が消失した後、200 mg に減量された上で投与が再開された。
20[redacted] 年 6 月 7 日（治験薬投与開始後 470 日目）、重篤な有害事象である骨髄異形成症候群再発が認められた。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の「生命を脅かす（Grade 4）」と報告された。
20[redacted]年 6 月 7 日午前 10 時 23 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：3.4 × 10^3/μL（低値、基準範囲：4.0～10.0）、好中球絶対数：2.58 × 10^3/μL（基準範囲：1.56～6.13）、リンパ球数：0.50 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.18～3.74）、単球数：0.21 × 10^3/μL（低値、基準範囲：0.24～0.86）、好酸球数：0.05 × 10^3/μL（基準範囲：0.04～0.36）、好塩基球数：0.01 × 10^3/μL（基準範囲：0.01～0.08）、好中球：77.0%（高値、基準範囲：34.0～71.1）、リンパ球：14.9%（低値、基準範囲：19.3～51.7）、単球：6.3%（基準範囲：4.7～12.5）、好酸球：1.5%（基準範囲：0.7～5.8）、好塩基球：0.3%（基準範囲：0.1～1.2）、RBC：2.38 × 10^6/μL（低値、基準範囲：3.93～5.22）、Hb：8.6 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：26.0%（低値、基準範囲：34.1～44.9）、MCV：109.2 fL（高値、基準範囲：79.4～94.8）、MCH：36.1 pg（高値、基準範囲：

25.6～32.2）、MCHC：33.1 g/dL（基準範囲：32.2～35.5）、赤血球分布幅（変動係数）：22.8%（高値、基準範囲：11.7～14.4）、PLT：47.0 × 10^3/μL（低値、基準範囲：182.0～369.0）であった。
20[redacted] 年 6 月 7 日、汎血球減少症悪化のため骨髄生検が行われ、骨髄異形成症候群再発と診断された。
20[redacted] 年 6 月 7 日午前 1 時 20 分、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション検査で、10.4%～14.0%の細胞に 5p モノソミー及び testin LIM domain protein（TES）（7q31.2）欠失に合致する染色体異常が認められた。
20[redacted] 年 6 月 7 日午後 4 時 0 分、骨髄穿刺が行われた。採取された骨髄液には骨髄小片が十分に含まれており、これを基に塗抹標本作製、細胞観察及び染色が行われた。サイズは小さいが境界明瞭な芽球様の未熟単核細胞（目立った特徴なし）の無限増殖が認められた。血球 3 系統のその他の目立った所見として、顆粒球及び赤血球の完全成熟が見られた。前者についてはわずかな好酸球増加症を伴い、後者については巨赤芽球成熟の特徴を伴っていた。また、これらの成熟型血球に混じって数個の巨核球が認められた。鉄染色によりヘモシデリン・貯蔵鉄の中程度の増加（4 段階中 3+）が示されたが、従来型評価ではシデロサイト又は環状鉄芽球の相対的増加は伴っていなかった。
20[redacted] 年 6 月 7 日午後 4 時 0 分、フローサイトメトリーが実施された。CD45 又は側方散乱パラメータから測定された全分析細胞数に対する細胞比率は次のとおり。CD45 弱陽性芽球：8.4%、ヘマトゴン：1%未満、リンパ球：13%、骨髄性細胞：44%、単球：1%未満、有核赤血球：22%、CD45 陰性・細胞片：11%であった。分離 CD38 強陽性又は CD45 弱陽性/マニュアルパラメータに基づく形質細胞の比率は 0%で、7-AAD による死細胞除去に基づく細胞生存率は 99%であった。
芽球は骨髄性表現型を示し、CD13、CD33 及び CD34 陽性（75%、弱陽性～中程度の強陽性）、CD38 陽性（部分陽性、輝度は変動的）、CD117 及び HLA-DR 陽性、ミエロペルオキシダーゼ弱陽性・変動的（28%、輝度は変動的）、その他のマーカーは陰性であった。リンパ球については、12%～13%が免疫表現型に異常のない CD10 及び CD20 陽性 B 細胞（κ/λ 比：1.4）、45%～46%が免疫表現型に異常のない CD3 陽性 T 細胞（CD4/CD3 比：2.3）、41%が CD56 陽性ナチュラルキラー細胞であった。
20[redacted] 年 6 月 13 日午前 10 時 53 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：1.4 × 10^3/μL（低値、基準範囲：4.0～10.0）、好中球数：1.01 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.56～6.13）、リンパ球数：0.34 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.18～3.74）、単球数：0.06 × 10^3/μL（低値、基準範囲：0.24～0.86）、好酸球数：0.02 × 10^3/μL（低値、基準範囲：0.04～0.36）、好塩基球数：0.0 × 10^3/μL（低値、基準範囲：0.01～0.08）、好中球：70.6%（ 基準範囲：34.0～71.1）、リンパ球：23.8%（低値、基準範囲：19.3～51.7）、単球：4.2%（低値、基準範囲：4.7～12.5）、好塩基球：0.0%（低値、基準範囲：0.1～1.2）、好酸球：1.4%（基準範囲：0.7～5.8）、RBC：2.86 × 10^6/μL（低値、基準範囲：3.93～5.22）、Hb：10.1 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：29.8%（低値、基準範囲：34.1～44.9）、MCV：104.2 fL（高値、基準範囲：79.4～94.8）、MCH：35.3 pg（高値、基準範囲：25.6～32.2）、MCHC：33.9 g/dL（基準範囲：32.2～35.5）、赤血球分布幅（変動係数）：23.8%（高値、基準範囲：11.7～14.4）、PLT：37.0 × 10^3/μL（低値、基準範囲：182.0～369.0）であった。
被験者の病歴・手術歴には、20[redacted]年 1 月 6 日時点で完全奏効が認められた骨髄異形成症候群、同種幹細胞移植（20[redacted]年 12 月 1 日）、急性移植片対宿主病（発現日：20[redacted]年 12 月 2 日、消失日：20[redacted] 年 12 月 30 日）、甲状腺結節（発現日：19[redacted]年 9 月 11 日、消失日：19[redacted]年 9 月 11 日）、心不全（20[redacted] 年 11 月 7 日から）、第一度房室ブロック（20[redacted] 年 11 月 7 日から）、その他の免疫障害－低 γ グロブリン血症（20[redacted] 年 4 月 25 日から）。振戦（20[redacted] 年 12 月 4 日から）、グレーブス病（発現日：19[redacted] 年 9 月 15 日、消失日：19[redacted]年 9 月 11 日）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年 2 月 15 日から）、肺の cGVHD、眼の cGVHD－慢性乾燥及び口腔の cGVHD－慢性乾燥（20[redacted] 年 12 月 15 日から）、トンネル型静脈ポート留置（右内頚静脈から右胸壁へ留置）（開始日：20[redacted] 年 9 月 15 日、終了日：20[redacted] 年 4 月 14 日）、トンネル型静脈カテーテル留置（左胸部、Hickman カテーテル）（開始日：20[redacted] 年 11 月 28 日、終了日：20[redacted] 年 1 月 18 日）、片側甲状腺切除（開始日：19[redacted] 年 9 月 12 日、終了日：19[redacted]年 9 月 12 日）、聴力障害（20[redacted] 年 10 月 1 日から）、その他の耳の障害－耳閉（20[redacted] 年 10 月 1 日から）、不眠症（20[redacted]年 9 月 1 日から）、嚥下障害（20[redacted] 年 9 月 1 日から）、Maloney 拡張器による経験的食道拡張術（20[redacted] 年 3 月 26 日）、閉塞性細気管支炎症候群（20[redacted] 年 12 月 15 日から）、デュアルパワーポート留置（20[redacted] 年 10 月 30 日）並びに左側パワーポート抜去があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、Benadryl（ジフェンヒドラミン、低血圧、20[redacted] 年 7 月 2 日から）、ラテックス（接触皮膚炎、20[redacted] 年 7 月 2 日から）、マンゴー（蕁麻疹、20[redacted] 年 11 月 25 日から）、サルファ系薬剤（息切れ）及びトリメトプリム（徐脈及び腹痛、20[redacted] 年 12 月 8 日から）があった。
併用薬には、cGVHD に対する Albuterol HFA（サルブタモール）、Dulera（モメタゾン・ホルモテロール）、シングレア（モンテルカスト）、Systane（ヒプロメロース）、タクロリムス、Xiidra（リフィテグラスト）、Restasis（シクロスポリン）、自己血清及びイプラトロピウム臭化物、感染予防のための Penicillin VK（ペ

ニシリン V カリウム）及びバルトレックス（バラシクロビル）、心不全に対するフロセミド、「その他の免疫障害－低γグロブリン血症」に対する人免疫グロブリン、栄養補給剤としてのマルチビタミン及びビタミン D（コレカルシフェロール）、不眠症に対するメラトニン、湿性咳嗽及び鼻閉に対する Mucinex（グアイフェネシン）、皮膚乾燥に対するフィッシュオイル、「その他の感染症および寄生虫症－麦粒腫」に対するドキシサイクリン、振戦に対するプロプラノロール、感染予防のためのジフルカン（フルコナゾール）及びダプソン、血栓塞栓性事象に対するエリキュース（アピキサバン）、好中球数減少に対する Zarxio（フィルグラスチム）、骨髄異形成症候群再発に対するアザシチジン、前投薬としてのオンダンセトロン、中心静脈カテーテル管理のためのアルテプラーゼ及びヘパリン、発熱性好中球減少症に対する Merrem（メロペネム）、生理食塩水口内洗浄液、Flonase（フルチカゾン）、塩化ナトリウム及びアセトアミノフェン、胃食道逆流性疾患に対する Protonix（パントプラゾール）、並びに血餅予防のための Lovenox（エノキサパリン）があった。
前治療薬には、疼痛（左肺下葉）に対するオキシコドン、気管支鏡検査のための Versed（ミダゾラム）及びフェンタニル、肺感染に対するピペラシリン・タゾバクタム、アジスロマイシン及びミカファンギン、呼吸困難に対するホルモテロール及びブデソニド、発熱に対するアセトアミノフェン、低カリウム血症予防のための Klor-Con（塩化カリウム）、中心静脈カテーテル管理のためのヘパリン、血餅予防のためのエノキサパリン、水分補給のための塩化ナトリウム、感染予防のためのアジスロマイシン並びに「その他の感染症および寄生虫症－中心静脈カテーテル」に対するケフレックス（セファレキシン）があった。被験者に接種されたワクチンには、プレベナー13（13 価ジフテリア毒素結合体）、ジフテリア・無細胞百日咳・破傷風混合ワクチン、破傷風トキソイド結合体ヘモフィルスインフルエンザ B 型ワクチン、ポリオウイルスワクチン、Engerix B（B 型肝炎ワクチン）及び 4 価（A、C、Y、W-135）髄膜炎菌ジフテリア毒素結合型ワクチンがあった。
重篤な有害事象である骨髄異形成症候群に対する治験薬の処置は「投与中止（20[redacted] 年 6 月 13 日）」であった。
20[redacted] 年 1 月 13 日に実施医療機関から入手した情報によると、実施医療機関により被験者の死亡に関する根拠資料又は死亡診断書の取得が何度か試みられたが、いずれも入手できなかったことが確認された。
重篤な有害事象である骨髄異形成症候群再発の臨床転帰は「未回復」と報告された。治験責任医師によると、本事象は再発難治性疾患であることから、被験者が死亡するまで消失することはないと考えられた。
重篤な有害事象である骨髄異形成症候群再発について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象の治験薬以外の要因として、疾患による再発のリスクが高かったことが挙げられた。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 470 日目に骨髄異形成症候群再発が認められ、入院した。汎血球減少症悪化のため骨髄生検が行われ、骨髄異形成症候群再発と診断された。骨髄異形成症候群再発は通常、治癒が見込まれる幹細胞移植後でも治療後の骨髄中に骨髄異形成細胞が存在することによって生じる。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。骨髄異形成症候群再発は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].3 cm／5[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：甲状腺嚢腫、バセドウ病、急性移植片対宿主病、骨髄異形成症候群、甲状腺摘除、中心静脈カテーテル留置、静脈カテーテル留置、幹細胞移植
合併症：第一度房室ブロック、心不全、耳閉、聴力低下、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症、ゴム過敏症、食物アレルギー、低γグロブリン血症、眼移植片対宿主病、肺移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、振戦、閉塞性細気管支炎
治験薬投与期間：20[redacted] 年 2 月 22 日～20[redacted]年 6 月 13 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）

重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：発熱性好中球減少症／発熱性好中球減少症

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 7 月 9 日
7[redacted] 歳非ラテン・非ヒスパニック系白人女性（BMI：17.93）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted]年 2 月 22 日に開始された。治験薬の投与は、Grade 3 の好中球減少症のため 20[redacted] 年 5 月 14 日に中断され、20[redacted] 年 5 月 28 日に 200 mg の 1 日 1 回経口投与に減量された上で再開された。その後、疾患進行により 20[redacted] 年 6 月 13 日に治験薬の投与が中断された。
20[redacted] 年 7 月 8 日（治験薬投与開始後 501 日目、投与中断後 25 日目）、重篤な有害事象である発熱性好中球減少症が発現した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。治験開始前に同様の事象は認められていなかった。
20[redacted] 年 2 月 7 日午後 1 時 35 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：11.4 × 10^3/μL（高値、基準範囲：4.0～10.0）、好中球絶対数：9.8 × 10^3/μL（高値、基準範囲：1.6～6.1）、好中球：85.4%（高値、基準範囲：34.0～71.1）、リンパ球：10.8%（低値、基準範囲：19.3～51.7）、PLT：380 × 10^3/μL（高値、基準範囲：182.0～369.0）であった。
20[redacted] 年 7 月 8 日、直近 4 日間にわたる間欠性発熱（体温不明）、頭部ふらふら感及び呼吸困難の増大が認められたため、被験者が来院した。好中球絶対数は 0.22 であった。被験者は入院となり、入院前に診察室でメロペネムの静脈内投与が 1 回行われた。
20[redacted] 年 7 月 8 日午後 1 時 20 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：0.5 × 10^3/μL（低値、基準範囲：4.0～10.0）、好中球絶対数：0.22 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.56～6.13）、リンパ球数：0.24 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.18～3.74）、好中球：41.5%（基準範囲：34.0～71.1）、リンパ球：45.3%（基準範囲：19.3～51.7）、PLT：189 × 10^3/μL（基準範囲：182.0～369.0）であった。
20[redacted] 年 7 月 8 日、胸部 X 線撮影（20[redacted] 年 7 月 2 日との比較）で、左内頚静脈カテーテルに変化はなく、急性コンソリデーションは認められなかった。右肺にわずかな胸水が疑われた。気胸は示されなかった。心縦隔陰影は正常であった。可視化された骨性胸郭に損傷はなかった。印象として、右肺のわずかな胸水が挙げられた。
20[redacted] 年 7 月 8 日午後 5 時 0 分､バンコマイシン耐性エンテロコッカス培養でバンコマイシン耐性エンテロコッカス定着は認められなかった。
20[redacted] 年 7 月 9 日午前 10 時 45 分、呼吸器パネル PCR 検査で病原体は検出されなかった。
20[redacted] 年 7 月 11 日、胸部の単純 CT（20[redacted]年 2 月 4 日との比較）で、右肺下葉に肺胞性症状を伴う 5 cm の腫瘤状陰影が認められた。多発性の両側性肺結節及び胸膜性結節並びに多発性の縦隔リンパ節腫大も示された。鑑別診断として、衛星結節を伴う多巣性感染又は新生物、両側性多巣性斑状すりガラス様陰影及び軽度の間質性肺疾患が挙げられた。
20[redacted]年 7 月 12 日午後 9 時 0 分、肺炎球菌抗原尿培養は推定陰性であった。推定陰性とは、現存又は直近の感染がないことを示唆するものであった。ただし、検出限界以下の抗原が検体中に存在する可能性もあるため、肺炎球菌による感染の可能性は排除できなかった。
20[redacted] 年 7 月 12 日午後 9 時 0 分、レジオネラ抗原尿培養（基準値：推定陰性）でレジオネラ・ニューモフィラが推定陰性であった。レジオネラ・ニューモフィラ血清群 1 抗原は検出されなかった。ただし、陰性結果により、レジオネラ・ニューモフィラ血清群 1 感染の可能性は否定できなかった。また、他の病原体による呼吸器感染及びレジオネラ・ニューモフィラの他の血清群による感染の可能性も排除できなかった。
20[redacted] 年 7 月 15 日午後 2 時 45 分の気管支肺胞洗浄液検査の結果は次のとおり。外観：無色透明、リンパ球：3%（低値、基準範囲：5～10）、WBC/上皮細胞：33/mm^3、RBC：15/mm^3、分葉核好中球：8%（基準範囲：5～10）、好酸球：1%、マクロファージ：88%（低値、基準範囲：90～95）、細胞数：200 であった。
20[redacted]年 7 月 15 日午後 2 時 45 分、培養検査でサイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、呼吸器ウイルス、アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原及びレジオネラ類が陰性であった。
20[redacted] 年 7 月 15 日午後 2 時 45 分、真菌培養でペニシリウム類が陽性となった。アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原は陰性であった。真菌染色で菌体成分は検出されなかった。呼吸器培養では 36～48 時間にわたり増殖が認められなかった。グラム染色では 1+の WBC（多形核白血球）が認められた。培養開始後 6 週目の抗酸性桿菌培養（マイコバクテリア）で増殖は認められなかった。塗抹検査でも抗菌性桿菌は検出されなかった。
20[redacted] 年 7 月 15 日午後 2 時 45 分、呼吸器感染パネル検査が実施された。

治験責任医師の報告によると、20[redacted] 年 7 月 16 日の臨床検査で好中球絶対数は得られていなかった。被験者に発熱が認められなくなったため、重篤な有害事象である発熱性好中球減少症は 20[redacted] 年 7 月 16 日に消失したと判断さ、被験者は退院となった。
20[redacted] 年 7 月 17 日の好中球絶対数は 0.3 であった。
被験者の病歴には、骨髄異形成症候群及び肺の cGVHD があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、Benadryl（ジフェンヒドラミン）、ラテックス、マンゴー風味成分、サルファ系抗生剤及びトリメトプリムがあった。
併用薬には、cGVHD に対する自己血清、Albuterol（サルブタモール）、Dulera（モメタゾンフランカルボン酸エステル・ホルモテロールフマル酸塩）、シングレア（モンテルカスト）、イプラトロピウム臭化物、Restasis（シクロスポリン）、Xiidra（リフィテグラスト）、タクロリムス及び Systane（ヒプロメロース）、胃食道逆流性疾患に対する Protonix（パントプラゾール）、感染予防のためのバルトレックス（バラシクロビル）、ペニシリン、ジフルカン（フルコナゾール）及びダプソン、「その他の免疫障害－低γグロブリン血症」に対する静脈内投与用人免疫グロブリン、栄養補給剤としてのマルチビタミン及びビタミン D（コレカルシフェロール）、不眠症に対するメラトニン、湿性咳嗽及び鼻閉に対する Mucinex（グアイフェネシン）、「その他の感染症および寄生虫症－麦粒腫」に対するドキシサイクリン、振戦に対するプロプラノロール、心不全に対するフロセミド、骨髄異形成症候群再発に対するアザシチジン、前投薬としてのオンダンセトロン並びに皮膚乾燥に対するフィッシュオイルがあった。
前治療薬には、疼痛（左肺下葉）に対するオキシコドン、気管支鏡検査のための Versed（ミダゾラム）及びフェンタニル、肺感染に対するピペラシリン・タゾバクタム及びミカファンギン、呼吸困難に対するホルモテロール及びブデソニド、発熱に対するアセトアミノフェン、低カリウム血症予防のための塩化カリウム、中心静脈カテーテル管理のためのアルテプラーゼ及びヘパリン、血餅予防のためのエノキサパリン、肺感染治療及び肺感染予防のためのアジスロマイシン、cGVHD に対するプレドニゾン、感染予防のための Penicillin VK（ペニシリン V カリウム）、肺炎に対するプレベナー13（13 価ジフテリア毒素結合体）、ジフテリア、百日咳及び破傷風に対するジフテリア・無細胞百日咳・破傷風混合ワクチン、破傷風トキソイド結合体ヘモフィルスインフルエンザ B 型ワクチン、ポリオに対するポリオウイルスワクチン、Engerix B（B 型肝炎ワクチン）、4 価（A、C、Y、W-135）髄膜炎菌ジフテリア毒素結合型ワクチン、「その他の感染症および寄生虫症－中心静脈カテーテル」に対するケフレックス（セファレキシン）、血栓塞栓性事象に対するエリキュース（アピキサバン）並びに好中球数減少に対する Zarxio（フィルグラスチム）があった。
入院中の使用薬剤には、Merrem（メロペネム、1 g を 8 時間ごとに静脈内投与、開始日：20[redacted] 年 7 月 8 日）、アセトアミノフェン（必要に応じて 650 mg を 4 時間ごとに経口投与、開始日：20[redacted] 年 7 月 8 日）、生理食塩水口内洗浄液（15 mL を 6 時間ごとに使用、開始日：20[redacted] 年 7 月 8 日）、発熱性好中球減少症に対する塩化ナトリウム（1000 mL を静脈内投与、開始日：20[redacted] 年 7 月 8 日）、血餅予防のための Lovenox（エノキサパリン、40 mg を連日皮下投与、開始日：20[redacted] 年 7 月 8 日）、中心静脈カテーテル管理のための Cathflo（アルテプラーゼ、2 mg を 1 回静脈内投与、開始日：20[redacted] 年 7 月 8 日、終了日：20[redacted] 年 7 月 8 日）、低カリウム血症予防のための Klor-Con（塩化カリウム、8 mEq を 1 日 3 回経口投与、開始日：20[redacted] 年 7 月 9 日）及び Flonase（フルチカゾン、1 日 1 回経鼻噴霧、開始日：20[redacted] 年 7 月 9 日）があった。
重篤な有害事象である発熱性好中球減少症に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 7 月 16 日）」であった。
20[redacted] 年 1 月 13 日に実施医療機関から入手した情報によると、実施医療機関により被験者の死亡に関する根拠資料又は死亡診断書の取得が何度か試みられたが、いずれも入手できなかったことが確認された。
重篤な有害事象である発熱性好中球減少症について、程度は CTCAE の重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の併存疾患である肺炎の可能性（発現日：20[redacted] 年 7 月 4 日）及び先行疾患である骨髄異形成症候群再発に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：骨髄異形成症候群再発が認められた 7[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 501 日目（最終投与後 25 日目）に重篤な有害事象である発熱性好中球減少症を発現し、入院した。本事象の治験薬以外の要因として、被験者の併存疾患である肺炎の可能性及び先行疾患である骨髄異形成症候群再発が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。発熱性好中球減少症は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].5 cm／7[redacted].5 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性リンパ芽球性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：急性リンパ性白血病
合併症：白血球増加症、クッシング様症状、慢性移植片対宿主病、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血清フェリチン増加、肝酵素上昇、不安、慢性腎臓病、子宮出血
治験薬投与期間：20[redacted] 年 9 月 22 日～20[redacted] 年 3 月 26 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：被験者追跡不能）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：中枢神経系症状を伴う再発急性リンパ性白血病／治療抵抗性急性リンパ性白血病、尿閉／尿閉

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 3 月 26 日
4[redacted] 歳ヒスパニック系白人女性（BMI：25.41）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted]年 9 月 22 日に開始された。治験薬の投与は 20[redacted] 年 3 月 26 日に中止された。
20[redacted] 年 3 月 23 日（治験薬投与開始後 182 日目）、重篤な有害事象である中枢神経系症状を伴う再発急性リンパ性白血病が発現し、被験者は同日に入院となった。20[redacted] 年 4 月 4 日（治験薬投与開始後 194 日目）、別の重篤な有害事象である尿閉が発現した。重篤な有害事象である中枢神経系症状を伴う再発急性リンパ性白血病の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告され、重篤な有害事象である尿閉の程度は CTCAE の中等症と報告された。
20[redacted]年 3 月 23 日、被験者は悪心、嘔吐及び浮動性めまいを伴う頭痛の悪化を訴え、救急治療科を受診した。頭痛は 3 月初旬に発現し、前兆及び羞明を伴う症状であった。その後、悪心及び嘔吐が生じ、前週から疼痛の悪化を伴う浮動性めまい及び平衡障害の進行が認められていた。頭部の単純 CT で、右後頭蓋窩に大きさ 39 × 42 mm の腫瘤が示され、第 4 脳室に軽度の腫瘤効果が認められた。この腫瘤はおそらく白血病の後遺症と考えられた。翌日の再検査でも安定した所見が得られ、右後頭蓋窩に 2.7 cm の病変が確認された。その翌日に行われた脳 MRI では、右小脳半球にやや境界不明瞭の不均一な増強効果が認められ、脳実質及び軟膜・髄膜の両方に増強効果を伴うことから、軽度の拡散制限が示された。全体的な外観から、リンパ腫・白血病・緑色腫が最も強く示唆された。膿瘍を示唆する中枢神経系壊死及び周辺の増強効果は認められなかった。亜急性梗塞の所見は得られなかった。
20[redacted] 年 3 月 25 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.7°C、脈拍数：64 bpm、呼吸数：16 回/分、血圧：144/90 mmHg、酸素飽和度（室内気、パルスオキシメーター）：99%であった。重要な身体検査結果は次のとおり。四肢：大腿の蜂巣炎は治癒中。筋骨格：両上肢に強皮症様変化あり。神経・中枢神経系：意識清明、oriented X3（人・場所・時間の見当識良好）、発語正常、脳神経 II～XII に損傷なし、軽度の拮抗運動反復障害あり。皮膚：発疹あり。精神：情動正常。
20[redacted]年 3 月 25 日の臨床検査結果は次のとおり。Na：138 mEq/L（基準範囲：136～145）、K：4.0 mEq/L（基準範囲：3.5～5.1）、Cl：104 mEq/L（基準範囲：98～107）、二酸化炭素：23 mEq/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：15.0（基準範囲：10～20）、BUN：29 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、CRE：1.4 mg/dL（高値、基準範囲：0.6～1.3）、推算クレアチニンクリアランス：46 mL/min（基準範囲：29 超）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：53（低値、基準範囲：60 超）、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）：44（低値、基準範囲：60 超）、GLU：132 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）、Ca：8.9 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1）であった。
20[redacted] 年 3 月 27 日、アゾール系薬剤に起因する持続性トランスアミナイティスが発現した。当初はミカファンギンに切り替えることで改善が認められ、その後プラトーに達した。Cresemba（イサブコナゾニウム）の投与開始時にモニタリングが連日行われた。トランスアミナイティスは移植片対宿主病（GVHD）の症状である可能性が考えられた。被験者は、経口摂取不良により栄養障害をきたしていた。
20[redacted] 年 3 月 28 日、病理学的検査により、再発中枢神経系 B 細胞急性リンパ芽球性白血病が確認された。
20[redacted]年 3 月 29 日にダサチニブの投与が開始され、20[redacted] 年 4 月 3 日に全脳脊髄照射療法が開始された。
20[redacted] 年 4 月 2 日午前 1 時 35 分の平均血圧は 115.0 mmHg であった。Breakpoint cluster region-Abelson（BCR-ABL）変異は陰性であった。20[redacted] 年 4 月 4 日の末梢血培養でグラム陽性菌の混入が認められた。

20[redacted]年 4 月 3 日、不安及び抑うつ気分に対してシタロプラムの投与が開始された。Mediport からの血液培養で肺炎桿菌性菌血症が示された。
20[redacted]年 4 月 4 日、別の重篤な有害事象として尿閉が発現した。本事象は慢性の症状と思われるが、悪化により Foley カテーテルの留置を要した。
20[redacted] 年 4 月 7 日、血小板減少症が発現した。鑑別診断としては、ヘパリン起因性血小板減少症及び特発性血小板減少性紫斑病が挙げられた。
20[redacted] 年 4 月 8 日、摘便を要する便秘を背景に、急性胃腸管出血が発現した。上部消化管内視鏡で、おそらくステロイドに起因する胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が認められた。入院後、頭蓋内腫瘤に起因する嘔吐を伴う悪心が持続しており、放射線療法により悪化した。被験者に対し、Zofran（オンダンセトロン）、スコポラミン、Ativan（ロラゼパム）及び Compazine（プロクロルペラジン）の投与が継続された。Lovenox（エノキサパリンナトリウム）の投与は 20[redacted]年 4 月 8 日に中止され、デキサメタゾンは 20[redacted] 年 4 月 9 日に中止された。一方、Protonix（パントプラゾール）及び Carafate（スクラルファート）の投与は継続された。
20[redacted] 年 4 月 9 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.4°C、脈拍数：100 bpm、呼吸数：16 回/分、血圧：115/71 mmHg、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：93%であった。
20[redacted] 年 4 月 9 日午後 4 時 34 分の GLU point of care 検査値は 114 mg/dL（高値、基準範囲 : 70～110）であった。
20[redacted] 年 4 月 9 日午後 4 時 40 分の重要な臨床検査結果は次のとおり。BUN：47 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、推算クレアチニンクレアランス：53 mL/min（基準範囲：29 超）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：60 超（低値、基準範囲：60 超）、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）：52（低値、基準範囲：60 超）、GLU：122 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）、Ca：6.8 mg/dL（低値、基準範囲：8.5～10.1）、WBC：9.4 K/mm^3（基準範囲：3.6～11.2）、RBC：4.47 M/mm^3（基準範囲：3.73～5.50）、Hb：13.9 g/dL（基準範囲：11.4～18.0）、Ht：40.0%（基準範囲：33.3～52.0）、MCV：89.5 fL（基準範囲：78.0～99.0）、MCH：31.0 pg（基準範囲：24.2～33.2）、MCHC：34.6 g/dL（基準範囲：32.5～35.8）、PLT：59 K/mm^3（低値、基準範囲：140～386）であった。
20[redacted] 年 4 月 9 日、デキサメタゾンの投与が中止された。
20[redacted] 年 4 月 10 日、被験者は朝から悪心を感じ、立ち上がって適宜制吐剤を服用したにもかかわらず、早朝に 2 回の嘔吐を認めた。頭痛の症状は引き続き変動していた。この日、口腔乾燥は改善していた。直近 24 時間で排便がなかったが、腹痛の自覚症状はなかった。この日、被験者は Foley カテーテルを抜去してほしいと要求した。便器に座ろうとしたが、理学療法士の評価によると、被験者は最大限の介護を必要としていた。連日の全脳脊髄照射療法が継続された。
直近に発現した低マグネシウム血症が消失した。低マグネシウム血症の原因は不明であるが、慢性腎機能障害の急性増悪によるものと推測された。尿量は基準範囲内であり、尿培養は陰性であった。末梢血培養でグラム陽性菌の混入が認められた。
培養検査は陰性であった。直近に発現した大腿の蜂巣炎が二次治癒に至った。バルトレックス（バラシクロビル）及び Cresemba（イサブコナゾニウム）の予防的投与が継続された。
被験者の cGVHD は広汎性の皮膚症状を伴い、強皮症様変化が安定して認められた。入院時にプレドニゾンが投与され、中枢神経系疾患のため、在院中にデキサメタゾンに切り替えられた。その後、胃腸管出血のため、デキサメタゾンの投与が中断された。ステロイド誘発性高血糖のため、スライディングスケール法を用いた食前・就寝前のインスリン投与が継続された。高血圧はデキサメタゾンに起因し、疼痛、悪心及びヒドララジンの随時投与により悪化した。
20[redacted]年 4 月 10 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：慢性的な体調不良の外観（クッシング様症状）、覚醒、見当識良好、急迫症状なし。頭部・眼・耳鼻咽喉：外傷なし、口腔粘膜は湿性、頭蓋の形状正常、頬粘膜に苔癬様変化を伴う粘膜炎あり。心血管：心拍数・調律正常、心音正常。呼吸器：通気良好、聴診音（前面）に雑音なし。腹部：圧痛なし、腸音正常、柔らかい、膨満なし、腹壁防御なし、腹壁反跳なし。泌尿生殖器 : Foley カテーテルから透明・黄色の尿排泄あり。四肢：全て動く、末梢浮腫なし。筋骨格：体幹及び両上肢に強皮症様変化あり。神経・中枢神経系：意識清明、oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）、発語正常。皮膚：発疹なし。精神：抑うつ状態。
20[redacted]年 4 月 10 日午前 0 時 0 分の臨床検査結果は次のとおり。BUN : 42 mg/dL（高値、基準範囲 : 7～18）、CRE：1.3 mg/dL（高値、基準範囲：0.6～1.3）、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）：48（低値、基準範囲：60 超）、GLU：138 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）、Ca：7.2 mg/dL（低値、基準範囲：8.5～10.1）、Mg：2.2 mg/dL（基準範囲：1.6～2.6）、TBIL：0.4 mg/dL（基準範囲：0.2～1.0）、

AST：151 U/L（高値、基準範囲：15～37）、ALT：129 U/L（高値、基準範囲：12～78）、ALP：131 U/L（高値、基準範囲：43～117）、TP：5.7 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.2）、ALB：2.8 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、PT：12.7 秒（高値、基準範囲：9.4～12.6）、国際標準比：1.11、WBC：8.5 K/mm^3（基準範囲：3.6～11.2）、RBC：4.67 M/mm^3（基準範囲：3.73～5.50）、Hb：14.5 g/dL（基準範囲：11.4～18.0）、Ht：41.7%（基準範囲：33.3～52.0）、PLT：64 K/mm^3（低値、基準範囲：140～386）、MPV：7.9 fL（基準範囲：7.3～11.2）、好中球：96.4%、リンパ球：0.7%、単球：2.6%、好酸球：0.1%、好塩基球：0.2%、好中球数：8.1 K/mm^3（高値、基準範囲：1.8～7.6）、リンパ球数：0.1 K/mm^3（低値、基準範囲：1.0～4.8）、単球数：0.2 K/mm^3（低値、基準範囲：0.3～1.0）、好酸球数：0.0 K/mm^3（基準範囲：0.0～0.5）、好塩基球数：0.0 K/mm^3（基準範囲：0.0～0.0）であった。
20[redacted] 年 4 月 10 日、Foley カテーテルが抜去されたが、間欠式導尿カテーテルの使用を必要とした。
20[redacted] 年 4 月 30 日、副甲状腺ホルモンが 95.9 pg/mL（高値、基準範囲：18.4～80.1）であった。
20[redacted]年 5 月 1 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：慢性的な体調不良の外観（クッシング様症状）、覚醒、見当識良好、急迫症状なし。頭部・眼：外傷なし、結膜・強膜正常、頭蓋の形状正常。耳鼻咽喉：口腔粘膜は湿性。頚部：可動域正常、甲状腺正常。心血管：心音正常、心拍数・調律正常。呼吸器：通気良好、聴診音に雑音なし、窮迫なし。消化管：圧痛なし、腸音正常、柔らかい、膨満なし。四肢：全て動く、末梢浮腫なし。筋骨格：可動域正常、胸部及び腕に強皮症あり、安定。神経・中枢神経系：発語正常、oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）。皮膚：乾燥、損傷なし、発疹なし。精神：情動正常、気分正常。
20[redacted] 年 5 月 1 日午前 0 時 28 分の関連する臨床検査結果は次のとおり。イオン化 Ca：1.35 mmol/L（高値、基準範囲：1.07～1.31）、Ca：10.2 mg/dL（高値、基準範囲：8.5～10.1）、TBIL：0.4 mg/dL（基準範囲：0.2～1.0）、AST：57 U/L（高値、基準範囲：15～37）、ALP：178 U/L（高値、基準範囲：43～117）、ALB：2.4 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、WBC：0.7 K/mm^3（低値、基準範囲：3.6～11.2）、RBC：3.69 M/mm^3（低値、基準範囲：3.73～5.50）、Hb：11.6 g/dL（基準範囲：11.4～18.0）、Ht：33.5%（基準範囲：33.3～52.0）、MCV：90.9 fL（基準範囲：78.0～99.0）、MCH：31.4 pg（基準範囲：24.2～33.2）、MCHC：34.5 g/dL（基準範囲：32.5～35.8）、赤血球分布幅：16.1%（基準範囲：12.3～17.0）、PLT：28 K/mm^3（低値、基準範囲：140～386）、平均血小板容積：6.5 fL（低値、基準範囲：7.3～11.2）、好中球：45.3%、リンパ球：50.7%、単球：2.2%、好酸球：1.0%、好塩基球：0.8%、好中球数：0.3 K/mm^3（低値、基準範囲：1.8～7.6）、リンパ球数：0.4 K/mm^3（低値、基準範囲：1.0～4.8）、単球数：0.0 K/mm^3（低値、基準範囲：0.3～1.0）であった。
20[redacted] 年 5 月 1 日午後 0 時 32 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：124/92 mmHg、平均血圧：102.6 mmHg、体温：36.4°C、脈拍数：98 bpm、呼吸数：16 回/分、酸素飽和度（室内気、パルスオキシメーター）：100%であった。
20[redacted] 年 5 月 5 日、被験者が退院した。
被験者の病歴には、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病、慢性腎臓病第 3 期、全身放射線照射・シクロホスファミドによる前処置を伴う同種移植（20[redacted] 年 11 月 13 日）及び右大腿の膿瘍があった。被験者がアレルギーを有する薬剤にはレボフロキサシン（悪心、嘔吐、下痢及び浮動性めまい）があった。被験者は新規発症 cGVHD と診断され、肩及び腕に色素過剰を伴う皮膚肥厚が生じていた。生検により強皮症が確認された。また、関節硬直及び可動域低下も認められた。
併用薬には、アセトアミノフェン・ブタルビタール・カフェイン、硫酸コデイン、シアノコバラミン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、エルゴカルシフェロール、ファモチジン・塩化ナトリウム、葉酸、ヒドララジン塩酸塩、酒石酸水素ヒドロコドン・アセトアミノフェン、オンダンセトロン塩酸塩、パントプラゾールナトリウム、ポサコナゾール、プロメタジン塩酸塩、アシクロビルナトリウム、デキストロース・水、ビサコジル、グルコン酸カルシウム、塩化ナトリウム、セファゾリンナトリウム、シタロプラム臭化水素酸塩、ダミアナルートパウダー、エルゴカルシフェロール、ホスアプレピタント、フロセミド、ヒドロモルフォン塩酸塩、インスリンリスプロ、イサブコナゾニウム硫酸塩、ロペラミド塩酸塩、ロラゼパム、ワセリン、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、プロクロルペラジンエディシレート、スコポラミン、スクラルファート及びビタミン B 複合体・ビタミン C・葉酸があった。
退院時点で投与が中断されていた薬剤には、Protonix（パントプラゾールナトリウム）、ビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、ラシックス（フロセミド）、プレドニゾン、ノクサフィル（ポソコナゾール）、Norco（酒石酸水素ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、Klor-Con（塩化カリウム）、トリアムシノロン及びアスピリンがあった。退院時点で使用が継続されていた併用薬には、ゾビラックス（アシクロビル

ナトリウム）、ビタミン B12（シアノコバラミン）、葉酸、ブタルビタール・アセトアミノフェン・カフェイン・コデイン、オンダンセトロン塩酸塩及びエムラ（リドカイン・プリロカイン）があった。
退院時の薬剤には、Cresemba（イサブコナゾニウム）、サイリウム（食物繊維）、Protonix（パントプラゾールナトリウム）、Klor-Con（塩化カリウム）及び Carafate（スクラルファート）があった。
重篤な有害事象である中枢神経系症状を伴う再発急性リンパ性白血病に対する治験薬の処置は「投与中止（20[redacted] 年 3 月 26 日）」であった。重篤な有害事象である尿閉に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
これらの重篤な有害事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 5 月 1 日）」と報告された。
重篤な有害事象である中枢神経系症状を伴う再発急性リンパ性白血病について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象である尿閉については、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、重篤な有害事象である中枢神経系症状を伴う再発急性リンパ性白血病はおそらく被験者の他の症状（白血病細胞の浸潤）に関連するものであった。

［検査結果・方法］
20[redacted]年 4 月 10 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：慢性的な体調不良の外観（クッシング様症状）、覚醒、見当識良好、急迫症状なし。頭部・眼・耳鼻咽喉：外傷なし、口腔粘膜は湿性、頭蓋の形状正常、頬粘膜に苔癬様変化を伴う粘膜炎あり。心血管：心拍数・調律正常、心音正常。呼吸器：通気良好、聴診音（前面）に雑音なし。腹部：圧痛なし、腸音正常、柔らかい、膨満なし、腹壁防御なし、腹壁反跳なし。泌尿生殖器：Foley カテーテルから透明・黄色の尿排泄あり。四肢：全て動く、末梢浮腫なし。筋骨格：体幹及び両上肢に強皮症様変化あり。神経・中枢神経系：意識清明、oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）、発語正常。皮膚：発疹なし。精神：抑うつ状態。
20[redacted]年4月10日午前7時の水分出納は次のとおり。総摂取量:883、総排出量:2450、水分出納バランス:-1567、経静脈摂取量：833、経口摂取量：50、嘔吐量：100、尿量：2350 であった。
身体検査での cGVHD 評価スコアは次のとおり。皮膚：3、爪・頭皮・体毛：0、眼：0、口腔：1、消化管：1、肝臓：2、肺：0、生殖器：0、筋肉・筋膜・関節：1 であった。
20[redacted] 年 5 月 1 日午前 7 時の水分出納は次のとおり。総摂取量：950、総排出量：200、水分出納バランス：750、経静脈摂取量：180、経口摂取量：490、血小板輸血量：280、嘔吐回数：2、尿量：200 であった。
20[redacted] 年 5 月 1 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：慢性的な体調不良の外観（クッシング様症状）、覚醒、見当識良好、急迫症状なし。頭部・眼：外傷なし、結膜・強膜正常、頭蓋の形状正常。耳鼻咽喉：口腔粘膜は湿性。頚部：可動域正常、甲状腺正常。心血管：心音正常、心拍数・調律正常。呼吸器：通気良好、聴診音に雑音なし、窮迫なし。消化管：圧痛なし、腸音正常、柔らかい、膨満なし。四肢：全て動く、末梢浮腫なし。筋骨格：可動域正常、胸部及び腕に強皮症あり、安定。神経・中枢神経系：発語正常、oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）。皮膚：乾燥、損傷なし、発疹なし。精神：情動正常、気分正常。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳ヒスパニック系女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 182 日目に重篤な有害事象である中枢神経系症状を伴う再発急性リンパ性白血病のため入院し、治験薬投与開始後 194 日目（入院中）に重篤な有害事象である尿閉を発現した。急性リンパ性白血病では、治療により寛解を達成することは可能であるが、100%の治癒率は保証されない。急性リンパ性白血病を含む白血病では、治療が行われても、多くの場合は骨髄から神経など他の部位へ極めて急速に進行する。尿閉は通常、尿路系の機械的閉塞に続発し、神経系の障害又は尿路系への神経伝達を阻害する薬剤の投与が要因となる。治験依頼者は、中枢神経系症状を伴う再発急性リンパ性白血病と治験薬の因果関係を「関連なし」とし、尿閉については「多分関連なし」と判断した。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（400 mg QD 群）

人種／年齢／性別：黒人／7[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／5[redacted].8 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：腸壁気腫症、小腸閉塞、トルロプシス感染、サイトメガロウイルス血症、クロストリジウム性菌血症、急性骨髄性白血病
合併症：貧血、血小板減少症、眼乾燥、眼充血、末梢性浮腫、慢性移植片対宿主病、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、低カリウム血症、健忘、ざ瘡、子宮摘出、フォトフェレーシス、高血圧
治験薬投与期間：20[redacted] 年 12 月 13 日～投与中（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：再発性小腸閉塞／小腸閉塞

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 3 月 9 日
7[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系アフリカ系アメリカ人女性（BMI : 21.23）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療医機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（400 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 12 月 13 日午前 11 時 25 分に開始された。
治験薬の直近の投与は 20[redacted]年 3 月 7 日午後 0 時 15 分に行われた。20[redacted] 年 3 月 22 日、用量が 100 mg に減量された上で治験薬の 1 日 1 回経口投与が再開された。
治験薬投与開始後 84 日目及び 90 日目に重篤な有害事象である再発性小腸閉塞が発現した。20[redacted] 年 3 月 7 日、小腸閉塞のため被験者が入院した。その後、被験者は回復して退院した。20[redacted]年 3 月 19 日、小腸閉塞が再発し、再び入院となった。重篤な有害事象である再発性小腸閉塞の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。
被験者は治験開始前にも同様の事象を発現していた。
20[redacted] 年 3 月 7 日、吐き戻しが 24 時間続いたため被験者が来院し、同日に入院となった。直近 2～3 日間にわたって腹痛が発現していた。被験者の報告によると、20[redacted] 年 3 月 6 日以降、鼓腸はなかった。一方、悪心及び嘔吐が見られていた。被験者の娘は小腸閉塞を疑った。腹部膨満があり、4 区分全てで腸音が確認できなかった。38.1°C の発熱が認められた。腹部・骨盤の造影 CT で小腸閉塞が示された。右中腹部に閉塞部と思われる所見があり、壁肥厚が見られる箇所のちょうど遠位部に位置していた。気腫及び門脈ガス血症はいずれも認められなかった。心電図検査結果は次のとおり。調律：心房細動、心拍数：104、PR 間隔：正常、QRS 幅：正常、ST 波・T 波：正常。急性虚血はなかった。被験者にソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）、バンコマイシン及びメトロニダゾールが投与され、経鼻胃管が挿入された。
被験者に対し絶飲食が継続された。担当医は、手術を伴わない保守的な治療方法を望んだ。絶飲食状態のため、治験薬の投与が中止された。
20[redacted] 年 3 月 8 日、Dobhoff 経鼻胃管のポータブル腹部 X 線撮影（20[redacted] 年 3 月 7 日の腹部・骨盤 CT との比較）で、経鼻胃管の先端が胃底部にあり、サイドポートは胃食道接合部の周辺にあることが確認された。
20[redacted] 年 3 月 15 日午後 7 時 0 分の水分出納は次のとおり。総摂取量：1178（経静脈：928、経口：250）、総排出量：1600、水分出納バランス：-422、便通：1 回、排尿：1 回、尿量：1200、体重：5[redacted].6 kg であった。
20[redacted] 年 3 月 16 日、CT（前後像）再検査で小腸閉塞の消失が示された。プレドニゾン 40 mg の 1 日 2 回投与が継続されることとなった。被験者によると、寒気を感じるが便通に問題はなく、栄養を摂取できているとのことであった。
20[redacted]年 3 月 16 日の身体検査結果は次のとおり。腹部：膨満あり、柔らかい。四肢：全て動く。筋骨格：検査時に正常。神経・中枢神経系：意識清明、oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）。皮膚：乾燥、損傷なし。精神：情動及び気分正常。
20[redacted] 年 3 月 16 日、小腸閉塞の消失後、被験者は退院となった。
20[redacted]年 3 月 19 日、体外循環光療法（ECP）を受けるため被験者が再来院した。腹部膨満及び腹部不快感を訴えたため、同日に再入院となった。前回の退院後、被験者は薬剤について思い違いをし、プレドニゾンを処方どおりに服用していなかったことが診察で判明した。プレドニゾンを実際に何錠服用したかは分からなかった。2 錠服用したこともあれば 4 錠服用したこともあると被験者は述べたが、特定はできなかった。発熱はないとのことであった。白血球増加症の進行が認められた。被験者の症状を踏まえ、腎臓、尿

管及び膀胱の CT が実施され、重大な拡張を伴わない鏡面像が示された。これにより被験者は入院となった。また、少量の遊離液体を伴う再発性腸閉塞も示された。被験者に経鼻胃管が挿入され、絶飲食が開始された。
20[redacted] 年 3 月 19 日のシステムレビュー結果は次のとおり。腹部：柔らかい、膨満あり、触知可能なわずかな圧痛がびまん性に認められるが腹壁反跳なし、わずかに腸雑音亢進あり。皮膚：温かく乾燥。四肢：損傷なし、わずかに下肢浮腫あり。精神：気分正常、調和の取れた情動。神経：意識清明、oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）、わずかに錯乱あり。
20[redacted] 年 3 月 19 日、立位での腹部 X 線撮影で鏡面像を伴う非特異的腸内ガスが示された。
20[redacted] 年 3 月 19 日、腹部・骨盤の造影 CT（20[redacted] 年 3 月 13 日及び 20[redacted] 年 3 月 7 日との比較）で、少量の遊離液体を伴う小腸中部の閉塞再発が示された。
20[redacted] 年 3 月 21 日午後 7 時 0 分の水分出納は次のとおり。総摂取量：1370（経静脈：750、経口：62）、総排出量：800、水分出納バランス：570、便通：3 回、排尿：1 回、尿量：800 であった。
20[redacted] 年 3 月 22 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：意識清明、覚醒、見当識良好、急迫症状なし。心血管：心音正常。呼吸器：通気良好、聴診音に雑音なし、左右対称に拡張、窮迫なし、圧痛なし。消化管：圧痛なし。四肢：全て動く。筋骨格：可動域正常。神経・中枢神経系：意識清明、oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）。
入院中、経鼻胃管減圧、腸管安静及びステロイド増量が行われた。前回は 20[redacted] 年 3 月 16 日にプレドニゾン（40 mg 1 日 2 回）投与下での自宅退院となったが、退院後、被験者は思い違いによりプレドニゾンを処方どおりに服用していなかった。20[redacted] 年 3 月 19 日、2 mg/kg でのステロイドパルス療法が開始され、退院時に 40 mg の 1 日 2 回投与に減量された。被験者は通常食を摂取することができた。
20[redacted] 年 3 月 22 日、被験者が退院し、ECP 実施のため翌週に再来院するよう指示が出された。退院時の薬剤には、Levaquin（レボフロキサシン）があった。
被験者の病歴には、安静時振戦、胆石、ウェルシュ菌性菌血症、認知症、腸管気腫症、小腸閉塞、手術不能の麻薬性腸症候群、腹部の移植片対宿主病（GVHD）、急性骨髄性白血病、同種幹細胞移植、サイトメガロウイルス及びエプスタイン・バーウイルスがあった。手術歴には、子宮摘出、ポート留置及び白内障手術があった。治験開始前の 20[redacted] 年 11 月、本事象と同様の小腸閉塞が発現していた。20[redacted] 年 2 月、可逆性後白質脳症症候群のため入院していた。被験者がアレルギーを有する薬剤には、ペニシリン（中等度、20[redacted] 年 8 月 11 日にびまん性発疹が発現）及びヒドロコドン（重度：20[redacted]年 3 月 7 日に悪心及び嘔吐が発現）があった。被験者に喫煙歴、薬物使用歴及びアルコール使用歴はいずれもなかった。家族歴にはリンパ腫（姉妹）があった。
被験者は、急性骨髄性白血病の治療として、HLA 適合非血縁者間同種幹細胞移植を受けていた。また、複数回のサイトメガロウイルス再活性化、エプスタイン・バーウイルス、RS ウイルス、皮膚の GVHD 及びステロイド抵抗性の消化管 GVHD も報告された。被験者は消化管 GVHD 関連の問題により数回入院しており、その問題には、腸壁気腫症を伴うウェルシュ菌性菌血症、エンテロコッカス性菌血症を伴う小腸閉塞及び直近のカンジダ・グラブラータ真菌血症があった。
併用薬には、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）、咳嗽に対する Ventolin HFA（サルブタモール）、予防的抗菌薬としての Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、予防のための Zantac（ラニチジン）、下痢に対する Imodium（ロペラミド）及び Lonox（ジフェノキシレート・アトロピン）、栄養補給剤としてのビタミン B12（ヒドロキソコバラミン）、葉酸及び K-Dur（塩化カリウム）、GVHD に対する Entocort EC（ブデソニド）及び Deltasone（プレドニゾン）、浮腫に対するラシックス（フロセミド）、抗感染薬としてのゾビラックス（アシクロビル）、乾燥眼に対する人工涙液（ポリビニルアルコール）、予防的抗ウイルス薬としてのバルトレックス（バラシクロビル）、予防的抗真菌薬としてのノクサフィル（ポソコナゾール）並びに適応症不明の薬剤としてエムラ（リドカイン・プロピトカイン）、Cerefolin（ビタミン B12・L-メチル葉酸・ビタミン B6-B2）及び Calazime（酸化亜鉛）があった。
前治療薬には、予防的プロトンポンプ阻害薬としての Prilosec（オメプラゾール）、サイトメガロウイルス再活性化に対する Cytovene（ガンシクロビルナトリウム）、予防的抗真菌薬としての Cresemba（イサブコナゾニウム）、免疫系のための免疫グロブリン G 並びに GVHD に対する予防的療法としての抗胸腺細胞グロブリン、メトトレキサート及びタクロリムスがあった。
20[redacted] 年 3 月 7 日のシステムレビュー結果は次のとおり。一般全身状態：発熱なし、悪寒なし、体重減少なし。耳鼻咽喉：鼻漏なし、耳痛なし、項部硬直なし、咽喉痛なし。心血管：胸痛なし、動悸なし、失神なし。呼吸器：息切れなし、咳嗽なし、喀血なし。泌尿生殖器：排尿困難なし、血尿なし。皮膚：発疹なし、内出血なし。筋骨格：脚の腫脹なし、骨の圧痛なし。

20[redacted] 年 3 月 7 日の関連する身体検査結果は次のとおり。腹部・消化管：膨満あり、柔らかい、圧痛なし、腹壁反跳なし、腹壁防御なし、4 区分全てに腸音あり。背部：外観正常、胸椎・腰椎・仙椎に圧痛なし、肋骨脊柱角に圧痛なし。精神：気分、態度、身だしなみ及び個人の衛生状態は適切。
20[redacted] 年 3 月 7 日午後 9 時 38 分の臨床検査結果は次のとおり。Na : 140 mEq/L（基準範囲 : 136～145）、K : 3.6 mEq/L（基準範囲 : 3.5～5.1）、Cl : 102 mEq/L（基準範囲 : 98～107）、二酸化炭素 : 25 mEq/L（基準範囲 : 21～32）、アニオンギャップ : 16.6（基準範囲 : 10～20）、BUN : 9 mg/dL（基準範囲 : 7～18）、CRE : 0.7 mg/dL（基準範囲 : 0.6～1.3）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 超（基準範囲 : 60 超）、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 超（基準範囲 : 60 超）、GLU : 121 mg/dL（高値、基準範囲 : 82～115）、Ca : 9.0 mg/dL（基準範囲 : 8.5～10.1）、TBIL : 0.4 mg/dL（基準範囲 : 0.2～1.0）、AST : 8 U/L（低値、基準範囲 : 15～37）、ALT : 10 U/L（低値、基準範囲 : 12～78）、ALP : 102 U/L（基準範囲 : 43～117）、トロポニン I : 0.05 ng/mL 未満（基準範囲 : 0.00～0.10）、TP : 6.0 g/dL（低値、基準範囲 : 6.4～8.2）、ALB : 3.1 g/dL（低値、基準範囲 : 3.4～5.0）、リパーゼ : 72 U/L（低値、基準範囲 : 73～393）、WBC : 16.5 K/mm^3（高値、基準範囲 : 3.6～11.2）、RBC : 3.35 M/mm^3（低値、基準範囲 : 3.73～5.50）、Hb : 11.8 g/dL（基準範囲 : 11.4～18.0）、Ht : 35.2%（基準範囲 : 33.3～52.0）、MCV : 105.1 fL（高値、基準範囲 : 78.0～99.0）、MCH : 35.4 pg（高値、基準範囲 : 24.2～33.2）、PLT : 298 K/mm^3（基準範囲 : 140～386）、MPV : 7.7 fL（基準範囲 : 7.3～11.2）、好中球 : 76.6%、リンパ球 : 13.8%、単球 : 8.8%、好酸球 : 0.5%、好塩基球 : 0.3%、好中球数 : 12.7 K/mm^3（高値、基準範囲 : 1.8～7.6）、リンパ球数 : 2.3 K/mm^3（基準範囲 : 1.0～4.8）、単球数 : 1.5 K/mm^3（高値、基準範囲 : 0.3～1.0）、好酸球数 : 0.1 K/mm^3（基準範囲 : 0.0～0.5）、好塩基球数 : 0.0 K/mm^3（基準範囲 : 0.0～0.1）であった。尿検査で目立った所見は認められなかった。鼻腔の A 型インフルエンザウイルス及び B 型インフルエンザウイルス抗原検査、血液培養及び尿培養が実施されたが、結果は提供されなかった。
20[redacted] 年 3 月 19 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 18.5（左方移動を伴う）、好中球 : 15,600、Hb : 10.9、Ht : 33.4、PLT : 2,53,000、Na : 142、K : 3.1、Cl : 105、重炭酸イオン : 25、BUN : 8、CRE : 0.6、GLU : 115、Ca : 8.5、Mg : 1.9、TBIL : 0.3、TP : 5.4、ALB : 2.7 であった。AST、ALT 及び ALP に目立った所見は認められなかった。
20[redacted] 年 3 月 22 日午前 4 時 10 分の臨床検査結果は次のとおり。Na : 145 mEq/L（基準範囲 : 136～145）、K : 3.5 mEq/L（基準範囲 : 3.5～5.1）、Cl : 113 mEq/L（高値、基準範囲 : 98～107）、二酸化炭素 : 22 mEq/L（基準範囲 : 21～32）、アニオンギャップ : 13.5（基準範囲 : 10～20）、BUN : 7 mg/dL（基準範囲 : 7～18）、CRE : 0.6 mg/dL（基準範囲 : 0.6～1.3）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 超（基準範囲 : 60 超）、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 超（基準範囲 : 60 超）、GLU : 139 mg/dL（高値、基準範囲 : 82～115）、Ca : 7.8 mg/dL（低値、基準範囲 : 8.5～10.1）、TBIL : 0.1 mg/dL（低値、基準範囲 : 0.2～1.0）、AST : 10 U/L（低値、基準範囲 : 15～37）、ALT : 10 U/L（低値、基準範囲 : 12～78）、ALP : 78 U/L（基準範囲 : 43～117）、TP : 4.9 g/dL（低値、基準範囲 : 6.4～8.2）、ALB : 2.4 g/dL（低値、基準範囲 : 3.4～5.0）、WBC : 8.4 K/mm^3（基準範囲 : 3.6～11.2）、RBC : 2.44 M/mm^3（低値、基準範囲 : 3.73～5.50）、Hb : 8.3 g/dL（低値、基準範囲 : 11.4～18.0）、Ht : 25.4%（低値、基準範囲 : 33.3～52.0）、MCV : 104.2 fL（高値、基準範囲 : 78.0～99.0）、MCH : 34.2 pg（高値、基準範囲 : 24.2～33.2）、MCHC : 32.8 g/dL（基準範囲 : 32.5～35.8）、赤血球分布幅 : 18.2%（高値、基準範囲 : 12.3～17.0）、PLT : 207 K/mm^3（基準範囲 : 140～386）、MPV : 8.5 fL（基準範囲 : 7.3～11.2）、好中球 : 88.1%、リンパ球 : 8.9%、単球 : 3.0%、好酸球 : 0.0%、好塩基球 : 0.0%、好中球数 : 7.4 K/mm^3（基準範囲 : 1.8～7.6）、リンパ球数 : 0.7 K/mm^3（低値、基準範囲 : 1.0～4.8）、単球数 : 0.3 K/mm^3（基準範囲 : 0.3～1.0）、好酸球数 : 0.0 K/mm^3（基準範囲 : 0.0～0.5）、好塩基球数 : 0.0 K/mm^3（基準範囲 : 0.0～0.1）であった。
20[redacted] 年 3 月 22 日午前 4 時 15 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温 : 36.3°C、脈拍数 : 70 bpm、呼吸数 : 16 回/分、血圧 : 125/76 mmHg、酸素飽和度（室内気）: 97%であった。
20[redacted] 年 3 月 22 日午前 7 時 0 分の水分出納は次のとおり。総摂取量 : 1050（経静脈 : 750、経口 : 300）、総排出量 : 900、水分出納バランス : 150、尿量 : 900、体重 : 5[redacted].1 kg であった。
入院中の使用薬剤には、塩化ナトリウム、レボフロキサシン・デキストロース、モルヒネ硫酸塩及びイオパミドールがあった。治療薬には、静脈内投与用ソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）40 mg、静脈内投与用バンコマイシン塩酸塩・塩化ナトリウム及びメトロニダゾール・塩化ナトリウムがあった。
重篤な有害事象である再発性小腸閉塞に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。20[redacted] 年 3 月 22 日、用量が 100 mg に減量された上で治験薬の 1 日 1 回経口投与が再開された。
重篤な有害事象である再発性小腸閉塞について、1 回目の小腸閉塞の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 3 月 16 日）」、2 回目の小腸閉塞の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 3 月 22 日）」と報告された。

重篤な有害事象である再発性小腸閉塞について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、被験者には cGVHD による手術不能の小腸閉塞、手術不能の麻薬性腸症候群及び 2 回目入院時のステロイド誤用量投与の病歴があり、これらが本事象の要因になったと考えられた。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-208）に登録され、治験薬投与開始後 84 日目及び 90 日目に再発性小腸閉塞を発現した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意する。被験者には cGVHD による小腸閉塞及び麻薬性腸症候群の病歴があり、これらが本事象の治験薬以外の要因として考えられた。また、ステロイド誤用量投与が小腸閉塞の再発に寄与したと考えられる。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。再発性小腸閉塞は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

2.7.6.15 KD025-213 試験【5.3.5.2-03】（評価資料）

治験の標題	A phase 2, randomized, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of KD025 in subjects with chronic graft versus host disease (cGVHD) after at least 2 prior lines of systemic therapy (The ROCKstar Study)
治験依頼者	Kadmon Corporation, LLC
治験責任医師名	[redacted] ほか 30 名
実施医療機関	全 32 施設 実施国：米国
治験実施期間	2018 年 10 月～継続中（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
治験のフェーズ	第 II 相
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

本試験の治験総括報告書（第 1.0 版）は、データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者登録後 6 ヶ月経過時）時点でのデータに基づく報告であるが、本 M2.7.6 ではデータカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者登録後 1 年経過時）時点でのデータに置き換えて作成した。

2.7.6.15.1 試験の概要

目的

主要目的：

・過去に 2 ライン以上の全身治療を受けたことのある慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease; cGVHD）患者を対象とし、ベルモスジルを 200 mg QD 又は 200 mg BID 投与したときの有効性及び安全性を評価する。

副次目的：

・最良効果が部分奏効（partial response; PR）であった被験者の割合及び完全奏効（complete response; CR）であった被験者の割合を評価する。
・奏効持続期間（duration of response; DOR）を評価する。
・奏効到達時間（time to response; TTR）を評価する。
・臓器別の奏効を評価する。
・医師の報告による全般 cGVHD 活動性評価を用いて、National Institutes of Health（NIH）の cGVHD の重症度の変化を評価する。
・Lee の cGVHD 症状尺度を用いて、症状の負担度／不快度の変化を評価する。
・治療成功生存期間（failure-free survival; FFS）を評価する。
・次治療開始までの期間（time to next treatment; TTNT）を評価する。
・全生存期間（overall survival; OS）を評価する。
・コルチコステロイドの用量の変化を評価する。
・カルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor; CNI）の用量の変化を評価する。
・患者自己報告による cGVHD 活動性評価を用いて症状の変化を評価する。
・cGVHD 患者におけるベルモスジルの薬物動態（pharmacokinetics; PK）を評価する。

探索的目的：

・Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）の身体的及び精神的機能サブスコアの変化を評価する。

・治験依頼者のアルゴリズムに基づく治療効果判定（Kadmon algorithmic response assessments; KARA）を用いた全奏効率（overall response rate; ORR）を評価する。
・ベルモスジル投与後の関連バイオマーカーの変化を評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、非盲検試験

本試験は、スクリーニング期（14 日）、投与期、追跡調査期（28 日）、長期追跡調査期で構成された。

過去に 2 ライン以上の全身治療を受けたことのある活動性 cGVHD 患者を対象とした。組入れ被験者の 10%以上が cGVHD に対するイブルチニブの前治療歴を有する被験者となる目標を設定した。スクリーニング期に適格性を確認した後、適格被験者はベルモスジル 200 mg QD 群（A 群）又はベルモスジル 200 mg BID 群（B 群）のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付された。これらの用量は、KD025-208 試験のデータに基づき選択した。無作為割付時の層別因子は、cGVHD に対するイブルチニブの前治療歴（はい又はいいえ）及び重症 cGVHD（はい又はいいえ）とした。

診断及び選択・除外基準

対象：

ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者

選択基準：

以下の基準を全て満たすこと

cGVHD の基準

1) 12 歳以上の男女で、同種造血細胞移植（allogeneic hematopoietic cell transplantation; allo-HCT）を受けている患者
2) cGVHD に対して 2 ライン以上 5 ライン以下の全身治療を過去に受けたことのある患者
3) スクリーニングの 2 週間以上前からグルココルチコイド療法を安定した用量で受けている患者
4) 持続性の cGVHD 症状が認められ、全身治療の適応症を有する患者
5) Karnofsky（16 歳以上の場合）／Lansky（16 歳未満の場合）のパフォーマンススケール（performance scale; PS）が 60 以上の患者

臨床検査値パラメータ

6) 好中球数が 1.5×10^9/L 以上
7) PLT が 50×10^9/L 以上
8) ALT 及び AST が基準値上限（upper limit of normal; ULN）の 3 倍以下
9) TBIL が ULN の 1.5 倍以下
10) Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）-4 変数式を用いた糸球体濾過量（glomerular filtration rate; GFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 以上

一般基準

11) 妊娠可能な女性患者は、スクリーニング時の尿妊娠検査が陰性であること。妊娠可能な女性とは、子宮摘出を受けていないか、過去 12 ヶ月間に月経の証拠がある性的に成熟した女性と定義する。ただし、無月経が 12 ヶ月以上続く女性であっても、無月経が過去の化学療法、抗エストロゲン薬、又は卵巣機能抑制に起因する可能性がある場合は妊娠可能とみなす。

12) 本試験に登録する妊娠可能で性的にアクティブな女性患者は、治験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヶ月間、2 種類の適切な避妊法を用いることに同意しなければならない。以下の避妊法が有効である。
    (a) 子宮内避妊器具（intrauterine device; IUD）と 1 種類のバリア法の併用
    (b) 3 ヶ月間以上安定した用量で投与されているホルモン避妊法（経口、注射、埋込み又は経皮）と 1 種類のバリア法の併用
    (c) 2 種類のバリア法。有効なバリア法は、男性用及び女性用コンドーム、ペッサリー、殺精子剤（精子を殺すための化学物質を含むクリーム又はジェル）
    (d) 精管切除したパートナー
13) 性的にアクティブであり、妊娠可能な女性のパートナーである男性患者については、投与期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 3 ヶ月間、上記の基準 12)に示した 2 種類の避妊法を使用し、精子の提供をしないことに同意する者
14) 試験の処置を実施する前に、文書による同意又はアセントが可能な患者（又は患者の代諾者）
15) 体重が 40 kg 以上
16) 試験への参加が患者の最大の利益であること

除外基準：

以下の基準に一つでも抵触しないこと

1) スクリーニング前の 2 週間以上、cGVHD に対する全身治療を安定した用量／レジメンで受けていない患者（注：コルチコステロイド、CNI、シロリムス、ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil; MMF）、メトトレキサート、リツキシマブ及び体外循環光療法（extracorporeal photopheresis; ECP）の併用は可、GVHD に対する全身治療用の治験薬は不可）
2) スクリーニング時に基礎疾患の癌又は移植後リンパ増殖性疾患の組織学的再発が認められた患者
3) イブルチニブを投与中の患者。イブルチニブの前治療歴がある場合、無作為割付前に 28 日以上のウォッシュアウト期間があれば組入れ可能とする。
4) 妊娠又は授乳中の女性患者
5) 重度の疾患又はその他の疾患（吸収不良症候群、コントロール不良の精神疾患又は冠動脈疾患等）の既往歴又は証拠があり、治験責任医師が本試験に不適格と判断する患者
6) 活動性 B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）を有する、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）の既往歴を有する患者
7) 登録前 3 年以内に別の悪性腫瘍（移植が行われた悪性腫瘍を除く）と診断された患者。ただし、以下の場合は除く。
    (a) 完全に切除された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌
    (b) 子宮頸部上皮内癌
    (c) 切除された乳管上皮内癌
    (d) 12 ヶ月以上 Gleason スコアが 6 未満で前立腺特異抗原が安定している前立腺癌
8) ベルモスジルの曝露歴を有する患者
9) ベルモスジル又は他の Rho 結合コイルド・コイル領域含有タンパク質キナーゼ（Rho-associated coiled-coil containing protein kinase; ROCK）-2 阻害剤に対するアレルギー／過敏症が知られている患者

10) Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate (Fridericia); QTcF）が 480 msec を超える患者
11) 一秒量%予測値（percent predicted forced expiratory volume in one second; %FEV_1）が 39%以下又は肺スコアが 3 の患者
12) 治療を遵守する及び／又は治験実施計画書に従う可能性が低いと治験責任医師が判断する患者
13) 登録前 28 日以内（又は 5 半減期のいずれか長い方）に、GVHD 以外の治験薬、若しくは治験医療機器又は処置による治療を受けた患者

目標被験者数

166 名（各群 83 名）

治験実施計画書 Amendment No. 1 では目標被験者数は 126 名（各群 63 名）であったが、治験実施計画書 Amendment No. 2 で目標被験者数を 166 名に変更した。追加する被験者は、以下のとおりとした。

・青年患者 20 名
・成人患者 20 名：指定した医療機関で実施するコンパニオン試験に組み入れ、生体試料を収集する患者

組入れ被験者の 10%以上が cGVHD に対するイブルチニブの前治療歴を有する被験者となる目標を設定した。

【目標被験者数の設定根拠】

目標被験者数は、有効性の主要評価項目である ORR に基づき設定した。中間解析は 1 回計画し（有意水準片側 0.0025）、ORR の目標値は 55%とした。検出力約 90%で ORR の 95%信頼区間（confidence interval; CI）の下限が 30%を超えることを示すため（すなわち、90%の検出力で帰無仮説「ORR が 30%以下」を有意水準片側 0.0225 で棄却）、目標被験者数を各群 63 名（脱落率を 10%と想定）と算出した。

治験薬／製造番号

ベルモスジル錠 200 mg／ロット番号 [redacted] 及び [redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量：

ベルモスジル 200 mg QD 又は 200 mg BID を朝／夕の食事中又は食後 5 分以内に服用した。

投与量：

200 mg QD 群（A 群）：

ベルモスジル錠 200 mg を 1 錠、1 日 1 回服用した。

200 mg BID 群（B 群）：

ベルモスジル錠 200 mg を 1 錠、1 日 2 回服用した。

奏効が 6 ヶ月間持続し、かつ他の全ての免疫抑制剤を少なくとも 3 ヶ月間中止した後、ベルモスジルを以下のとおり漸減することとした。

200 mg QD 群：200 mg QD 投与→200 mg QOD 投与で 2 サイクル→投与中止

200 mg BID 群：200 mg BID 投与→200 mg QD 投与で 2 サイクル→200 mg QOD 投与で 2 サイクル→投与中止

同様に、ベルモスジルの投与中止時に cGVHD の進行が認められなかった場合又は奏効が認められた場合、及び有害事象以外の理由で試験を中止した場合、上述のとおり 2 サイクルごとにベルモスジルを漸減しながら中止した。

ベルモスジルを投与された被験者で安全性上の問題が認められた場合、治験実施計画書に示したガイドラインに従い投与を変更することとした。減量が必要な場合、200 mg QD 群（A 群）では 200 mg QOD、200 mg BID 群（B 群）では 200 mg QD に減量した。減量した用量で 1 サイクルにわたり忍容性が認められた場合、元の用量に増量することを可能とした。安全性上の問題による投与中断は 14 日間までとした。

投与期間

1 サイクル 28 日とし、cGVHD の臨床的に重要な進行（新たな全身治療を要する cGVHD の進行と定義）、基礎疾患である悪性腫瘍の組織学的再発、許容できない安全性上の問題の発現、治験責任医師の判断、被験者希望／同意撤回、追跡不能、治験依頼者の判断、又は死亡（いずれか早い方）まで継続した。

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

ORR（2014 年の NIH Consensus Development Project が提唱した cGVHD の臨床試験に関する定義に基づき、治験責任医師の評価で奏効（CR + PR）を示した被験者の割合）

副次評価項目

DOR、TTR、臓器別奏効率、評価者の主観による GVHD 重症度（global severity rating; GSR）の変化、Lee の cGVHD 症状尺度の変化、FFS、TTNT、OS、コルチコステロイドの用量変化、CNI の用量変化、患者自己報告の cGVHD 活動性評価による症状の変化、cGVHD 患者におけるベルモスジルの PK

探索的評価項目

PROMIS の身体的及び精神的機能サブスコアの変化、KARA に基づく ORR、薬力学（ベルモスジル投与後の関連バイオマーカーの変化）

安全性評価項目：

有害事象及び重篤な有害事象、血液学的検査及び生化学検査、バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図

統計手法

解析対象集団：

- 有効性解析対象集団：modified Intent-to-Treat（mITT）集団を用いた。mITT 集団は、治験薬を 1 回以上投与された全ての無作為割付被験者とした。
- レスポンダー集団：mITT 集団でベースライン後の治療効果判定で CR 又は PR を示した被験者とした。
- 非レスポンダー集団：mITT 集団でレスポンダーでなかった被験者とした。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての無作為割付被験者とした。

有効性：

主要解析

主要評価項目 ORR は、NIH 基準に基づいて治験責任医師が評価し、ベースライン後のいずれかの時点で CR 又は PR を示した被験者の割合（最良全奏効率（best overall response rate; best ORR））とした。ORR の点推定値、CI（Clopper-Pearson（正確）法）、並びに未調整及び Hochberg 法で調整した p 値（帰無仮説は各群の ORR が 30%以下、対立仮説は各群の ORR が 30%超）を算出した。

重要な副次解析

・DOR：

レスポンダー集団について、DOR の Kaplan-Meier プロット、記述統計量の要約、及びランドマーク解析を行った。

初めて CR 又は PR と評価された時点を開始日とし、初めて評価が悪化した時点（CR から PR、又は PR から無効（lack of response; LR）となった評価時点）までの期間を primary DOR、初めて評価が LR となった時点までの期間を secondary DOR、cGVHD の新たな全身治療の開始時までの期間を tertiary DOR、並びに初めて評価が LR となった時点までの期間の複数のエピソードの合計を quaternary DOR と定義した。

・TTR：

TTR は、治験薬投与開始後から最初の奏効（CR 又は PR）を示した時点までの期間とした。レスポンダー集団について、経時的な奏効を示した累積被験者数及び割合の記述統計の要約及びプロットを行った。

・臓器別奏効率：

9 つの臓器系（皮膚、眼、口腔、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓、肺、関節・筋膜）及び GSR それぞれの最良効果が CR 又は PR、及び合計（CR + PR）の奏効を示した被験者数と割合を要約した。

・Lee の cGVHD 症状尺度：

スコア、ベースラインからの変化の記述統計、ベースラインから 7 ポイント以上の減少（≥ 7-point reduction; ≥ 7-PtR）を示した被験者数及び割合、2 回連続の評価でベースラインから ≥ 7-PtR を示した被験者数及び割合、7-PtR の期間（Duration of a 7-PtR; DO7-PtR、最初の≥ 7-PtR から最初の< 7-PtR までの期間として定義）を要約した。DO7-PtR について、複数のエピソードがあった場合、全てのエピソードの合計を要約した。

・FFS、TTNT、OS：

FFS は、ベルモスジルの初回投与から cGVHD の新たな全身治療の開始、非再発死亡又は悪性腫瘍（基礎疾患）の再発までの期間として定義した。TTNT は、ベルモスジルの初回投与から cGVHD の新たな全身治療の開始までの期間と定義した。OS は、ベルモスジルの初回投与から何らかの理由による死亡までの期間として定義した。イベントが発生しなかった場合、最終評価又は長期追跡調査評価のいずれか最新で入手可能な時点で打ち切った。Kaplan-Meier 法、並びに 6、12、18 及び 24 ヶ月のランドマーク解析を行った。

・コルチコステロイドの用量変化：

経時的なコルチコステロイド用量、ベルモスジル投与期間中のベースラインからコルチコステロイド最大減量時までの変化量及び変化率、ベルモスジル投与期間中にコルチコステロイドを減量した被験者数及び割合、ベルモスジル投与期間中にコルチコステロイドの使用を中止した被験者数及び割合の記述統計量を要約した。

・CNI の用量変化：
ベルモスジル投与期間中に CNI を減量した被験者数及び割合、ベルモスジル投与期間中に CNI を中止した被験者数及び割合の記述統計量を要約した。
・患者自己報告の cGVHD 活動性評価による症状の変化：
スコア及びベースラインからの変化、各評価時のスコアの 1 ヶ月前との比較、重症度別の被験者数及び割合を要約した。
・PK：
ベルモスジル及び主要代謝物の PK プロファイルを評価した。
・部分集団解析：
ORR 及び DOR について、以下の背景因子別の部分集団解析を実施した。
- イブルチニブの前治療歴（はい又はいいえ）
- スクリーニング時の重症 cGVHD（はい又はいいえ）
- ベースライン時の罹患臓器数（4 未満又は 4 以上）
- 過去の治療ライン数（3 以下又は 3 超）
- 登録までの cGVHD の罹病期間（50 パーセンタイル以下又は超）
- ベースライン時のコルチコステロイド用量（50 パーセンタイル以下又は超）
- ベースライン時での肺の罹患（はい又はいいえ）
- サイクル 1 第 1 日（C1D1）におけるプロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor; PPI）併用（はい又はいいえ）
- 性別
- 年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）
- 人種

・探索的評価項目：
PROMIS の身体的及び精神的機能サブスコアの変化については、各時点のスコア及びベースラインからの変化、並びにベースラインから 4.7 ポイント以上の減少を示した被験者数及び割合を要約した。KARA に基づく ORR については、KARA を用いた場合の ORR 及び DOR の解析を実施した。

安全性：

各群の有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、用量変更／中止に至った有害事象を発現した被験者数及び発現頻度を、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH）国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）器官別大分類、基本語、Grade 及び因果関係別に要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図などに関するデータの記述統計量を用いて要約した。

計画書の重要な改訂

治験実施計画書は 2 回改訂した。

Amendment No. 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、副次目的及び有効性の副次評価項目に TTR 及び TTNT を追加、ベルモスジルの投与期間を変更、選択基準及び除外基準の一部を変更した。Amendment No. 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、目標被験者数を 126 名から 166 名に変更した。

2.7.6.15.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.15-1 に示した。

スクリーニングされた被験者 221 名のうち、200 mg QD 群（A 群）に 67 名、200 mg BID 群（B 群）に 68 名が割り付けられた。ベルモスジル未投与の 3 名を除く 132 名（200 mg QD 群 66 名、200 mg BID 群 66 名）が主要解析対象集団である mITT 集団に採用された。

カットオフ日（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）時点で、追跡期間の中央値は全体で 13.6 ヶ月であり、200 mg QD 群では 13.4 ヶ月、200 mg BID 群では 13.7 ヶ月であった。全体で 83 名/132 名（62.9%）の被験者が治験薬の投与を中止し、49 名/132 名（37.1%）の被験者がベルモスジル投与を継続している。治験薬投与中止で最も多かった理由は、治験対象疾患（cGVHD）の進行であった（21 名/132 名（15.9%））。

mITT 集団及び安全性解析対象集団に採用された被験者はいずれも 132 名であった。

表 2.7.6.15-1 被験者及び中止理由の内訳

	Arm A 200 mg QD n (%)	Arm B 200 mg BID n (%)	Overall n (%)
Informed consent - n	—	—	221
Screen failed - n	—	—	86
Randomized - n	67	68	135
Randomized but never dosed - n	1	2	3
mITT Population	66 (100.0)	66 (100.0)	132 (100.0)
Responder Population	48 (72.7)	51 (77.3)	99 (75.0)
Non-Responder Population	18 (27.3)	15 (22.7)	33 (25.0)
Safety Population	66 (100.0)	66 (100.0)	132 (100.0)
Treatment ongoing	23 (34.8)	26 (39.4)	49 (37.1)
Discontinued from treatment	43 (65.2)	40 (60.6)	83 (62.9)
AE	8 (12.1)	8 (12.1)	16 (12.1)
Death	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
Progression of underlying disease	5 (7.6)	0	5 (3.8)
Progression of disease under study (cGVHD)	9 (13.6)	12 (18.2)	21 (15.9)
Failure to meet continuation criteria	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Lost to follow-up	0	0	0
Noncompliance with study drug	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
Noncompliance to protocol	0	0	0
Physician decision	7 (10.6)	4 (6.1)	11 (8.3)
Site terminated by Sponsor	0	0	0
Study terminated by Sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	6 (9.1)	7 (10.6)	13 (9.8)
Other	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
Missing	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Study ongoing	53 (80.3)	58 (87.9)	111 (84.1)
Discontinued from study	13 (19.7)	8 (12.1)	21 (15.9)
Death	8 (12.1)	6 (9.1)	14 (10.6)
Lost to follow-up	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Site terminated by Sponsor	0	0	0
Study terminated by Sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
Other	0	0	0
Duration of follow-up for the mITT Population (months)			
n	66	66	132
Median (min, max)	13.4 (0.6, 21.9)	13.7 (0.9, 21.3)	13.6 (0.6, 21.9)

表 2.7.6.15-1 被験者及び中止理由の内訳（続き）

	Arm A 200 mg QD n (%)	Arm B 200 mg BID n (%)	Overall n (%)
Duration of follow-up categories - n (%) for the mITT Population			
0 to 6 months	8 (12.1)	4 (6.1)	12 (9.1)
6 to 12 months	14 (21.2)	12 (18.2)	26 (19.7)
12 to 18 months	38 (57.6)	45 (68.2)	83 (62.9)
18 to 24 months	6 (9.1)	5 (7.6)	11 (8.3)
≥ 24 months	0	0	0

Source：CSR Table 14、TFL Table 1.1.1 and 4.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
AE = adverse event
－：not applicable
n：該当被験者数、% = n/mITT 集団被験者数 × 100

2.7.6.15.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

mITT 集団及び安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.15-2 に、被験者の疾患背景を表 2.7.6.15-3 に示した。

各群間で類似しており、偏りが見られた項目はなかった。

表 2.7.6.15-2 被験者背景（mITT 集団、安全性解析対象集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
Age (years)			
n	66	66	132
Median (min, max)	53.0 (21, 77)	57.0 (21, 77)	55.5 (21, 77)
< 18 - n (%)	0	0	0
18 - < 65 - n (%)	49 (74.2)	46 (69.7)	95 (72.0)
≥ 65 - n (%)	17 (25.8)	20 (30.3)	37 (28.0)
Sex - n (%)			
Female	24 (36.4)	33 (50.0)	57 (43.2)
Male	42 (63.6)	33 (50.0)	75 (56.8)
Childbearing potential (female subjects only) - n (%) [1]			
Yes	7 (29.2)	9 (27.3)	16 (28.1)
No	17 (70.8)	24 (72.7)	41 (71.9)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	7 (10.6)	10 (15.2)	17 (12.9)
Not Hispanic or Latino	59 (89.4)	51 (77.3)	110 (83.3)
Not reported	0	3 (4.5)	3 (2.3)
Unknown	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Black or African American	6 (9.1)	1 (1.5)	7 (5.3)
Asian	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
White	55 (83.3)	57 (86.4)	112 (84.8)
Unreported/unknown	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)

表 2.7.6.15-2 被験者背景（mITT 集団、安全性解析対象集団）（続き）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
KPS - n (%)			
60	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
70	7 (10.6)	17 (25.8)	24 (18.2)
80	33 (50.0)	25 (37.9)	58 (43.9)
90	19 (28.8)	18 (27.3)	37 (28.0)
100	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
Weight (kg)			
n	66	66	132
Median (min, max)	76.9 (38.6, 133.3)	77.4 (51.3, 119.8)	77.0 (38.6, 133.3)
Height (cm)			
n	63	54	117
Median (min, max)	173.0 (154.9, 194.0)	168.5 (149.0, 193.0)	171.0 (149.0, 194.0)
BMI (kg/m^2)			
n	63	57	120
Median (min, max)	26.1 (14.5, 37.7)	26.9 (18.0, 47.4)	26.5 (14.5, 47.4)
Number of prior lines of systemic cGVHD therapy			
Median	3.0	4.0	3.0
Prior ibrutinib - n (%)	22 (33.3)	23 (34.8)	45 (34.1)
Prior ruxolitinib - n (%) [2]	20 (30.3)	18 (27.3)	38 (28.8)
Time from cGVHD diagnosis to enrollment (months) [3]			
n	66	66	132
Median (min, max)	25.2 (1.9, 162.4)	30.2 (3.7, 144.1)	28.1 (1.9, 162.4)
Number of organs involved at baseline			
n	66	66	132
Median (min, max)	3.5 (0, 7)	4.0 (2, 7)	4.0 (0, 7)
≥ 4 - n (%)	33 (50.0)	35 (53.0)	68 (51.5)
Summary of organs involved at baseline - n (%)			
Skin	55 (83.3)	55 (83.3)	110 (83.3)
Eyes	48 (72.7)	49 (74.2)	97 (73.5)
Mouth	30 (45.5)	42 (63.6)	72 (54.5)
Esophagus	19 (28.8)	12 (18.2)	31 (23.5)
Upper GI	13 (19.7)	10 (15.2)	23 (17.4)
Lower GI	6 (9.1)	7 (10.6)	13 (9.8)
Liver	9 (13.6)	4 (6.1)	13 (9.8)
Lung	24 (36.4)	23 (34.8)	47 (35.6)
Joints and Fascia	51 (77.3)	49 (74.2)	100 (75.8)
GSR			
n	66	66	132
Median (min, max)	7.0 (0, 9)	7.0 (2, 10)	7.0 (0, 10)
Median baseline corticosteroid dose (mg/kg/day)	0.194	0.200	0.194
Subjects who took corticosteroids concomitantly at baseline - n (%)	65 (98.5)	66 (100.0)	131 (99.2)
Subjects who took a CNI concomitantly at baseline - n (%)	24 (36.4)	25 (37.9)	49 (37.1)
Subjects who received ECP concomitantly at baseline - n (%) [4]	17 (25.8)	22 (33.3)	39 (29.5)
BoR to the last systemic cGVHD treatment prior to enrollment in study - n (%)			
Refractory to prior line [5]	44 (78.6)	35 (64.8)	79 (71.8)

Source：CSR Table 15、17、18、19、23、50 and 53、TFL Table 2.1.1、2.1.3、2.1.4、2.1.5、3.1.3.1、5.6.1.1 and 5.7.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. Percentages of subjects of childbearing potential were calculated based on the total number of female subjects. All other percentages were calculated based on the number of subjects in the mITT Population.
2. Ruxolitinib prior therapy included prior therapy with ruxolitinib phosphate (21 [15.9%] subjects total) and ruxolitinib (17 [12.9%] subjects total).
3. Time from cGVHD diagnosis to enrollment (months) = (date of informed consent - date of cGVHD diagnosis + 1)/365.25 × 12.

4 ECP was coded as “photopheresis.”

5. The percentages of refractory were based on the number of subjects in the mITT Population whose best response to the last systemic cGVHD treatment prior to enrollment in the study was CR, PR, SD, or PD. The following formula was used: (PD + SD)/(PD + SD + CR + PR). Subjects with missing or unknown status were excluded.

BMI = body mass index; BoR = best overall response; GI = gastrointestinal; KPS = Karnofsky Performance Scale; PD = progressive disease; SD = stable disease

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.15-3 被験者の疾患背景（mITT 集団、安全性解析対象集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
GVHD prophylaxis after transplant - n (%)			
None	0	1 (1.5)	1 (0.8)
CNI only	5 (7.6)	6 (9.1)	11 (8.3)
CNI + methotrexate	28 (42.4)	29 (43.9)	57 (43.2)
CNI + methotrexate + other	7 (10.6)	5 (7.6)	12 (9.1)
CNI + MMF	7 (10.6)	11 (16.7)	18 (13.6)
CNI + MMF + other	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
CNI + MMF + ATG	0	1 (1.5)	1 (0.8)
CNI + sirolimus	5 (7.6)	6 (9.1)	11 (8.3)
CNI + corticosteroids	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
Other regimen	8 (12.1)	3 (4.5)	11 (8.3)
Prior aGVHD - n (%)			
Yes	42 (63.6)	51 (77.3)	93 (70.5)
No	23 (34.8)	15 (22.7)	38 (28.8)
Missing	1 (1.5)	0	1 (0.8)
NIH cGVHD severity at screening - n (%)			
Mild	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Moderate	18 (27.3)	23 (34.8)	41 (31.1)
Severe [1]	46 (69.7)	43 (65.2)	89 (67.4)
Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months) [2]			
n	66	66	132
Median (min, max)	6.9 (1.0, 29.5)	6.7 (1.8, 48.8)	6.8 (1.0, 48.8)

Source：CSR Table 17、TFL Table 2.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. “Severe” was defined as at least 1 organ with an NIH Activity Assessment score of 3 or lung score of ≥ 2 at baseline.
2. Time from most recent transplant to cGVHD diagnosis (months) = (date of cGVHD diagnosis - date of most recent allo-HCT + 1)/365.25 × 12.

aGVHD = acute graft versus host disease; ATG = antithymocyte globulin

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.2.3 治験薬への曝露

mITT 集団及び安全性解析対象集団の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.15-4 に、各サイクルでの治験薬の服薬率を表 2.7.6.15-5 に示した。

表 2.7.6.15-4 治験薬の曝露状況（mITT 集団、安全性解析対象集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
Treatment duration (months)			
n	66	66	132
Median (min, max)	9.4 (0.5, 21.9)	11.8 (0.4, 21.9)	10.4 (0.4, 21.9)
Treatment duration categories - n (%)			
0 to < 6 months	27 (40.9)	24 (36.4)	51 (38.6)
6 to < 12 months	13 (19.7)	10 (15.2)	23 (17.4)
12 to < 18 months	23 (34.8)	29 (43.9)	52 (39.4)
18 to < 24 months	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
≥ 24 months	0	0	0
Treatment ongoing - n (%)	23 (34.8)	26 (39.4)	49 (37.1)
Cumulative duration (patient-years)	50.4	53.4	103.8
Actual cumulative dose (mg)			
n	66	66	132
Median	55300	136200	69600
(min, max)	(2800, 122800)	(4800, 265800)	(2800, 265800)
Actual dose intensity (mg/day)			
n	66	66	132
Median	199.1	398.9	224.3
(min, max)	(115.5, 205.6)	(242.9, 400.0)	(115.5, 400.0)
Relative dose intensity (%)			
n	66	66	132
Median	99.5	99.7	99.7
(min, max)	(57.8, 102.8)	(60.7, 100.0)	(57.8, 102.8)
Relative dose intensity categories - n (%)			
> 95%	53 (80.3)	54 (81.8)	107 (81.1)
≤ 95%	13 (19.7)	12 (18.2)	25 (18.9)

Source：CSR Table 77、TFL Table 4.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、n (%) = n/N × 100

表 2.7.6.15-5 各サイクルでの治験薬の服薬率（mITT 集団、安全性解析対象集団）

Cycle	Arm A 200 mg QD N = 66				Arm B 200 mg BID N = 66			
	Dose intensity category				Dose intensity category			
	N*	< 80% n (%)	80-100% n (%)	> 100% n (%)	N*	< 80% n (%)	80-100% n (%)	> 100% n (%)
1	66	2 (3.0)	63 (95.5)	1 (1.5)	66	1 (1.5)	65 (98.5)	0
2	64	3 (4.7)	61 (95.3)	0	63	3 (4.8)	60 (95.2)	0
3	61	5 (8.2)	56 (91.8)	0	57	3 (5.3)	54 (94.7)	0
4	53	4 (7.5)	49 (92.5)	0	53	5 (9.4)	48 (90.6)	0
5	47	2 (4.3)	45 (95.7)	0	49	3 (6.1)	46 (93.9)	0
6	43	5 (11.6)	38 (88.4)	0	44	1 (2.3)	43 (97.7)	0
7	41	6 (14.6)	35 (85.4)	0	42	1 (2.4)	41 (97.6)	0
8	39	4 (10.3)	34 (87.2)	1 (2.6)	40	2 (5.0)	38 (95.0)	0
9	37	4 (10.8)	33 (89.2)	0	39	2 (5.1)	37 (94.9)	0
10	35	2 (5.7)	33 (94.3)	0	38	0	38 (100.0)	0
11	33	2 (6.1)	31 (93.9)	0	36	1 (2.8)	35 (97.2)	0
12	31	2 (6.5)	29 (93.5)	0	35	0	35 (100.0)	0
13	30	4 (13.3)	26 (86.7)	0	33	1 (3.0)	32 (97.0)	0
14	27	3 (11.1)	24 (88.9)	0	30	1 (3.3)	29 (96.7)	0
15	19	1 (5.3)	18 (94.7)	0	20	2 (10.0)	18 (90.0)	0
16	15	2 (13.3)	13 (86.7)	0	17	1 (5.9)	16 (94.1)	0
17	12	0	12 (100.0)	0	13	1 (7.7)	12 (92.3)	0
18	10	0	10 (100.0)	0	10	1 (10.0)	9 (90.0)	0
19	7	0	7 (100.0)	0	7	0	7 (100.0)	0
20	2	0	2 (100.0)	0	3	0	3 (100.0)	0
21	2	0	2 (100.0)	0	2	0	2 (100.0)	0
22	1	0	1 (100.0)	0	2	0	2 (100.0)	0
23	1	0	1 (100.0)	0	2	0	2 (100.0)	0
24	0	0	0	0	1	0	1 (100.0)	0
25	1	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0

Source：TFL Table 4.1.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. N* is the number of patients starting a cycle, n is the number of patients in the category.
2. The percentages are calculated based on the number of N*.

2.7.6.15.3 有効性の評価

2.7.6.15.3.1 主要評価項目

主要評価項目である ORR を表 2.7.6.15-6 に示した。

ORR（95% CI）は、200 mg QD 群で 72.7%（60.4, 83.0）、200 mg BID 群で 77.3%（65.3, 86.7）であり、全体では 75.0%（66.7, 82.1）であった。

全体で CR が 7 名/132 名（5.3%）、PR が 92 名/132 名（69.7%）であった。

表 2.7.6.15-6 ORR（mITT 集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
ORR (CR or PR) - n (%)	48 (72.7)	51 (77.3)	99 (75.0)
95% CI of ORR [1]	60.4, 83.0	65.3, 86.7	66.7, 82.1
Response - n (%)			
CR	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
PR	44 (66.7)	48 (72.7)	92 (69.7)
LR			
LR-U	14 (21.2)	8 (12.1)	22 (16.7)
LR-M	0	3 (4.5)	3 (2.3)
LR-P	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
No response assessment	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)

Source：CSR Table 25 and 27、TFL Table 5.1.1 and 5.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. 2-sided, exact CI was calculated using the Clopper Pearson method.

LR-M = Lack of Response - mixed; LR-P = Lack of Response - progression; LR-U = Lack of Response - unchanged

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.3.2 副次評価項目

2.7.6.15.3.2.1 DOR

レスポンダー集団における Primary/Secondary DOR、Tertiary DOR 及び Quaternary DOR を表 2.7.6.15-7～表 2.7.6.15-9 に、Primary/Secondary DOR 及び Quaternary DOR の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.15-1 及び図 2.7.6.15-2 に示した。

Primary/Secondary DOR の中央値は、200 mg QD 群では 19.9 週、200 mg BID 群では 20.9 週であった。また、20 週以上奏効が持続した被験者数は、200 mg QD 群で 22 名/48 名（45.8%）、200 mg BID 群で 24 名/51 名（47.1%）であり、全体で 46 名/99 名（46.5%）であった。

Quaternary DOR の中央値は、200 mg QD 群で 41.4 週、200 mg BID 群で 74.3 週であり、全体では 50.4 週であった。また、20 週以上奏効が持続した被験者数は、200 mg QD 群で 29 名/48 名（60.4%）、200 mg BID 群で 30 名/51 名（58.8%）であり、全体で 59 名/99 名（59.6%）であった。

表 2.7.6.15-7 Primary/Secondary DOR（レスポンダー集団）

	Arm A 200 mg QD N = 48	Arm B 200 mg BID N = 51	Overall N = 99
DOR - n (%)			
Censored	15 (31.3)	20 (39.2)	35 (35.4)
Ongoing	10 (20.8)	11 (21.6)	21 (21.2)
Others	5 (10.4)	9 (17.6)	14 (14.1)
Event: deterioration from best response	29 (60.4)	27 (52.9)	56 (56.6)
Event: new treatment	4 (8.3)	3 (5.9)	7 (7.1)
Event: death	0	1 (2.0)	1 (1.0)
Kaplan-Meier estimate (weeks)			
Median (95% CI)	19.9 (8.4, 41.4)	20.9 (12.1, 74.3)	20.9 (12.6, 32.3)
Kaplan-Meier estimate of DOR (95% CI)			
12 weeks	0.59 (0.44, 0.72)	0.66 (0.51, 0.77)	0.63 (0.53, 0.72)
20 weeks	0.48 (0.34, 0.62)	0.52 (0.37, 0.64)	0.50 (0.40, 0.60)
24 weeks	0.46 (0.32, 0.60)	0.49 (0.35, 0.62)	0.48 (0.38, 0.58)
32 weeks	0.42 (0.27, 0.55)	0.39 (0.25, 0.53)	0.41 (0.31, 0.50)
36 weeks	0.42 (0.27, 0.55)	0.36 (0.22, 0.50)	0.39 (0.29, 0.49)
48 weeks	0.31 (0.18, 0.45)	0.36 (0.22, 0.50)	0.34 (0.24, 0.44)
Number of subjects who had sustained response - n (%) [1]			
≥ 12 weeks	27 (56.3)	33 (64.7)	60 (60.6)
≥ 20 weeks	22 (45.8)	24 (47.1)	46 (46.5)
≥ 24 weeks	21 (43.8)	22 (43.1)	43 (43.4)
≥ 32 weeks	18 (37.5)	15 (29.4)	33 (33.3)
≥ 36 weeks	17 (35.4)	12 (23.5)	29 (29.3)
≥ 48 weeks	9 (18.8)	11 (21.6)	20 (20.2)
≥ 72 weeks	1 (2.1)	3 (5.9)	4 (4.0)
≥ 96 weeks	0	0	0

Source：CSR Table 28 and 29、TFL Table 5.2.1.1 and 5.2.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. Numbers and percentages were based on using landmark analysis without adjustment for censoring.
2. CI was calculated using the Kaplan-Meier method.
3. New systemic cGVHD treatment and death were considered loss of response if those events occurred within 2 cycles (56 days) from the last assessment.
4. The primary definition of DOR was the time from first documentation of response to the time of first documentation of deterioration from best response (eg, CR to PR, or PR to LR).
5. Others include treatment discontinued.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

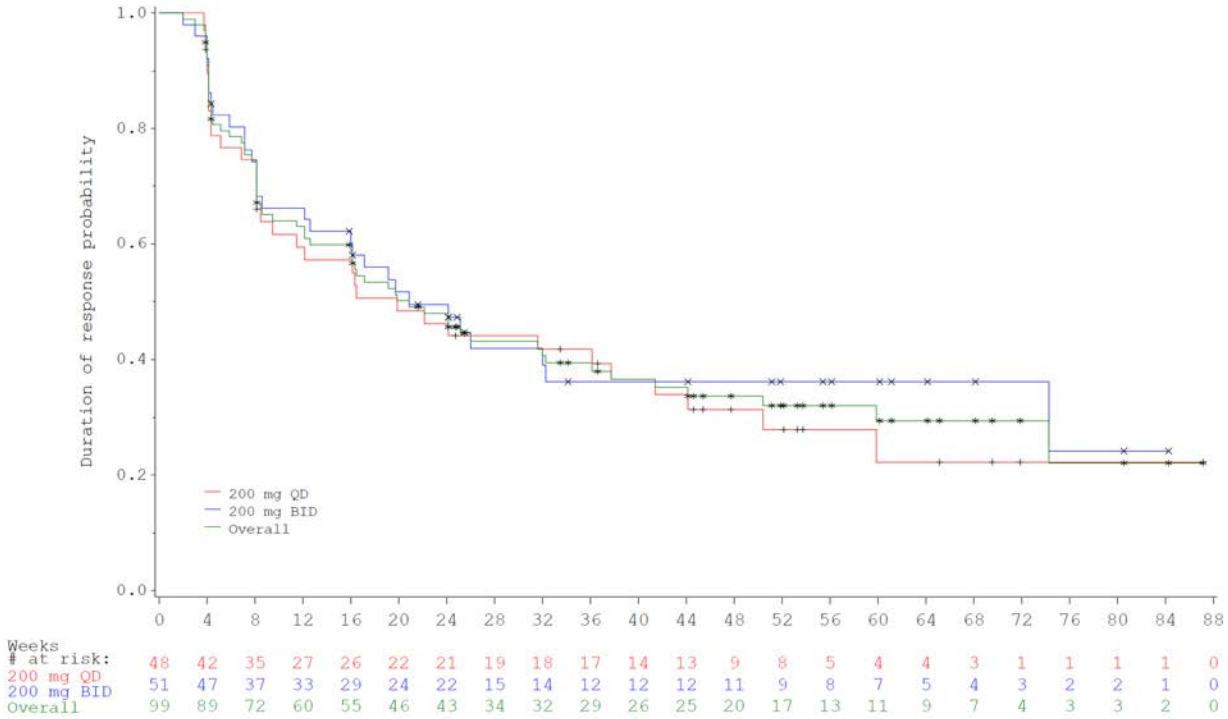


図 2.7.6.15-1 Primary/Secondary DOR の Kaplan-Meier プロット（レスポンダー集団）

Source：TFL Figure 5.2.1.1.1 and 5.2.1.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

表 2.7.6.15-8 Tertiary DOR（レスポンダー集団）

	Arm A 200 mg QD N = 48	Arm B 200 mg BID N = 51	Overall N = 99
DOR - n (%)			
Censored	32 (66.7)	33 (64.7)	65 (65.7)
Study ongoing	30 (62.5)	32 (62.7)	62 (62.6)
Study discontinued	2 (4.2)	1 (2.0)	3 (3.0)
Event: new treatment	15 (31.3)	14 (27.5)	29 (29.3)
Event: death	1 (2.1)	4 (7.8)	5 (5.1)
Kaplan-Meier estimate (weeks)			
Median (95% CI)	NA (46.3, NA)	NA (48.0, NA)	NA (59.3, NA)
Kaplan-Meier estimate of DOR (95% CI)			
12 weeks	0.92 (0.79, 0.97)	0.94 (0.83, 0.98)	0.93 (0.86, 0.97)
20 weeks	0.89 (0.76, 0.95)	0.84 (0.70, 0.92)	0.86 (0.78, 0.92)
24 weeks	0.85 (0.71, 0.92)	0.80 (0.65, 0.88)	0.82 (0.73, 0.88)
32 weeks	0.80 (0.66, 0.89)	0.73 (0.58, 0.84)	0.77 (0.67, 0.84)
36 weeks	0.80 (0.66, 0.89)	0.71 (0.56, 0.82)	0.75 (0.65, 0.83)
48 weeks	0.65 (0.49, 0.77)	0.64 (0.48, 0.76)	0.65 (0.54, 0.74)
Number of subjects who had sustained response - n (%) [1]			
≥ 12 weeks	41 (85.4)	47 (92.2)	88 (88.9)
≥ 20 weeks	40 (83.3)	40 (78.4)	80 (80.8)
≥ 24 weeks	38 (79.2)	38 (74.5)	76 (76.8)
≥ 32 weeks	34 (70.8)	34 (66.7)	68 (68.7)
≥ 36 weeks	33 (68.8)	32 (62.7)	65 (65.7)
≥ 48 weeks	23 (47.9)	25 (49.0)	48 (48.5)
≥ 72 weeks	4 (8.3)	4 (7.8)	8 (8.1)
≥ 96 weeks	0	0	0

Source：CSR Table 30、TFL Table 5.2.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. Numbers and percentages were based on using landmark analysis without adjustment for censoring.
2. CI was calculated using the Kaplan-Meier method.
3. The tertiary definition of DOR was the time from first documentation of response to the time of initiation of new systemic cGVHD therapy (which was reviewed and confirmed by a clinical team review).

NA = not applicable

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-9 Quaternary DOR（レスポンダー集団）

	Arm A 200 mg QD N = 48	Arm B 200 mg BID N = 51	Overall N = 99
DOR - n (%)			
Censored	23 (47.9)	31 (60.8)	54 (54.5)
Ongoing	15 (31.3)	20 (39.2)	35 (35.4)
Others	8 (16.7)	11 (21.6)	19 (19.2)
Event: documented LR	18 (37.5)	15 (29.4)	33 (33.3)
Event: new treatment	7 (14.6)	3 (5.9)	10 (10.1)
Event: death	0	2 (3.9)	2 (2.0)
Kaplan-Meier estimate (weeks)			
Median (95% CI)	41.4 (22.1, NA)	74.3 (26.0, NA)	50.4 (31.6, NA)
Kaplan-Meier estimate of DOR (95% CI)			
12 weeks	0.69 (0.54, 0.81)	0.84 (0.70, 0.92)	0.77 (0.67, 0.84)
20 weeks	0.67 (0.52, 0.79)	0.71 (0.55, 0.81)	0.69 (0.59, 0.77)
24 weeks	0.65 (0.49, 0.77)	0.71 (0.55, 0.81)	0.68 (0.57, 0.76)
32 weeks	0.57 (0.41, 0.70)	0.61 (0.45, 0.74)	0.59 (0.48, 0.69)
36 weeks	0.57 (0.41, 0.70)	0.61 (0.45, 0.74)	0.59 (0.48, 0.69)
48 weeks	0.44 (0.28, 0.59)	0.57 (0.40, 0.71)	0.50 (0.39, 0.61)
Number of subjects who had sustained response - n (%) [1]			
≥ 12 weeks	31 (64.6)	41 (80.4)	72 (72.7)
≥ 20 weeks	29 (60.4)	30 (58.8)	59 (59.6)
≥ 24 weeks	27 (56.3)	28 (54.9)	55 (55.6)
≥ 32 weeks	21 (43.8)	20 (39.2)	41 (41.4)
≥ 36 weeks	20 (41.7)	16 (31.4)	36 (36.4)
≥ 48 weeks	11 (22.9)	14 (27.5)	25 (25.3)
≥ 72 weeks	1 (2.1)	3 (5.9)	4 (4.0)
≥ 96 weeks	0	0	0

Source：CSR Table 31、TFL Table 5.2.1.4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. Numbers and percentages were based on using landmark analysis without adjustment for censoring.
2. CI was calculated using the Kaplan-Meier method.
3. New systemic cGVHD treatment and death were considered loss of response if those events occurred within 2 cycles (56 days) from the last assessment.
4. The quaternary definition of DOR was the time from first documentation of response to the time of first documentation of LR (as the secondary definition) but with durations summed for multiple responses/LR episodes.
5. Others include treatment discontinued.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

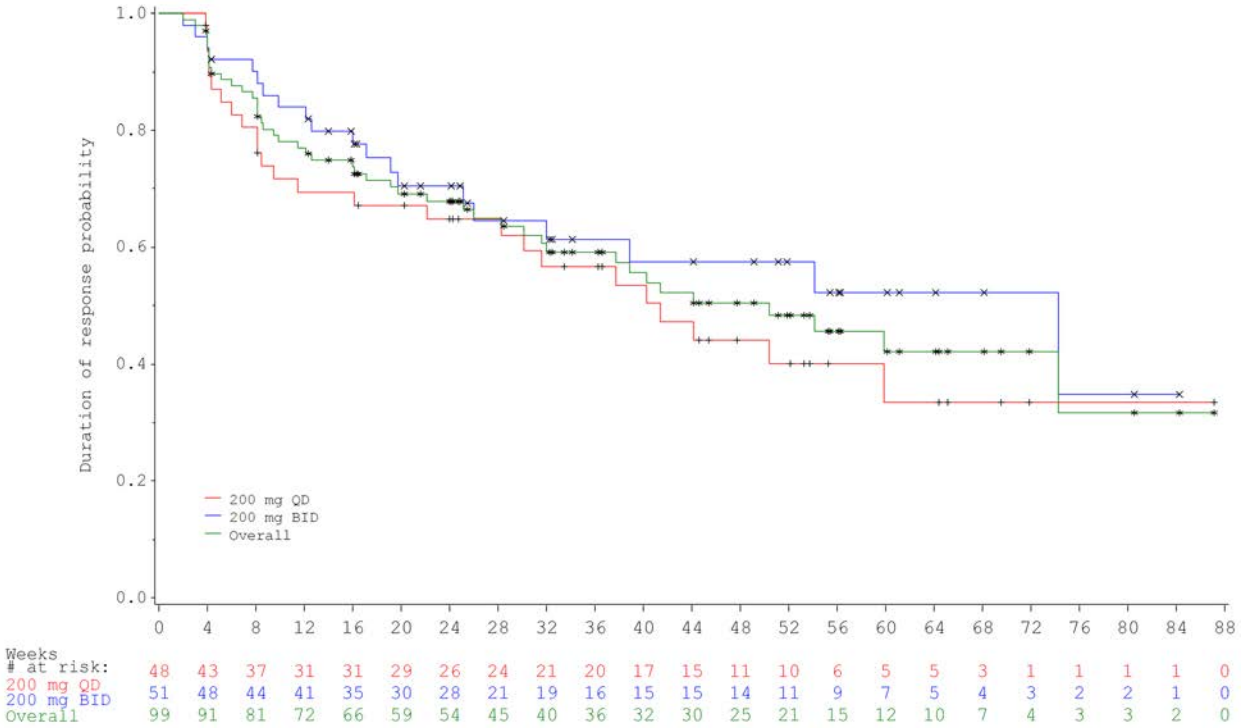


図 2.7.6.15-2 Quaternary DOR の Kaplan-Meier プロット（レスポンダー集団）

Source：TFL Figure 5.2.1.1.4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

2.7.6.15.3.2.2 TTR

レスポンダー集団における TTR を表 2.7.6.15-10 に示した。

TTR の中央値は、200 mg QD 群で 4.4 週、200 mg BID 群で 4.6 週であり、全体では 4.4 週であった。

表 2.7.6.15-10 TTR（レスポンダー集団）

	Arm A 200 mg QD N = 48	Arm B 200 mg BID N = 51	Overall N = 99
TTR (weeks)			
n	48	51	99
Median (min, max)	4.4 (3.7, 40.6)	4.6 (3.7, 65.6)	4.4 (3.7, 65.6)
Cumulative response rate - n (%)			
4 weeks	5 (10.4)	7 (13.7)	12 (12.1)
6 weeks	26 (54.2)	28 (54.9)	54 (54.5)
8 weeks	30 (62.5)	33 (64.7)	63 (63.6)
10 weeks	40 (83.3)	41 (80.4)	81 (81.8)
12 weeks	41 (85.4)	43 (84.3)	84 (84.8)
14 weeks	42 (87.5)	44 (86.3)	86 (86.9)
16 weeks	43 (89.6)	45 (88.2)	88 (88.9)
24 weeks	45 (93.8)	45 (88.2)	90 (90.9)
32 weeks	47 (97.9)	48 (94.1)	95 (96.0)
40 weeks	47 (97.9)	49 (96.1)	96 (97.0)
≥ 48 weeks	48 (100.0)	51 (100.0)	99 (100.0)

Source：CSR Table 32、TFL Table 5.3.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.3.2.3 臓器別奏効率

臓器別奏効率を表 2.7.6.15-11 に示した。

全体では評価対象とした病変を有する全ての臓器で奏効が認められ、いずれの臓器でも CR を示した。また、GSR でも CR 及び PR が認められた。

表 2.7.6.15-11 臓器別奏効率（mITT 集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	Overall N = 132 n (%)
Skin - n	55	55	110
CR	8 (14.5)	10 (18.2)	18 (16.4)
PR	9 (16.4)	12 (21.8)	21 (19.1)
Total (CR + PR)	17 (30.9)	22 (40.0)	39 (35.5)
Eyes - n	48	49	97
CR	8 (16.7)	6 (12.2)	14 (14.4)
PR	8 (16.7)	19 (38.8)	27 (27.8)
Total (CR + PR)	16 (33.3)	25 (51.0)	41 (42.3)
Mouth - n	30	42	72
CR	14 (46.7)	17 (40.5)	31 (43.1)
PR	1 (3.3)	7 (16.7)	8 (11.1)
Total (CR + PR)	15 (50.0)	24 (57.1)	39 (54.2)
Esophagus - n	19	12	31
CR	9 (47.4)	5 (41.7)	14 (45.2)
PR	0	0	0
Total (CR + PR)	9 (47.4)	5 (41.7)	14 (45.2)
Upper GI - n	13	10	23
CR	7 (53.8)	4 (40.0)	11 (47.8)
PR	0	0	0
Total (CR + PR)	7 (53.8)	4 (40.0)	11 (47.8)
Lower GI - n	6	7	13
CR	3 (50.0)	4 (57.1)	7 (53.8)
PR	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Total (CR + PR)	3 (50.0)	5 (71.4)	8 (61.5)
Liver - n	9	4	13
CR	2 (22.2)	2 (50.0)	4 (30.8)
PR	1 (11.1)	0	1 (7.7)
Total (CR + PR)	3 (33.3)	2 (50.0)	5 (38.5)
Lungs - n	24	23	47
CR	4 (16.7)	2 (8.7)	6 (12.8)
PR	3 (12.5)	3 (13.0)	6 (12.8)
Total (CR + PR)	7 (29.2)	5 (21.7)	12 (25.5)
Joints and Fascia - n	51	49	100
CR	10 (19.6)	10 (20.4)	20 (20.0)
PR	27 (52.9)	23 (46.9)	50 (50.0)
Total (CR + PR)	37 (72.5)	33 (67.3)	70 (70.0)
GSR - n	66	66	132
CR	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (6.1)
PR	23 (34.8)	34 (51.5)	57 (43.2)
Total (CR + PR)	28 (42.4)	37 (56.1)	65 (49.2)

Source：CSR Table 33、TFL Table 5.5.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. n = number of subjects in the mITT Population for GSR and number of subjects with the specific organ involved at baseline for other organs.

2. The percentages were calculated based on the corresponding n.
N：評価対象被験者数

肺機能検査

%FEV1 の測定値及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.15-30 に、$\%FEV_1$ 変化量の経時的推移を図 2.7.6.15-3 に示した

24 週経過時点の$\%FEV_1$変化量の平均値は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群でそれぞれ 0.07 及び 0.07%であり、全体で 0.07%であった。48 週経過時点でそれぞれ 0.10 及び 0.15%であり、全体で 0.13%であった。

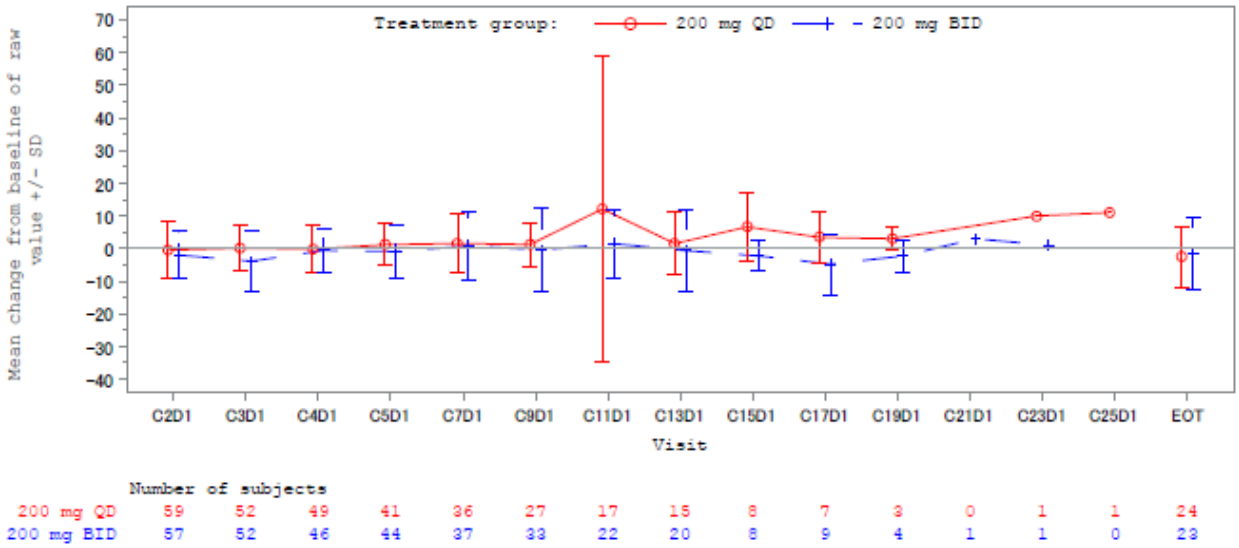


図 2.7.6.15-3 %FEV1 変化量の経時的推移（mITT 集団）

Source：de601ctd273-213-f51511-2chg_0 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
BL = Baseline; EOT = End of Treatment; CxDy = Cycle x, Day y

2.7.6.15.3.2.4 Lee の cGVHD 症状尺度

mITT 集団での Lee の cGVHD 症状尺度を表 2.7.6.15-12 に、レスポンダー集団での Lee の cGVHD 症状尺度を表 2.7.6.15-13 に、非レスポンダー集団での Lee の cGVHD 症状尺度を表 2.7.6.15-14 に示した。

被験者自身が評価する Lee の cGVHD 症状尺度（mITT 集団）で、少なくとも 1 回は臨床的に意味のある改善（ベースラインから 7 ポイント以上の減少）を示した被験者は、200 mg QD 群で 38 名/66 名（57.6%）、200 mg BID 群で 41 名/66 名（62.1%）であり、全体では 79 名/132 名（59.8%）であった。少なくとも 2 回の連続した評価で臨床的に意味のある改善を示した被験者は、200 mg QD 群では 28 名/66 名（42.4%）、200 mg BID 群では 24 名/66 名（36.4%）であり、全体では 52 名/132 名（39.4%）であった。また、臨床的に意味のある改善を維持した期間の合計値の中央値は、200 mg QD 群で 18.3 週、200 mg BID 群で 19.0 週であり、全体では 19.0 週であった。

表 2.7.6.15-12 Lee の cGVHD 症状尺度（mITT 集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	Overall N = 132 n (%)
Subjects with baseline and at least 1 post-baseline value	61 (92.4)	61 (92.4)	122 (92.4)
Subjects with a ≥ 7-PtR from baseline	38 (57.6)	41 (62.1)	79 (59.8)
Subjects with a ≥ 7-PtR from baseline on 2 consecutive assessments	28 (42.4)	24 (36.4)	52 (39.4)
DO7-PtR (weeks)			
n	38	41	79
Median (min, max)	18.3 (0, 74)	19.0 (0, 87)	19.0 (0, 87)
Number of subjects			
DO7-PtR ≥ 8 weeks	29 (43.9)	32 (48.5)	61 (46.2)
DO7-PtR ≥ 16 weeks	23 (34.8)	23 (34.8)	46 (34.8)
DO7-PtR ≥ 24 weeks	16 (24.2)	16 (24.2)	32 (24.2)
DO7-PtR ≥ 32 weeks	15 (22.7)	11 (16.7)	26 (19.7)
DO7-PtR ≥ 40 weeks	11 (16.7)	9 (13.6)	20 (15.2)
DO7-PtR ≥ 48 weeks	7 (10.6)	6 (9.1)	13 (9.8)

Source：CSR Table 44、TFL Table 5.4.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. DO7-PtR：Duration of a 7-PtR was defined as time from documentation of the first ≥ 7-PtR to the first documentation of < 7-PtR. If there were multiple episodes, then DO7-PtR was measured as the sum of DO7-PtR from all episodes.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-13 Lee の cGVHD 症状尺度（レスポンダー集団）

	Arm A 200 mg QD N = 48 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 51 n (%)	Overall N = 99 n (%)
Subjects with baseline and at least 1 post-baseline value	47 (97.9)	47 (92.2)	94 (94.9)
Subjects with a ≥ 7-PtR from baseline	33 (68.8)	36 (70.6)	69 (69.7)
Subjects with a ≥ 7-PtR from baseline on 2 consecutive assessments	25 (52.1)	22 (43.1)	47 (47.5)
DO7-PtR (weeks)			
n	33	36	69
Median (min, max)	23.7 (0, 74)	20.4 (0, 87)	21.1 (0, 87)
Number of subjects			
DO7-PtR ≥ 8 weeks	27 (56.3)	31 (60.8)	58 (58.6)
DO7-PtR ≥ 16 weeks	22 (45.8)	23 (45.1)	45 (45.5)
DO7-PtR ≥ 24 weeks	16 (33.3)	16 (31.4)	32 (32.3)
DO7-PtR ≥ 32 weeks	15 (31.3)	11 (21.6)	26 (26.3)
DO7-PtR ≥ 40 weeks	11 (22.9)	9 (17.6)	20 (20.2)
DO7-PtR ≥ 48 weeks	7 (14.6)	6 (11.8)	13 (13.1)

Source：CSR Table 45、TFL Table 5.4.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. DO7-PtR：Duration of a 7-PtR was defined as time from documentation of the first ≥ 7-PtR to the first documentation of < 7-PtR. If there were multiple episodes, then DO7-PtR was measured as the sum of DO7-PtR from all episodes.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-14 Lee の cGVHD 症状尺度（非レスポンダー集団）

	Arm A 200 mg QD N = 18 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 15 n (%)	Overall N = 33 n (%)
Subjects with baseline and at least 1 post-baseline value	14 (77.8)	14 (93.3)	28 (84.8)
Subjects with a ≥ 7-PtR from baseline	5 (27.8)	5 (33.3)	10 (30.3)
Subjects with a ≥ 7-PtR from baseline on 2 consecutive assessments	3 (16.7)	2 (13.3)	5 (15.2)
DO7-PtR (weeks)			
n	5	5	10
Median (min, max)	4.9 (0, 16)	4.1 (3, 9)	4.1 (0, 16)
Number of subjects			
DO7-PtR ≥ 8 weeks	2 (11.1)	1 (6.7)	3 (9.1)
DO7-PtR ≥ 16 weeks	1 (5.6)	0	1 (3.0)
DO7-PtR ≥ 24 weeks	0	0	0
DO7-PtR ≥ 32 weeks	0	0	0
DO7-PtR ≥ 40 weeks	0	0	0
DO7-PtR ≥ 48 weeks	0	0	0

Source：CSR Table 46、TFL Table 5.4.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. DO7-PtR：Duration of a 7-PtR was defined as time from documentation of the first ≥ 7-PtR to the first documentation of < 7-PtR. If there were multiple episodes, then DO7-PtR was measured as the sum of DO7-PtR from all episodes.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.3.2.5 FFS

FFS を表 2.7.6.15-15 に示した。

FFS の中央値は、200 mg QD 群で 16.6 ヶ月、200 mg BID 群で not applicable（NA）であり、全体では 16.6 ヶ月であった。FFS イベントで最も多かった理由は、cGVHD の新たな全身治療の開始であった（46 名/132 名（34.8%））。非再発死亡及び悪性腫瘍の再発は、200 mg QD 群でそれぞれ 3 名/66 名（4.5%）及び 4 名/66 名（6.1%）、200 mg BID 群でそれぞれ 5 名/66 名（7.6%）及び 0 名/66 名であり、全体ではそれぞれ 8 名/132 名（6.1%）及び 4 名/132 名（3.0%）であった。

表 2.7.6.15-15 FFS（mITT 集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
FFS - n (%)			
Censored	37 (56.1)	37 (56.1)	74 (56.1)
Study ongoing	34 (51.5)	36 (54.5)	70 (53.0)
Study discontinued	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
Failure event: new cGVHD systemic therapy	22 (33.3)	24 (36.4)	46 (34.8)
Failure event: non-relapse mortality	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
Failure event: recurrent malignancy	4 (6.1)	0	4 (3.0)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25th percentile	4.8	7.2	6.3
Median (95% CI)	16.6 (10.5, NA)	NA (9.9, NA)	16.6 (11.6, NA)
75th percentile	NA	NA	NA
Kaplan-Meier estimate of FFS (95% CI)			
6 months	0.74 (0.61, 0.83)	0.79 (0.67, 0.87)	0.76 (0.68, 0.83)
12 months	0.56 (0.43, 0.68)	0.59 (0.46, 0.69)	0.58 (0.48, 0.66)
18 months	0.44 (0.25, 0.62)	0.52 (0.38, 0.65)	0.49 (0.36, 0.60)
24 months	0.44 (0.25, 0.62)	0.52 (0.38, 0.65)	0.49 (0.36, 0.60)
Cumulative failure rate - n (%)			
New cGVHD systemic therapy			
6 months	10 (15.2)	13 (19.7)	23 (17.4)
12 months	20 (30.3)	22 (33.3)	42 (31.8)
18 months	22 (33.3)	24 (36.4)	46 (34.8)
24 months	22 (33.3)	24 (36.4)	46 (34.8)
Non-relapse mortality			
6 months	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
12 months	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
18 months	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
24 months	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
Recurrent malignancy			
6 months	4 (6.1)	0	4 (3.0)
12 months	4 (6.1)	0	4 (3.0)
18 months	4 (6.1)	0	4 (3.0)
24 months	4 (6.1)	0	4 (3.0)

Source：CSR Table 47、TFL Table 5.8.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. In FFS analysis, only 1 event per subject was included (the earliest event).

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.3.2.6 TTNT

TTNT を表 2.7.6.15-16 に示した。

TTNT の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び全体のいずれでも NA であった。

表 2.7.6.15-16 TTNT（mITT 集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
TTNT - n (%)			
Censored	44 (66.7)	42 (63.6)	86 (65.2)
Study ongoing	36 (54.5)	36 (54.5)	72 (54.5)
Study discontinued	8 (12.1)	6 (9.1)	14 (10.6)
Failure event: new cGVHD systemic therapy	22 (33.3)	24 (36.4)	46 (34.8)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25th percentile	9.6	7.6	8.4
Median (95% CI)	NA (13.73, NA)	NA (13.67, NA)	NA (14.55, NA)
75th percentile	NA	NA	NA
Kaplan-Meier estimate of TTNT (95% CI)			
6 months	0.83 (0.71, 0.91)	0.80 (0.68, 0.88)	0.82 (0.74, 0.87)
12 months	0.65 (0.50, 0.76)	0.65 (0.52, 0.76)	0.65 (0.56, 0.73)
18 months	0.54 (0.34, 0.70)	0.58 (0.42, 0.71)	0.56 (0.43, 0.67)
24 months	0.54 (0.34, 0.70)	0.58 (0.42, 0.71)	0.56 (0.43, 0.67)
Cumulative failure rate - n (%)			
New cGVHD systemic therapy			
6 months	10 (15.2)	13 (19.7)	23 (17.4)
12 months	20 (30.3)	22 (33.3)	42 (31.8)
18 months	22 (33.3)	24 (36.4)	46 (34.8)
24 months	22 (33.3)	24 (36.4)	46 (34.8)

Source：CSR Table 48、TFL Table 5.8.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.3.2.7 OS

OS を表 2.7.6.15-17 に示した。

死亡した被験者は、200 mg QD 群で 8 名/66 名（12.1%）、200 mg BID 群で 6 名/66 名（9.1%）であり、全体では 14 名/132 名（10.6%）であった。OS の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び全体のいずれでも NA であった。全体での 6、12、18 及び 24 ヶ月の OS の Kaplan-Meier 推定値は、それぞれ 0.95、0.90、0.89 及び 0.89 であった。

表 2.7.6.15-17 OS（mITT 集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
OS - n (%)			
Censored	58 (87.9)	60 (90.9)	118 (89.4)
Alive	56 (84.8)	60 (90.9)	116 (87.9)
Lost to follow-up	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Event: death	8 (12.1)	6 (9.1)	14 (10.6)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25th percentile	NA	NA	NA
Median (95% CI)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
75th percentile	NA	NA	NA
Kaplan-Meier estimate of OS (95% CI)			
6 months	0.94 (0.85, 0.98)	0.97 (0.88, 0.99)	0.95 (0.90, 0.98)
12 months	0.89 (0.78, 0.95)	0.91 (0.80, 0.96)	0.90 (0.83, 0.94)
18 months	0.87 (0.75, 0.93)	0.91 (0.80, 0.96)	0.89 (0.82, 0.93)
24 months	0.87 (0.75, 0.93)	0.91 (0.80, 0.96)	0.89 (0.82, 0.93)

Source：CSR Table 49、TFL Table 5.9.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
Statistical notes：
1. OS was defined as the time from first dose of belumosudil to the date of death due to any cause.
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.3.2.8 コルチコステロイドの用量変化

コルチコステロイドのプレドニゾロン換算用量の変化を表 2.7.6.15-18 に示した。

mITT 集団におけるベースライン時でのコルチコステロイドのプレドニゾロン換算用量の中央値は、200 mg QD 群で 0.19 mg/kg/day、200 mg BID 群で 0.20 mg/kg/day であり、全体では 0.19 mg/kg/day であった。ベースライン時からコルチコステロイドを減量した被験者数は、200 mg QD 群で 39 名/66 名（59.1%）、200 mg BID 群で 45 名/66 名（68.2%）であり、全体では 84 名/132 名（63.6%）であった。その用量の最大変化率の中央値は、200 mg QD 群で-33.3%、200 mg BID 群で-50.0%であり、全体では-46.4%であった。また、コルチコステロイドの投与を中止した被験者数は、200 mg QD 群で 12 名/66 名（18.2%）、200 mg BID 群で 15 名/66 名（22.7%）であり、全体では 27 名/132 名（20.5%）であった。

レスポンダー集団でベースライン時からコルチコステロイドを減量した被験者数は、200 mg QD 群で 33 名/48 名（68.8%）、200 mg BID 群で 41 名/51 名（80.4%）であり、全体では 74 名/99 名（74.7%）であった。その用量の最大変化率の中央値は、200 mg QD 群で-50.0%、200 mg BID 群で-66.7%であり、全体では-50.0%であった。また、コルチコステロイドの投与を中止した被験者数は、200 mg QD 群で 11 名/48 名（22.9%）、200 mg BID 群で 15 名/51 名（29.4%）であり、全体では 26 名/99 名（26.3%）であった。

非レスポンダー集団でベースライン時からコルチコステロイドを減量した被験者数は、200 mg QD 群で 6 名/18 名（33.3%）、200 mg BID 群で 4 名/15 名（26.7%）であり、全体では 10 名/33 名（30.3%）であった。その用量の最大変化率の中央値は、200 mg QD 群、200 mg BID 群及び全体のいずれも 0%であった。また、コルチコステロイドの投与を中止した被験者数は、200 mg QD 群で 1 名/18 名（5.6%）、200 mg BID 群で 0 名/15 名であり、全体では 1 名/33 名（3.0%）であった。

表 2.7.6.15-18 コルチコステロイドのプレドニゾロン換算用量の変化（mITT 集団、レスポンダー集団、非レスポンダー集団）

	Arm A 200 mg QD	Arm B 200 mg BID	Overall
mITT Population			
N	66	66	132
Baseline dose (mg/kg/day)			
n	65	66	131
Median (min, max)	0.19 (0, 1.0)	0.20 (0, 1.1)	0.19 (0, 1.1)
Subjects who reduced dose - n (%)	39 (59.1)	45 (68.2)	84 (63.6)
Subjects who discontinued corticosteroid usage - n (%)	12 (18.2)	15 (22.7)	27 (20.5)
Change from baseline to greatest reduction (mg/kg/day)			
n	63	65	128
Median (min, max)	-0.05 (-0.8, 0)	-0.08 (-0.6, 0)	-0.06 (-0.8, 0)
Percent change from baseline to greatest reduction (%)			
n	63	65	128
Median (min, max)	-33.3 (-100.0, 18.8)	-50.0 (-100.0, 33.3)	-46.4 (-100.0, 33.3)
Responder Population			
N	48	51	99
Baseline dose (mg/kg/day)			
n	48	51	99
Median (min, max)	0.20 (0, 0.6)	0.17 (0, 0.7)	0.20 (0, 0.7)
Subjects who reduced dose - n (%)	33 (68.8)	41 (80.4)	74 (74.7)
Subjects who discontinued corticosteroid usage - n (%)	11 (22.9)	15 (29.4)	26 (26.3)
Percent change from baseline to greatest reduction (%)			
n	48	51	99
Median (min, max)	-50.0 (-100.0, 18.8)	-66.7 (-100.0, 33.3)	-50.0 (-100.0, 33.3)
Non-Responder Population			
N	18	15	33
Baseline dose (mg/kg/day)			
n	17	15	32
Median (min, max)	0.14 (0, 1.0)	0.23 (0.1, 1.1)	0.18 (0, 1.1)
Subjects who reduced dose - n (%)	6 (33.3)	4 (26.7)	10 (30.3)
Subjects who discontinued corticosteroid usage - n (%)	1 (5.6)	0	1 (3.0)
Percent change from baseline to greatest reduction (%)			
n	15	14	29
Median (min, max)	0 (-100.0, 0)	0 (-66.7, 0)	0 (-100.0, 0)

Source : CSR Table 50、51 and 52、TFL Table 5.6.1.1、5.6.1.2 and 5.6.1.3 (Data cut-off date : [redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、n (%) = n/N × 100

2.7.6.15.3.2.9 CNI の用量変化

CNI の用量の変化を表 2.7.6.15-19 に示した。

ベースライン時で CNI を投与していた被験者数は、200 mg QD 群で 24 名/66 名（36.4%）、200 mg BID 群で 25 名/66 名（37.9%）であり、全体では 49 名/132 名（37.1%）であった。そのうち、CNI を減量した被験者数は、200 mg QD 群で 9 名/24 名（37.5%）、200 mg BID 群で 13 名/25 名（52.0%）、全体で 22 名/49 名（44.9%）であり、CNI の投与を中止した被験者数は、200 mg QD 群で 4 名/24 名（16.7%）、200 mg BID 群で 7 名/25 名（28.0%）、全体では 11 名/49 名（22.4%）であった。

表 2.7.6.15-19 CNI の用量の変化（mITT 集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	Overall N = 132 n (%)
Subjects who took CNI at baseline	24 (36.4)	25 (37.9)	49 (37.1)
Subjects who reduced CNI dose	9 (37.5)	13 (52.0)	22 (44.9)
Subjects who discontinued CNI	4 (16.7)	7 (28.0)	11 (22.4)

Source：CSR Table 53、TFL Table 5.7.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. The percentages for subjects who took CNI at baseline were calculated based on the number of subjects in the mITT Population. The percentages for other categories were calculated based on the number of subjects who took CNI at baseline.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

2.7.6.15.3.2.10 患者自己報告の cGVHD 活動性評価による症状の変化

患者自己報告の cGVHD 活動性評価による評価スコア及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.15-20 に示した。

表 2.7.6.15-20 患者自己報告の cGVHD 活動性評価による評価スコア及びベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）

投与群	評価時点	評価スコア					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg QD	Baseline	65	6.1	2.2	6.0	1, 10	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 2, Day 1	62	5.4	2.3	5.0	0, 10	61	-0.7	1.6	-1.0	-5, 3
	Cycle 3, Day 1	60	5.6	2.4	6.0	0, 10	60	-0.5	1.7	-1.0	-5, 5
	Cycle 4, Day 1	51	4.8	2.5	5.0	0, 10	51	-1.0	2.0	-1.0	-7, 3
	Cycle 5, Day 1	47	4.8	2.3	5.0	1, 10	47	-1.1	2.2	-1.0	-7, 4
	Cycle 7, Day 1	39	4.5	2.6	4.0	0, 10	39	-1.3	2.2	-1.0	-7, 5
	Cycle 9, Day 1	32	4.0	2.7	4.0	0, 10	32	-1.6	2.3	-1.0	-8, 2
	Cycle 11, Day 1	25	4.1	2.7	4.0	0, 10	25	-1.5	2.5	-1.0	-7, 3
	Cycle 13, Day 1	22	3.4	2.1	3.5	0, 8	22	-1.9	2.5	-1.5	-8, 4
	Cycle 15, Day 1	14	3.0	1.5	3.0	0, 5	14	-2.4	2.1	-2.0	-7, 1
	Cycle 17, Day 1	10	3.1	1.7	3.0	1, 6	10	-2.5	3.6	-3.0	-8, 4
	Cycle 19, Day 1	7	3.0	1.3	3.0	1, 5	7	-3.0	2.3	-3.0	-6, 1
	Cycle 21, Day 1	2	3.5	0.7	3.5	3, 4	2	-3.0	2.8	-3.0	-5, -1
	Cycle 23, Day 1	1	5.0	—	5.0	5, 5	1	0.0	—	0.0	0, 0
	Cycle 25, Day 1	1	4.0	—	4.0	4, 4	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	End of Treatment	33	5.8	2.5	6.0	0, 10	33	-0.5	2.1	-1.0	-7, 3
200 mg BID	Baseline	63	6.3	2.0	6.0	2, 10	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 2, Day 1	58	5.6	2.3	5.5	2, 10	55	-0.7	1.7	-1.0	-7, 3
	Cycle 3, Day 1	57	5.3	2.1	5.0	1, 10	54	-1.1	1.6	-1.0	-5, 3
	Cycle 4, Day 1	50	4.8	2.3	5.0	0, 9	47	-1.4	1.9	-1.0	-6, 3
	Cycle 5, Day 1	47	4.3	2.0	4.0	0, 8	44	-1.9	1.7	-2.0	-7, 3
	Cycle 7, Day 1	42	4.1	2.3	4.0	0, 10	39	-2.0	2.1	-2.0	-7, 3
	Cycle 9, Day 1	36	3.7	2.0	4.0	1, 8	33	-2.5	1.8	-2.0	-6, 1
	Cycle 11, Day 1	27	3.6	2.3	3.0	0, 8	24	-2.1	2.6	-1.5	-10, 2
	Cycle 13, Day 1	25	3.7	2.1	3.0	0, 8	22	-2.2	2.9	-2.0	-10, 2
	Cycle 15, Day 1	13	2.4	2.1	2.0	0, 8	13	-2.9	1.4	-3.0	-6, -1
	Cycle 17, Day 1	10	2.9	2.5	2.0	0, 8	10	-2.3	2.5	-2.0	-6, 3
	Cycle 19, Day 1	6	3.2	1.0	3.5	2, 4	6	-2.2	1.0	-2.5	-3, -1
	Cycle 21, Day 1	2	1.5	0.7	1.5	1, 2	2	-4.5	0.7	-4.5	-5, -4
	Cycle 23, Day 1	2	2.0	1.4	2.0	1, 3	2	-4.0	0.0	-4.0	-4, -4
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	30	5.2	2.6	5.0	0, 10	30	-1.1	2.3	-1.0	-7, 5
計	Baseline	128	6.2	2.1	6.0	1, 10	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 2, Day 1	120	5.5	2.3	5.0	0, 10	116	-0.7	1.6	-1.0	-7, 3
	Cycle 3, Day 1	117	5.4	2.3	5.0	0, 10	114	-0.8	1.7	-1.0	-5, 5
	Cycle 4, Day 1	101	4.8	2.4	5.0	0, 10	98	-1.2	1.9	-1.0	-7, 3
	Cycle 5, Day 1	94	4.6	2.2	4.0	0, 10	91	-1.5	2.0	-1.0	-7, 4
	Cycle 7, Day 1	81	4.3	2.5	4.0	0, 10	78	-1.6	2.2	-1.0	-7, 5
	Cycle 9, Day 1	68	3.9	2.3	4.0	0, 10	65	-2.1	2.1	-2.0	-8, 2
	Cycle 11, Day 1	52	3.8	2.5	3.0	0, 10	49	-1.8	2.6	-1.0	-10, 3
	Cycle 13, Day 1	47	3.5	2.1	3.0	0, 8	44	-2.0	2.7	-2.0	-10, 4
	Cycle 15, Day 1	27	2.7	1.8	3.0	0, 8	27	-2.6	1.8	-2.0	-7, 1
	Cycle 17, Day 1	20	3.0	2.1	2.0	0, 8	20	-2.4	3.1	-2.5	-8, 4
	Cycle 19, Day 1	13	3.1	1.1	3.0	1, 5	13	-2.6	1.8	-3.0	-6, 1
	Cycle 21, Day 1	4	2.5	1.3	2.5	1, 4	4	-3.8	1.9	-4.5	-5, -1
	Cycle 23, Day 1	3	3.0	2.0	3.0	1, 5	3	-2.7	2.3	-4.0	-4, 0
	Cycle 25, Day 1	1	4.0	—	4.0	4, 4	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	End of Treatment	63	5.5	2.5	5.0	0, 10	63	-0.8	2.2	-1.0	-7, 5

Source：TFL Table 5.10.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
1 cycle = 28 days
SD：標準偏差、—：not applicable
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

2.7.6.15.3.2.11 PK

cGVHD 患者にベルモスジル錠 200 mg を QD 又は BID 28 日間サイクルで経口投与したときの C1D1 及び C2D1 におけるベルモスジルの PK パラメータを表 2.7.6.15-21 に示した。

t_{max} の中央値は、いずれの用法及びサイクル間で類似しており 1.26～4.00 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ の幾何平均値は、C1D1 と C2D1 で類似していた。200 mg QD 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ の蓄積率は、それぞれ 1.11 及び 1.32、200 mg BID 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ の蓄積率は、それぞれ 1.58 及び 1.25 であり、蓄積はほとんど認められなかった。

表 2.7.6.15-21 cGVHD 患者にベルモスジル錠 200 mg を QD 又は BID 28 日間サイクルで経口投与したときのベルモスジルの PK パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	200 mg QD	200 mg BID
サイクル 1 第 1 日（C1D1）		
n	5	5
t_{max} (hr)	2.90 (1.10～5.95)	4.00 (1.18～7.75)
C_{max} (ng/mL)	1350 (127)	870 (177)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	4430 (153)	2380 (204)
サイクル 2 第 1 日（C2D1）		
n	4	4
t_{max} (hr)	1.98 (1.88～2.07)	1.26 (1.00～4.03)
C_{max} (ng/mL)	1780 (154)	2050 (99.9)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·hr/mL)	6860 (123)	6520 (108) [a)]
蓄積率 C_{max}	1.11 (10.9)	1.58 (89.2)
蓄積率 $AUC_{0\text{-}6h}$	1.32 (24.3)	1.25 (60.0) [a)]

Source：CSR Appendix 16.1.13 Table 4
用法・用量：ベルモスジル錠 200 mg を QD 又は BID、食事中又は食後 5 分以内に 28 日間サイクルで反復経口投与
幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値～最大値）、蓄積率：C1D1 に対する C2D1 の C_{max} の比又は $AUC_{0\text{-}6h}$ の比
a) n = 3

2.7.6.15.3.2.12 部分集団解析

部分集団における ORR を表 2.7.6.15-22 に、ORR の Forest プロットを図 2.7.6.15-4 に、DOR を表 2.7.6.15-23 に示した。

ORR 及び DOR は、いずれの背景因子別の部分集団でも同様であった。

表 2.7.6.15-22 部分集団における ORR（mITT 集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
Prior ibrutinib (yes) - n	22	24	46
ORR (CR or PR) - n (%)	16 (72.7)	18 (75.0)	34 (73.9)
95% CI	49.8, 89.3	53.3, 90.2	58.9, 85.7
Prior ibrutinib (no) - n	44	42	86
ORR (CR or PR) - n (%)	32 (72.7)	33 (78.6)	65 (75.6)
95% CI	57.2, 85.0	63.2, 89.7	65.1, 84.2
Severe cGVHD at screening (yes) - n	46	43	89
ORR (CR or PR) - n (%)	34 (73.9)	32 (74.4)	66 (74.2)
95% CI	58.9, 85.7	58.8, 86.5	63.8, 82.9
Severe cGVHD at screening (no) - n	20	23	43
ORR (CR or PR) - n (%)	14 (70.0)	19 (82.6)	33 (76.7)
95% CI	45.7, 88.1	61.2, 95.0	61.4, 88.2
Number of organs involved at baseline (< 4) - n	33	31	64
ORR (CR or PR) - n (%)	25 (75.8)	26 (83.9)	51 (79.7)
95% CI	57.7, 88.9	66.3, 94.5	67.8, 88.7
Number of organs involved at baseline (≥ 4) - n	33	35	68
ORR (CR or PR) - n (%)	23 (69.7)	25 (71.4)	48 (70.6)
95% CI	51.3, 84.4	53.7, 85.4	58.3, 81.0
Number of prior lines of therapy (≤ 3) - n	36	31	67
ORR (CR or PR) - n (%)	28 (77.8)	24 (77.4)	52 (77.6)
95% CI	60.8, 89.9	58.9, 90.4	65.8, 86.9
Number of prior lines of therapy (> 3) - n	30	35	65
ORR (CR or PR) - n (%)	20 (66.7)	27 (77.1)	47 (72.3)
95% CI	47.2, 82.7	(9.9, 89.6	59.8, 82.7
Duration of cGVHD before enrollment (> 50th percentile) - n	30	36	66
ORR (CR or PR) - n (%)	17 (56.7)	28 (77.8)	45 (68.2)
95% CI	37.4, 74.5	60.8, 89.9	55.6, 79.1
Duration of cGVHD before enrollment (≤ 50th percentile) - n	36	30	66
ORR (CR or PR) - n (%)	31 (86.1)	23 (76.7)	54 (81.8)
95% CI	70.5, 95.3	57.7, 90.1	70.4, 90.2
Baseline corticosteroid dose level (> 50th percentile) - n	33	33	66
ORR (CR or PR) - n (%)	27 (81.8)	24 (72.7)	51 (77.3)
95% CI	64.5, 93.0	54.5, 86.7	65.3, 86.7
Baseline corticosteroid dose level (≤ 50th percentile) - n	32	33	65
ORR (CR or PR) - n (%)	21 (65.6)	27 (81.8)	48 (73.8)
95% CI	46.8, 81.4	64.5, 93.0	61.5, 84.0
Lung involvement at baseline (yes) - n	24	23	47
ORR (CR or PR) - n (%)	16 (66.7)	17 (73.9)	33 (70.2)
95% CI	44.7, 84.4	51.6, 89.8	55.1, 82.7
Lung involvement at baseline (no) - n	42	43	85
ORR (CR or PR) - n (%)	32 (76.2)	34 (79.1)	66 (77.6)
95% CI	60.5, 87.9	64.0, 90.0	67.3, 86.0
Gender (male) - n	42	33	75
ORR (CR or PR) - n (%)	31 (73.8)	24 (72.7)	55 (73.3)
95% CI	58.0, 86.1	54.5, 86.7	61.9, 82.9
Gender (female) - n	24	33	57
ORR (CR or PR) - n (%)	17 (70.8)	27 (81.8)	44 (77.2)
95% CI	48.9, 87.4	64.5, 93.0	64.2, 87.3

表 2.7.6.15-22 部分集団における ORR（mITT 集団）（続き）

	Arm A 200 mg QD N = 66	Arm B 200 mg BID N = 66	Overall N = 132
Age (< 65 years) - n	49	46	95
ORR (CR or PR) - n (%)	39 (79.6)	35 (76.1)	74 (77.9)
95% CI	65.7, 89.8	61.2, 87.4	68.2, 85.8
Age (≥ 65 years) - n	17	20	37
ORR (CR or PR) - n (%)	9 (52.9)	16 (80.0)	25 (67.6)
95% CI	27.8, 77.0	56.3, 94.3	50.2, 82.0
Race (White) - n	55	57	112
ORR (CR or PR) - n (%)	39 (70.9)	43 (75.4)	82 (73.2)
95% CI	57.1, 82.4	62.2, 85.9	64.0, 81.1
Race (Non-White) - n	11	9	20
ORR (CR or PR) - n (%)	9 (81.8)	8 (88.9)	17 (85.0)
95% CI	48.2, 97.7	51.8, 99.7	62.1, 96.8
Prior ruxolitinib (yes) - n	20	18	38
ORR (CR or PR) - n (%)	13 (65.0)	13 (72.2)	26 (68.4)
95% CI	40.8, 84.6	46.5, 90.3	51.3, 82.5
Prior ruxolitinib (no) - n	46	48	94
ORR (CR or PR) - n (%)	35 (76.1)	38 (79.2)	73 (77.7)
95% CI	61.2, 87.4	65.0, 89.5	67.9, 85.6
Best response to the last prior treatment (PR + CR) - n	12	19	31
ORR (CR or PR) - n (%)	9 (75.0)	14 (73.7)	23 (74.2)
95% CI	42.8, 94.5	48.8, 90.9	55.4, 88.1
Best response to the last prior treatment (SD + PD) - n	44	35	79
ORR (CR or PR) - n (%)	31 (70.5)	27 (77.1)	58 (73.4)
95% CI	54.8, 83.2	59.9, 89.6	62.3, 82.7
Took concomitant medication PPI on C1D1 (yes) - n	33	32	65
ORR (CR or PR) - n (%)	26 (78.8)	23 (71.9)	49 (75.4)
95% CI	61.1, 91.0	53.3, 86.3	63.1, 85.2
Took concomitant medication PPI on C1D1 (no) - n	33	34	67
ORR (CR or PR) - n (%)	22 (66.7)	28 (82.4)	50 (74.6)
95% CI	48.2, 82.0	65.5, 93.2	62.5, 84.5
Baseline GFR (< 60) - n	12	16	28
ORR (CR or PR) - n (%)	7 (58.3)	10 (62.5)	17 (60.7)
95% CI	27.7, 84.8	35.4, 84.8	40.6, 78.5
Baseline GFR (≥ 60 to < 90) - n	31	29	60
ORR (CR or PR) - n (%)	23 (74.2)	25 (86.2)	48 (80.0)
95% CI	55.4, 88.1	68.3, 96.1	67.7, 89.2
Baseline GFR (≥ 90) - n	23	21	44
ORR (CR or PR) - n (%)	18 (78.3)	16 (76.2)	34 (77.3)
95% CI	56.3, 92.5	52.8, 91.8	62.2, 88.5

Source：CSR Table 54、TFL Table 5.13.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. The percentages were calculated based on the number of subjects in the specific subgroup in the mITT Population.
2. CI was calculated using the Clopper-Pearson interval (exact) method.
3. The 50th percentile for duration of cGVHD before enrollment is 28.13963; The 50th percentile for baseline corticosteroid dose level is 0.193751 mg/kg/day.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

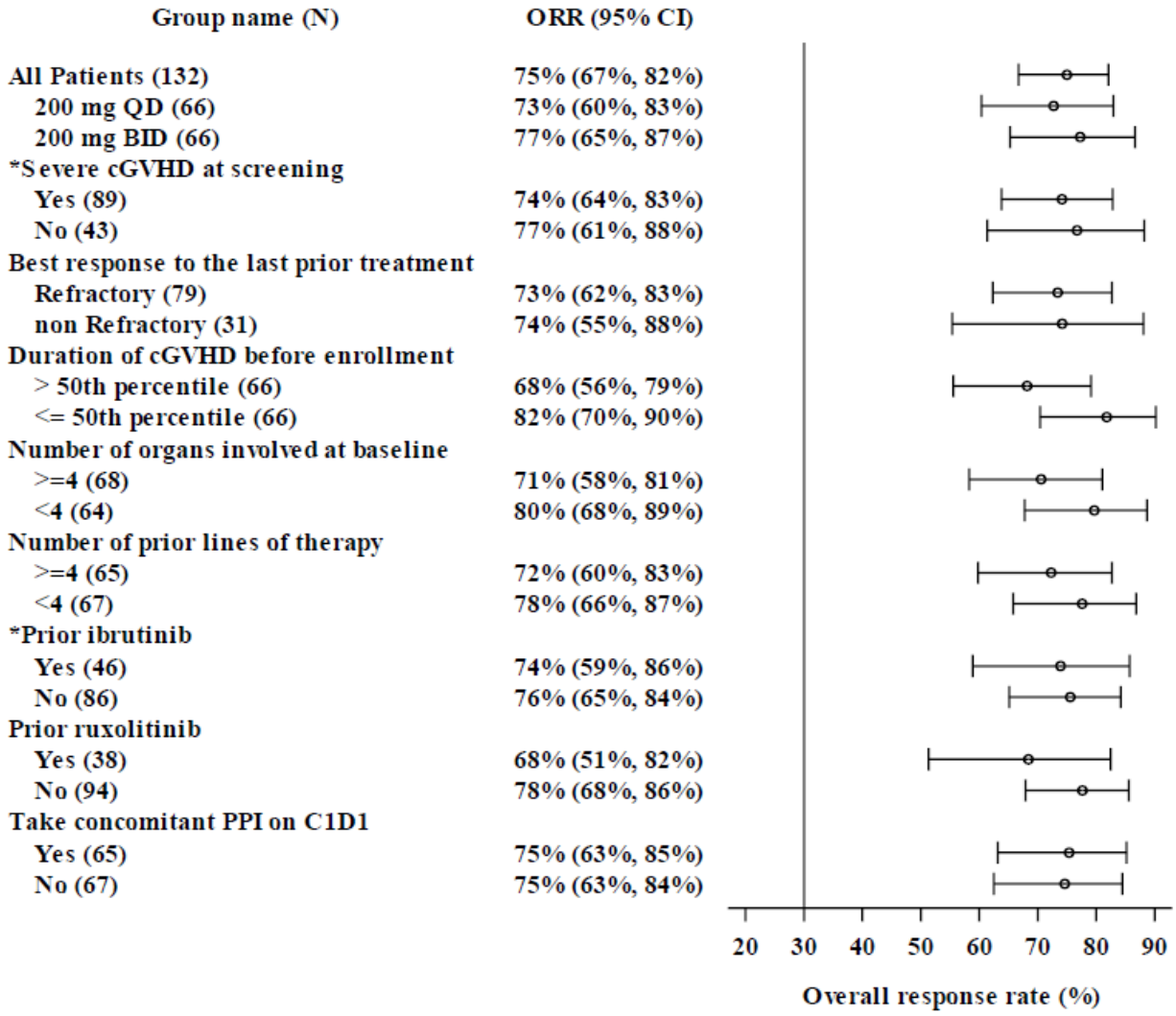


図 2.7.6.15-4 部分集団における ORR の Forest プロット（mITT 集団）

Source：TFL Figure 5.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. * indicates stratification factors.
2. CI was calculated using the Clopper-Pearson interval (exact) method.
3. The response assessments performed on or after initiation of new systemic therapy for cGVHD were excluded from analysis.

N：該当被験者数

表 2.7.6.15-23 部分集団における DOR（レスポンダー集団）

	Arm A 200 mg QD N = 48	Arm B 200 mg BID N = 51	Overall N = 99
Prior ibrutinib (Yes) - n	16	18	34
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	31.6 (8.43, NA)	26.0 (7.71, NA)	26.0 (16.00, NA)
Tertiary	NA (16.43, NA)	59.3 (35.43, NA)	NA (42.14, NA)
Quaternary	40.3 (6.00, NA)	54.1 (19.71, NA)	40.3 (28.29, NA)
Prior ibrutinib (No) - n	32	33	65
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	12.1 (8.14, 41.43)	20.9 (8.57, NA)	16.3 (8.57, 37.71)
Tertiary	NA (43.57, NA)	NA (27.71, NA)	NA (64.29, NA)
Quaternary	44.1 (11.43, NA)	74.3 (19.14, NA)	50.4 (25.14, NA)
Severe cGVHD at screening (Yes) - n	34	32	66
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	31.6 (8.43, 59.86)	24.1 (8.57, 74.29)	24.1 (12.57, 41.43)
Tertiary	NA (41.43, NA)	NA (35.43, NA)	NA (48.00, NA)
Quaternary	41.4 (16.14, NA)	74.3 (17.14, NA)	41.4 (25.14, NA)
Severe cGVHD at screening (No) - n	14	19	33
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	14.1 (6.86, 36.14)	20.9 (5.86, NA)	19.7 (8.14, 36.14)
Tertiary	NA (44.14, NA)	NA (41.00, NA)	NA (59.29, NA)
Quaternary	40.3 (8.14, NA)	NA (32.00, NA)	54.1 (32.00, NA)
Number of organs involved at baseline (< 4) - n	25	26	51
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	19.9 (8.14, 44.14)	20.9 (8.14, NA)	19.9 (8.14, 41.43)
Tertiary	NA (46.29, NA)	NA (27.71, NA)	NA (48.00, NA)
Quaternary	44.1 (8.43, NA)	NA (12.57, NA)	44.1 (22.14, NA)
Number of organs involved at baseline (≥ 4) - n	23	25	48
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	24.1 (11.43, 59.86)	24.1 (8.14, 74.29)	24.1 (12.14, 59.86)
Tertiary	NA (37.71, NA)	NA (42.14, NA)	NA (44.14, NA)
Quaternary	37.7 (16.14, NA)	74.3 (26.00, 74.29)	54.1 (31.57, NA)
Number of prior lines of therapy (≤ 3) - n	28	24	52
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	37.7 (12.14, 59.86)	24.1 (12.57, NA)	37.7 (16.14, 74.29)
Tertiary	NA (64.29, NA)	NA (48.00, NA)	NA (64.29, NA)
Quaternary	59.9 (37.71, NA)	74.3 (16.00, NA)	74.3 (41.43, NA)
Number of prior lines of therapy (> 3) - n	20	27	47
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	9.4 (5.14, 31.57)	19.7 (7.14, 32.00)	12.1 (8.14, 26.00)
Tertiary	NA (23.14, NA)	59.3 (27.71, NA)	59.3 (36.14, NA)
Quaternary	11.4 (6.86, 40.29)	38.9 (25.14, NA)	31.6 (16.14, 54.14)
Duration of cGVHD before enrollment (≤ 50th percentile) - n	30	20	50
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	16.1 (8.14, 44.14)	20.9 (8.14, NA)	19.7 (8.43, 44.14)
Tertiary	NA (46.29, NA)	NA (19.71, NA)	NA (48.00, NA)
Quaternary	44.1 (8.43, NA)	NA (12.57, NA)	44.1 (16.14, NA)

表 2.7.6.15-23 部分集団における DOR（レスポンダー集団）（続き）

Duration of cGVHD before enrollment (> 50th percentile) - n	18	31	49
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	27.9 (4.29, 50.43)	25.1 (8.14, 74.29)	25.1 (12.14, 37.71)
Tertiary	NA (41.43, NA)	NA (41.00, NA)	NA (44.14, NA)
Quaternary	41.4 (28.29, NA)	54.1 (25.14, NA)	50.4 (31.57, NA)
Baseline corticosteroid dose level (≤ 50th percentile) - n	22	27	49
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	23.1 (8.14, 44.14)	26.0 (8.14, NA)	26.0 (16.00, 50.43)
Tertiary	NA (37.71, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Quaternary	37.7 (8.43, 50.43)	74.3 (26.00, NA)	44.1 (28.29, NA)
Baseline corticosteroid dose level (> 50th percentile) - n	26	24	50
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	16.1 (8.14, 59.86)	19.1 (8.14, 32.00)	17.1 (8.14, 32.00)
Tertiary	NA (41.43, NA)	59.3 (21.14, NA)	64.3 (41.43, NA)
Quaternary	59.9 (9.43, NA)	54.1 (12.57, NA)	54.1 (25.14, NA)
Lung involvement at baseline (Yes) - n	16	17	33
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	50.4 (8.14, NA)	24.1 (7.71, 74.29)	24.1 (12.14, 74.29)
Tertiary	NA (43.57, NA)	NA (21.14, NA)	NA (48.00, NA)
Quaternary	NA (28.29, NA)	38.9 (19.14, 74.29)	74.3 (28.29, NA)
Lung involvement at baseline (No) - n	32	34	66
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	16.1 (6.86, 36.14)	20.9 (8.14, NA)	19.9 (8.43, 36.14)
Tertiary	NA (37.71, NA)	NA (41.00, NA)	NA (46.29, NA)
Quaternary	30.1 (8.43, 44.14)	NA (25.14, NA)	41.4 (22.14, NA)
Gender (Male) - n	31	24	55
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	31.6 (8.14, NA)	20.9 (8.14, 32.29)	24.1 (8.43, 50.43)
Tertiary	NA (64.29, NA)	NA (41.00, NA)	NA (64.29, NA)
Quaternary	50.4 (22.14, NA)	74.3 (25.14, 74.29)	59.9 (38.86, NA)
Gender (Female) - n	17	27	44
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	12.1 (4.14, 36.14)	19.7 (8.57, NA)	17.1 (9.43, 36.14)
Tertiary	46.3 (36.14, NA)	NA (26.00, NA)	NA (37.71, NA)
Quaternary	28.3 (8.14, 41.43)	NA (17.14, NA)	30.1 (17.14, NA)
Age (< 65) - n	39	35	74
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	16.3 (8.14, 37.71)	24.1 (8.57, 74.29)	19.9 (9.43, 31.57)
Tertiary	NA (44.14, NA)	NA (59.29, NA)	NA (59.29, NA)
Quaternary	37.7 (11.43, NA)	74.3 (26.00, NA)	54.1 (30.14, NA)
Age (≥ 65) - n	9	16	25
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	41.4 (8.14, NA)	19.1 (7.14, NA)	36.1 (8.14, NA)
Tertiary	NA (23.14, NA)	NA (18.71, NA)	NA (23.14, NA)
Quaternary	50.4 (8.14, NA)	19.1 (9.86, NA)	41.4 (16.00, NA)
Race (White) - n	39	43	82
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	22.1 (8.43, 50.43)	19.7 (12.14, 32.00)	20.9 (12.57, 37.71)
Tertiary	NA (46.29, NA)	NA (41.00, NA)	NA (64.29, NA)
Quaternary	44.1 (22.14, NA)	74.3 (25.14, NA)	44.1 (28.29, NA)

表 2.7.6.15-23 部分集団における DOR（レスポンダー集団）（続き）

Race (Non-white) - n	9	8	17
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	11.4 (3.71, 31.57)	32.3 (4.14, NA)	16.1 (8.14, 32.29)
Tertiary	NA (23.14, NA)	NA (21.14, NA)	NA (44.14, NA)
Quaternary	31.6 (6.00, NA)	54.1 (8.57, NA)	54.1 (11.43, NA)
Prior ruxolitinib (Yes) - n	13	13	26
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	9.9 (4.00, NA)	32.0 (4.14, NA)	25.1 (8.14, 36.14)
Tertiary	NA (16.43, NA)	NA (21.14, NA)	NA (31.29, NA)
Quaternary	21.5 (4.00, NA)	NA (19.14, NA)	32.0 (11.43, NA)
Prior ruxolitinib (No) - n	35	38	73
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	22.1 (9.43, 44.14)	19.7 (8.14, NA)	19.9 (12.57, 41.43)
Tertiary	NA (44.14, NA)	NA (48.00, NA)	NA (59.29, NA)
Quaternary	44.1 (28.29, NA)	74.3 (26.00, NA)	50.4 (37.71, NA)
Best response to the last prior treatment (PR + CR) - n	9	14	23
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	16.1 (3.86, NA)	20.3 (7.71, NA)	19.7 (8.14, NA)
Tertiary	NA (8.29, NA)	42.1 (19.71, NA)	NA (22.71, NA)
Quaternary	NA (4.00, NA)	32.0 (7.71, NA)	32.0 (8.14, NA)
Best response to the last prior treatment (SD + PD) - n	31	27	58
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	22.1 (8.14, 50.43)	25.1 (7.14, NA)	24.1 (12.14, 50.43)
Tertiary	NA (NA, NA)	NA (48.00, NA)	NA (NA, NA)
Quaternary	50.4 (22.14, NA)	74.3 (25.14, NA)	59.9 (31.57, NA)
Take concomitant medication proton pump inhibitor (PPI) on C1D1 (Yes) - n	26	23	49
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	24.1 (9.43, 59.86)	25.1 (7.71, NA)	24.1 (12.14, 37.71)
Tertiary	NA (46.29, NA)	NA (26.00, NA)	NA (64.29, NA)
Quaternary	40.3 (11.43, NA)	38.9 (19.71, NA)	38.9 (26.00, NA)
Take concomitant medication proton pump inhibitor (PPI) on C1D1 (No) - n	22	28	50
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	16.3 (4.14, 44.14)	19.1 (8.14, NA)	16.4 (8.14, 44.14)
Tertiary	NA (36.14, NA)	NA (35.43, NA)	NA (43.57, NA)
Quaternary	41.4 (6.86, NA)	74.3 (19.14, NA)	54.1 (22.14, NA)
Baseline GFR (< 60) - n	7	10	17
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	37.7 (4.29, NA)	16.1 (4.00, 26.00)	25.1 (4.29, 41.43)
Tertiary	NA (37.71, NA)	NA (18.71, NA)	NA (26.00, NA)
Quaternary	41.4 (5.14, NA)	26.0 (8.14, NA)	39.6 (8.14, NA)
Baseline GFR (60 - 90) - n	23	25	48
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	9.4 (4.29, 50.43)	32.0 (12.57, NA)	17.1 (8.14, 74.29)
Tertiary	46.3 (23.14, NA)	NA (22.71, NA)	64.3 (36.14, NA)
Quaternary	16.1 (6.86, 50.43)	38.9 (16.00, NA)	30.1 (11.43, 74.29)
Baseline GFR (≥ 90) - n	18	16	34
Median (weeks) (95% CI)			
Primary/Secondary	31.6 (12.14, 59.86)	20.0 (8.14, NA)	24.1 (12.14, 44.14)
Tertiary	NA (NA, NA)	NA (42.14, NA)	NA (59.29, NA)
Quaternary	59.9 (31.57, NA)	NA (54.14, NA)	59.9 (44.14, NA)

Source：TFL Table 5.13.2.1、5.13.2.2、5.13.2.3 and 5.13.2.4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

Statistical notes：

1. CI is calculated using Kaplan-Meier method.
2. The primary duration of response is the time from first documentation of response to the time of first documentation of deterioration from best response.
3. The number and percentage are based on using landmark analysis without adjustment for censoring.
4. New systematic cGVHD treatment and death are considered loss of response if occurring within 2 cycles (56 days) after last assessment.
5. The 50^{th} percentile for duration of cGVHD before enrollment is 26.9076; The 50^{th} percentile for Baseline corticosteroid dose level is 0.194553 mg/kg/day.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

2.7.6.15.4 安全性の評価

2.7.6.15.4.1 有害事象

有害事象は同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象、及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とした。有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬最終投与後 28 日までとした。なお、有害事象集計結果で示す有害事象は、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（treatment-emergent adverse event; TEAE）を示した。

収集した有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. 20.0 で読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

全ての有害事象の Grade は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE）Ver. 5.0 の定義に基づき、「Grade 1：軽症（mild）」、「Grade 2：中等症（moderate）」、「Grade 3：重症（severe）」、「Grade 4：生命を脅かす（life-threatening）」及び「Grade 5：死亡（death）」の 5 段階で評価した。

治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり（definitely related）」、「多分関連あり（probably related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」、「多分関連なし（unlikely related）」及び「関連なし（not related）」の 5 段階で評価し、「明らかに関連あり（definitely related）」、「多分関連あり（probably related）」又は「関連あるかもしれない（possibly related）」と判定された事象を治験薬と関連性がある有害事象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.15-24 に示した。

少なくとも 1 回以上の有害事象の発現頻度は、200 mg QD 群で 98.5%（65 名/66 名）、200 mg BID 群で 100.0%（66 名/66 名）であり、全体では 99.2%（131 名/132 名）であった。治験薬と関連性がある有害事象の発現頻度は、200 mg QD 群で 74.2%（49 名/66 名）、200 mg BID 群で 60.6%（40 名/66 名）であり、全体では 67.4%（89 名/132 名）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、200 mg QD 群で 40.9%（27 名/66 名）、200 mg BID 群で 34.8%（23 名/66 名）、Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、それぞれ 56.1%（37 名/66 名）及び 51.5%（34 名/66 名）、投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 24.2%（16 名/66 名）及び 18.2%（12 名/66 名）であった。また、死亡に至った有害事象は、200 mg QD 群で 4 名/66 名（6.1%）、200 mg BID 群で 4 名/66 名（6.1%）に発現した。

表 2.7.6.15-24 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	Overall N = 132 n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	65 (98.5)	66 (100.0)	131 (99.2)
Subjects with TEAEs by maximum severity			
Grade 1: mild	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
Grade 2: moderate	25 (37.9)	29 (43.9)	54 (40.9)
Grade 3: severe	30 (45.5)	26 (39.4)	56 (42.4)
Grade 4: life-threatening	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
Grade 5: fatal	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
Subjects with study drug-related TEAE	49 (74.2)	40 (60.6)	89 (67.4)
Subjects with serious TEAE	27 (40.9)	23 (34.8)	50 (37.9)
Subjects with study drug-related serious TEAE	5 (7.6)	2 (3.0)	7 (5.3)
Subjects with Grade ≥ 3 TEAE	37 (56.1)	34 (51.5)	71 (53.8)
Subjects with study drug-related Grade ≥ 3 TEAE	13 (19.7)	10 (15.2)	23 (17.4)
Subjects with TEAE leading to dose reduction	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
Subjects with TEAE leading to dose interruption	23 (34.8)	16 (24.2)	39 (29.5)
Subjects with TEAE leading to dose discontinuation	16 (24.2)	12 (18.2)	28 (21.2)
Subjects with TEAE leading to death	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)

Source：CSR Table 78、TFL Table 6.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
Statistical notes：
1. Definitely related, probably related, and possibly related were all considered as related to belumosudil.
2. A subject with multiple events within a category was counted only once in that category.
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象を表 2.7.6.15-31 に、Grade 別有害事象を表 2.7.6.15-32 に、治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.15-33 に示した。

安全性解析対象集団の全体で発現頻度が 20%以上の有害事象は、疲労（200 mg QD 群 45.5%、200 mg BID 群 30.3%、以下、同順）、下痢（34.8%、31.8%）、悪心（34.8%、27.3%）、咳嗽（30.3%、25.8%）、上気道感染（25.8%、27.3%）、呼吸困難（31.8%、18.2%）、頭痛（19.7%、27.3%）、末梢性浮腫（25.8%、19.7%）、嘔吐（27.3%、15.2%）であった。

2.7.6.15.4.1.2 死亡

死亡に至った有害事象の被験者一覧を表 2.7.6.15-25 に示した。

死亡に至った有害事象は、200 mg QD 群で 4 名/66 名（6.1%）、200 mg BID 群で 4 名/66 名（6.1%）に発現した。200 mg QD 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に発現した多臓器機能不全症候群及び 200 mg BID 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に発現した慢性移植片対宿主病は、治験薬と「関連あるかもしれない」と判定されたが、その他の死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬と関連性はなしと判定された。

表 2.7.6.15-25 死亡に至った有害事象の被験者一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
Arm A 200 mg QD	[redacted]	W	男	4[redacted]	血胸	関連なし	5：死亡	―	死亡	30	1
	[redacted]	W	男	7[redacted]	誤嚥	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
					呼吸不全	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
	[redacted]	W	男	7[redacted]	多臓器機能不全症候群	関連あるかもしれない	5：死亡	投与中止	死亡	17	1
					敗血症性ショック	多分関連なし	5：死亡	―	死亡	17	1
	[redacted]	AI	男	5[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	5：死亡	―	死亡	56	1
Arm B 200 mg BID	[redacted]	W	男	6[redacted]	心停止	多分関連なし	5：死亡	―	死亡	26	1
	[redacted]	W	男	7[redacted]	慢性移植片対宿主病	関連あるかもしれない	5：死亡	―	死亡	292	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	心停止	多分関連なし	5：死亡	―	死亡	276	1
	[redacted]	W	女	4[redacted]	呼吸停止	多分関連なし	5：死亡	―	死亡	237	1

Source：TFL Listing 2.1.2, 6.1.1 and 6.1.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
a) AA: American Indian or Alaska Native; B: Black or African American; C: Chinese; F: Filipino; AI: Asian Indian; OA: Other Asian; J: Japanese; K: Korean; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; V: Vietnamese; W: White; U: Unreported/Unknown
b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。
－：not applicable

2.7.6.15.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡転帰を含む）を表 2.7.6.15-26 に、重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の被験者一覧を表 2.7.6.15-27 に示した。また、発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.15.6.7 重篤な有害事象の叙述」に示した。

安全性解析対象集団の全体で発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象は、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群（以下、同順）で、それぞれ肺炎（6 名/66 名（9.1%）、3 名/66 名（4.5%））、呼吸困難（1 名/66 名（1.5%）、2 名/66 名（3.0%））、肺感染（1 名/66 名（1.5%）、2 名/66 名（3.0%））、発熱（3 名/66 名（4.5%）、0 名/66 名）、敗血症（2 名/66 名（3.0%）、1 名/66 名（1.5%））であった。このうち、治験薬と関連性がある重篤な有害事象は、200 mg QD 群で認められた肺炎 1 名のみであった。

表 2.7.6.15-26 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての重篤な有害事象	27 (40.9)	23 (34.8)	50 (37.9)
感染症および寄生虫症	13 (19.7)	11 (16.7)	24 (18.2)
肺炎	6 (9.1)	3 (4.5)	9 (6.8)
肺感染	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
敗血症	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
蜂巣炎	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
ライノウイルス感染	2 (3.0)	0	2 (1.5)
ブドウ球菌性菌血症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
上気道感染	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
虫垂炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
コロナウイルス感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
医療機器関連感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
感染性大腸炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (1.5)	1 (0.8)
リステリア症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
敗血症性ショック	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胃腸障害	5 (7.6)	4 (6.1)	9 (6.8)
腹痛	0	2 (3.0)	2 (1.5)
下痢	2 (3.0)	0	2 (1.5)
悪心	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
嘔吐	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
大腸炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腸膀胱瘻	1 (1.5)	0	1 (0.8)
イレウス	1 (1.5)	0	1 (0.8)
腸壁気腫症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
小腸閉塞	1 (1.5)	0	1 (0.8)
上部消化管出血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.6)	4 (6.1)	9 (6.8)
呼吸困難	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
肺塞栓症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
誤嚥	1 (1.5)	0	1 (0.8)
喘息	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血胸	1 (1.5)	0	1 (0.8)
胸水	0	1 (1.5)	1 (0.8)
呼吸停止	0	1 (1.5)	1 (0.8)
呼吸不全	1 (1.5)	0	1 (0.8)
心臓障害	2 (3.0)	5 (7.6)	7 (5.3)
心停止	0	2 (3.0)	2 (1.5)
急性冠動脈症候群	0	1 (1.5)	1 (0.8)
うっ血性心不全	1 (1.5)	0	1 (0.8)
心筋梗塞	1 (1.5)	0	1 (0.8)
心嚢液貯留	0	1 (1.5)	1 (0.8)
頻脈	0	1 (1.5)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.6)	1 (1.5)	6 (4.5)
発熱	3 (4.5)	0	3 (2.3)
無力症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血管障害	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
低血圧	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
深部静脈血栓症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)

表 2.7.6.15-26 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
転倒	1 (1.5)	0	1 (0.8)
骨折	0	1 (1.5)	1 (0.8)
股関節部骨折	1 (1.5)	0	1 (0.8)
精神障害	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
錯乱状態	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
精神状態変化	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
微小血管症性溶血性貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
背部痛	0	2 (3.0)	2 (1.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.0)	0	2 (1.5)
再発急性骨髄性白血病	2 (3.0)	0	2 (1.5)
腎および尿路障害	2 (3.0)	0	2 (1.5)
急性腎障害	2 (3.0)	0	2 (1.5)
血尿	1 (1.5)	0	1 (0.8)
腎結石症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胆管炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
免疫系障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
慢性移植片対宿主病	0	1 (1.5)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
脱水	1 (1.5)	0	1 (0.8)

Source：TFL Table 6.4.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回としてカウントした。
有害事象の集計は、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を対象とした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-27 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の被験者一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種 [a]	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 [b]（日）	持続期間（日）
Arm A 200 mg QD	[redacted]	W	女	6[redacted]	喘息	関連なし	3：重症	－	回復	174	5
	[redacted]	W	男	3[redacted]	肺炎	関連なし	4:生命を脅かす	投与中断	回復	66	13
	[redacted]	W	女	5[redacted]	肺炎	関連なし	3：重症	投与中断	回復	17	4
					うっ血性心不全	関連なし	2:中等症	変更なし	回復したが後遺症あり	174	82
					股関節部骨折	関連なし	3：重症	－	回復	347	2
	[redacted]	W	男	4[redacted]	肺炎	多分関連なし	3：重症	変更なし	回復	46	43
					再発急性骨髄性白血病	関連なし	4:生命を脅かす	投与中止	回復	50	38
	[redacted]	W	男	5[redacted]	急性腎障害	関連なし	3：重症	投与中断	回復	99	4
					血尿	関連なし	3：重症	投与中断	回復	99	4
					腎結石症	関連なし	3：重症	投与中断	回復	99	4
	[redacted]	W	男	2[redacted]	上気道感染	多分関連なし	2:中等症	変更なし	回復	157	2
					肺感染	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	184	6
	[redacted]	W	男	7[redacted]	腸膀胱瘻	関連なし	3：重症	投与中断	回復	267	1
					イレウス	関連なし	3：重症	－	回復	272	4
					血腫	関連なし	3：重症	－	回復	272	18
	[redacted]	W	男	6[redacted]	蜂巣炎	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	回復	177	8
	[redacted]	W	男	4[redacted]	感染性大腸炎	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中断	回復	65	20
	[redacted]	W	女	7[redacted]	発熱	関連なし	2:中等症	変更なし	回復	6	3
					ライノウイルス感染	関連なし	3：重症	変更なし	回復	6	3
	[redacted]	W	男	5[redacted]	脱水	関連なし	3：重症	変更なし	回復	70	4
	[redacted]	W	男	4[redacted]	肺塞栓症	多分関連なし	3：重症	変更なし	軽快	71	－
	[redacted]	W	男	4[redacted]	小腸閉塞	多分関連なし	3：重症	－	回復	68	7
	[redacted]	W	男	5[redacted]	医療機器関連感染	関連なし	3：重症	変更なし	回復	136	14
					ブドウ球菌性菌血症	関連あるかもしれない	3：重症	変更なし	回復	241	45
	[redacted]	W	男	4[redacted]	腸壁気腫症	関連なし	3：重症	投与中断	未回復	27	－
					血胸	関連なし	5：死亡	－	死亡	30	1
	[redacted]	W	女	6[redacted]	敗血症	関連なし	3：重症	投与中断	回復	63	9
	[redacted]	W	男	4[redacted]	ライノウイルス感染	関連なし	3：重症	変更なし	回復	5	2
					発熱	関連なし	3：重症	投与中断	回復	36	6
					肺炎	関連なし	3：重症	－	回復	36	6
					ブドウ球菌性菌血症	関連なし	2:中等症	－	回復	36	6
					ブドウ球菌性菌血症	関連なし	2:中等症	変更なし	回復	132	5
	[redacted]	W	男	6[redacted]	心筋梗塞	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	10	3
	[redacted]	W	女	6[redacted]	肺炎	関連あるかもしれない	3：重症	－	回復	147	26

表 2.7.6.15-27 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の被験者一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
Arm A 200 mg QD	[redacted]	W	男	7[redacted]	転倒	関連なし	3：重症	変更なし	回復	34	1
					誤嚥	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
					呼吸不全	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
	[redacted]	U	女	4[redacted]	呼吸困難	関連なし	3：重症	投与中断	回復	9	2
					下痢	関連なし	3：重症	変更なし	回復	35	7
					無力症	関連なし	3：重症	変更なし	回復	35	52
	[redacted]	W	男	7[redacted]	下痢	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中断	未回復	15	－
					悪心	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中断	未回復	15	－
					嘔吐	関連あるかもしれない	3：重症	投与中断	未回復	15	－
					急性腎障害	－	4:生命を脅かす	投与中断	未回復	15	－
					多臓器機能不全症候群	関連あるかもしれない	5：死亡	投与中止	死亡	17	1
					敗血症性ショック	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	17	1
	[redacted]	W	女	7[redacted]	敗血症	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	269	10
					肺炎	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	269	14
	[redacted]	AI	男	5[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	3：重症	投与中止	回復	39	17
					再発急性骨髄性白血病	関連なし	5：死亡	－	死亡	56	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	錯乱状態	関連なし	1：軽症	－	回復	72	1
	[redacted]	W	男	3[redacted]	発熱	関連なし	2:中等症	変更なし	回復	74	6
	[redacted]	B	女	5[redacted]	低血圧	関連なし	3：重症	投与中止	回復	149	5
Arm B 200 mg BID	[redacted]	C	男	5[redacted]	急性冠動脈症候群	関連なし	4:生命を脅かす	－	回復したが後遺症あり	209	30
					胆管炎	関連なし	4:生命を脅かす	－	回復したが後遺症あり	209	30
	[redacted]	W	女	7[redacted]	虫垂炎	関連なし	3：重症	投与中断	回復	59	3
	[redacted]	W	男	6[redacted]	貧血	多分関連なし	3：重症	－	軽快	19	－
					末梢性浮腫	関連なし	1：軽症	－	軽快	19	－
					呼吸困難	多分関連なし	3：重症	－	軽快	19	－
					胸水	関連なし	2:中等症	－	未回復	19	－
					上部消化管出血	多分関連なし	3：重症	－	回復	19	8
					心停止	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	26	1
	[redacted]	W	男	7[redacted]	慢性移植片対宿主病	関連あるかもしれない	5：死亡	－	死亡	292	1

表 2.7.6.15-27 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の被験者一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
Arm B 200 mg BID	[redacted]	W	男	6[redacted]	心停止	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	276	1
	[redacted]	W	男	6[redacted]	心嚢液貯留	関連なし	3：重症	投与中断	回復	57	3
					呼吸困難	多分関連なし	2:中等症	投与中断	回復	179	4
					背部痛	関連なし	3：重症	－	回復	196	2
					肺炎	多分関連なし	3：重症	－	回復	218	6
	[redacted]	AA	女	5[redacted]	肺塞栓症	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復したが後遺症あり	12	3
					深部静脈血栓症	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復したが後遺症あり	12	3
	[redacted]	AA	男	5[redacted]	錯乱状態	関連なし	2:中等症	不明	回復	307	1
	[redacted]	W	女	6[redacted]	肺感染	関連なし	3：重症	投与中断	回復	85	7
	[redacted]	W	男	5[redacted]	インフルエンザ	関連なし	2:中等症	投与中断	回復	329	3
	[redacted]	W	女	2[redacted]	ウイルス性上気道感染	関連なし	3：重症	投与中断	回復	206	6
					精神状態変化	関連なし	2:中等症	投与中断	回復	296	1
	[redacted]	U	男	5[redacted]	肺炎	関連なし	3：重症	投与中断	回復	87	49
	[redacted]	W	男	5[redacted]	リステリア症	関連なし	3：重症	投与中断	回復	18	80
					敗血症	多分関連なし	3：重症	投与中止	回復	50	15
	[redacted]	W	男	7[redacted]	肺炎	多分関連なし	4:生命を脅かす	投与中断	回復	190	74
	[redacted]	OA	女	3[redacted]	悪心	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	89	7
					嘔吐	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	89	7
					腹痛	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	93	3
	[redacted]	B	男	5[redacted]	頻脈	多分関連なし	3：重症	－	回復	57	2
					低血圧	多分関連なし	3：重症	－	回復	57	2
	[redacted]	W	女	6[redacted]	骨折	関連なし	2:中等症	変更なし	軽快	338	－
	[redacted]	W	女	5[redacted]	微小血管症性溶血性貧血	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	42	55
	[redacted]	U	女	4[redacted]	蜂巣炎	多分関連なし	3：重症	変更なし	回復	21	8
					コロナウイルス感染	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	478	－
	[redacted]	W	女	4[redacted]	呼吸停止	多分関連なし	5：死亡	－	死亡	237	1
	[redacted]	W	女	5[redacted]	腹痛	関連なし	2:中等症	投与中断	回復	18	3
					背部痛	関連なし	2:中等症	投与中断	回復	18	3

表 2.7.6.15-27 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の被験者一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
Arm B 200 mg BID	[redacted]	W	女	4[redacted]	肺感染	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	111	3
					肺感染	関連なし	3：重症	投与中断	回復したが後遺症あり	189	7
					大腸炎	多分関連なし	3：重症	投与中断	回復	292	5
	[redacted]	W	男	6[redacted]	上気道感染	関連なし	3：重症	－	回復	200	3

Source：TFL Listing 2.1.2 and 6.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
a) AA: American Indian or Alaska Native; B: Black or African American; C: Chinese; F: Filipino; AI: Asian Indian; OA: Other Asian; J: Japanese; K: Korean; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; V: Vietnamese; W: White; U: Unreported/Unknown
b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。
－：not applicable

2.7.6.15.4.1.4 有害事象による中止

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.15-28 に、治験薬の投与中止に至った有害事象の被験者一覧を表 2.7.6.15-29 に示した。

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、200 mg QD 群で 16 名/66 名（24.2%）、200 mg BID 群で 12 名/66 名（18.2%）であり、全体で 28 名/132 名（21.2%）であった。治験薬と関連性がある有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、200 mg QD 群で 9 名/66 名（13.6%）、200 mg BID 群で 7 名/66 名（10.6%）であり、全体で 16 名/132 名（12.1%）であった。全体で 2 名以上に発現した治験薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は、悪心が 3 名/132 名（2.3%）（いずれも 200 mg QD 群）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 名/132 名（1.5%）（いずれも 200 mg BID 群）及び疲労が 2 名/132 名（1.5%）（各群 1 名）であった。

表 2.7.6.15-28 治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての投与中止に至った有害事象	16 (24.2)	12 (18.2)	28 (21.2)
胃腸障害	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
悪心	3 (4.5)	0	3 (2.3)
腹痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
便秘	0	1 (1.5)	1 (0.8)
後腹膜腫瘤	0	1 (1.5)	1 (0.8)
臨床検査	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.0)	2 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (0.8)
芽球細胞数増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.5)	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
疲労	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)

表 2.7.6.15-28 治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
脳膿瘍	0	1 (1.5)	1 (0.8)
蜂巣炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
コロナウイルス感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
肺炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
敗血症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (4.5)	0	3 (2.3)
再発急性骨髄性白血病	2 (3.0)	0	2 (1.5)
形質細胞性骨髄腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
呼吸困難	0	2 (3.0)	2 (1.5)
誤嚥	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸不全	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
微小血管症性溶血性貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
好中球減少症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
頭痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
片頭痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
紅斑	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚のつっぱり感	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚潰瘍	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血管障害	2 (3.0)	0	2 (1.5)
血腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
低血圧	1 (1.5)	0	1 (0.8)
眼障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
潰瘍性角膜炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
食欲減退	1 (1.5)	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
筋痙縮	1 (1.5)	0	1 (0.8)
開口障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
精神障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
激越	0	1 (1.5)	1 (0.8)

Source：TFL Table 6.5.2、de601ctd274-213-t621-104dis_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回としてカウントした。
有害事象の集計は、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を対象とした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-29 治験薬の投与中止に至った有害事象の被験者一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	人種 [a]	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 [b]（日）	持続期間（日）
Arm A 200 mg QD	[redacted]	W	男	4[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	4:生命を脅かす	投与中止	回復	50	38
	[redacted]	W	男	6[redacted]	蜂巣炎	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	回復	177	8
	[redacted]	W	男	4[redacted]	好中球減少症	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	未回復	280	－
	[redacted]	U	女	4[redacted]	形質細胞性骨髄腫	関連なし	2:中等症	投与中止	未回復	93	－
	[redacted]	W	男	4[redacted]	トランスアミナーゼ上昇	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	軽快	77	－
	[redacted]	W	男	4[redacted]	悪心	関連あるかもしれない	1：軽症	投与中止	回復したが後遺症あり	19	50
	[redacted]	W	男	6[redacted]	筋痙縮（医師記載名：generalized muscle spasms）	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	不明	84	－
					筋痙縮（医師記載名：worsening hand cramping）	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	不明	84	－
					開口障害	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	不明	84	－
	[redacted]	W	女	6[redacted]	疲労	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	未回復	142	－
	[redacted]	W	男	7[redacted]	誤嚥	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
					呼吸不全	関連なし	5：死亡	投与中止	死亡	47	11
	[redacted]	U	男	6[redacted]	食欲減退	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	未回復	75	－
					悪心	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	75	19
	[redacted]	W	男	7[redacted]	多臓器機能不全症候群	関連あるかもしれない	5：死亡	投与中止	死亡	17	1
	[redacted]	W	女	4[redacted]	悪心	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	未回復	252	－
					片頭痛	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	252	－
	[redacted]	W	女	7[redacted]	血腫	多分関連なし	3：重症	投与中止	未回復	288	－
	[redacted]	AI	男	5[redacted]	再発急性骨髄性白血病	関連なし	3：重症	投与中止	回復	39	17
	[redacted]	W	男	4[redacted]	芽球細胞数増加	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	113	－
	[redacted]	B	女	5[redacted]	低血圧	関連なし	3：重症	投与中止	回復	149	5

表 2.7.6.15-29 治験薬の投与中止に至った有害事象の被験者一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者番号	人種 a)	性別	年齢	有害事象名	因果関係	Grade：程度	処置	転帰	発現時期 b)（日）	持続期間（日）
Arm B 200 mg BID	[redacted]	W	女	7[redacted]	後腹膜腫瘤	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	137	－
	[redacted]	W	男	6[redacted]	腹痛	関連なし	2:中等症	投与中止	回復	24	40
					便秘	関連なし	2:中等症	投与中止	回復	24	40
	[redacted]	W	女	7[redacted]	呼吸困難	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	－	－
					紅斑	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	－	－
					皮膚のつっぱり感	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	－	－
	[redacted]	W	女	5[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	22	－
	[redacted]	W	女	6[redacted]	頭痛	多分関連あり	3：重症	投与中止	回復	－	－
	[redacted]	W	男	5[redacted]	脳膿瘍	関連なし	3：重症	投与中止	回復	27	61
					肺炎	多分関連なし	3：重症	投与中止	回復	50	15
					敗血症	多分関連なし	3：重症	投与中止	回復	50	15
	[redacted]	W	女	7[redacted]	潰瘍性角膜炎	関連あるかもしれない	2:中等症	投与中止	未回復	42	－
	[redacted]	W	男	4[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	関連あるかもしれない	1：軽症	投与中止	未回復	89	－
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	関連あるかもしれない	1：軽症	投与中止	未回復	89	－
					呼吸困難	関連なし	1：軽症	投与中止	未回復	89	－
					皮膚潰瘍	関連なし	2:中等症	投与中止	未回復	89	－
	[redacted]	W	女	5[redacted]	微小血管症性溶血性貧血	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	42	55
	[redacted]	U	女	4[redacted]	コロナウイルス感染	関連なし	3：重症	投与中止	未回復	478	－
	[redacted]	W	男	6[redacted]	疲労	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	69	14
	[redacted]	W	女	4[redacted]	激越	関連あるかもしれない	3：重症	投与中止	回復	200	31

Source：TFL Listing 2.1.2 and 6.1.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0

a) AA: American Indian or Alaska Native; B: Black or African American; C: Chinese; F: Filipino; AI: Asian Indian; OA: Other Asian; J: Japanese; K: Korean; HP: Native Hawaiian or Other Pacific Islander; V: Vietnamese; W: White; U: Unreported/Unknown

b) 投与開始日を投与 1 日目として換算した。

－：not applicable

2.7.6.15.4.2 臨床検査

1) 血液学的検査

WBC、WBC 分画（好中球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球）、RBC、Hb、Ht、PLT、MCV を測定した。

血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.15-34 に、血液学的検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブルを表 2.7.6.15-35 に示した。

ベースライン後に Grade 4 の測定値を示した血液学的検査値パラメータは、リンパ球減少（200 mg QD 群 2 名/66 名（3.0%）、200 mg BID 群 1 名/66 名（1.5%））、PLT 減少（200 mg QD 群 1 名/66 名（1.5%）、200 mg BID 群 0 名/66 名）であった。

2) 血液生化学検査

血液生化学検査として、ALB、ALP、ALT、AST、BUN、Ca、CK、Cl、CO_2、CRE/GFR、DBIL、γ-GTP、GLB、GLU、LDH、Mg、無機リン、K、Na、TBIL、TP、UA を測定した。

血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.15-36 に、血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブルを表 2.7.6.15-37 に示した。

ベースライン後に Grade 4 の測定値を示した血液生化学検査パラメータは、Ca 減少（200 mg QD 群 0 名/66 名、200 mg BID 群 1 名/66 名（1.5%）、以下、同順）、GLU 減少（0 名/66 名、1 名/66 名（1.5%））、K 増加（1 名/66 名（1.5%）、0 名/66 名）であった。

2.7.6.15.4.3 その他の安全性項目

1) バイタルサイン、身体検査

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.15-38 に示した。

治験薬投与中に、バイタルサイン及び身体検査に臨床的に意味のある変化が見られた被験者はいなかった。

2) 心電図

心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、RR 間隔、QTcF 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.15-39 に、カテゴリー別 QTcF 間隔の推移を表 2.7.6.15-40 に、カテゴリー別 QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.15-41 に、カテゴリー別最大 QTcF 間隔を表 2.7.6.15-42 に、カテゴリー別最大 QTcF 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-43 に示した。

最大 QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下の被験者の割合は、200 mg QD 群で 12.1%（8 名/66 名）、200 mg BID 群で 27.3%（18 名/66 名）、480 msec 超 500 msec 以下の被験者の割合は、それぞれ 4.5%（3 名/66 名）及び 1.5%（1 名/66 名）、500 msec を超えた被験者の割合は、それぞれ 3.0%（2 名/66 名）及び 3.0%（2 名/66 名）であった。最大 QTcF がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者の割合は、200 mg QD 群で 4.5%（3 名/66 名）、200 mg BID 群で 3.0%（2 名/66 名）であった。

治験薬投与中に、心電図に臨床的に意味のある変化が見られた被験者はいなかった。

2.7.6.15.5 まとめ

本試験では、過去に 2 ライン以上の全身治療を受けたことのある cGVHD 患者を対象に、200 mg QD（66 名）及び 200 mg BID（66 名）の 2 用量における有効性及び安全性を検討した。カットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での投与期間の中央値は、200 mg QD 群で 9.4 ヶ月、200 mg BID 群で 11.8 ヶ月であり、全体で 10.4 ヶ月であった。相対用量強度の中央値は、200 mg QD 群で 99.5%、200 mg BID 群で 99.7%であり、全体で 99.7%であった。相対用量強度が 95%を超えた被験者は、200 mg QD 群で 53 名/66 名（80.3%）、200 mg BID 群で 54 名/66 名（81.8%）であり、全体で 107 名/132 名（81.1%）であった。

計 132 名がベルモスジルを 1 回以上投与され、そのうち 111 名（84.1%）が試験を継続しており、ベルモスジルを投与中又は生存に関して追跡中である。

本試験に登録された被験者 132 名は、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者であり、全ての被験者が血液癌の治療として allo-HCT を受けていた。また、全ての被験者が cGVHD の治療を受けており、ライン数の中央値は 3.0 であった。51.5%（68 名/132 名）の被験者は、ベルモスジルの投与前の罹患臓器数が 4 つ以上であった。人口統計学的及び疾患背景は群間でおおむね同様であり、明らかな差は認められなかった。

ベルモスジル 200 mg QD 及び 200 mg BID 投与により、複数の前治療歴を有する活動性 cGVHD 患者集団において臨床的に意味のある効果が認められた。mITT 集団での ORR（95% CI）は、200 mg QD 群で 72.7%（60.4, 83.0）、200 mg BID 群で 77.3%（65.3, 86.7）であり、全体では 75.0%（66.7, 82.1）であった。いずれの投与群でもあらかじめ設定した閾値 30%を 95% CI の下限値が上回り、統計学的に有意（$p < 0.0001$）であった。これらの結果から、ステロイド依存性／抵抗性 cGVHD 患者におけるベルモスジルの有効性が検証された。効果は持続した。これらの結果は、部分集団解析、副次及び探索的評価項目により裏付けられた。

本試験で認められた有害事象は、コルチコステロイド及び他の免疫抑制剤による治療を受け、かつ基礎疾患を有する活動性 cGVHD 患者集団で予測される事象とおおむね一致していた。

ベルモスジル 200 mg QD 及び 200 mg BID 投与のいずれにおいてもベネフィット／リスクのプロファイルは良好であった。

2.7.6.15.6 付録

2.7.6.15.6.1 肺機能検査

表 2.7.6.15-30 %FEV_1 の測定値及びベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
%FEV_1											
200 mg QD	Baseline	65	75.3	20.3	76.0	39, 116	―	―	―	―	―
N = 66	Cycle 2, Day 1	60	74.8	22.4	72.0	43, 135	59	-0.5	8.9	0.0	-40, 20
	Cycle 3, Day 1	53	77.7	22.6	78.0	40, 127	52	0.1	7.0	0.0	-18, 16
	Cycle 4, Day 1	50	78.4	20.4	77.5	40, 135	49	-0.1	7.2	0.0	-18, 19
	Cycle 5, Day 1	42	80.7	21.4	80.0	40, 134	41	1.1	6.4	0.0	-9, 18
	Cycle 7, Day 1	37	80.6	23.4	84.0	36, 136	36	1.6	8.9	2.0	-16, 23
	Cycle 9, Day 1	28	80.5	20.1	79.0	45, 117	27	1.2	6.6	0.0	-10, 18
	Cycle 11, Day 1	18	96.3	47.8	93.5	42, 267	17	12.1	46.7	0.0	-8, 191
	Cycle 13, Day 1	15	86.3	24.0	92.0	46, 120	15	1.5	9.4	1.0	-11, 22
	Cycle 15, Day 1	8	91.5	19.0	87.5	72, 125	8	6.6	10.7	4.5	-5, 27
	Cycle 17, Day 1	8	92.6	19.7	90.5	71, 121	7	3.4	8.1	6.0	-8, 13
	Cycle 19, Day 1	3	86.7	22.1	77.0	71, 112	3	3.0	3.6	4.0	-1, 6
	Cycle 21, Day 1	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
	Cycle 23, Day 1	1	75.0	―	75.0	75, 75	1	10.0	―	10.0	10, 10
	Cycle 25, Day 1	1	76.0	―	76.0	76, 76	1	11.0	―	11.0	11, 11
	End of Treatment	24	70.0	22.2	68.5	43, 130	24	-2.6	9.2	-3.5	-18, 24
200 mg BID	Baseline	65	78.4	18.9	81.0	29, 120	―	―	―	―	―
N = 66	Cycle 2, Day 1	58	76.2	17.9	75.5	34, 112	57	-2.0	7.3	0.0	-21, 13
	Cycle 3, Day 1	52	75.3	19.2	71.5	37, 117	52	-3.9	9.5	-3.0	-32, 15
	Cycle 4, Day 1	47	79.3	18.2	79.0	39, 116	46	-0.6	6.9	-1.5	-13, 15
	Cycle 5, Day 1	45	77.2	20.3	77.0	40, 143	44	-0.9	8.2	-1.0	-19, 23
	Cycle 7, Day 1	37	80.4	17.6	82.0	43, 121	37	0.8	10.3	1.0	-22, 28
	Cycle 9, Day 1	33	78.8	21.9	77.0	34, 123	33	-0.4	12.9	-1.0	-46, 25
	Cycle 11, Day 1	22	80.7	21.1	78.5	50, 120	22	1.5	10.6	1.5	-18, 25
	Cycle 13, Day 1	20	82.8	19.8	87.0	44, 123	20	-0.7	12.4	1.5	-24, 26
	Cycle 15, Day 1	8	73.9	11.2	73.5	60, 91	8	-2.3	4.7	-2.5	-11, 4
	Cycle 17, Day 1	9	80.0	19.7	81.0	46, 115	9	-4.8	9.3	-5.0	-17, 11
	Cycle 19, Day 1	4	81.3	8.7	81.0	71, 92	4	-2.3	4.9	-3.0	-7, 4
	Cycle 21, Day 1	1	78.0	―	78.0	78, 78	1	3.0	―	3.0	3, 3
	Cycle 23, Day 1	1	76.0	―	76.0	76, 76	1	1.0	―	1.0	1, 1
	Cycle 25, Day 1	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
	End of Treatment	24	72.9	19.5	69.0	45, 115	23	-1.4	11.1	-4.0	-26, 26
計	Baseline	130	76.8	19.6	77.5	29, 120	―	―	―	―	―
N = 132	Cycle 2, Day 1	118	75.5	20.2	75.0	34, 135	116	-1.2	8.2	0.0	-40, 20
	Cycle 3, Day 1	105	76.5	20.9	76.0	37, 127	104	-1.9	8.5	-1.0	-32, 16
	Cycle 4, Day 1	97	78.8	19.3	78.0	39, 135	95	-0.3	7.0	0.0	-18, 19
	Cycle 5, Day 1	87	78.9	20.8	79.0	40, 143	85	0.1	7.4	0.0	-19, 23
	Cycle 7, Day 1	74	80.5	20.6	82.5	36, 136	73	1.2	9.6	2.0	-22, 28
	Cycle 9, Day 1	61	79.6	20.9	79.0	34, 123	60	0.3	10.5	-1.0	-46, 25
	Cycle 11, Day 1	40	87.7	36.0	84.5	42, 267	39	6.1	31.7	1.0	-18, 191
	Cycle 13, Day 1	35	84.3	21.4	89.0	44, 123	35	0.3	11.1	1.0	-24, 26
	Cycle 15, Day 1	16	82.7	17.6	79.5	60, 125	16	2.2	9.2	0.0	-11, 27
	Cycle 17, Day 1	17	85.9	20.2	83.0	46, 121	16	-1.2	9.5	-2.5	-17, 13
	Cycle 19, Day 1	7	83.6	14.5	79.0	71, 112	7	0.0	4.9	-1.0	-7, 6
	Cycle 21, Day 1	1	78.0	―	78.0	78, 78	1	3.0	―	3.0	3, 3
	Cycle 23, Day 1	2	75.5	0.7	75.5	75, 76	2	5.5	6.4	5.5	1, 10
	Cycle 25, Day 1	1	76.0	―	76.0	76, 76	1	11.0	―	11.0	11, 11
	End of Treatment	48	71.5	20.7	69.0	43, 130	47	-2.0	10.1	-4.0	-26, 26

Source：TFL de601ctd273-213-t515-1fev1_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
1 cycle = 28 days、―：not applicable
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

2.7.6.15.6.2 有害事象

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての有害事象	65 (98.5)	66 (100.0)	131 (99.2)
胃腸障害	50 (75.8)	47 (71.2)	97 (73.5)
下痢	23 (34.8)	21 (31.8)	44 (33.3)
悪心	23 (34.8)	18 (27.3)	41 (31.1)
嘔吐	18 (27.3)	10 (15.2)	28 (21.2)
腹痛	11 (16.7)	7 (10.6)	18 (13.6)
嚥下障害	13 (19.7)	1 (1.5)	14 (10.6)
口内乾燥	8 (12.1)	5 (7.6)	13 (9.8)
便秘	7 (10.6)	5 (7.6)	12 (9.1)
腹部膨満	7 (10.6)	0	7 (5.3)
上腹部痛	6 (9.1)	1 (1.5)	7 (5.3)
口内炎	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
胃食道逆流性疾患	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
歯痛	5 (7.6)	0	5 (3.8)
胃炎	4 (6.1)	0	4 (3.0)
腹部不快感	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
消化不良	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
アフタ性潰瘍	2 (3.0)	0	2 (1.5)
憩室	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
食中毒	2 (3.0)	0	2 (1.5)
歯肉痛	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
痔核	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
裂孔ヘルニア	2 (3.0)	0	2 (1.5)
口唇乾燥	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
口腔内潰瘍形成	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
下腹部痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肛門失禁	0	1 (1.5)	1 (0.8)
肛門そう痒症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
頬粘膜のあれ	1 (1.5)	0	1 (0.8)
大腸炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
便意切迫	0	1 (1.5)	1 (0.8)
十二指腸潰瘍	1 (1.5)	0	1 (0.8)
小腸炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腸膀胱瘻	1 (1.5)	0	1 (0.8)
おくび	1 (1.5)	0	1 (0.8)
硬便	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胃潰瘍	1 (1.5)	0	1 (0.8)
びらん性胃炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胃腸音異常	1 (1.5)	0	1 (0.8)
舌炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血便排泄	1 (1.5)	0	1 (0.8)
イレウス	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口腔内出血	1 (1.5)	0	1 (0.8)
嚥下痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
食道運動障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
食道炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口腔障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口腔知覚不全	0	1 (1.5)	1 (0.8)
口腔粘膜紅斑	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口腔内痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
腸壁気腫症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
後腹膜腫瘤	0	1 (1.5)	1 (0.8)
小腸閉塞	1 (1.5)	0	1 (0.8)
歯の磨耗	1 (1.5)	0	1 (0.8)
上部消化管出血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (63.6)	41 (62.1)	83 (62.9)
咳嗽	20 (30.3)	17 (25.8)	37 (28.0)
呼吸困難	21 (31.8)	12 (18.2)	33 (25.0)
鼻閉	7 (10.6)	8 (12.1)	15 (11.4)
湿性咳嗽	8 (12.1)	7 (10.6)	15 (11.4)
鼻漏	5 (7.6)	5 (7.6)	10 (7.6)
鼻出血	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
口腔咽頭痛	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
労作性呼吸困難	1 (1.5)	4 (6.1)	5 (3.8)
低酸素症	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.8)
喘鳴	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
副鼻腔うっ血	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
肺塞栓症	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
上気道咳症候群	3 (4.5)	0	3 (2.3)
下気道うっ血	0	2 (3.0)	2 (1.5)
胸水	0	2 (3.0)	2 (1.5)
胸膜痛	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
呼吸不全	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
無呼吸	1 (1.5)	0	1 (0.8)
誤嚥	1 (1.5)	0	1 (0.8)
喘息	1 (1.5)	0	1 (0.8)
無気肺	0	1 (1.5)	1 (0.8)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.5)	0	1 (0.8)
発声障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血胸	1 (1.5)	0	1 (0.8)
鼻乾燥	1 (1.5)	0	1 (0.8)
敷石状口腔咽頭粘膜	0	1 (1.5)	1 (0.8)
副鼻腔分泌過多	1 (1.5)	0	1 (0.8)
気胸	0	1 (1.5)	1 (0.8)
肺腫瘤	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肺水腫	0	1 (1.5)	1 (0.8)
呼吸停止	0	1 (1.5)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
低音性連続性ラ音	0	1 (1.5)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (68.2)	36 (54.5)	81 (61.4)
疲労	30 (45.5)	20 (30.3)	50 (37.9)
末梢性浮腫	17 (25.8)	13 (19.7)	30 (22.7)
発熱	14 (21.2)	6 (9.1)	20 (15.2)
無力症	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
悪寒	6 (9.1)	2 (3.0)	8 (6.1)
非心臓性胸痛	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
疼痛	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
インフルエンザ様疾患	0	5 (7.6)	5 (3.8)
倦怠感	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
顔面浮腫	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
胸痛	2 (3.0)	0	2 (1.5)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全身性浮腫	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
浮腫	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
末梢腫脹	2 (3.0)	0	2 (1.5)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
カテーテル留置部位関連反応	1 (1.5)	0	1 (0.8)
不快感	0	1 (1.5)	1 (0.8)
薬剤離脱症候群	0	1 (1.5)	1 (0.8)
歩行障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
炎症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
限局性浮腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
粘膜の炎症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
腫脹	1 (1.5)	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	41 (62.1)	39 (59.1)	80 (60.6)
上気道感染	17 (25.8)	18 (27.3)	35 (26.5)
肺炎	7 (10.6)	7 (10.6)	14 (10.6)
インフルエンザ	2 (3.0)	6 (9.1)	8 (6.1)
ライノウイルス感染	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
蜂巣炎	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
結膜炎	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.8)
肺感染	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
副鼻腔炎	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
気管支炎	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
カンジダ感染	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
耳感染	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
胃腸炎	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
ヘリコバクター感染	3 (4.5)	0	3 (2.3)
敗血症	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
皮膚感染	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
尿路感染	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
ウイルス性上気道感染	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
急性副鼻腔炎	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
コロナウイルス感染	0	2 (3.0)	2 (1.5)
皮膚真菌感染	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (3.0)	0	2 (1.5)
口腔カンジダ症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
気道感染	2 (3.0)	0	2 (1.5)
ブドウ球菌性菌血症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
虫垂炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
アスペルギルス感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
脳膿瘍	0	1 (1.5)	1 (0.8)
ウイルス性気管支炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
カテーテル留置部位感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
角膜感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
医療機器関連感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
大腸菌性尿路感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
毛包炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
大腸菌性胃腸炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
消化管感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
帯状疱疹	0	1 (1.5)	1 (0.8)
麦粒腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
感染性大腸炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
リステリア症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
下気道感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
爪感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
外耳炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
咽頭炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
ウイルス性肺炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
シュードモナス感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
敗血症性ショック	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ブドウ球菌感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
足部白癬	1 (1.5)	0	1 (0.8)
歯膿瘍	0	1 (1.5)	1 (0.8)
歯感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
細菌性尿路感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
シュードモナス性尿路感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ウイルス感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
外陰腟真菌感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
創傷感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	37 (56.1)	38 (57.6)	75 (56.8)
筋痙縮	13 (19.7)	13 (19.7)	26 (19.7)
関節痛	12 (18.2)	8 (12.1)	20 (15.2)
四肢痛	8 (12.1)	10 (15.2)	18 (13.6)
背部痛	7 (10.6)	7 (10.6)	14 (10.6)
筋骨格痛	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
筋力低下	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
筋肉痛	4 (6.1)	2 (3.0)	6 (4.5)
頚部痛	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
開口障害	4 (6.1)	0	4 (3.0)
関節可動域低下	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
関節腫脹	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
筋骨格系胸痛	0	3 (4.5)	3 (2.3)
筋骨格硬直	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
骨痛	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
変形性関節症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
骨壊死	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
顎痛	2 (3.0)	0	2 (1.5)
滑液包炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
尾骨痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
側腹部痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
関節滲出液	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節不安定	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節硬直	1 (1.5)	0	1 (0.8)
四肢不快感	1 (1.5)	0	1 (0.8)
運動性低下	0	1 (1.5)	1 (0.8)
筋緊張	0	1 (1.5)	1 (0.8)
筋骨格障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
関節リウマチ	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
強皮症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
滑液嚢腫	0	1 (1.5)	1 (0.8)
臨床検査	29 (43.9)	32 (48.5)	61 (46.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (9.1)	10 (15.2)	16 (12.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.6)	8 (12.1)	13 (9.8)
血中クレアチニン増加	5 (7.6)	7 (10.6)	12 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	7 (10.6)	11 (8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (6.1)	6 (9.1)	10 (7.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (6.1)	6 (9.1)	10 (7.6)
体重減少	5 (7.6)	5 (7.6)	10 (7.6)
血小板数減少	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
リンパ球数減少	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
血中尿素増加	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
心電図ＱＴ延長	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
血中コレステロール増加	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
白血球数減少	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
血中リン減少	0	2 (3.0)	2 (1.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
芽球細胞数増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血中重炭酸塩減少	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血中乳酸増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血中尿酸増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (1.5)	0	1 (0.8)
心電図異常	1 (1.5)	0	1 (0.8)
糸球体濾過率減少	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ヘマトクリット減少	0	1 (1.5)	1 (0.8)
ヘマトクリット増加	0	1 (1.5)	1 (0.8)
肝機能検査値上昇	1 (1.5)	0	1 (0.8)
好中球数減少	0	1 (1.5)	1 (0.8)
プロカルシトニン増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肺機能検査値低下	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血清フェリチン減少	0	1 (1.5)	1 (0.8)
トロポニンＩ増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
トロポニン増加	0	1 (1.5)	1 (0.8)
ビタミンD減少	0	1 (1.5)	1 (0.8)
体重増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	33 (50.0)	27 (40.9)	60 (45.5)
高血糖	10 (15.2)	12 (18.2)	22 (16.7)
食欲減退	12 (18.2)	5 (7.6)	17 (12.9)
低カリウム血症	5 (7.6)	4 (6.1)	9 (6.8)
脱水	6 (9.1)	2 (3.0)	8 (6.1)
低リン酸血症	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
高トリグリセリド血症	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
低マグネシウム血症	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
低カルシウム血症	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.8)
高カリウム血症	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
低アルブミン血症	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
低ナトリウム血症	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
水分過負荷	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
高尿酸血症	0	2 (3.0)	2 (1.5)
低血糖	0	2 (3.0)	2 (1.5)
糖尿病	0	1 (1.5)	1 (0.8)
高脂血症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
高マグネシウム血症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血液量増加症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
代謝性アシドーシス	1 (1.5)	0	1 (0.8)
多飲症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
リフィーディング症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	24 (36.4)	31 (47.0)	55 (41.7)
頭痛	13 (19.7)	18 (27.3)	31 (23.5)
浮動性めまい	5 (7.6)	8 (12.1)	13 (9.8)
末梢性ニューロパチー	5 (7.6)	5 (7.6)	10 (7.6)
錯感覚	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
味覚異常	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
振戦	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
神経痛	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
失神	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
注意力障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
感覚鈍麻	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
嗜眠	0	2 (3.0)	2 (1.5)
咬舌	2 (3.0)	0	2 (1.5)
運動失調	1 (1.5)	0	1 (0.8)
平衡障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
脳出血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
脳症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
不全片麻痺	0	1 (1.5)	1 (0.8)
味覚減退	1 (1.5)	0	1 (0.8)
片頭痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経学的無視症候群	0	1 (1.5)	1 (0.8)
失神寸前の状態	0	1 (1.5)	1 (0.8)
下肢静止不能症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	28 (42.4)	26 (39.4)	54 (40.9)
そう痒症	8 (12.1)	9 (13.6)	17 (12.9)
皮膚潰瘍	6 (9.1)	2 (3.0)	8 (6.1)
紅斑	4 (6.1)	2 (3.0)	6 (4.5)
発疹	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
斑状丘疹状皮疹	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
皮膚乾燥	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
点状出血	0	3 (4.5)	3 (2.3)
脱毛症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
水疱	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
皮膚炎	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
多汗症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
過角化	2 (3.0)	0	2 (1.5)
寝汗	2 (3.0)	0	2 (1.5)
全身性そう痒症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
紅斑性皮疹	2 (3.0)	0	2 (1.5)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
脂漏性皮膚炎	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
皮膚剥脱	0	2 (3.0)	2 (1.5)
皮膚病変	2 (3.0)	0	2 (1.5)
ざ瘡	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血性水疱	0	1 (1.5)	1 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
水疱性皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
剥脱性皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
斑状出血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
多形紅斑	0	1 (1.5)	1 (0.8)
苔癬化	1 (1.5)	0	1 (0.8)
苔癬様角化症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚疼痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
紫斑	1 (1.5)	0	1 (0.8)
全身性皮疹	1 (1.5)	0	1 (0.8)
酒さ	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚灼熱感	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚色素過剰	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚のつっぱり感	0	1 (1.5)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	25 (37.9)	19 (28.8)	44 (33.3)
転倒	7 (10.6)	8 (12.1)	15 (11.4)
挫傷	8 (12.1)	3 (4.5)	11 (8.3)
角膜擦過傷	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
裂傷	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
四肢損傷	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
節足動物咬傷	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
骨折	0	2 (3.0)	2 (1.5)
口唇損傷	2 (3.0)	0	2 (1.5)
処置による疼痛	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
サンバーン	2 (3.0)	0	2 (1.5)
創傷	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
咬刺傷	1 (1.5)	0	1 (0.8)
軟骨損傷	1 (1.5)	0	1 (0.8)
眼部化学熱傷	1 (1.5)	0	1 (0.8)
毒性物質曝露	0	1 (1.5)	1 (0.8)
顔面骨骨折	0	1 (1.5)	1 (0.8)
仙骨骨折	1 (1.5)	0	1 (0.8)
股関節部骨折	1 (1.5)	0	1 (0.8)
損傷	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肉離れ	1 (1.5)	0	1 (0.8)
過量投与	0	1 (1.5)	1 (0.8)
処置後出血	1 (1.5)	0	1 (0.8)
外傷後頚部症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肋骨骨折	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚擦過傷	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚創傷	0	1 (1.5)	1 (0.8)
脊椎骨折	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ストーマ合併症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ストレス骨折	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血管確保部位出血	0	1 (1.5)	1 (0.8)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
血管障害	20 (30.3)	24 (36.4)	44 (33.3)
高血圧	12 (18.2)	11 (16.7)	23 (17.4)
低血圧	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
ほてり	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
深部静脈血栓症	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
塞栓症	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
血腫	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
起立性低血圧	1 (1.5)	0	1 (0.8)
レイノー現象	1 (1.5)	0	1 (0.8)
眼障害	17 (25.8)	14 (21.2)	31 (23.5)
眼乾燥	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (6.1)
霧視	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
白内障	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
結膜出血	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
後天性涙道狭窄	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
眼刺激	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
眼痛	2 (3.0)	0	2 (1.5)
眼部腫脹	2 (3.0)	0	2 (1.5)
潰瘍性角膜炎	0	2 (3.0)	2 (1.5)
閉塞隅角緑内障	0	1 (1.5)	1 (0.8)
角膜上皮欠損	1 (1.5)	0	1 (0.8)
眼出血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
眼の異物感	1 (1.5)	0	1 (0.8)
角膜症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
眼部不快感	1 (1.5)	0	1 (0.8)
眼充血	1 (1.5)	0	1 (0.8)
眼窩周囲浮腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
視力障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
硝子体浮遊物	1 (1.5)	0	1 (0.8)
精神障害	14 (21.2)	14 (21.2)	28 (21.2)
不眠症	6 (9.1)	4 (6.1)	10 (7.6)
錯乱状態	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
うつ病	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
不安	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
激越	0	1 (1.5)	1 (0.8)
失見当識	0	1 (1.5)	1 (0.8)
易刺激性	1 (1.5)	0	1 (0.8)
精神状態変化	0	1 (1.5)	1 (0.8)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0	1 (1.5)	1 (0.8)
自殺念慮	0	1 (1.5)	1 (0.8)
心臓障害	9 (13.6)	15 (22.7)	24 (18.2)
頻脈	4 (6.1)	4 (6.1)	8 (6.1)
心房細動	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
洞性頻脈	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
心停止	0	2 (3.0)	2 (1.5)
左室肥大	0	2 (3.0)	2 (1.5)
心嚢液貯留	0	2 (3.0)	2 (1.5)
急性冠動脈症候群	0	1 (1.5)	1 (0.8)
徐脈	0	1 (1.5)	1 (0.8)
心不全	0	1 (1.5)	1 (0.8)
うっ血性心不全	1 (1.5)	0	1 (0.8)
左室機能不全	0	1 (1.5)	1 (0.8)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
心筋梗塞	1 (1.5)	0	1 (0.8)
心筋虚血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
動悸	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腎および尿路障害	11 (16.7)	12 (18.2)	23 (17.4)
急性腎障害	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
慢性腎臓病	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
排尿困難	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
血尿	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
尿閉	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
頻尿	2 (3.0)	0	2 (1.5)
膀胱痙縮	1 (1.5)	0	1 (0.8)
失禁	1 (1.5)	0	1 (0.8)
腎結石症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
多尿	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腎不全	0	1 (1.5)	1 (0.8)
尿失禁	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	8 (12.1)	11 (16.7)	19 (14.4)
貧血	5 (7.6)	8 (12.1)	13 (9.8)
白血球増加症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
好酸球増加症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
内出血発生の増加傾向	1 (1.5)	0	1 (0.8)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
白血球減少症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
微小血管症性溶血性貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
有核赤血球	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血小板減少症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	6 (9.1)	4 (6.1)	10 (7.6)
亀頭包皮炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
乳房不快感	1 (1.5)	0	1 (0.8)
子宮頚部上皮異形成	1 (1.5)	0	1 (0.8)
性交困難	1 (1.5)	0	1 (0.8)
勃起不全	0	1 (1.5)	1 (0.8)
乳頭痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
性器浮腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
子宮痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
腟出血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腟過形成	0	1 (1.5)	1 (0.8)
耳および迷路障害	5 (7.6)	4 (6.1)	9 (6.8)
耳痛	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
耳鳴	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
片耳難聴	0	1 (1.5)	1 (0.8)
耳閉	1 (1.5)	0	1 (0.8)
聴力低下	0	1 (1.5)	1 (0.8)
中耳の炎症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
頭位性回転性めまい	1 (1.5)	0	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (9.1)	3 (4.5)	9 (6.8)
再発急性骨髄性白血病	2 (3.0)	0	2 (1.5)
再発急性リンパ性白血病	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肛門性器疣贅	0	1 (1.5)	1 (0.8)
子宮頚部癌第０期	1 (1.5)	0	1 (0.8)

表 2.7.6.15-31 有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
大腸腺腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
乳頭様腎盂腫瘍	0	1 (1.5)	1 (0.8)
形質細胞性骨髄腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
脂漏性角化症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
外陰部癌第０期	1 (1.5)	0	1 (0.8)
内分泌障害	5 (7.6)	2 (3.0)	7 (5.3)
副腎機能不全	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
甲状腺機能低下症	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
アンドロゲン欠乏症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
免疫系障害	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
慢性移植片対宿主病	0	2 (3.0)	2 (1.5)
低ｯグロブリン血症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
食物アレルギー	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚移植片対宿主病	1 (1.5)	0	1 (0.8)
季節性アレルギー	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
胆管炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胆石症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
製品の問題	0	1 (1.5)	1 (0.8)
医療機器内血栓	0	1 (1.5)	1 (0.8)

Source：TFL Table 6.2.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回としてカウントした。
有害事象の集計は、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を対象とした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全ての有害事象	3 (4.5)	25 (37.9)	30 (45.5)	3 (4.5)	4 (6.1)	3 (4.5)	29 (43.9)	26 (39.4)	4 (6.1)	4 (6.1)	6 (4.5)	54 (40.9)	56 (42.4)	7 (5.3)	8 (6.1)
胃腸障害	19 (28.8)	18 (27.3)	12 (18.2)	0	0	26 (39.4)	15 (22.7)	6 (9.1)	0	0	45 (34.1)	33 (25.0)	18 (13.6)	0	0
下痢	19 (28.8)	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	18 (27.3)	3 (4.5)	0	0	0	37 (28.0)	4 (3.0)	3 (2.3)	0	0
悪心	11 (16.7)	10 (15.2)	2 (3.0)	0	0	10 (15.2)	6 (9.1)	2 (3.0)	0	0	21 (15.9)	16 (12.1)	4 (3.0)	0	0
嘔吐	13 (19.7)	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	7 (10.6)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	20 (15.2)	5 (3.8)	3 (2.3)	0	0
腹痛	9 (13.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	4 (6.1)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	13 (9.8)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
嚥下障害	10 (15.2)	3 (4.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	10 (7.6)	4 (3.0)	0	0	0
口内乾燥	7 (10.6)	0	1 (1.5)	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	11 (8.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
便秘	5 (7.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	0	8 (6.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0
腹部膨満	6 (9.1)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.5)	1 (0.8)	0	0	0
上腹部痛	5 (7.6)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	5 (3.8)	1 (0.8)	0	0	0
口内炎	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	3 (2.3)	4 (3.0)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
歯痛	1 (1.5)	4 (6.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	4 (3.0)	0	0	0
胃炎	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0
腹部不快感	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0
消化不良	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
憩室	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
食中毒	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
歯肉痛	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
痔核	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
口唇乾燥	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
下腹部痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肛門そう痒症	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
頬粘膜のあれ	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
便意切迫	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腸膀胱瘻	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
おくび	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
硬便	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
胃腸音異常	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血便排泄	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
イレウス	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔内出血	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
嚥下痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
食道運動障害	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
食道炎	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔障害	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腸壁気腫症	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
後腹膜腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
小腸閉塞	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯の磨耗	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (27.3)	15 (22.7)	7 (10.6)	0	2 (3.0)	23 (34.8)	14 (21.2)	3 (4.5)	0	1 (1.5)	41 (31.1)	29 (22.0)	10 (7.6)	0	3 (2.3)
咳嗽	14 (21.2)	6 (9.1)	0	0	0	16 (24.2)	1 (1.5)	0	0	0	30 (22.7)	7 (5.3)	0	0	0
呼吸困難	12 (18.2)	7 (10.6)	2 (3.0)	0	0	6 (9.1)	5 (7.6)	1 (1.5)	0	0	18 (13.6)	12 (9.1)	3 (2.3)	0	0
鼻閉	4 (6.1)	3 (4.5)	0	0	0	7 (10.6)	1 (1.5)	0	0	0	11 (8.3)	4 (3.0)	0	0	0
湿性咳嗽	2 (3.0)	6 (9.1)	0	0	0	6 (9.1)	1 (1.5)	0	0	0	8 (6.1)	7 (5.3)	0	0	0
鼻漏	5 (7.6)	0	0	0	0	5 (7.6)	0	0	0	0	10 (7.6)	0	0	0	0
鼻出血	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	6 (4.5)	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (1.5)	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0	0
低酸素症	0	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	3 (2.3)	0	0
喘鳴	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
副鼻腔うっ血	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0
上気道咳症候群	3 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0
下気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
胸膜痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
無呼吸	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
誤嚥	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
喘息	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
発声障害	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血胸	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
鼻乾燥	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
敷石状口腔咽頭粘膜	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
肺腫瘤	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (33.3)	17 (25.8)	5 (7.6)	0	1 (1.5)	17 (25.8)	13 (19.7)	6 (9.1)	0	0	39 (29.5)	30 (22.7)	11 (8.3)	0	1 (0.8)
疲労	19 (28.8)	9 (13.6)	2 (3.0)	0	0	9 (13.6)	8 (12.1)	3 (4.5)	0	0	28 (21.2)	17 (12.9)	5 (3.8)	0	0
末梢性浮腫	12 (18.2)	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	10 (15.2)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	22 (16.7)	6 (4.5)	2 (1.5)	0	0
発熱	8 (12.1)	5 (7.6)	1 (1.5)	0	0	4 (6.1)	2 (3.0)	0	0	0	12 (9.1)	7 (5.3)	1 (0.8)	0	0
無力症	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)	0	2 (3.0)	0	0	5 (3.8)	0	3 (2.3)	0	0
悪寒	5 (7.6)	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	7 (5.3)	1 (0.8)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	0
疼痛	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	4 (6.1)	0	1 (1.5)	0	0	4 (3.0)	0	1 (0.8)	0	0
倦怠感	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0
顔面浮腫	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0
胸痛	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
全身性浮腫	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
浮腫	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
末梢腫脹	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
不快感	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歩行障害	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
炎症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
腫脹	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (6.1)	24 (36.4)	11 (16.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.5)	26 (39.4)	9 (13.6)	1 (1.5)	0	7 (5.3)	50 (37.9)	20 (15.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
上気道感染	2 (3.0)	15 (22.7)	0	0	0	1 (1.5)	16 (24.2)	1 (1.5)	0	0	3 (2.3)	31 (23.5)	1 (0.8)	0	0
肺炎	0	1 (1.5)	5 (7.6)	1 (1.5)	0	0	3 (4.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	4 (3.0)	8 (6.1)	2 (1.5)	0
インフルエンザ	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0
ライノウイルス感染	0	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	4 (3.0)	0	0
蜂巣炎	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
結膜炎	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	4 (3.0)	0	0	0
肺感染	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.5)	3 (2.3)	0	0
副鼻腔炎	0	3 (4.5)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	4 (3.0)	0	0	0
気管支炎	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0
カンジダ感染	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
耳感染	0	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0
胃腸炎	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
ヘリコバクター感染	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
敗血症	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
皮膚感染	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
尿路感染	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
急性副鼻腔炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
皮膚真菌感染	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
気道感染	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
アスペルギルス感染	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
脳膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
角膜感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
エプスタイン・バーウイルス血症	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
毛包炎	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
大腸菌性胃腸炎	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
消化管感染	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
麦粒腫	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
感染性大腸炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
リステリア症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
シュードモナス感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
足部白癬	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
歯感染	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
シュードモナス性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ウイルス感染	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
創傷感染	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (25.8)	16 (24.2)	4 (6.1)	0	0	18 (27.3)	19 (28.8)	1 (1.5)	0	0	35 (26.5)	35 (26.5)	5 (3.8)	0	0
筋痙縮	8 (12.1)	5 (7.6)	0	0	0	10 (15.2)	3 (4.5)	0	0	0	18 (13.6)	8 (6.1)	0	0	0
関節痛	8 (12.1)	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	3 (4.5)	5 (7.6)	0	0	0	11 (8.3)	7 (5.3)	2 (1.5)	0	0
四肢痛	5 (7.6)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	6 (9.1)	4 (6.1)	0	0	0	11 (8.3)	6 (4.5)	1 (0.8)	0	0
背部痛	4 (6.1)	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	3 (4.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	7 (5.3)	4 (3.0)	3 (2.3)	0	0
筋骨格痛	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	6 (4.5)	2 (1.5)	0	0	0
筋力低下	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0	0	0
筋肉痛	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0	0
頚部痛	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	0
開口障害	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0
関節可動域低下	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
関節腫脹	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0
骨痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
変形性関節症	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
骨壊死	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
顎痛	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
滑液包炎	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尾骨痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
側腹部痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
関節不安定	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
関節硬直	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
四肢不快感	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
運動性低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
筋緊張	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
筋骨格障害	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
強皮症	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
臨床検査	16 (24.2)	7 (10.6)	5 (7.6)	1 (1.5)	0	18 (27.3)	12 (18.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	34 (25.8)	19 (14.4)	6 (4.5)	2 (1.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	5 (7.6)	4 (6.1)	0	1 (1.5)	0	7 (5.3)	6 (4.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.6)	0	0	0	0	6 (9.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	11 (8.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	5 (7.6)	2 (3.0)	0	0	0	9 (6.8)	3 (2.3)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	0	0	0	0	6 (9.1)	1 (1.5)	0	0	0	10 (7.6)	1 (0.8)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (6.1)	0	0	0	0	5 (7.6)	1 (1.5)	0	0	0	9 (6.8)	1 (0.8)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	6 (9.1)	0	0	0	0	9 (6.8)	0	1 (0.8)	0	0
体重減少	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	8 (6.1)	2 (1.5)	0	0	0
血小板数減少	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (4.5)	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.5)	3 (2.3)	0	0	0
血中尿素増加	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血中コレステロール増加	0	0	2 (3.0)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0
白血球数減少	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0
血中リン減少	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
芽球細胞数増加	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血中乳酸増加	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血中尿酸増加	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心電図異常	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
プロカルシトニン増加	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
肺機能検査値低下	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
トロポニンＩ増加	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
トロポニン増加	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
体重増加	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	12 (18.2)	12 (18.2)	9 (13.6)	0	0	11 (16.7)	10 (15.2)	5 (7.6)	1 (1.5)	0	23 (17.4)	22 (16.7)	14 (10.6)	1 (0.8)	0
高血糖	5 (7.6)	2 (3.0)	3 (4.5)	0	0	6 (9.1)	3 (4.5)	3 (4.5)	0	0	11 (8.3)	5 (3.8)	6 (4.5)	0	0
食欲減退	8 (12.1)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	12 (9.1)	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0
低カリウム血症	2 (3.0)	3 (4.5)	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	0	4 (3.0)	5 (3.8)	0	0	0
脱水	1 (1.5)	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	1 (0.8)	6 (4.5)	1 (0.8)	0	0
低リン酸血症	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	4 (3.0)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (1.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
低マグネシウム血症	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	6 (4.5)	0	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低カルシウム血症	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
高カリウム血症	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0
低アルブミン血症	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
水分過負荷	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血液量増加症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
多飲症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
リフィーディング症候群	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
神経系障害	14 (21.2)	8 (12.1)	2 (3.0)	0	0	19 (28.8)	8 (12.1)	4 (6.1)	0	0	33 (25.0)	16 (12.1)	6 (4.5)	0	0
頭痛	10 (15.2)	3 (4.5)	0	0	0	13 (19.7)	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	23 (17.4)	6 (4.5)	2 (1.5)	0	0
浮動性めまい	5 (7.6)	0	0	0	0	7 (10.6)	1 (1.5)	0	0	0	12 (9.1)	1 (0.8)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	0	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	0	6 (4.5)	4 (3.0)	0	0	0
錯感覚	3 (4.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0
味覚異常	2 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0
振戦	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0
神経痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
失神	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
咬舌	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
運動失調	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
平衡障害	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
脳出血	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
脳症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
不全片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
味覚減退	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
片頭痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
神経学的無視症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	23 (34.8)	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	16 (24.2)	10 (15.2)	0	0	0	39 (29.5)	14 (10.6)	1 (0.8)	0	0
そう痒症	7 (10.6)	1 (1.5)	0	0	0	7 (10.6)	2 (3.0)	0	0	0	14 (10.6)	3 (2.3)	0	0	0
皮膚潰瘍	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	5 (3.8)	2 (1.5)	0	0	0
紅斑	4 (6.1)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	6 (4.5)	0	0	0	0
発疹	3 (4.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	5 (3.8)	1 (0.8)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	4 (3.0)	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0
脱毛症	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
水疱	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
多汗症	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
過角化	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
寝汗	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
全身性そう痒症	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
皮膚病変	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
ざ瘡	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血性水疱	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
剥脱性皮膚炎	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
苔癬化	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
苔癬様角化症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
紫斑	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚のつっぱり感	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (24.2)	6 (9.1)	3 (4.5)	0	0	8 (12.1)	11 (16.7)	0	0	0	24 (18.2)	17 (12.9)	3 (2.3)	0	0
転倒	3 (4.5)	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	6 (9.1)	2 (3.0)	0	0	0	9 (6.8)	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0
挫傷	6 (9.1)	2 (3.0)	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	9 (6.8)	2 (1.5)	0	0	0
角膜擦過傷	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0
裂傷	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
四肢損傷	2 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
骨折	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
口唇損傷	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
サンバーン	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
創傷	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
咬刺傷	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
軟骨損傷	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼部化学熱傷	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
毒性物質曝露	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
仙骨骨折	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
股関節部骨折	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
損傷	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肉離れ	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
処置後出血	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
脊椎骨折	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ストーマ合併症	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
血管確保部位出血	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血管障害	3 (4.5)	10 (15.2)	7 (10.6)	0	0	7 (10.6)	11 (16.7)	6 (9.1)	0	0	10 (7.6)	21 (15.9)	13 (9.8)	0	0
高血圧	3 (4.5)	5 (7.6)	4 (6.1)	0	0	1 (1.5)	6 (9.1)	4 (6.1)	0	0	4 (3.0)	11 (8.3)	8 (6.1)	0	0
低血圧	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.3)	0	0
ほてり	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0
塞栓症	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0	0	4 (3.0)	0	0	0
血腫	1 (1.5)	0	2 (3.0)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
レイノー現象	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	8 (12.1)	9 (13.6)	0	0	0	7 (10.6)	7 (10.6)	0	0	0	15 (11.4)	16 (12.1)	0	0	0
眼乾燥	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	5 (3.8)	3 (2.3)	0	0	0
霧視	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	5 (3.8)	3 (2.3)	0	0	0
白内障	0	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0
結膜出血	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
後天性涙道狭窄	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
眼刺激	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
眼痛	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
眼部腫脹	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
角膜上皮欠損	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
眼の異物感	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
角膜症	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼部不快感	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼充血	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
視力障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
精神障害	9 (13.6)	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	3 (4.5)	8 (12.1)	3 (4.5)	0	0	12 (9.1)	11 (8.3)	5 (3.8)	0	0
不眠症	4 (6.1)	2 (3.0)	0	0	0	0	4 (6.1)	0	0	0	4 (3.0)	6 (4.5)	0	0	0
錯乱状態	3 (4.5)	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
うつ病	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
不安	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
失見当識	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
易刺激性	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
心臓障害	2 (3.0)	4 (6.1)	3 (4.5)	0	0	7 (10.6)	3 (4.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	9 (6.8)	7 (5.3)	5 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
頻脈	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
心房細動	0	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
洞性頻脈	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)
左室肥大	0	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0
徐脈	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
うっ血性心不全	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
左室機能不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎および尿路障害	6 (9.1)	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	7 (10.6)	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	13 (9.8)	6 (4.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	0
急性腎障害	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
慢性腎臓病	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
排尿困難	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
血尿	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
尿閉	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0
頻尿	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
膀胱痙縮	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
失禁	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎結石症	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
多尿	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (4.5)	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	5 (7.6)	2 (3.0)	4 (6.1)	0	0	8 (6.1)	4 (3.0)	6 (4.5)	1 (0.8)	0
貧血	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	4 (6.1)	2 (3.0)	2 (3.0)	0	0	6 (4.5)	3 (2.3)	4 (3.0)	0	0
白血球増加症	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
微小血管症性溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
有核赤血球	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (6.1)	2 (3.0)	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	7 (5.3)	3 (2.3)	0	0	0
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
乳房不快感	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
性交困難	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
乳頭痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
性器浮腫	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
子宮痛	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腟出血	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腟過形成	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
耳および迷路障害	2 (3.0)	3 (4.5)	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	5 (3.8)	4 (3.0)	0	0	0
耳痛	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0
耳鳴	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
耳閉	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
再発急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
再発急性リンパ性白血病	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肛門性器疣贅	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
子宮頚部癌第０期	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
大腸腺腫	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
乳頭様腎盂腫瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
外陰部癌第０期	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
内分泌障害	1 (1.5)	4 (6.1)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0	1 (0.8)	6 (4.5)	0	0	0
副腎機能不全	0	2 (3.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0
アンドロゲン欠乏症	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
免疫系障害	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	2 (1.5)	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)
慢性移植片対宿主病	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低γグロブリン血症	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚移植片対宿主病	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
胆管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0
胆石症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.6.15-32 Grade 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)					Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)					計 N = 132 n (%)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
製品の問題	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
医療機器内血栓	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

Source：TFL Table 6.2.3、de601ctd274-213-t621-102tox_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、Grade が最も高い事象を 1 回のみカウントした。
有害事象の集計は、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を対象とした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-33 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
全ての治験薬と関連性がある有害事象	49 (74.2)	40 (60.6)	89 (67.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (30.3)	19 (28.8)	39 (29.5)
疲労	17 (25.8)	14 (21.2)	31 (23.5)
末梢性浮腫	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
無力症	0	4 (6.1)	4 (3.0)
倦怠感	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
発熱	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
顔面浮腫	0	1 (1.5)	1 (0.8)
限局性浮腫	1 (1.5)	0	1 (0.8)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	0	1 (0.8)
疼痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腫脹	1 (1.5)	0	1 (0.8)
胃腸障害	19 (28.8)	13 (19.7)	32 (24.2)
悪心	9 (13.6)	7 (10.6)	16 (12.1)
下痢	6 (9.1)	5 (7.6)	11 (8.3)
嘔吐	6 (9.1)	1 (1.5)	7 (5.3)
便秘	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.8)
腹痛	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
腹部不快感	2 (3.0)	0	2 (1.5)
腹部膨満	2 (3.0)	0	2 (1.5)
口内乾燥	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
おくび	1 (1.5)	0	1 (0.8)
硬便	0	1 (1.5)	1 (0.8)
胃腸音異常	1 (1.5)	0	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5)	1 (0.8)
口腔障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口腔粘膜紅斑	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口内炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
歯痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
臨床検査	17 (25.8)	15 (22.7)	32 (24.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	6 (9.1)	10 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.5)	5 (7.6)	8 (6.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
体重減少	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (6.1)	4 (3.0)
血中クレアチニン増加	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
リンパ球数減少	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
血小板数減少	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
血中リン減少	0	2 (3.0)	2 (1.5)
白血球数減少	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血中尿素増加	0	1 (1.5)	1 (0.8)
血中尿酸増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ヘマトクリット増加	0	1 (1.5)	1 (0.8)
好中球数減少	0	1 (1.5)	1 (0.8)
プロカルシトニン増加	1 (1.5)	0	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	12 (18.2)	14 (21.2)	26 (19.7)
頭痛	6 (9.1)	5 (7.6)	11 (8.3)
末梢性ニューロパチー	4 (6.1)	2 (3.0)	6 (4.5)
浮動性めまい	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)

表 2.7.6.15-33 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
味覚異常	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
神経痛	0	2 (3.0)	2 (1.5)
錯感覚	2 (3.0)	0	2 (1.5)
平衡障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
注意力障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
嗜眠	0	1 (1.5)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	13 (19.7)	8 (12.1)	21 (15.9)
食欲減退	5 (7.6)	2 (3.0)	7 (5.3)
高血糖	4 (6.1)	2 (3.0)	6 (4.5)
脱水	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
高カリウム血症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
低アルブミン血症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
低カルシウム血症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
低血糖	0	1 (1.5)	1 (0.8)
低マグネシウム血症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
低リン酸血症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	10 (15.2)	6 (9.1)	16 (12.1)
関節痛	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
筋痙縮	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
背部痛	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
筋肉痛	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
骨痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
関節可動域低下	1 (1.5)	0	1 (0.8)
筋力低下	1 (1.5)	0	1 (0.8)
頚部痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
四肢痛	0	1 (1.5)	1 (0.8)
開口障害	1 (1.5)	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	10 (15.2)	5 (7.6)	15 (11.4)
上気道感染	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)
肺炎	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
気管支炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
ウイルス性気管支炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
蜂巣炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
胃腸炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
感染性大腸炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
シュードモナス感染	0	1 (1.5)	1 (0.8)
副鼻腔炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (10.6)	5 (7.6)	12 (9.1)
咳嗽	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
呼吸困難	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.8)
労作性呼吸困難	0	3 (4.5)	3 (2.3)
無気肺	0	1 (1.5)	1 (0.8)
鼻出血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
低酸素症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
胸水	0	1 (1.5)	1 (0.8)
湿性咳嗽	0	1 (1.5)	1 (0.8)
鼻漏	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血管障害	3 (4.5)	6 (9.1)	9 (6.8)
高血圧	1 (1.5)	4 (6.1)	5 (3.8)
深部静脈血栓症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
塞栓症	0	1 (1.5)	1 (0.8)

表 2.7.6.15-33 治験薬と関連性がある有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	Arm A 200 mg QD N = 66 n (%)	Arm B 200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
ほてり	0	1 (1.5)	1 (0.8)
低血圧	1 (1.5)	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.0)	5 (7.6)	7 (5.3)
そう痒症	1 (1.5)	4 (6.1)	5 (3.8)
水疱性皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (0.8)
皮膚乾燥	0	1 (1.5)	1 (0.8)
紅斑	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚疼痛	1 (1.5)	0	1 (0.8)
発疹	1 (1.5)	0	1 (0.8)
皮膚潰瘍	1 (1.5)	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
貧血	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
好中球減少症	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
白血球減少症	0	1 (1.5)	1 (0.8)
微小血管症性溶血性貧血	0	1 (1.5)	1 (0.8)
有核赤血球	0	1 (1.5)	1 (0.8)
精神障害	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
不眠症	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
激越	0	1 (1.5)	1 (0.8)
錯乱状態	0	1 (1.5)	1 (0.8)
うつ病	1 (1.5)	0	1 (0.8)
心臓障害	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
頻脈	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
徐脈	0	1 (1.5)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
急性腎障害	0	2 (3.0)	2 (1.5)
血尿	1 (1.5)	0	1 (0.8)
内分泌障害	2 (3.0)	0	2 (1.5)
甲状腺機能低下症	2 (3.0)	0	2 (1.5)
眼障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
眼刺激	1 (1.5)	0	1 (0.8)
潰瘍性角膜炎	0	1 (1.5)	1 (0.8)
免疫系障害	0	1 (1.5)	1 (0.8)
慢性移植片対宿主病	0	1 (1.5)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	0	1 (0.8)
挫傷	1 (1.5)	0	1 (0.8)

Source：TFL Table 6.3.1、de601ctd274-213-t631-101all_0.XLS (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
MedDRA/J Ver. 20.0
同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 回としてカウントした。
有害事象の集計は、治験薬投与後に発現又は悪化した事象（TEAE）を対象とした。
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.6.3 血液学的検査

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
好塩基球 (10^9/L)											
200 mg QD	Baseline	66	0.015	0.047	0.000	0.00, 0.30	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	0.021	0.048	0.000	0.00, 0.20	62	0.005	0.058	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 2, Day 1	60	0.018	0.054	0.000	0.00, 0.30	60	0.002	0.069	0.000	-0.30, 0.30
	Cycle 3, Day 1	60	0.035	0.101	0.000	0.00, 0.70	60	0.021	0.109	0.000	-0.20, 0.70
	Cycle 4, Day 1	51	0.022	0.054	0.000	0.00, 0.30	51	0.006	0.070	0.000	-0.30, 0.20
	Cycle 5, Day 1	45	0.016	0.042	0.000	0.00, 0.20	45	-0.002	0.071	0.000	-0.30, 0.20
	Cycle 6, Day 1	41	0.017	0.038	0.000	0.00, 0.10	41	0.000	0.059	0.000	-0.20, 0.10
	Cycle 7, Day 1	39	0.031	0.061	0.000	0.00, 0.20	39	0.014	0.060	0.000	-0.10, 0.20
	Cycle 8, Day 1	38	0.037	0.059	0.000	0.00, 0.20	38	0.019	0.073	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 9, Day 1	32	0.050	0.067	0.000	0.00, 0.20	32	0.031	0.069	0.000	-0.10, 0.20
	Cycle 10, Day 1	27	0.052	0.070	0.000	0.00, 0.30	27	0.030	0.061	0.000	-0.10, 0.10
	Cycle 11, Day 1	22	0.055	0.091	0.000	0.00, 0.40	22	0.032	0.048	0.000	0.00, 0.10
	Cycle 12, Day 1	21	0.052	0.060	0.000	0.00, 0.20	21	0.033	0.058	0.000	-0.10, 0.10
	Cycle 13, Day 1	20	0.070	0.066	0.100	0.00, 0.20	20	0.050	0.069	0.050	-0.10, 0.20
	Cycle 14, Day 1	15	0.067	0.062	0.100	0.00, 0.20	15	0.040	0.063	0.000	-0.10, 0.10
	Cycle 15, Day 1	11	0.109	0.094	0.100	0.00, 0.30	11	0.082	0.075	0.100	0.00, 0.20
	Cycle 16, Day 1	11	0.064	0.067	0.100	0.00, 0.20	11	0.036	0.067	0.000	-0.10, 0.10
	Cycle 17, Day 1	8	0.063	0.052	0.100	0.00, 0.10	8	0.025	0.104	0.050	-0.20, 0.10
	Cycle 18, Day 1	8	0.063	0.052	0.100	0.00, 0.10	8	0.025	0.104	0.050	-0.20, 0.10
	Cycle 19, Day 1	7	0.057	0.079	0.000	0.00, 0.20	7	0.014	0.069	0.000	-0.10, 0.10
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	0.050	0.071	0.050	0.00, 0.10	2	0.050	0.071	0.050	0.00, 0.10
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	0.100	—	0.100	0.10, 0.10	1	0.100	—	0.100	0.10, 0.10
	End of Treatment	30	0.043	0.114	0.000	0.00, 0.60	30	0.023	0.119	0.000	-0.10, 0.60
	28 Day Follow-up	18	0.022	0.043	0.000	0.00, 0.10	18	-0.004	0.071	0.000	-0.10, 0.10
200 mg BID	Baseline	66	0.035	0.064	0.000	0.00, 0.30	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	0.018	0.053	0.000	0.00, 0.30	61	-0.018	0.083	0.000	-0.30, 0.30
	Cycle 2, Day 1	61	0.020	0.040	0.000	0.00, 0.10	61	-0.017	0.076	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 3, Day 1	56	0.029	0.053	0.000	0.00, 0.20	56	-0.009	0.074	0.000	-0.30, 0.20
	Cycle 4, Day 1	49	0.031	0.068	0.000	0.00, 0.40	49	-0.007	0.101	0.000	-0.30, 0.40
	Cycle 5, Day 1	46	0.024	0.043	0.000	0.00, 0.10	46	-0.017	0.085	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 6, Day 1	43	0.016	0.043	0.000	0.00, 0.20	43	-0.026	0.087	0.000	-0.30, 0.20
	Cycle 7, Day 1	39	0.044	0.072	0.000	0.00, 0.30	39	-0.001	0.080	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 8, Day 1	35	0.054	0.078	0.000	0.00, 0.40	35	0.008	0.089	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 9, Day 1	32	0.044	0.056	0.000	0.00, 0.20	32	-0.007	0.098	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 10, Day 1	27	0.044	0.058	0.000	0.00, 0.20	27	-0.019	0.095	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 11, Day 1	22	0.036	0.058	0.000	0.00, 0.20	22	-0.019	0.091	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 12, Day 1	25	0.044	0.058	0.000	0.00, 0.20	25	-0.013	0.100	0.000	-0.20, 0.10
	Cycle 13, Day 1	23	0.065	0.071	0.100	0.00, 0.20	23	0.017	0.111	0.000	-0.30, 0.20
	Cycle 14, Day 1	23	0.057	0.059	0.100	0.00, 0.20	23	0.004	0.102	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 15, Day 1	14	0.079	0.070	0.100	0.00, 0.20	14	-0.007	0.127	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 16, Day 1	11	0.055	0.052	0.100	0.00, 0.10	11	-0.036	0.103	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 17, Day 1	10	0.080	0.042	0.100	0.00, 0.10	10	0.030	0.067	0.000	-0.10, 0.10
	Cycle 18, Day 1	10	0.110	0.088	0.100	0.00, 0.30	10	0.020	0.123	0.050	-0.20, 0.20
	Cycle 19, Day 1	7	0.057	0.053	0.100	0.00, 0.10	7	-0.029	0.160	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 20, Day 1	1	0.100	—	0.100	0.10, 0.10	1	-0.200	—	-0.200	-0.20, -0.20
	Cycle 21, Day 1	2	0.100	0.000	0.100	0.10, 0.10	2	-0.100	0.141	-0.100	-0.20, 0.00
	Cycle 22, Day 1	1	0.100	—	0.100	0.10, 0.10	1	-0.200	—	-0.200	-0.20, -0.20
	Cycle 23, Day 1	2	0.100	0.000	0.100	0.10, 0.10	2	-0.100	0.141	-0.100	-0.20, 0.00

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 24, Day 1	1	0.000	―	0.000	0.00, 0.00	1	-0.300	―	-0.300	-0.30, -0.30
	Cycle 25, Day 1	0	―	―	―	―	0	―	―	―	―
	End of Treatment	31	0.032	0.054	0.000	0.00, 0.20	31	0.010	0.075	0.000	-0.20, 0.20
	28 Day Follow-up	25	0.024	0.052	0.000	0.00, 0.20	25	-0.004	0.068	0.000	-0.10, 0.20
計	Baseline	132	0.025	0.057	0.000	0.00, 0.30	―	―	―	―	―
N = 132	Cycle 1, Day 15	123	0.020	0.051	0.000	0.00, 0.30	123	-0.006	0.072	0.000	-0.30, 0.30
	Cycle 2, Day 1	121	0.019	0.047	0.000	0.00, 0.30	121	-0.007	0.073	0.000	-0.30, 0.30
	Cycle 3, Day 1	116	0.032	0.081	0.000	0.00, 0.70	116	0.006	0.094	0.000	-0.30, 0.70
	Cycle 4, Day 1	100	0.026	0.061	0.000	0.00, 0.40	100	0.000	0.086	0.000	-0.30, 0.40
	Cycle 5, Day 1	91	0.020	0.043	0.000	0.00, 0.20	91	-0.010	0.079	0.000	-0.30, 0.20
	Cycle 6, Day 1	84	0.017	0.041	0.000	0.00, 0.20	84	-0.013	0.076	0.000	-0.30, 0.20
	Cycle 7, Day 1	78	0.037	0.067	0.000	0.00, 0.30	78	0.007	0.070	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 8, Day 1	73	0.045	0.069	0.000	0.00, 0.40	73	0.014	0.081	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 9, Day 1	64	0.047	0.062	0.000	0.00, 0.20	64	0.012	0.086	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 10, Day 1	54	0.048	0.064	0.000	0.00, 0.30	54	0.005	0.083	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 11, Day 1	44	0.045	0.076	0.000	0.00, 0.40	44	0.006	0.076	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 12, Day 1	46	0.048	0.059	0.000	0.00, 0.20	46	0.008	0.086	0.000	-0.20, 0.10
	Cycle 13, Day 1	43	0.067	0.068	0.100	0.00, 0.20	43	0.032	0.094	0.000	-0.30, 0.20
	Cycle 14, Day 1	38	0.061	0.059	0.100	0.00, 0.20	38	0.018	0.090	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 15, Day 1	25	0.092	0.081	0.100	0.00, 0.30	25	0.032	0.114	0.000	-0.20, 0.20
	Cycle 16, Day 1	22	0.059	0.059	0.100	0.00, 0.20	22	0.000	0.093	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 17, Day 1	18	0.072	0.046	0.100	0.00, 0.10	18	0.028	0.083	0.000	-0.20, 0.10
	Cycle 18, Day 1	18	0.089	0.076	0.100	0.00, 0.30	18	0.022	0.111	0.050	-0.20, 0.20
	Cycle 19, Day 1	14	0.057	0.065	0.050	0.00, 0.20	14	-0.007	0.121	0.000	-0.30, 0.10
	Cycle 20, Day 1	1	0.100	―	0.100	0.10, 0.10	1	-0.200	―	-0.200	-0.20, -0.20
	Cycle 21, Day 1	4	0.075	0.050	0.100	0.00, 0.10	4	-0.025	0.126	0.000	-0.20, 0.10
	Cycle 22, Day 1	1	0.100	―	0.100	0.10, 0.10	1	-0.200	―	-0.200	-0.20, -0.20
	Cycle 23, Day 1	3	0.067	0.058	0.100	0.00, 0.10	3	-0.067	0.115	0.000	-0.20, 0.00
	Cycle 24, Day 1	1	0.000	―	0.000	0.00, 0.00	1	-0.300	―	-0.300	-0.30, -0.30
	Cycle 25, Day 1	1	0.100	―	0.100	0.10, 0.10	1	0.100	―	0.100	0.10, 0.10
	End of Treatment	61	0.038	0.088	0.000	0.00, 0.60	61	0.016	0.099	0.000	-0.20, 0.60
	28 Day Follow-up	43	0.023	0.048	0.000	0.00, 0.20	43	-0.004	0.068	0.000	-0.10, 0.20
好酸球 (10^9/L)											
200 mg QD	Baseline	66	0.131	0.307	0.000	0.00, 2.00	―	―	―	―	―
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	0.119	0.228	0.000	0.00, 1.20	62	-0.017	0.216	0.000	-1.10, 0.40
	Cycle 2, Day 1	60	0.118	0.236	0.100	0.00, 1.40	60	-0.026	0.172	0.000	-0.70, 0.30
	Cycle 3, Day 1	60	0.117	0.177	0.100	0.00, 0.80	60	-0.026	0.266	0.000	-1.30, 0.50
	Cycle 4, Day 1	51	0.094	0.116	0.100	0.00, 0.60	51	-0.051	0.335	0.000	-2.00, 0.50
	Cycle 5, Day 1	45	0.138	0.161	0.100	0.00, 0.80	45	-0.030	0.274	0.000	-1.20, 0.40
	Cycle 6, Day 1	41	0.127	0.166	0.100	0.00, 1.00	41	-0.027	0.244	0.000	-1.00, 0.30
	Cycle 7, Day 1	39	0.131	0.200	0.100	0.00, 0.90	39	0.001	0.220	0.000	-1.10, 0.40
	Cycle 8, Day 1	38	0.134	0.165	0.100	0.00, 0.80	38	0.001	0.245	0.000	-1.20, 0.60
	Cycle 9, Day 1	32	0.163	0.209	0.100	0.00, 1.10	32	0.028	0.330	0.050	-1.40, 1.00
	Cycle 10, Day 1	27	0.133	0.144	0.100	0.00, 0.60	27	0.000	0.297	0.000	-1.40, 0.20
	Cycle 11, Day 1	22	0.155	0.218	0.100	0.00, 1.00	22	-0.014	0.238	0.000	-1.00, 0.20
	Cycle 12, Day 1	21	0.157	0.204	0.100	0.00, 0.90	21	-0.005	0.267	0.000	-1.10, 0.30
	Cycle 13, Day 1	20	0.140	0.173	0.100	0.00, 0.70	20	-0.005	0.403	0.000	-1.60, 0.60
	Cycle 14, Day 1	15	0.200	0.185	0.200	0.00, 0.60	15	0.013	0.507	0.000	-1.70, 0.60
	Cycle 15, Day 1	11	0.273	0.205	0.200	0.00, 0.50	11	0.064	0.545	0.100	-1.50, 0.50
	Cycle 16, Day 1	11	0.145	0.082	0.100	0.10, 0.30	11	0.118	0.117	0.100	-0.10, 0.30
	Cycle 17, Day 1	8	0.163	0.160	0.100	0.00, 0.50	8	-0.125	0.568	0.050	-1.50, 0.30
	Cycle 18, Day 1	8	0.138	0.141	0.100	0.00, 0.40	8	-0.150	0.602	0.050	-1.60, 0.30
	Cycle 19, Day 1	7	0.329	0.613	0.100	0.00, 1.70	7	0.014	0.186	0.000	-0.30, 0.30
	Cycle 20, Day 1	0	―	―	―	―	0	―	―	―	―

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 21, Day 1	2	0.050	0.071	0.050	0.00, 0.10	2	0.050	0.071	0.050	0.00, 0.10
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	0.100	—	0.100	0.10, 0.10	1	0.100	—	0.100	0.10, 0.10
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00
	End of Treatment	30	0.107	0.128	0.100	0.00, 0.60	30	0.007	0.205	0.000	-0.60, 0.60
	28 Day Follow-up	18	0.089	0.090	0.100	0.00, 0.30	18	0.007	0.116	0.000	-0.20, 0.20
200 mg BID	Baseline	66	0.085	0.102	0.100	0.00, 0.50	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	0.105	0.178	0.100	0.00, 1.20	61	0.022	0.176	0.000	-0.20, 1.20
	Cycle 2, Day 1	61	0.090	0.108	0.100	0.00, 0.40	61	0.009	0.094	0.000	-0.20, 0.40
	Cycle 3, Day 1	56	0.105	0.096	0.100	0.00, 0.40	56	0.023	0.094	0.000	-0.30, 0.30
	Cycle 4, Day 1	49	0.124	0.177	0.100	0.00, 1.00	49	0.042	0.147	0.000	-0.10, 0.80
	Cycle 5, Day 1	46	0.157	0.260	0.100	0.00, 1.70	46	0.078	0.237	0.000	-0.20, 1.50
	Cycle 6, Day 1	43	0.133	0.113	0.100	0.00, 0.50	43	0.060	0.118	0.000	-0.20, 0.30
	Cycle 7, Day 1	39	0.113	0.145	0.100	0.00, 0.70	39	0.040	0.136	0.000	-0.20, 0.60
	Cycle 8, Day 1	35	0.146	0.134	0.100	0.00, 0.60	35	0.073	0.145	0.000	-0.20, 0.50
	Cycle 9, Day 1	32	0.141	0.185	0.100	0.00, 1.00	32	0.049	0.214	0.000	-0.30, 0.96
	Cycle 10, Day 1	27	0.159	0.112	0.100	0.00, 0.40	27	0.076	0.130	0.100	-0.20, 0.36
	Cycle 11, Day 1	22	0.168	0.109	0.100	0.00, 0.40	22	0.103	0.102	0.100	-0.10, 0.30
	Cycle 12, Day 1	25	0.168	0.146	0.100	0.00, 0.50	25	0.074	0.187	0.100	-0.40, 0.40
	Cycle 13, Day 1	23	0.196	0.164	0.200	0.00, 0.50	23	0.103	0.186	0.100	-0.40, 0.46
	Cycle 14, Day 1	23	0.157	0.108	0.200	0.00, 0.40	23	0.052	0.141	0.000	-0.30, 0.30
	Cycle 15, Day 1	14	0.121	0.105	0.100	0.00, 0.40	14	0.021	0.142	0.000	-0.20, 0.30
	Cycle 16, Day 1	11	0.164	0.157	0.100	0.00, 0.50	11	0.091	0.181	0.100	-0.10, 0.50
	Cycle 17, Day 1	10	0.090	0.057	0.100	0.00, 0.20	10	0.040	0.097	0.050	-0.10, 0.20
	Cycle 18, Day 1	10	0.160	0.171	0.100	0.00, 0.60	10	0.070	0.149	0.100	-0.20, 0.30
	Cycle 19, Day 1	7	0.200	0.141	0.200	0.10, 0.50	7	0.071	0.138	0.100	-0.20, 0.20
	Cycle 20, Day 1	1	0.300	—	0.300	0.30, 0.30	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00
	Cycle 21, Day 1	2	0.450	0.354	0.450	0.20, 0.70	2	0.300	0.141	0.300	0.20, 0.40
	Cycle 22, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	0.400	—	0.400	0.40, 0.40
	Cycle 23, Day 1	2	0.700	0.707	0.700	0.20, 1.20	2	0.550	0.495	0.550	0.20, 0.90
	Cycle 24, Day 1	1	0.400	—	0.400	0.40, 0.40	1	0.100	—	0.100	0.10, 0.10
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	0.110	0.130	0.100	0.00, 0.50	31	0.013	0.145	0.000	-0.50, 0.30
	28 Day Follow-up	25	0.104	0.131	0.100	0.00, 0.50	25	0.024	0.109	0.000	-0.20, 0.30
計	Baseline	132	0.108	0.229	0.000	0.00, 2.00	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	123	0.112	0.204	0.100	0.00, 1.20	123	0.002	0.197	0.000	-1.10, 1.20
	Cycle 2, Day 1	121	0.104	0.183	0.100	0.00, 1.40	121	-0.008	0.139	0.000	-0.70, 0.40
	Cycle 3, Day 1	116	0.111	0.143	0.100	0.00, 0.80	116	-0.003	0.202	0.000	-1.30, 0.50
	Cycle 4, Day 1	100	0.109	0.149	0.100	0.00, 1.00	100	-0.005	0.263	0.000	-2.00, 0.80
	Cycle 5, Day 1	91	0.147	0.216	0.100	0.00, 1.70	91	0.025	0.261	0.000	-1.20, 1.50
	Cycle 6, Day 1	84	0.130	0.140	0.100	0.00, 1.00	84	0.017	0.194	0.000	-1.00, 0.30
	Cycle 7, Day 1	78	0.122	0.174	0.100	0.00, 0.90	78	0.020	0.182	0.000	-1.10, 0.60
	Cycle 8, Day 1	73	0.140	0.150	0.100	0.00, 0.80	73	0.035	0.205	0.000	-1.20, 0.60
	Cycle 9, Day 1	64	0.152	0.196	0.100	0.00, 1.10	64	0.038	0.277	0.000	-1.40, 1.00
	Cycle 10, Day 1	54	0.146	0.128	0.100	0.00, 0.60	54	0.038	0.231	0.100	-1.40, 0.36
	Cycle 11, Day 1	44	0.161	0.170	0.100	0.00, 1.00	44	0.045	0.190	0.100	-1.00, 0.30
	Cycle 12, Day 1	46	0.163	0.173	0.100	0.00, 0.90	46	0.038	0.228	0.100	-1.10, 0.40
	Cycle 13, Day 1	43	0.170	0.168	0.100	0.00, 0.70	43	0.053	0.308	0.100	-1.60, 0.60
	Cycle 14, Day 1	38	0.174	0.143	0.200	0.00, 0.60	38	0.037	0.331	0.000	-1.70, 0.60
	Cycle 15, Day 1	25	0.188	0.172	0.100	0.00, 0.50	25	0.040	0.367	0.100	-1.50, 0.50
	Cycle 16, Day 1	22	0.155	0.122	0.100	0.00, 0.50	22	0.105	0.150	0.100	-0.10, 0.50
	Cycle 17, Day 1	18	0.122	0.117	0.100	0.00, 0.50	18	-0.033	0.380	0.050	-1.50, 0.30
	Cycle 18, Day 1	18	0.150	0.154	0.100	0.00, 0.60	18	-0.028	0.417	0.100	-1.60, 0.30

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 19, Day 1	14	0.264	0.433	0.100	0.00, 1.70	14	0.043	0.160	0.100	-0.30, 0.30
	Cycle 20, Day 1	1	0.300	—	0.300	0.30, 0.30	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00
	Cycle 21, Day 1	4	0.250	0.311	0.150	0.00, 0.70	4	0.175	0.171	0.150	0.00, 0.40
	Cycle 22, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	0.400	—	0.400	0.40, 0.40
	Cycle 23, Day 1	3	0.500	0.608	0.200	0.10, 1.20	3	0.400	0.436	0.200	0.10, 0.90
	Cycle 24, Day 1	1	0.400	—	0.400	0.40, 0.40	1	0.100	—	0.100	0.10, 0.10
	Cycle 25, Day 1	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00
	End of Treatment	61	0.108	0.128	0.100	0.00, 0.60	61	0.010	0.176	0.000	-0.60, 0.60
	28 Day Follow-up	43	0.098	0.114	0.100	0.00, 0.50	43	0.017	0.111	0.000	-0.20, 0.30
Ht											
200 mg QD	Baseline	66	0.401	0.054	0.405	0.26, 0.51	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	0.403	0.054	0.400	0.25, 0.51	62	0.003	0.026	0.005	-0.07, 0.07
	Cycle 2, Day 1	61	0.399	0.054	0.400	0.24, 0.52	61	-0.004	0.028	0.000	-0.07, 0.05
	Cycle 3, Day 1	61	0.406	0.048	0.410	0.28, 0.51	61	0.004	0.030	0.000	-0.07, 0.09
	Cycle 4, Day 1	51	0.402	0.051	0.400	0.29, 0.53	51	-0.005	0.046	0.000	-0.18, 0.10
	Cycle 5, Day 1	46	0.403	0.052	0.400	0.27, 0.52	46	-0.001	0.047	0.000	-0.19, 0.10
	Cycle 6, Day 1	41	0.412	0.051	0.420	0.28, 0.51	41	0.008	0.041	0.010	-0.18, 0.09
	Cycle 7, Day 1	39	0.415	0.056	0.410	0.30, 0.54	39	0.012	0.031	0.010	-0.05, 0.09
	Cycle 8, Day 1	38	0.418	0.049	0.420	0.32, 0.51	38	0.015	0.028	0.010	-0.03, 0.08
	Cycle 9, Day 1	32	0.416	0.056	0.415	0.30, 0.52	32	0.013	0.047	0.010	-0.12, 0.10
	Cycle 10, Day 1	27	0.414	0.048	0.410	0.32, 0.51	27	0.012	0.039	0.020	-0.09, 0.10
	Cycle 11, Day 1	22	0.414	0.061	0.425	0.25, 0.52	22	0.003	0.031	0.005	-0.06, 0.07
	Cycle 12, Day 1	21	0.431	0.050	0.420	0.35, 0.52	21	0.010	0.033	0.010	-0.04, 0.11
	Cycle 13, Day 1	20	0.423	0.045	0.430	0.34, 0.49	20	0.005	0.029	0.000	-0.03, 0.07
	Cycle 14, Day 1	15	0.424	0.055	0.430	0.32, 0.49	15	0.013	0.043	0.010	-0.07, 0.10
	Cycle 15, Day 1	11	0.452	0.047	0.460	0.38, 0.52	11	0.025	0.039	0.020	-0.05, 0.10
	Cycle 16, Day 1	11	0.435	0.046	0.430	0.36, 0.50	11	0.006	0.037	0.010	-0.05, 0.07
	Cycle 17, Day 1	9	0.449	0.034	0.440	0.39, 0.51	9	0.009	0.034	0.020	-0.05, 0.05
	Cycle 18, Day 1	8	0.434	0.027	0.425	0.41, 0.47	8	-0.009	0.040	-0.015	-0.07, 0.07
	Cycle 19, Day 1	7	0.430	0.049	0.440	0.34, 0.50	7	0.000	0.030	-0.010	-0.04, 0.04
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	0.470	0.028	0.470	0.45, 0.49	2	0.030	0.028	0.030	0.01, 0.05
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	0.500	—	0.500	0.50, 0.50	1	0.020	—	0.020	0.02, 0.02
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	0.480	—	0.480	0.48, 0.48	1	0.000	—	0.000	0.00, 0.00
	End of Treatment	30	0.383	0.062	0.385	0.26, 0.51	30	-0.009	0.045	-0.010	-0.12, 0.09
	28 Day Follow-up	19	0.367	0.060	0.380	0.23, 0.46	19	-0.015	0.072	0.000	-0.22, 0.12
200 mg BID	Baseline	66	0.391	0.052	0.390	0.28, 0.50	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	0.394	0.057	0.400	0.27, 0.50	62	0.002	0.027	0.000	-0.08, 0.05
	Cycle 2, Day 1	62	0.391	0.053	0.390	0.29, 0.49	62	-0.001	0.032	0.000	-0.11, 0.07
	Cycle 3, Day 1	56	0.400	0.052	0.400	0.30, 0.51	56	0.006	0.035	0.000	-0.08, 0.09
	Cycle 4, Day 1	49	0.398	0.057	0.400	0.31, 0.52	49	0.003	0.037	0.000	-0.10, 0.10
	Cycle 5, Day 1	47	0.404	0.051	0.400	0.29, 0.50	47	0.009	0.040	0.010	-0.08, 0.11
	Cycle 6, Day 1	44	0.404	0.054	0.410	0.31, 0.52	44	0.015	0.041	0.010	-0.06, 0.12
	Cycle 7, Day 1	40	0.412	0.051	0.415	0.30, 0.50	40	0.020	0.046	0.010	-0.06, 0.16
	Cycle 8, Day 1	36	0.408	0.045	0.410	0.31, 0.51	36	0.021	0.040	0.020	-0.05, 0.15
	Cycle 9, Day 1	32	0.410	0.052	0.415	0.30, 0.50	32	0.019	0.045	0.015	-0.06, 0.12
	Cycle 10, Day 1	27	0.406	0.049	0.410	0.30, 0.49	27	0.017	0.044	0.020	-0.05, 0.11
	Cycle 11, Day 1	22	0.420	0.041	0.420	0.34, 0.49	22	0.033	0.047	0.025	-0.04, 0.12
	Cycle 12, Day 1	25	0.405	0.060	0.420	0.29, 0.51	25	0.022	0.052	0.020	-0.09, 0.13
	Cycle 13, Day 1	23	0.396	0.050	0.400	0.30, 0.49	23	0.015	0.045	0.020	-0.05, 0.12
	Cycle 14, Day 1	23	0.403	0.049	0.410	0.28, 0.49	23	0.019	0.045	0.020	-0.05, 0.15
	Cycle 15, Day 1	14	0.398	0.042	0.405	0.31, 0.46	14	0.034	0.041	0.035	-0.03, 0.12

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 16, Day 1	11	0.408	0.026	0.410	0.36, 0.46	11	0.045	0.037	0.040	0.00, 0.11
	Cycle 17, Day 1	10	0.406	0.033	0.405	0.36, 0.46	10	0.032	0.038	0.030	-0.01, 0.12
	Cycle 18, Day 1	10	0.397	0.037	0.390	0.34, 0.45	10	0.028	0.034	0.030	-0.04, 0.07
	Cycle 19, Day 1	7	0.396	0.056	0.380	0.34, 0.48	7	0.017	0.021	0.030	-0.01, 0.04
	Cycle 20, Day 1	1	0.390	―	0.390	0.39, 0.39	1	0.040	―	0.040	0.04, 0.04
	Cycle 21, Day 1	2	0.415	0.049	0.415	0.38, 0.45	2	0.025	0.007	0.025	0.02, 0.03
	Cycle 22, Day 1	1	0.390	―	0.390	0.39, 0.39	1	0.040	―	0.040	0.04, 0.04
	Cycle 23, Day 1	2	0.435	0.049	0.435	0.40, 0.47	2	0.045	0.007	0.045	0.04, 0.05
	Cycle 24, Day 1	1	0.390	―	0.390	0.39, 0.39	1	0.040	―	0.040	0.04, 0.04
	Cycle 25, Day 1	0	―	―	―	―	0	―	―	―	―
	End of Treatment	31	0.395	0.065	0.400	0.24, 0.50	31	-0.004	0.046	-0.010	-0.13, 0.08
	28 Day Follow-up	25	0.395	0.052	0.390	0.27, 0.50	25	0.000	0.051	0.000	-0.15, 0.09
計	Baseline	132	0.396	0.053	0.400	0.26, 0.51	―	―	―	―	―
N = 132	Cycle 1, Day 15	124	0.399	0.055	0.400	0.25, 0.51	124	0.002	0.026	0.000	-0.08, 0.07
	Cycle 2, Day 1	123	0.395	0.053	0.390	0.24, 0.52	123	-0.002	0.030	0.000	-0.11, 0.07
	Cycle 3, Day 1	117	0.403	0.050	0.410	0.28, 0.51	117	0.005	0.032	0.000	-0.08, 0.09
	Cycle 4, Day 1	100	0.400	0.054	0.400	0.29, 0.53	100	-0.001	0.042	0.000	-0.18, 0.10
	Cycle 5, Day 1	93	0.403	0.051	0.400	0.27, 0.52	93	0.004	0.044	0.010	-0.19, 0.11
	Cycle 6, Day 1	85	0.408	0.052	0.410	0.28, 0.52	85	0.011	0.041	0.010	-0.18, 0.12
	Cycle 7, Day 1	79	0.413	0.053	0.410	0.30, 0.54	79	0.016	0.039	0.010	-0.06, 0.16
	Cycle 8, Day 1	74	0.413	0.047	0.410	0.31, 0.51	74	0.018	0.034	0.020	-0.05, 0.15
	Cycle 9, Day 1	64	0.413	0.054	0.415	0.30, 0.52	64	0.016	0.045	0.010	-0.12, 0.12
	Cycle 10, Day 1	54	0.410	0.048	0.410	0.30, 0.51	54	0.015	0.041	0.020	-0.09, 0.11
	Cycle 11, Day 1	44	0.417	0.051	0.420	0.25, 0.52	44	0.018	0.042	0.015	-0.06, 0.12
	Cycle 12, Day 1	46	0.417	0.057	0.420	0.29, 0.52	46	0.017	0.044	0.020	-0.09, 0.13
	Cycle 13, Day 1	43	0.409	0.049	0.410	0.30, 0.49	43	0.010	0.039	0.010	-0.05, 0.12
	Cycle 14, Day 1	38	0.411	0.052	0.420	0.28, 0.49	38	0.017	0.044	0.020	-0.07, 0.15
	Cycle 15, Day 1	25	0.422	0.051	0.410	0.31, 0.52	25	0.030	0.039	0.030	-0.05, 0.12
	Cycle 16, Day 1	22	0.421	0.039	0.415	0.36, 0.50	22	0.025	0.041	0.025	-0.05, 0.11
	Cycle 17, Day 1	19	0.426	0.039	0.430	0.36, 0.51	19	0.021	0.037	0.020	-0.05, 0.12
	Cycle 18, Day 1	18	0.413	0.037	0.410	0.34, 0.47	18	0.012	0.040	0.015	-0.07, 0.07
	Cycle 19, Day 1	14	0.413	0.054	0.415	0.34, 0.50	14	0.009	0.026	0.015	-0.04, 0.04
	Cycle 20, Day 1	1	0.390	―	0.390	0.39, 0.39	1	0.040	―	0.040	0.04, 0.04
	Cycle 21, Day 1	4	0.443	0.046	0.450	0.38, 0.49	4	0.028	0.017	0.025	0.01, 0.05
	Cycle 22, Day 1	1	0.390	―	0.390	0.39, 0.39	1	0.040	―	0.040	0.04, 0.04
	Cycle 23, Day 1	3	0.457	0.051	0.470	0.40, 0.50	3	0.037	0.015	0.040	0.02, 0.05
	Cycle 24, Day 1	1	0.390	―	0.390	0.39, 0.39	1	0.040	―	0.040	0.04, 0.04
	Cycle 25, Day 1	1	0.480	―	0.480	0.48, 0.48	1	0.000	―	0.000	0.00, 0.00
	End of Treatment	61	0.389	0.063	0.390	0.24, 0.51	61	-0.006	0.045	-0.010	-0.13, 0.09
	28 Day Follow-up	44	0.383	0.057	0.380	0.23, 0.50	44	-0.006	0.061	0.000	-0.22, 0.12
Hb (g/L)											
200 mg QD	Baseline	66	129.6	17.6	130.0	85, 163	―	―	―	―	―
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	130.5	18.0	132.5	81, 167	62	1.0	7.2	1.0	-18, 21
	Cycle 2, Day 1	61	128.8	18.2	128.0	82, 173	61	-1.2	8.5	-1.0	-22, 21
	Cycle 3, Day 1	61	130.0	15.2	130.0	96, 164	61	0.2	8.8	-1.0	-16, 25
	Cycle 4, Day 1	51	129.3	16.4	128.0	97, 169	51	-2.0	14.8	-1.0	-65, 32
	Cycle 5, Day 1	46	129.6	16.3	130.0	84, 169	46	-0.9	14.5	-1.5	-58, 33
	Cycle 6, Day 1	41	131.7	16.5	130.0	91, 163	41	0.7	12.7	2.0	-51, 31
	Cycle 7, Day 1	39	132.7	17.3	133.0	97, 175	39	2.2	10.3	1.0	-21, 30
	Cycle 8, Day 1	38	134.5	15.9	134.5	100, 164	38	3.9	9.4	3.0	-13, 29
	Cycle 9, Day 1	32	134.3	18.1	133.5	100, 167	32	3.6	14.9	3.5	-37, 34
	Cycle 10, Day 1	27	134.3	16.3	133.0	102, 169	27	2.9	14.3	5.0	-31, 40
	Cycle 11, Day 1	22	134.5	20.7	137.0	80, 168	22	0.0	9.8	0.0	-21, 20
	Cycle 12, Day 1	21	140.3	16.5	138.0	112, 169	21	3.7	11.3	3.0	-12, 40

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 13, Day 1	20	139.0	14.7	143.0	112, 164	20	2.6	9.5	3.0	-19, 17
	Cycle 14, Day 1	15	137.1	19.2	138.0	102, 161	15	2.4	15.7	1.0	-23, 37
	Cycle 15, Day 1	11	148.9	15.8	152.0	127, 174	11	9.5	13.2	11.0	-14, 37
	Cycle 16, Day 1	11	141.5	16.6	138.0	115, 166	11	0.8	13.2	2.0	-24, 24
	Cycle 17, Day 1	9	144.3	9.7	148.0	126, 159	9	0.2	13.5	4.0	-24, 16
	Cycle 18, Day 1	8	143.5	11.2	142.0	131, 161	8	-1.6	15.0	-2.0	-28, 24
	Cycle 19, Day 1	7	140.6	17.3	147.0	109, 162	7	-0.4	11.0	-5.0	-15, 14
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	158.5	3.5	158.5	156, 161	2	9.0	14.1	9.0	-1, 19
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	157.0	—	157.0	157, 157	1	-5.0	—	-5.0	-5, -5
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	159.0	—	159.0	159, 159	1	-3.0	—	-3.0	-3, -3
	End of Treatment	30	123.2	19.8	124.0	86, 164	30	-3.2	13.8	-2.0	-36, 27
	28 Day Follow-up	19	117.2	18.1	121.0	76, 148	19	-5.8	21.9	0.0	-69, 36
200 mg BID	Baseline	66	126.3	18.1	126.0	85, 164	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	127.3	19.6	129.0	77, 161	62	0.6	8.0	1.0	-25, 17
	Cycle 2, Day 1	62	125.6	18.1	125.0	83, 159	62	-1.1	9.6	-1.0	-37, 19
	Cycle 3, Day 1	56	128.3	17.8	132.5	91, 165	56	1.3	10.7	-1.0	-23, 28
	Cycle 4, Day 1	49	127.6	19.8	131.0	93, 169	49	0.4	11.9	-1.0	-32, 34
	Cycle 5, Day 1	47	128.7	17.9	132.0	86, 161	47	1.6	13.1	0.0	-34, 39
	Cycle 6, Day 1	44	128.9	18.9	130.0	91, 167	44	3.3	14.0	2.0	-26, 41
	Cycle 7, Day 1	40	132.1	17.0	132.5	93, 161	40	5.6	14.9	2.5	-20, 56
	Cycle 8, Day 1	36	131.7	15.3	134.0	102, 162	36	7.0	13.1	6.0	-15, 51
	Cycle 9, Day 1	32	132.1	17.9	136.0	95, 159	32	6.5	15.7	3.5	-21, 50
	Cycle 10, Day 1	27	131.4	16.5	133.0	96, 161	27	6.2	15.6	3.0	-16, 41
	Cycle 11, Day 1	22	136.1	14.2	135.0	109, 164	22	11.0	17.0	7.5	-12, 47
	Cycle 12, Day 1	25	130.0	20.1	135.0	91, 166	25	6.6	17.2	4.0	-30, 45
	Cycle 13, Day 1	23	128.2	18.3	132.0	89, 159	23	5.3	15.7	7.0	-18, 46
	Cycle 14, Day 1	23	130.6	17.4	133.0	87, 162	23	6.7	14.9	5.0	-18, 54
	Cycle 15, Day 1	14	129.2	14.3	129.5	96, 148	14	11.1	14.3	10.5	-9, 41
	Cycle 16, Day 1	11	132.1	7.5	131.0	119, 144	11	13.8	13.7	10.0	0, 39
	Cycle 17, Day 1	10	132.5	9.6	132.5	118, 145	10	11.4	14.1	11.0	-5, 41
	Cycle 18, Day 1	10	127.9	12.7	128.0	110, 145	10	8.9	10.6	10.0	-10, 25
	Cycle 19, Day 1	7	128.0	19.6	122.0	110, 158	7	6.1	6.4	7.0	-3, 13
	Cycle 20, Day 1	1	124.0	—	124.0	124, 124	1	12.0	—	12.0	12, 12
	Cycle 21, Day 1	2	133.0	17.0	133.0	121, 145	2	5.0	5.7	5.0	1, 9
	Cycle 22, Day 1	1	120.0	—	120.0	120, 120	1	8.0	—	8.0	8, 8
	Cycle 23, Day 1	2	136.5	12.0	136.5	128, 145	2	8.5	10.6	8.5	1, 16
	Cycle 24, Day 1	1	123.0	—	123.0	123, 123	1	11.0	—	11.0	11, 11
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	126.8	21.7	131.0	75, 162	31	-1.8	14.8	-1.0	-46, 23
	28 Day Follow-up	25	126.4	18.3	131.0	84, 159	25	-1.2	16.9	-3.0	-54, 23
計	Baseline	132	128.0	17.8	128.5	85, 164	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	124	128.9	18.8	131.0	77, 167	124	0.8	7.6	1.0	-25, 21
	Cycle 2, Day 1	123	127.2	18.1	127.0	82, 173	123	-1.1	9.0	-1.0	-37, 21
	Cycle 3, Day 1	117	129.2	16.4	130.0	91, 165	117	0.7	9.7	-1.0	-23, 28
	Cycle 4, Day 1	100	128.5	18.1	128.5	93, 169	100	-0.9	13.5	-1.0	-65, 34
	Cycle 5, Day 1	93	129.1	17.0	130.0	84, 169	93	0.3	13.8	-1.0	-58, 39
	Cycle 6, Day 1	85	130.2	17.7	130.0	91, 167	85	2.1	13.4	2.0	-51, 41
	Cycle 7, Day 1	79	132.4	17.0	133.0	93, 175	79	3.9	12.9	2.0	-21, 56
	Cycle 8, Day 1	74	133.1	15.6	134.0	100, 164	74	5.4	11.4	5.0	-15, 51
	Cycle 9, Day 1	64	133.2	17.9	135.5	95, 167	64	5.0	15.3	3.5	-37, 50
	Cycle 10, Day 1	54	132.9	16.3	133.0	96, 169	54	4.6	14.9	5.0	-31, 41

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 11, Day 1	44	135.3	17.6	136.5	80, 168	44	5.5	14.8	5.5	-21, 47
	Cycle 12, Day 1	46	134.7	19.1	137.0	91, 169	46	5.3	14.7	3.0	-30, 45
	Cycle 13, Day 1	43	133.2	17.4	134.0	89, 164	43	4.0	13.1	6.0	-19, 46
	Cycle 14, Day 1	38	133.2	18.2	136.0	87, 162	38	5.0	15.1	3.5	-23, 54
	Cycle 15, Day 1	25	137.9	17.7	133.0	96, 174	25	10.4	13.6	11.0	-14, 41
	Cycle 16, Day 1	22	136.8	13.5	136.0	115, 166	22	7.3	14.7	6.5	-24, 39
	Cycle 17, Day 1	19	138.1	11.2	140.0	118, 159	19	6.1	14.6	7.0	-24, 41
	Cycle 18, Day 1	18	134.8	14.1	134.5	110, 161	18	4.2	13.5	3.0	-28, 25
	Cycle 19, Day 1	14	134.3	18.9	133.0	109, 162	14	2.9	9.3	6.5	-15, 14
	Cycle 20, Day 1	1	124.0	—	124.0	124, 124	1	12.0	—	12.0	12, 12
	Cycle 21, Day 1	4	145.8	17.8	150.5	121, 161	4	7.0	9.1	5.0	-1, 19
	Cycle 22, Day 1	1	120.0	—	120.0	120, 120	1	8.0	—	8.0	8, 8
	Cycle 23, Day 1	3	143.3	14.6	145.0	128, 157	3	4.0	10.8	1.0	-5, 16
	Cycle 24, Day 1	1	123.0	—	123.0	123, 123	1	11.0	—	11.0	11, 11
	Cycle 25, Day 1	1	159.0	—	159.0	159, 159	1	-3.0	—	-3.0	-3, -3
	End of Treatment	61	125.0	20.7	127.0	75, 164	61	-2.5	14.2	-1.0	-46, 27
	28 Day Follow-up	44	122.4	18.6	123.0	76, 159	44	-3.2	19.1	-1.0	-69, 36
リンパ球 (10^9/L)											
200 mg QD	Baseline	66	1.496	1.063	1.210	0.07, 6.20	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	1.427	1.051	1.200	0.12, 6.50	62	-0.057	1.059	0.000	-4.40, 4.70
	Cycle 2, Day 1	60	1.465	0.817	1.230	0.29, 4.17	60	-0.077	0.911	-0.075	-4.20, 2.62
	Cycle 3, Day 1	60	1.475	0.824	1.235	0.40, 3.81	60	-0.045	0.732	-0.030	-3.40, 1.48
	Cycle 4, Day 1	51	1.512	0.922	1.350	0.25, 3.58	51	-0.105	0.883	-0.040	-4.29, 1.60
	Cycle 5, Day 1	45	1.724	1.053	1.190	0.38, 4.10	45	0.073	0.928	0.030	-3.80, 2.30
	Cycle 6, Day 1	41	1.689	0.855	1.650	0.33, 4.30	41	0.060	0.972	-0.030	-3.80, 2.50
	Cycle 7, Day 1	39	1.573	0.890	1.260	0.29, 4.70	39	-0.064	1.090	0.000	-4.60, 2.90
	Cycle 8, Day 1	38	1.717	1.164	1.455	0.30, 6.00	38	0.104	1.225	0.170	-4.58, 4.20
	Cycle 9, Day 1	32	1.909	0.976	1.620	0.33, 4.26	32	0.138	1.178	0.240	-4.50, 2.01
	Cycle 10, Day 1	27	1.896	1.031	1.710	0.30, 4.90	27	0.210	1.164	0.380	-3.90, 2.68
	Cycle 11, Day 1	22	1.915	0.962	1.620	0.20, 4.34	22	0.051	1.321	0.295	-5.10, 2.10
	Cycle 12, Day 1	21	1.970	1.041	1.600	0.70, 4.32	21	0.315	0.799	0.290	-0.91, 2.52
	Cycle 13, Day 1	20	1.880	0.776	1.690	1.00, 3.52	20	0.377	0.625	0.325	-0.85, 2.00
	Cycle 14, Day 1	15	1.931	0.822	2.010	0.91, 3.49	15	0.431	0.645	0.330	-0.48, 1.51
	Cycle 15, Day 1	11	2.062	0.873	1.860	0.96, 3.87	11	0.741	0.624	0.470	-0.10, 1.91
	Cycle 16, Day 1	11	1.818	0.855	1.360	1.05, 3.67	11	0.485	0.594	0.390	-0.44, 1.58
	Cycle 17, Day 1	8	2.064	0.959	1.895	0.96, 4.03	8	0.516	0.442	0.580	-0.01, 1.27
	Cycle 18, Day 1	8	2.123	0.657	1.865	1.46, 3.39	8	0.536	0.534	0.625	-0.58, 1.05
	Cycle 19, Day 1	7	2.140	1.006	1.960	1.16, 4.22	7	0.407	0.499	0.250	-0.35, 1.06
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	1.795	0.233	1.795	1.63, 1.96	2	1.040	0.382	1.040	0.77, 1.31
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	1.660	—	1.660	1.66, 1.66	1	1.010	—	1.010	1.01, 1.01
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	1.940	—	1.940	1.94, 1.94	1	1.290	—	1.290	1.29, 1.29
	End of Treatment	30	1.877	1.430	1.485	0.30, 7.00	30	0.163	1.889	0.035	-5.90, 6.57
	28 Day Follow-up	18	1.567	0.754	1.395	0.55, 3.51	18	-0.222	1.448	0.235	-4.85, 1.25
200 mg BID	Baseline	66	1.597	0.870	1.490	0.22, 4.31	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	1.666	1.137	1.300	0.13, 4.90	61	0.106	0.722	0.050	-1.17, 3.20
	Cycle 2, Day 1	61	1.460	0.907	1.200	0.26, 4.17	61	-0.128	0.628	-0.110	-1.90, 1.35
	Cycle 3, Day 1	56	1.596	0.884	1.405	0.24, 4.14	56	-0.016	0.571	0.055	-1.39, 1.55
	Cycle 4, Day 1	49	1.582	1.008	1.400	0.28, 5.60	49	0.004	0.639	0.000	-1.67, 1.59
	Cycle 5, Day 1	46	1.646	0.998	1.445	0.26, 5.63	46	0.053	0.594	0.005	-1.10, 1.63
	Cycle 6, Day 1	43	1.540	0.868	1.490	0.40, 4.81	43	-0.016	0.597	0.050	-1.14, 1.15
	Cycle 7, Day 1	39	1.684	1.114	1.470	0.35, 5.46	39	0.089	0.892	-0.050	-1.42, 3.25

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 8, Day 1	35	1.535	0.808	1.460	0.36, 3.97	35	0.019	0.723	-0.040	-1.58, 2.72
	Cycle 9, Day 1	32	1.712	0.762	1.690	0.36, 3.24	32	0.079	0.744	-0.025	-1.54, 1.48
	Cycle 10, Day 1	27	1.617	0.806	1.600	0.21, 3.61	27	0.067	0.597	-0.010	-0.82, 1.69
	Cycle 11, Day 1	22	1.617	0.600	1.490	0.53, 3.08	22	0.175	0.709	0.265	-1.40, 1.18
	Cycle 12, Day 1	25	1.607	0.780	1.570	0.46, 3.13	25	0.140	0.768	-0.060	-1.19, 1.64
	Cycle 13, Day 1	23	1.700	0.748	1.580	0.53, 3.31	23	0.243	0.618	0.220	-1.02, 1.37
	Cycle 14, Day 1	23	1.597	0.738	1.540	0.49, 3.25	23	0.090	0.518	0.150	-0.87, 1.23
	Cycle 15, Day 1	14	1.639	0.738	1.555	0.45, 2.75	14	0.249	0.553	0.235	-0.96, 1.50
	Cycle 16, Day 1	11	1.696	0.923	1.700	0.35, 3.04	11	0.357	0.574	0.140	-0.28, 1.36
	Cycle 17, Day 1	10	1.798	0.921	1.930	0.68, 3.13	10	0.407	0.648	0.180	-0.27, 1.88
	Cycle 18, Day 1	10	1.689	0.798	1.800	0.43, 2.76	10	0.403	0.630	0.395	-0.48, 1.84
	Cycle 19, Day 1	7	1.824	0.806	1.570	0.97, 2.98	7	0.399	0.427	0.510	-0.07, 0.96
	Cycle 20, Day 1	1	1.060	—	1.060	1.06, 1.06	1	-0.060	—	-0.060	-0.06, -0.06
	Cycle 21, Day 1	2	2.050	0.990	2.050	1.35, 2.75	2	0.620	0.552	0.620	0.23, 1.01
	Cycle 22, Day 1	1	1.330	—	1.330	1.33, 1.33	1	0.210	—	0.210	0.21, 0.21
	Cycle 23, Day 1	2	2.055	0.912	2.055	1.41, 2.70	2	0.625	0.474	0.625	0.29, 0.96
	Cycle 24, Day 1	1	1.660	—	1.660	1.66, 1.66	1	0.540	—	0.540	0.54, 0.54
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	1.550	0.905	1.380	0.29, 3.67	31	-0.097	0.602	-0.030	-1.38, 1.46
	28 Day Follow-up	25	1.321	0.755	0.990	0.42, 3.39	25	0.002	0.716	-0.020	-1.27, 1.77
計	Baseline	132	1.547	0.969	1.300	0.07, 6.20	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	123	1.546	1.097	1.220	0.12, 6.50	123	0.024	0.908	0.010	-4.40, 4.70
	Cycle 2, Day 1	121	1.463	0.860	1.210	0.26, 4.17	121	-0.103	0.778	-0.080	-4.20, 2.62
	Cycle 3, Day 1	116	1.533	0.852	1.360	0.24, 4.14	116	-0.031	0.656	0.015	-3.40, 1.55
	Cycle 4, Day 1	100	1.547	0.961	1.355	0.25, 5.60	100	-0.052	0.771	-0.025	-4.29, 1.60
	Cycle 5, Day 1	91	1.685	1.021	1.380	0.26, 5.63	91	0.063	0.773	0.020	-3.80, 2.30
	Cycle 6, Day 1	84	1.613	0.860	1.505	0.33, 4.81	84	0.022	0.798	0.025	-3.80, 2.50
	Cycle 7, Day 1	78	1.629	1.003	1.395	0.29, 5.46	78	0.013	0.993	-0.040	-4.60, 3.25
	Cycle 8, Day 1	73	1.630	1.006	1.460	0.30, 6.00	73	0.063	1.010	0.090	-4.58, 4.20
	Cycle 9, Day 1	64	1.810	0.874	1.680	0.33, 4.26	64	0.109	0.978	0.200	-4.50, 2.01
	Cycle 10, Day 1	54	1.757	0.928	1.665	0.21, 4.90	54	0.139	0.919	0.175	-3.90, 2.68
	Cycle 11, Day 1	44	1.766	0.807	1.610	0.20, 4.34	44	0.113	1.050	0.280	-5.10, 2.10
	Cycle 12, Day 1	46	1.773	0.916	1.585	0.46, 4.32	46	0.220	0.778	0.185	-1.19, 2.52
	Cycle 13, Day 1	43	1.783	0.757	1.630	0.53, 3.52	43	0.305	0.618	0.310	-1.02, 2.00
	Cycle 14, Day 1	38	1.729	0.779	1.620	0.49, 3.49	38	0.225	0.588	0.175	-0.87, 1.51
	Cycle 15, Day 1	25	1.825	0.811	1.700	0.45, 3.87	25	0.465	0.625	0.420	-0.96, 1.91
	Cycle 16, Day 1	22	1.757	0.871	1.530	0.35, 3.67	22	0.421	0.574	0.375	-0.44, 1.58
	Cycle 17, Day 1	18	1.916	0.920	1.930	0.68, 4.03	18	0.456	0.553	0.245	-0.27, 1.88
	Cycle 18, Day 1	18	1.882	0.751	1.865	0.43, 3.39	18	0.462	0.576	0.475	-0.58, 1.84
	Cycle 19, Day 1	14	1.982	0.891	1.835	0.97, 4.22	14	0.403	0.446	0.380	-0.35, 1.06
	Cycle 20, Day 1	1	1.060	—	1.060	1.06, 1.06	1	-0.060	—	-0.060	-0.06, -0.06
	Cycle 21, Day 1	4	1.923	0.605	1.795	1.35, 2.75	4	0.830	0.457	0.890	0.23, 1.31
	Cycle 22, Day 1	1	1.330	—	1.330	1.33, 1.33	1	0.210	—	0.210	0.21, 0.21
	Cycle 23, Day 1	3	1.923	0.684	1.660	1.41, 2.70	3	0.753	0.402	0.960	0.29, 1.01
	Cycle 24, Day 1	1	1.660	—	1.660	1.66, 1.66	1	0.540	—	0.540	0.54, 0.54
	Cycle 25, Day 1	1	1.940	—	1.940	1.94, 1.94	1	1.290	—	1.290	1.29, 1.29
	End of Treatment	61	1.711	1.194	1.380	0.29, 7.00	61	0.031	1.387	-0.020	-5.90, 6.57
	28 Day Follow-up	43	1.424	0.756	1.350	0.42, 3.51	43	-0.092	1.074	0.140	-4.85, 1.77
MCV (fL)											
200 mg QD	Baseline	66	97.94	7.28	97.85	72.8, 114.2	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	98.05	7.71	98.50	71.9, 118.0	62	0.11	2.13	-0.05	-4.4, 10.8
	Cycle 2, Day 1	61	97.88	7.63	97.90	73.0, 120.7	61	0.00	2.87	-0.20	-6.1, 13.5
	Cycle 3, Day 1	61	97.58	7.77	98.80	72.8, 116.4	61	-0.03	3.77	-0.20	-8.5, 12.9
	Cycle 4, Day 1	51	97.50	7.52	98.10	77.1, 110.9	51	-0.37	4.27	-0.60	-12.3, 11.1

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 5, Day 1	46	97.15	7.74	98.80	76.8, 110.9	46	-0.91	4.74	-0.50	-14.6, 12.4
	Cycle 6, Day 1	41	97.29	6.52	98.40	84.0, 106.8	41	-1.34	4.42	-0.70	-15.9, 7.7
	Cycle 7, Day 1	39	96.64	7.35	98.30	76.6, 111.5	39	-0.61	3.97	-0.70	-12.0, 9.1
	Cycle 8, Day 1	38	96.38	6.96	97.95	75.9, 109.7	38	-0.98	4.01	-1.00	-11.3, 8.0
	Cycle 9, Day 1	32	96.77	6.82	97.70	78.2, 109.9	32	-1.13	3.70	-1.35	-6.9, 7.8
	Cycle 10, Day 1	27	97.25	6.82	96.90	85.0, 110.2	27	-0.59	4.16	-0.80	-8.6, 7.8
	Cycle 11, Day 1	22	97.50	6.01	98.15	86.0, 108.5	22	-0.70	3.69	-0.65	-9.0, 5.6
	Cycle 12, Day 1	21	95.43	6.77	94.70	82.3, 107.2	21	-0.92	3.86	-0.70	-8.4, 6.2
	Cycle 13, Day 1	20	95.50	4.66	94.75	87.3, 103.5	20	-2.39	3.26	-2.30	-11.1, 2.6
	Cycle 14, Day 1	15	95.19	5.86	94.70	86.6, 107.7	15	-0.95	4.85	-1.30	-7.9, 7.3
	Cycle 15, Day 1	11	94.14	4.29	95.10	88.6, 101.1	11	-2.75	3.16	-3.30	-7.9, 2.1
	Cycle 16, Day 1	11	94.16	4.57	93.80	87.1, 104.2	11	-2.19	2.28	-2.40	-5.7, 2.1
	Cycle 17, Day 1	9	95.84	7.18	94.70	86.4, 110.3	9	-1.21	5.23	-2.40	-8.0, 11.2
	Cycle 18, Day 1	8	93.93	5.19	93.85	87.2, 103.0	8	-3.10	2.86	-2.85	-8.6, 1.0
	Cycle 19, Day 1	7	96.20	6.11	95.20	88.9, 106.9	7	-2.17	4.07	-1.60	-9.4, 3.6
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	93.25	2.47	93.25	91.5, 95.0	2	-4.50	4.53	-4.50	-7.7, -1.3
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	96.90	—	96.90	96.9, 96.9	1	-5.80	—	-5.80	-5.8, -5.8
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	96.40	—	96.40	96.4, 96.4	1	-6.30	—	-6.30	-6.3, -6.3
	End of Treatment	30	97.19	9.01	97.85	71.7, 111.5	30	0.45	5.41	-0.30	-10.1, 13.4
	28 Day Follow-up	19	98.71	7.65	100.10	77.4, 107.5	19	0.02	6.79	-0.90	-12.9, 12.3
200 mg BID	Baseline	66	97.12	7.87	97.05	76.2, 113.1	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	96.76	8.27	97.20	74.7, 112.4	62	-0.15	1.24	-0.30	-3.0, 3.8
	Cycle 2, Day 1	62	97.45	7.97	97.65	75.6, 114.0	62	0.05	1.94	-0.05	-4.3, 6.8
	Cycle 3, Day 1	56	96.60	8.21	97.30	74.6, 113.0	56	-0.05	3.27	-0.35	-8.6, 12.3
	Cycle 4, Day 1	49	95.71	8.43	96.90	72.4, 110.3	49	-0.82	4.49	-0.50	-16.2, 9.4
	Cycle 5, Day 1	47	94.98	8.43	94.40	73.5, 108.3	47	-0.93	5.94	-1.20	-23.3, 14.5
	Cycle 6, Day 1	44	95.06	8.41	95.45	71.2, 107.6	44	-0.97	6.51	-0.65	-21.0, 22.1
	Cycle 7, Day 1	40	94.87	8.08	95.50	70.6, 107.8	40	-0.79	6.51	-0.90	-13.4, 28.1
	Cycle 8, Day 1	36	94.97	7.04	94.40	75.4, 113.2	36	-0.90	7.27	-1.90	-14.9, 33.5
	Cycle 9, Day 1	32	94.63	7.36	94.90	74.7, 106.7	32	-0.62	7.01	-1.10	-13.6, 27.0
	Cycle 10, Day 1	27	94.01	7.23	93.70	74.7, 108.8	27	-0.93	7.22	-1.50	-14.2, 29.1
	Cycle 11, Day 1	22	96.02	6.91	95.30	77.7, 107.6	22	-0.39	8.40	-2.10	-13.6, 27.9
	Cycle 12, Day 1	25	96.27	9.01	96.50	77.6, 112.0	25	0.11	8.70	-0.60	-19.7, 27.6
	Cycle 13, Day 1	23	95.97	7.88	98.00	76.6, 106.9	23	-0.90	5.80	0.20	-14.9, 12.4
	Cycle 14, Day 1	23	96.71	8.05	98.30	78.9, 112.3	23	0.02	4.47	0.80	-8.0, 11.8
	Cycle 15, Day 1	14	95.26	7.55	92.70	82.6, 107.2	14	0.48	4.42	1.00	-6.4, 11.2
	Cycle 16, Day 1	11	96.61	6.62	93.90	89.2, 107.4	11	0.94	4.83	1.60	-6.0, 11.6
	Cycle 17, Day 1	10	97.41	5.94	98.00	89.9, 105.2	10	-0.89	6.51	0.20	-12.7, 12.1
	Cycle 18, Day 1	10	96.40	6.14	92.90	90.2, 104.9	10	2.15	5.65	1.45	-5.0, 15.3
	Cycle 19, Day 1	7	96.59	6.49	93.90	89.4, 104.5	7	3.16	6.51	2.10	-5.8, 15.8
	Cycle 20, Day 1	1	92.30	—	92.30	92.3, 92.3	1	2.60	—	2.60	2.6, 2.6
	Cycle 21, Day 1	2	92.10	2.26	92.10	90.5, 93.7	2	-0.35	6.15	-0.35	-4.7, 4.0
	Cycle 22, Day 1	1	98.90	—	98.90	98.9, 98.9	1	9.20	—	9.20	9.2, 9.2
	Cycle 23, Day 1	2	96.70	0.42	96.70	96.4, 97.0	2	4.25	4.31	4.25	1.2, 7.3
	Cycle 24, Day 1	1	95.30	—	95.30	95.3, 95.3	1	5.60	—	5.60	5.6, 5.6
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	97.61	6.61	98.30	80.2, 108.1	31	-0.01	5.60	-0.50	-12.0, 21.1
	28 Day Follow-up	25	98.61	7.18	96.80	87.2, 115.8	25	-0.27	5.75	-1.40	-12.6, 17.1
計	Baseline	132	97.53	7.56	97.45	72.8, 114.2	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	124	97.41	7.99	97.35	71.9, 118.0	124	-0.02	1.74	-0.10	-4.4, 10.8
	Cycle 2, Day 1	123	97.66	7.77	97.70	73.0, 120.7	123	0.02	2.44	-0.10	-6.1, 13.5

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 3, Day 1	117	97.11	7.96	98.30	72.8, 116.4	117	-0.04	3.52	-0.20	-8.6, 12.9
	Cycle 4, Day 1	100	96.62	7.99	97.15	72.4, 110.9	100	-0.59	4.36	-0.60	-16.2, 11.1
	Cycle 5, Day 1	93	96.05	8.13	96.00	73.5, 110.9	93	-0.92	5.35	-1.10	-23.3, 14.5
	Cycle 6, Day 1	85	96.13	7.60	96.90	71.2, 107.6	85	-1.15	5.57	-0.70	-21.0, 22.1
	Cycle 7, Day 1	79	95.74	7.73	96.60	70.6, 111.5	79	-0.70	5.37	-0.70	-13.4, 28.1
	Cycle 8, Day 1	74	95.69	6.98	95.20	75.4, 113.2	74	-0.94	5.79	-1.40	-14.9, 33.5
	Cycle 9, Day 1	64	95.70	7.12	96.00	74.7, 109.9	64	-0.87	5.57	-1.25	-13.6, 27.0
	Cycle 10, Day 1	54	95.63	7.15	95.60	74.7, 110.2	54	-0.76	5.84	-1.40	-14.2, 29.1
	Cycle 11, Day 1	44	96.76	6.44	97.05	77.7, 108.5	44	-0.55	6.41	-1.45	-13.6, 27.9
	Cycle 12, Day 1	46	95.89	7.99	96.30	77.6, 112.0	46	-0.36	6.88	-0.65	-19.7, 27.6
	Cycle 13, Day 1	43	95.75	6.51	95.80	76.6, 106.9	43	-1.59	4.79	-1.00	-14.9, 12.4
	Cycle 14, Day 1	38	96.11	7.22	96.90	78.9, 112.3	38	-0.36	4.59	0.40	-8.0, 11.8
	Cycle 15, Day 1	25	94.76	6.23	94.10	82.6, 107.2	25	-0.94	4.17	-1.20	-7.9, 11.2
	Cycle 16, Day 1	22	95.39	5.69	93.85	87.1, 107.4	22	-0.63	4.02	-1.40	-6.0, 11.6
	Cycle 17, Day 1	19	96.67	6.42	94.80	86.4, 110.3	19	-1.04	5.78	-1.10	-12.7, 12.1
	Cycle 18, Day 1	18	95.30	5.71	93.35	87.2, 104.9	18	-0.18	5.24	-0.30	-8.6, 15.3
	Cycle 19, Day 1	14	96.39	6.06	94.55	88.9, 106.9	14	0.49	5.91	0.45	-9.4, 15.8
	Cycle 20, Day 1	1	92.30	—	92.30	92.3, 92.3	1	2.60	—	2.60	2.6, 2.6
	Cycle 21, Day 1	4	92.68	2.05	92.60	90.5, 95.0	4	-2.43	5.02	-3.00	-7.7, 4.0
	Cycle 22, Day 1	1	98.90	—	98.90	98.9, 98.9	1	9.20	—	9.20	9.2, 9.2
	Cycle 23, Day 1	3	96.77	0.32	96.90	96.4, 97.0	3	0.90	6.56	1.20	-5.8, 7.3
	Cycle 24, Day 1	1	95.30	—	95.30	95.3, 95.3	1	5.60	—	5.60	5.6, 5.6
	Cycle 25, Day 1	1	96.40	—	96.40	96.4, 96.4	1	-6.30	—	-6.30	-6.3, -6.3
	End of Treatment	61	97.40	7.82	98.10	71.7, 111.5	61	0.22	5.47	-0.40	-12.0, 21.1
	28 Day Follow-up	44	98.65	7.30	99.20	77.4, 115.8	44	-0.15	6.15	-1.15	-12.9, 17.1
単球 (10^9/L)											
200 mg QD	Baseline	66	0.624	0.337	0.600	0.10, 1.60	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	0.632	0.384	0.550	0.10, 1.60	62	-0.004	0.324	0.000	-1.00, 0.80
	Cycle 2, Day 1	60	0.593	0.343	0.500	0.10, 1.50	60	-0.040	0.380	0.000	-1.20, 1.30
	Cycle 3, Day 1	60	0.632	0.281	0.500	0.20, 1.50	60	0.001	0.313	0.000	-0.90, 0.70
	Cycle 4, Day 1	51	0.594	0.294	0.600	0.00, 1.20	51	-0.029	0.363	0.000	-0.80, 1.00
	Cycle 5, Day 1	45	0.711	0.408	0.600	0.10, 2.30	45	0.070	0.406	0.000	-0.60, 1.90
	Cycle 6, Day 1	41	0.668	0.313	0.600	0.30, 1.40	41	0.034	0.314	0.000	-0.80, 1.00
	Cycle 7, Day 1	39	0.621	0.314	0.600	0.10, 1.50	39	-0.007	0.377	0.000	-1.30, 0.80
	Cycle 8, Day 1	38	0.666	0.323	0.650	0.20, 1.40	38	0.056	0.326	0.000	-0.70, 0.70
	Cycle 9, Day 1	32	0.700	0.293	0.700	0.10, 1.40	32	0.069	0.320	0.000	-0.70, 0.80
	Cycle 10, Day 1	27	0.707	0.369	0.600	0.20, 1.80	27	0.067	0.309	0.000	-0.60, 0.80
	Cycle 11, Day 1	22	0.695	0.270	0.600	0.30, 1.20	22	0.018	0.371	0.100	-1.10, 0.50
	Cycle 12, Day 1	21	0.729	0.312	0.800	0.30, 1.50	21	0.162	0.302	0.100	-0.20, 1.00
	Cycle 13, Day 1	20	0.660	0.282	0.600	0.30, 1.30	20	0.165	0.250	0.100	-0.20, 0.80
	Cycle 14, Day 1	15	0.693	0.284	0.600	0.20, 1.20	15	0.220	0.314	0.200	-0.20, 0.80
	Cycle 15, Day 1	11	0.764	0.291	0.700	0.30, 1.20	11	0.227	0.320	0.200	-0.20, 0.80
	Cycle 16, Day 1	11	0.782	0.402	0.700	0.30, 1.40	11	0.291	0.324	0.200	-0.20, 0.90
	Cycle 17, Day 1	8	0.788	0.309	0.750	0.50, 1.30	8	0.238	0.250	0.150	-0.10, 0.60
	Cycle 18, Day 1	8	0.875	0.471	0.800	0.30, 1.80	8	0.225	0.225	0.150	0.00, 0.60
	Cycle 19, Day 1	7	0.729	0.364	0.700	0.30, 1.40	7	0.143	0.215	0.200	-0.20, 0.40
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	0.450	0.071	0.450	0.40, 0.50	2	0.050	0.071	0.050	0.00, 0.10
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	0.200	—	0.200	0.20, 0.20
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	0.200	—	0.200	0.20, 0.20
	End of Treatment	30	0.677	0.369	0.650	0.00, 1.70	30	-0.013	0.496	0.000	-1.10, 1.00
	28 Day Follow-up	18	0.567	0.333	0.600	0.10, 1.10	18	-0.115	0.314	-0.100	-0.80, 0.43

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	66	0.671	0.345	0.600	0.10, 1.70	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	0.644	0.351	0.600	0.00, 1.50	61	-0.042	0.272	-0.100	-0.90, 0.50
	Cycle 2, Day 1	61	0.634	0.376	0.600	0.00, 1.60	61	-0.047	0.305	-0.100	-0.90, 0.50
	Cycle 3, Day 1	56	0.680	0.371	0.600	0.00, 1.70	56	-0.009	0.366	0.000	-1.40, 0.80
	Cycle 4, Day 1	49	0.712	0.327	0.600	0.20, 1.50	49	0.015	0.307	0.000	-0.50, 1.00
	Cycle 5, Day 1	46	0.754	0.398	0.700	0.10, 1.80	46	0.072	0.387	0.100	-0.80, 1.20
	Cycle 6, Day 1	43	0.647	0.313	0.600	0.00, 1.30	43	-0.020	0.300	0.000	-0.80, 0.80
	Cycle 7, Day 1	39	0.626	0.337	0.600	0.00, 1.30	39	-0.041	0.329	0.000	-0.80, 0.70
	Cycle 8, Day 1	35	0.694	0.409	0.600	0.00, 1.80	35	0.026	0.418	0.000	-0.90, 1.30
	Cycle 9, Day 1	32	0.800	0.398	0.700	0.10, 2.00	32	0.116	0.475	0.100	-1.10, 1.00
	Cycle 10, Day 1	27	0.685	0.345	0.700	0.00, 1.40	27	0.027	0.382	0.000	-0.80, 1.00
	Cycle 11, Day 1	22	0.773	0.347	0.750	0.00, 1.50	22	0.083	0.357	0.060	-0.50, 0.90
	Cycle 12, Day 1	25	0.736	0.399	0.600	0.20, 1.60	25	0.049	0.443	0.000	-0.90, 1.00
	Cycle 13, Day 1	23	0.778	0.268	0.800	0.30, 1.10	23	0.101	0.381	0.000	-0.70, 0.80
	Cycle 14, Day 1	23	0.787	0.327	0.700	0.30, 1.40	23	0.135	0.293	0.200	-0.40, 0.80
	Cycle 15, Day 1	14	0.807	0.253	0.800	0.40, 1.20	14	0.107	0.300	0.050	-0.50, 0.50
	Cycle 16, Day 1	11	0.727	0.326	0.700	0.30, 1.40	11	0.082	0.268	0.100	-0.30, 0.60
	Cycle 17, Day 1	10	0.810	0.260	0.750	0.50, 1.30	10	0.060	0.291	0.150	-0.50, 0.40
	Cycle 18, Day 1	10	0.950	0.389	0.950	0.40, 1.70	10	0.190	0.373	0.200	-0.50, 0.90
	Cycle 19, Day 1	7	0.914	0.227	0.900	0.60, 1.30	7	0.171	0.411	0.200	-0.40, 0.80
	Cycle 20, Day 1	1	0.800	—	0.800	0.80, 0.80	1	-0.300	—	-0.300	-0.30, -0.30
	Cycle 21, Day 1	2	0.800	0.141	0.800	0.70, 0.90	2	0.100	0.424	0.100	-0.20, 0.40
	Cycle 22, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	-0.400	—	-0.400	-0.40, -0.40
	Cycle 23, Day 1	2	0.800	0.283	0.800	0.60, 1.00	2	0.100	0.283	0.100	-0.10, 0.30
	Cycle 24, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	-0.400	—	-0.400	-0.40, -0.40
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	0.758	0.423	0.600	0.20, 1.70	31	0.068	0.352	0.000	-0.40, 1.00
	28 Day Follow-up	25	0.664	0.416	0.600	0.00, 2.20	25	-0.016	0.487	0.000	-1.20, 0.80
計	Baseline	132	0.647	0.341	0.600	0.10, 1.70	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	123	0.638	0.367	0.600	0.00, 1.60	123	-0.023	0.299	0.000	-1.00, 0.80
	Cycle 2, Day 1	121	0.614	0.359	0.500	0.00, 1.60	121	-0.043	0.343	0.000	-1.20, 1.30
	Cycle 3, Day 1	116	0.655	0.327	0.600	0.00, 1.70	116	-0.004	0.338	0.000	-1.40, 0.80
	Cycle 4, Day 1	100	0.652	0.315	0.600	0.00, 1.50	100	-0.008	0.336	0.000	-0.80, 1.00
	Cycle 5, Day 1	91	0.733	0.401	0.700	0.10, 2.30	91	0.071	0.394	0.000	-0.80, 1.90
	Cycle 6, Day 1	84	0.657	0.311	0.600	0.00, 1.40	84	0.006	0.306	0.000	-0.80, 1.00
	Cycle 7, Day 1	78	0.623	0.324	0.600	0.00, 1.50	78	-0.024	0.352	0.000	-1.30, 0.80
	Cycle 8, Day 1	73	0.679	0.365	0.600	0.00, 1.80	73	0.042	0.371	0.000	-0.90, 1.3
	Cycle 9, Day 1	64	0.750	0.351	0.700	0.10, 2.00	64	0.093	0.402	0.100	-1.10, 1.00
	Cycle 10, Day 1	54	0.696	0.354	0.600	0.00, 1.80	54	0.047	0.344	0.000	-0.80, 1.00
	Cycle 11, Day 1	44	0.734	0.309	0.700	0.00, 1.50	44	0.050	0.361	0.100	-1.10, 0.90
	Cycle 12, Day 1	46	0.733	0.358	0.800	0.20, 1.60	46	0.100	0.385	0.050	-0.90, 1.00
	Cycle 13, Day 1	43	0.723	0.278	0.800	0.30, 1.30	43	0.131	0.325	0.020	-0.70, 0.80
	Cycle 14, Day 1	38	0.750	0.310	0.700	0.20, 1.40	38	0.168	0.301	0.200	-0.40, 0.80
	Cycle 15, Day 1	25	0.788	0.265	0.800	0.30, 1.20	25	0.160	0.308	0.100	-0.50, 0.80
	Cycle 16, Day 1	22	0.755	0.358	0.700	0.30, 1.40	22	0.186	0.309	0.100	-0.30, 0.90
	Cycle 17, Day 1	18	0.800	0.274	0.750	0.50, 1.30	18	0.139	0.281	0.150	-0.50, 0.60
	Cycle 18, Day 1	18	0.917	0.416	0.900	0.30, 1.80	18	0.206	0.308	0.150	-0.50, 0.90
	Cycle 19, Day 1	14	0.821	0.307	0.800	0.30, 1.40	14	0.157	0.316	0.200	-0.40, 0.80
	Cycle 20, Day 1	1	0.800	—	0.800	0.80, 0.80	1	-0.300	—	-0.300	-0.30, -0.30
	Cycle 21, Day 1	4	0.625	0.222	0.600	0.40, 0.90	4	0.075	0.250	0.050	-0.20, 0.40
	Cycle 22, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	-0.400	—	-0.400	-0.40, -0.40
	Cycle 23, Day 1	3	0.767	0.208	0.700	0.60, 1.00	3	0.133	0.208	0.200	-0.10, 0.30
	Cycle 24, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	-0.400	—	-0.400	-0.40, -0.40
	Cycle 25, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	0.200	—	0.200	0.20, 0.20

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	End of Treatment	61	0.718	0.396	0.600	0.00, 1.70	61	0.028	0.427	0.000	-1.10, 1.00
	28 Day Follow-up	43	0.623	0.382	0.600	0.00, 2.20	43	-0.057	0.422	0.000	-1.20, 0.80
好中球 (10^9/L)											
200 mg QD	Baseline	66	6.421	3.151	5.745	1.90, 13.10	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	6.307	2.945	5.670	1.57, 15.90	62	-0.083	2.508	0.090	-7.14, 5.90
	Cycle 2, Day 1	60	6.180	2.872	5.960	2.37, 17.40	60	-0.129	2.586	0.120	-6.41, 7.40
	Cycle 3, Day 1	60	6.019	2.707	5.510	1.76, 13.20	60	-0.410	2.326	-0.155	-6.95, 4.61
	Cycle 4, Day 1	51	6.141	2.849	5.610	2.00, 13.70	51	0.138	2.843	0.420	-6.96, 5.35
	Cycle 5, Day 1	45	5.515	2.688	5.320	1.40, 12.22	45	-0.467	2.575	-0.340	-7.84, 5.25
	Cycle 6, Day 1	41	5.467	2.630	5.040	1.60, 11.62	41	-0.218	2.680	-0.300	-6.57, 5.77
	Cycle 7, Day 1	39	5.424	2.432	5.270	1.40, 11.77	39	-0.295	2.698	-0.200	-6.67, 6.02
	Cycle 8, Day 1	38	5.153	2.744	4.555	1.10, 13.67	38	-0.600	2.281	-0.345	-4.98, 3.85
	Cycle 9, Day 1	32	5.385	2.135	5.480	1.62, 9.79	32	-0.443	2.369	0.275	-6.35, 3.96
	Cycle 10, Day 1	27	5.324	2.459	4.720	2.08, 12.11	27	-0.560	2.063	-0.890	-4.09, 4.62
	Cycle 11, Day 1	22	4.988	3.036	4.205	1.70, 14.88	22	-0.485	2.212	-0.580	-3.92, 4.30
	Cycle 12, Day 1	21	4.805	2.458	4.990	1.50, 10.72	21	-0.321	1.753	-0.590	-3.41, 3.00
	Cycle 13, Day 1	20	4.508	2.828	3.655	1.67, 11.52	20	-0.694	2.762	-1.090	-4.29, 9.02
	Cycle 14, Day 1	15	4.471	2.265	4.470	2.02, 10.98	15	-1.533	1.841	-1.370	-4.05, 2.58
	Cycle 15, Day 1	11	4.386	2.898	3.830	1.53, 11.66	11	-1.510	1.535	-1.200	-3.75, 1.43
	Cycle 16, Day 1	11	4.093	2.436	3.220	1.45, 8.47	11	-1.654	2.659	-1.980	-5.76, 3.31
	Cycle 17, Day 1	8	4.908	3.165	4.110	1.42, 10.92	8	-0.403	3.183	-0.665	-6.06, 5.07
	Cycle 18, Day 1	8	4.145	3.025	3.850	1.12, 10.57	8	-1.278	3.466	-1.160	-7.80, 4.72
	Cycle 19, Day 1	7	4.063	2.431	3.620	1.37, 7.75	7	-1.323	2.358	-0.980	-5.87, 1.90
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	5.295	4.038	5.295	2.44, 8.15	2	-2.680	2.871	-2.680	-4.71, -0.65
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	11.920	—	11.920	11.92, 11.92	1	-0.940	—	-0.940	-0.94, -0.94
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	8.010	—	8.010	8.01, 8.01	1	-4.850	—	-4.850	-4.85, -4.85
	End of Treatment	30	5.532	2.724	5.225	0.12, 10.71	30	-1.843	2.771	-1.460	-8.16, 4.50
	28 Day Follow-up	18	4.861	1.954	4.390	1.92, 8.49	18	-2.589	2.922	-2.145	-10.37, 1.30
200 mg BID	Baseline	66	7.020	2.732	6.500	2.86, 15.80	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	6.473	2.716	5.750	2.72, 14.48	61	-0.503	2.318	-0.180	-9.93, 4.31
	Cycle 2, Day 1	61	6.489	2.901	5.760	1.37, 18.72	61	-0.485	2.585	-0.330	-10.23, 5.11
	Cycle 3, Day 1	56	6.705	2.527	6.420	1.51, 12.92	56	-0.108	2.016	0.195	-4.98, 3.91
	Cycle 4, Day 1	49	5.866	2.628	5.540	2.30, 13.66	49	-1.119	2.469	-0.820	-7.24, 4.77
	Cycle 5, Day 1	46	6.408	2.442	5.740	2.96, 13.22	46	-0.487	2.207	-0.510	-4.89, 5.50
	Cycle 6, Day 1	43	6.164	2.678	5.810	1.93, 13.92	43	-0.510	2.381	-0.740	-7.49, 5.59
	Cycle 7, Day 1	39	6.224	3.151	5.600	2.49, 18.99	39	-0.315	3.230	-0.740	-7.70, 11.75
	Cycle 8, Day 1	35	6.083	2.847	5.330	1.91, 12.68	35	-0.459	2.747	-0.060	-6.28, 4.96
	Cycle 9, Day 1	32	6.216	2.489	6.145	2.10, 12.41	32	-0.693	2.718	-0.735	-6.03, 7.27
	Cycle 10, Day 1	27	5.830	2.472	5.640	2.28, 11.43	27	-0.737	2.048	-0.790	-6.05, 3.71
	Cycle 11, Day 1	22	5.284	2.234	4.965	2.21, 11.96	22	-1.424	2.857	-1.235	-7.54, 7.26
	Cycle 12, Day 1	25	5.452	2.392	4.770	2.20, 10.17	25	-1.441	2.675	-1.300	-7.41, 4.79
	Cycle 13, Day 1	23	5.156	2.598	5.150	1.72, 9.72	23	-1.763	2.758	-1.570	-7.53, 3.74
	Cycle 14, Day 1	23	5.150	2.054	4.870	1.24, 9.72	23	-1.665	2.184	-1.500	-6.54, 3.51
	Cycle 15, Day 1	14	5.395	2.052	4.895	2.12, 8.93	14	-1.355	2.028	-1.100	-6.50, 1.75
	Cycle 16, Day 1	11	5.235	2.004	5.300	2.73, 8.28	11	-1.545	1.924	-0.870	-6.39, 0.76
	Cycle 17, Day 1	10	5.929	2.368	5.960	2.75, 9.25	10	-1.204	2.584	0.005	-5.97, 1.69
	Cycle 18, Day 1	10	5.745	2.173	5.700	2.37, 9.13	10	-1.611	2.753	-1.320	-5.64, 2.08
	Cycle 19, Day 1	7	6.237	0.951	6.090	5.23, 7.59	7	-1.969	2.590	-2.910	-5.60, 1.50
	Cycle 20, Day 1	1	6.130	—	6.130	6.13, 6.13	1	-2.520	—	-2.520	-2.52, -2.52
	Cycle 21, Day 1	2	5.285	0.092	5.285	5.22, 5.35	2	-4.885	2.058	-4.885	-6.34, -3.43
	Cycle 22, Day 1	1	4.470	—	4.470	4.47, 4.47	1	-4.180	—	-4.180	-4.18, -4.18

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	2	5.735	1.237	5.735	4.86, 6.61	2	-4.435	0.912	-4.435	-5.08, -3.79
	Cycle 24, Day 1	1	5.350	—	5.350	5.35, 5.35	1	-3.300	—	-3.300	-3.30, -3.30
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	6.215	2.711	6.060	1.60, 12.93	31	-0.865	2.478	-0.560	-6.63, 3.78
	28 Day Follow-up	25	6.480	2.525	5.990	2.70, 12.00	25	-0.239	3.219	-0.970	-4.34, 7.93
計	Baseline	132	6.721	2.953	6.210	1.90, 15.80	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	123	6.389	2.823	5.730	1.57, 15.90	123	-0.291	2.415	-0.100	-9.93, 5.90
	Cycle 2, Day 1	121	6.336	2.879	5.900	1.37, 18.72	121	-0.309	2.581	-0.040	-10.23, 7.40
	Cycle 3, Day 1	116	6.350	2.633	6.055	1.51, 13.20	116	-0.264	2.178	-0.015	-6.95, 4.61
	Cycle 4, Day 1	100	6.006	2.732	5.560	2.00, 13.70	100	-0.478	2.727	-0.505	-7.24, 5.35
	Cycle 5, Day 1	91	5.966	2.592	5.560	1.40, 13.22	91	-0.477	2.382	-0.460	-7.84, 5.50
	Cycle 6, Day 1	84	5.824	2.662	5.470	1.60, 13.92	84	-0.368	2.520	-0.560	-7.49, 5.77
	Cycle 7, Day 1	78	5.824	2.825	5.310	1.40, 18.99	78	-0.305	2.957	-0.710	-7.70, 11.75
	Cycle 8, Day 1	73	5.599	2.813	5.100	1.10, 13.67	73	-0.532	2.498	-0.300	-6.28, 4.96
	Cycle 9, Day 1	64	5.801	2.338	5.780	1.62, 12.41	64	-0.568	2.532	-0.450	-6.35, 7.27
	Cycle 10, Day 1	54	5.577	2.455	5.040	2.08, 12.11	54	-0.648	2.038	-0.840	-6.05, 4.62
	Cycle 11, Day 1	44	5.136	2.638	4.565	1.70, 14.88	44	-0.954	2.569	-1.025	-7.54, 7.26
	Cycle 12, Day 1	46	5.156	2.417	4.880	1.50, 10.72	46	-0.930	2.345	-0.990	-7.41, 4.79
	Cycle 13, Day 1	43	4.854	2.694	4.160	1.67, 11.52	43	-1.266	2.780	-1.340	-7.53, 9.02
	Cycle 14, Day 1	38	4.882	2.136	4.630	1.24, 10.98	38	-1.613	2.031	-1.460	-6.54, 3.51
	Cycle 15, Day 1	25	4.951	2.458	4.310	1.53, 11.66	25	-1.423	1.793	-1.120	-6.50, 1.75
	Cycle 16, Day 1	22	4.664	2.254	3.910	1.45, 8.47	22	-1.600	2.265	-1.655	-6.39, 3.31
	Cycle 17, Day 1	18	5.475	2.714	5.030	1.42, 10.92	18	-0.848	2.806	-0.415	-6.06, 5.07
	Cycle 18, Day 1	18	5.034	2.634	4.970	1.12, 10.57	18	-1.463	2.998	-1.225	-7.80, 4.72
	Cycle 19, Day 1	14	5.150	2.102	5.540	1.37, 7.75	14	-1.646	2.403	-1.770	-5.87, 1.90
	Cycle 20, Day 1	1	6.130	—	6.130	6.13, 6.13	1	-2.520	—	-2.520	-2.52, -2.52
	Cycle 21, Day 1	4	5.290	2.332	5.285	2.44, 8.15	4	-3.783	2.404	-4.070	-6.34, -0.65
	Cycle 22, Day 1	1	4.470	—	4.470	4.47, 4.47	1	-4.180	—	-4.180	-4.18, -4.18
	Cycle 23, Day 1	3	7.797	3.677	6.610	4.86, 11.92	3	-3.270	2.118	-3.790	-5.08, -0.94
	Cycle 24, Day 1	1	5.350	—	5.350	5.35, 5.35	1	-3.300	—	-3.300	-3.30, -3.30
	Cycle 25, Day 1	1	8.010	—	8.010	8.01, 8.01	1	-4.850	—	-4.850	-4.85, -4.85
	End of Treatment	61	5.880	2.717	5.720	0.12, 12.93	61	-1.346	2.650	-1.130	-8.16, 4.50
	28 Day Follow-up	43	5.802	2.417	5.470	1.92, 12.00	43	-1.223	3.279	-1.380	-10.37, 7.93
PLT (10^9/L)											
200 mg QD	Baseline	65	264.6	112.5	267.0	94, 656	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	268.6	119.9	267.0	64, 615	60	5.8	47.6	3.0	-90, 166
	Cycle 2, Day 1	59	261.8	113.9	260.0	72, 650	58	-5.5	37.5	-7.0	-103, 107
	Cycle 3, Day 1	61	269.6	111.3	266.0	85, 527	60	0.6	58.8	7.5	-237, 135
	Cycle 4, Day 1	50	273.2	107.9	283.5	68, 637	50	9.9	61.1	4.5	-114, 224
	Cycle 5, Day 1	45	278.4	115.4	282.0	44, 648	44	13.3	53.4	13.5	-99, 185
	Cycle 6, Day 1	41	263.4	115.9	243.0	39, 629	40	17.0	58.2	15.0	-88, 166
	Cycle 7, Day 1	38	263.7	86.2	261.5	135, 497	37	4.2	54.4	5.0	-143, 123
	Cycle 8, Day 1	38	278.1	107.3	272.5	101, 654	38	18.7	62.5	16.5	-183, 191
	Cycle 9, Day 1	32	262.8	77.5	267.0	118, 393	32	4.6	55.5	9.5	-170, 113
	Cycle 10, Day 1	27	259.9	86.6	254.0	130, 437	27	13.2	47.0	14.0	-69, 122
	Cycle 11, Day 1	22	258.9	96.6	244.5	95, 495	22	17.5	53.0	25.5	-125, 108
	Cycle 12, Day 1	21	256.7	98.0	258.0	89, 421	21	12.4	60.6	24.0	-196, 96
	Cycle 13, Day 1	20	234.1	93.6	255.5	86, 450	20	15.3	37.1	24.5	-84, 57
	Cycle 14, Day 1	15	221.3	79.1	227.0	96, 404	15	14.5	51.9	14.0	-77, 111
	Cycle 15, Day 1	11	230.8	88.3	225.0	140, 392	11	6.2	52.6	14.0	-86, 77
	Cycle 16, Day 1	11	238.8	90.1	219.0	129, 374	11	7.6	40.1	21.0	-72, 52
	Cycle 17, Day 1	9	269.7	93.9	256.0	87, 419	9	7.1	61.5	16.0	-115, 92
	Cycle 18, Day 1	8	243.4	69.0	239.5	111, 357	8	-9.5	64.0	12.5	-160, 34
	Cycle 19, Day 1	7	252.0	116.9	244.0	104, 420	7	18.0	42.6	18.0	-54, 80

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	167.0	53.7	167.0	129, 205	2	18.5	3.5	18.5	16, 21
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	291.0	—	291.0	291, 291	1	102.0	—	102.0	102, 102
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	202.0	—	202.0	202, 202	1	13.0	—	13.0	13, 13
	End of Treatment	30	278.8	154.1	280.5	17, 813	29	-8.2	73.8	3.0	-203, 157
	28 Day Follow-up	16	279.6	156.6	270.0	60, 725	16	12.5	103.0	-7.0	-71, 357
200 mg BID	Baseline	66	288.2	103.7	282.5	134, 529	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	278.5	116.1	251.0	113, 702	61	-8.9	64.3	-10.0	-161, 192
	Cycle 2, Day 1	62	276.5	116.3	269.0	104, 685	62	-15.8	54.0	-17.5	-141, 175
	Cycle 3, Day 1	56	283.1	101.1	272.0	124, 618	56	-10.4	71.3	-7.5	-220, 164
	Cycle 4, Day 1	49	288.1	101.9	269.0	126, 641	49	-3.7	70.5	-13.0	-191, 234
	Cycle 5, Day 1	47	296.1	102.5	279.0	153, 552	47	-3.7	74.8	-3.0	-170, 250
	Cycle 6, Day 1	43	278.3	93.0	251.0	161, 501	43	-22.5	72.0	-12.0	-278, 127
	Cycle 7, Day 1	40	284.1	76.1	276.5	155, 497	40	-16.1	66.8	-13.5	-191, 124
	Cycle 8, Day 1	35	285.2	77.6	271.0	167, 500	35	-12.8	80.7	0.0	-281, 126
	Cycle 9, Day 1	31	296.5	108.2	273.0	145, 637	31	-20.5	78.8	-26.0	-256, 133
	Cycle 10, Day 1	27	262.7	68.0	248.0	163, 483	27	-31.4	80.5	-35.0	-308, 122
	Cycle 11, Day 1	22	285.0	94.7	279.0	162, 504	22	-11.9	74.4	0.0	-207, 92
	Cycle 12, Day 1	25	292.3	107.3	273.0	156, 616	25	-5.3	91.4	-4.0	-260, 210
	Cycle 13, Day 1	23	297.9	102.9	282.0	149, 497	23	8.9	66.8	-2.0	-70, 161
	Cycle 14, Day 1	23	293.2	96.8	279.0	147, 504	23	6.9	59.9	-7.0	-73, 171
	Cycle 15, Day 1	14	302.7	71.4	290.5	185, 470	14	8.9	54.9	3.5	-65, 135
	Cycle 16, Day 1	11	307.8	71.6	288.0	221, 445	11	2.1	70.2	-17.0	-70, 162
	Cycle 17, Day 1	10	302.2	62.8	301.0	205, 401	10	16.7	81.0	15.5	-92, 198
	Cycle 18, Day 1	10	312.8	70.4	299.5	212, 462	10	17.2	62.7	-10.0	-31, 180
	Cycle 19, Day 1	7	304.7	85.9	338.0	190, 421	7	-12.6	49.6	15.0	-87, 43
	Cycle 20, Day 1	1	342.0	—	342.0	342, 342	1	19.0	—	19.0	19, 19
	Cycle 21, Day 1	2	351.5	2.1	351.5	350, 353	2	-9.0	50.9	-9.0	-45, 27
	Cycle 22, Day 1	1	310.0	—	310.0	310, 310	1	-13.0	—	-13.0	-13, -13
	Cycle 23, Day 1	2	364.5	24.7	364.5	347, 382	2	4.0	77.8	4.0	-51, 59
	Cycle 24, Day 1	1	342.0	—	342.0	342, 342	1	19.0	—	19.0	19, 19
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	281.7	86.4	282.0	52, 456	31	-12.4	65.6	-10.0	-125, 121
	28 Day Follow-up	25	295.6	111.0	280.0	129, 551	25	8.8	56.6	-4.0	-91, 118
計	Baseline	131	276.5	108.4	275.0	94, 656	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	122	273.6	117.6	258.0	64, 702	121	-1.6	56.9	0.0	-161, 192
	Cycle 2, Day 1	121	269.3	114.9	264.0	72, 685	120	-10.8	46.8	-13.5	-141, 175
	Cycle 3, Day 1	117	276.0	106.3	270.0	85, 618	116	-4.7	65.1	-2.0	-237, 164
	Cycle 4, Day 1	99	280.6	104.7	282.0	68, 641	99	3.2	65.9	-4.0	-191, 234
	Cycle 5, Day 1	92	287.4	108.7	281.0	44, 648	91	4.5	65.5	1.0	-170, 250
	Cycle 6, Day 1	84	271.0	104.5	250.5	39, 629	83	-3.5	68.3	-3.0	-278, 166
	Cycle 7, Day 1	78	274.1	81.3	273.5	135, 497	77	-6.3	61.7	-3.0	-191, 124
	Cycle 8, Day 1	73	281.5	93.7	272.0	101, 654	73	3.6	73.1	9.0	-281, 191
	Cycle 9, Day 1	63	279.4	94.7	271.0	118, 637	63	-7.8	68.6	0.0	-256, 133
	Cycle 10, Day 1	54	261.3	77.1	250.0	130, 483	54	-9.1	69.0	-7.0	-308, 122
	Cycle 11, Day 1	44	271.9	95.5	263.0	95, 504	44	2.8	65.5	11.5	-207, 108
	Cycle 12, Day 1	46	276.0	103.6	271.0	89, 616	46	2.8	78.6	8.0	-260, 210
	Cycle 13, Day 1	43	268.2	102.7	265.0	86, 497	43	11.8	54.5	8.0	-84, 161
	Cycle 14, Day 1	38	264.8	96.0	254.5	96, 504	38	9.9	56.3	6.0	-77, 171
	Cycle 15, Day 1	25	271.1	85.7	269.0	140, 470	25	7.7	52.8	9.0	-86, 135
	Cycle 16, Day 1	22	273.3	86.9	264.0	129, 445	22	4.9	55.9	6.0	-72, 162
	Cycle 17, Day 1	19	286.8	78.5	281.0	87, 419	19	12.2	70.6	16.0	-115, 198

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 18, Day 1	18	281.9	76.4	276.5	111, 462	18	5.3	62.9	-3.5	-160, 180
	Cycle 19, Day 1	14	278.4	102.3	246.5	104, 421	14	2.7	47.2	15.5	-87, 80
	Cycle 20, Day 1	1	342.0	—	342.0	342, 342	1	19.0	—	19.0	19, 19
	Cycle 21, Day 1	4	259.3	111.0	277.5	129, 353	4	4.8	33.5	18.5	-45, 27
	Cycle 22, Day 1	1	310.0	—	310.0	310, 310	1	-13.0	—	-13.0	-13, -13
	Cycle 23, Day 1	3	340.0	45.9	347.0	291, 382	3	36.7	78.9	59.0	-51, 102
	Cycle 24, Day 1	1	342.0	—	342.0	342, 342	1	19.0	—	19.0	19, 19
	Cycle 25, Day 1	1	202.0	—	202.0	202, 202	1	13.0	—	13.0	13, 13
	End of Treatment	61	280.3	123.4	282.0	17, 813	60	-10.4	69.1	-5.0	-203, 157
	28 Day Follow-up	41	289.4	129.0	280.0	60, 725	41	10.2	76.9	-5.0	-91, 357
RBC (10^{12}/L)											
200 mg QD	Baseline	65	4.130	0.649	4.160	2.69, 5.59	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	4.143	0.659	4.175	2.16, 5.62	61	0.023	0.246	0.030	-0.59, 0.71
	Cycle 2, Day 1	61	4.096	0.670	4.050	2.53, 5.68	60	-0.042	0.271	-0.020	-0.76, 0.55
	Cycle 3, Day 1	61	4.164	0.556	4.160	2.97, 5.52	60	0.017	0.321	0.030	-1.03, 0.93
	Cycle 4, Day 1	51	4.149	0.663	4.130	2.62, 5.81	51	-0.034	0.490	0.010	-1.90, 1.21
	Cycle 5, Day 1	46	4.180	0.678	4.160	2.76, 6.08	45	0.031	0.473	0.000	-1.39, 1.27
	Cycle 6, Day 1	41	4.247	0.601	4.330	2.92, 5.43	41	0.130	0.368	0.180	-1.21, 1.20
	Cycle 7, Day 1	39	4.320	0.749	4.240	2.83, 6.47	38	0.157	0.385	0.100	-0.66, 1.34
	Cycle 8, Day 1	38	4.362	0.690	4.400	3.00, 6.39	37	0.205	0.347	0.180	-0.29, 1.26
	Cycle 9, Day 1	32	4.333	0.779	4.360	2.76, 6.51	32	0.197	0.509	0.110	-1.33, 1.38
	Cycle 10, Day 1	27	4.290	0.621	4.370	3.00, 5.63	27	0.151	0.451	0.210	-1.09, 1.34
	Cycle 11, Day 1	22	4.255	0.720	4.275	2.47, 5.36	22	0.044	0.300	0.055	-0.69, 0.61
	Cycle 12, Day 1	21	4.543	0.716	4.500	3.26, 6.37	21	0.151	0.402	0.110	-0.65, 1.24
	Cycle 13, Day 1	20	4.444	0.567	4.400	3.29, 5.55	20	0.151	0.364	0.170	-0.39, 0.92
	Cycle 14, Day 1	15	4.446	0.600	4.500	3.42, 5.29	15	0.142	0.462	0.070	-0.55, 1.21
	Cycle 15, Day 1	11	4.810	0.537	4.840	3.99, 5.79	11	0.382	0.443	0.310	-0.38, 1.21
	Cycle 16, Day 1	11	4.603	0.504	4.460	3.79, 5.51	11	0.135	0.367	0.140	-0.35, 0.68
	Cycle 17, Day 1	9	4.677	0.272	4.610	4.26, 5.15	9	0.127	0.368	0.240	-0.45, 0.71
	Cycle 18, Day 1	8	4.628	0.394	4.590	3.95, 5.30	8	0.049	0.413	-0.025	-0.37, 0.97
	Cycle 19, Day 1	7	4.489	0.677	4.600	3.13, 5.21	7	0.096	0.296	0.070	-0.26, 0.64
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	5.045	0.120	5.045	4.96, 5.13	2	0.545	0.120	0.545	0.46, 0.63
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	5.120	—	5.120	5.12, 5.12	1	0.450	—	0.450	0.45, 0.45
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	4.960	—	4.960	4.96, 4.96	1	0.290	—	0.290	0.29, 0.29
	End of Treatment	30	3.968	0.723	3.900	2.75, 5.78	30	-0.111	0.448	-0.065	-1.20, 0.61
	28 Day Follow-up	19	3.734	0.631	3.740	2.11, 4.69	18	-0.151	0.683	-0.035	-2.05, 0.99
200 mg BID	Baseline	66	4.045	0.552	4.035	2.77, 5.27	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	4.085	0.593	4.085	2.89, 5.22	62	0.020	0.275	0.030	-0.68, 0.74
	Cycle 2, Day 1	62	4.022	0.543	3.915	2.76, 5.23	62	-0.029	0.318	0.010	-1.24, 0.65
	Cycle 3, Day 1	56	4.152	0.511	4.055	3.18, 5.13	56	0.064	0.361	0.030	-0.71, 0.82
	Cycle 4, Day 1	49	4.163	0.507	4.160	3.10, 5.04	49	0.057	0.359	0.000	-0.85, 0.84
	Cycle 5, Day 1	47	4.254	0.494	4.230	3.02, 5.09	47	0.131	0.411	0.090	-0.64, 1.06
	Cycle 6, Day 1	44	4.248	0.525	4.120	3.14, 5.58	44	0.171	0.416	0.075	-0.45, 1.56
	Cycle 7, Day 1	40	4.351	0.473	4.325	3.50, 5.19	40	0.233	0.438	0.190	-0.52, 1.06
	Cycle 8, Day 1	36	4.303	0.478	4.330	3.15, 5.32	36	0.247	0.346	0.290	-0.39, 0.95
	Cycle 9, Day 1	32	4.332	0.516	4.410	3.30, 5.20	32	0.218	0.409	0.230	-0.71, 1.06
	Cycle 10, Day 1	27	4.331	0.480	4.490	3.42, 5.16	27	0.207	0.440	0.250	-0.59, 1.07
	Cycle 11, Day 1	22	4.388	0.411	4.435	3.58, 5.07	22	0.344	0.383	0.280	-0.22, 1.25
	Cycle 12, Day 1	25	4.199	0.513	4.240	2.97, 5.00	25	0.191	0.436	0.130	-0.55, 1.33
	Cycle 13, Day 1	23	4.143	0.565	4.030	3.22, 5.25	23	0.186	0.459	0.240	-0.56, 1.25
	Cycle 14, Day 1	23	4.169	0.475	4.100	3.36, 5.08	23	0.191	0.451	0.210	-0.68, 1.47

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	14	4.179	0.391	4.100	3.75, 5.14	14	0.324	0.364	0.390	-0.29, 1.09
	Cycle 16, Day 1	11	4.227	0.441	4.190	3.73, 5.11	11	0.414	0.296	0.390	-0.06, 1.06
	Cycle 17, Day 1	10	4.177	0.470	4.160	3.56, 4.92	10	0.349	0.405	0.290	-0.08, 1.08
	Cycle 18, Day 1	10	4.135	0.572	3.975	3.32, 4.94	10	0.207	0.280	0.280	-0.24, 0.55
	Cycle 19, Day 1	7	4.113	0.694	4.150	3.21, 5.13	7	0.071	0.351	0.100	-0.31, 0.58
	Cycle 20, Day 1	1	4.260	―	4.260	4.26, 4.26	1	0.360	―	0.360	0.36, 0.36
	Cycle 21, Day 1	2	4.495	0.643	4.495	4.04, 4.95	2	0.270	0.184	0.270	0.14, 0.40
	Cycle 22, Day 1	1	3.950	―	3.950	3.95, 3.95	1	0.050	―	0.050	0.05, 0.05
	Cycle 23, Day 1	2	4.465	0.516	4.465	4.10, 4.83	2	0.240	0.057	0.240	0.20, 0.28
	Cycle 24, Day 1	1	4.050	―	4.050	4.05, 4.05	1	0.150	―	0.150	0.15, 0.15
	Cycle 25, Day 1	0	―	―	―	―	0	―	―	―	―
	End of Treatment	31	4.055	0.678	4.120	2.36, 5.18	31	-0.048	0.510	0.010	-1.61, 0.93
	28 Day Follow-up	25	4.020	0.641	4.130	2.32, 5.00	25	0.014	0.557	0.010	-1.83, 1.03
計	Baseline	131	4.087	0.601	4.110	2.69, 5.59	―	―	―	―	―
N = 132	Cycle 1, Day 15	124	4.114	0.625	4.165	2.16, 5.62	123	0.021	0.260	0.030	-0.68, 0.74
	Cycle 2, Day 1	123	4.058	0.608	3.970	2.53, 5.68	122	-0.035	0.294	0.005	-1.24, 0.65
	Cycle 3, Day 1	117	4.158	0.533	4.080	2.97, 5.52	116	0.039	0.340	0.030	-1.03, 0.93
	Cycle 4, Day 1	100	4.156	0.589	4.135	2.62, 5.81	100	0.011	0.431	0.005	-1.90, 1.21
	Cycle 5, Day 1	93	4.218	0.590	4.210	2.76, 6.08	92	0.083	0.443	0.050	-1.39, 1.27
	Cycle 6, Day 1	85	4.248	0.560	4.250	2.92, 5.58	85	0.151	0.392	0.100	-1.21, 1.56
	Cycle 7, Day 1	79	4.336	0.621	4.300	2.83, 6.47	78	0.196	0.412	0.155	-0.66, 1.34
	Cycle 8, Day 1	74	4.333	0.593	4.355	3.00, 6.39	73	0.226	0.344	0.200	-0.39, 1.26
	Cycle 9, Day 1	64	4.333	0.655	4.370	2.76, 6.51	64	0.207	0.458	0.175	-1.33, 1.38
	Cycle 10, Day 1	54	4.310	0.550	4.435	3.00, 5.63	54	0.179	0.442	0.220	-1.09, 1.34
	Cycle 11, Day 1	44	4.322	0.583	4.420	2.47, 5.36	44	0.194	0.372	0.180	-0.69, 1.25
	Cycle 12, Day 1	46	4.356	0.631	4.325	2.97, 6.37	46	0.173	0.416	0.115	-0.65, 1.33
	Cycle 13, Day 1	43	4.283	0.579	4.240	3.22, 5.55	43	0.169	0.413	0.170	-0.56, 1.25
	Cycle 14, Day 1	38	4.278	0.538	4.260	3.36, 5.29	38	0.172	0.450	0.180	-0.68, 1.47
	Cycle 15, Day 1	25	4.457	0.553	4.330	3.75, 5.79	25	0.350	0.393	0.370	-0.38, 1.21
	Cycle 16, Day 1	22	4.415	0.501	4.440	3.73, 5.51	22	0.274	0.356	0.320	-0.35, 1.06
	Cycle 17, Day 1	19	4.414	0.457	4.490	3.56, 5.15	19	0.244	0.394	0.240	-0.45, 1.08
	Cycle 18, Day 1	18	4.354	0.548	4.535	3.32, 5.30	18	0.137	0.344	0.105	-0.37, 0.97
	Cycle 19, Day 1	14	4.301	0.687	4.510	3.13, 5.21	14	0.084	0.312	0.075	-0.31, 0.64
	Cycle 20, Day 1	1	4.260	―	4.260	4.26, 4.26	1	0.360	―	0.360	0.36, 0.36
	Cycle 21, Day 1	4	4.770	0.494	4.955	4.04, 5.13	4	0.408	0.203	0.430	0.14, 0.63
	Cycle 22, Day 1	1	3.950	―	3.950	3.95, 3.95	1	0.050	―	0.050	0.05, 0.05
	Cycle 23, Day 1	3	4.683	0.526	4.830	4.10, 5.12	3	0.310	0.128	0.280	0.20, 0.45
	Cycle 24, Day 1	1	4.050	―	4.050	4.05, 4.05	1	0.150	―	0.150	0.15, 0.15
	Cycle 25, Day 1	1	4.960	―	4.960	4.96, 4.96	1	0.290	―	0.290	0.29, 0.29
	End of Treatment	61	4.013	0.696	4.040	2.36, 5.78	61	-0.079	0.478	-0.050	-1.61, 0.93
	28 Day Follow-up	44	3.897	0.645	3.865	2.11, 5.00	43	-0.055	0.611	0.000	-2.05, 1.03
WBC (10^9/L)											
200 mg QD	Baseline	66	8.709	3.457	8.300	3.80, 17.80	―	―	―	―	―
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	8.516	3.138	8.100	3.40, 18.10	62	-0.168	2.188	0.000	-6.80, 5.50
	Cycle 2, Day 1	61	8.338	3.074	8.000	4.40, 19.60	61	-0.264	2.071	0.100	-6.70, 5.20
	Cycle 3, Day 1	61	8.326	2.911	7.600	2.80, 16.70	61	-0.449	2.121	-0.100	-4.90, 3.90
	Cycle 4, Day 1	51	8.380	2.975	7.700	2.70, 16.50	51	-0.055	2.391	0.100	-5.70, 5.50
	Cycle 5, Day 1	46	8.037	3.116	7.550	2.80, 15.80	46	-0.378	2.520	-0.350	-6.60, 5.40
	Cycle 6, Day 1	41	7.978	3.080	7.500	3.00, 16.10	41	-0.173	2.624	0.000	-6.70, 4.60
	Cycle 7, Day 1	39	7.795	2.468	7.800	2.70, 14.90	39	-0.351	2.614	-0.300	-6.90, 5.10
	Cycle 8, Day 1	38	7.708	3.034	7.100	2.50, 15.90	38	-0.437	2.322	-0.300	-4.80, 4.40
	Cycle 9, Day 1	32	8.209	2.643	7.900	3.30, 13.00	32	-0.194	2.558	0.200	-5.60, 4.50
	Cycle 10, Day 1	27	8.126	3.232	7.400	3.70, 17.90	27	-0.252	2.408	-0.700	-4.90, 6.40
	Cycle 11, Day 1	22	7.823	3.398	7.000	3.80, 17.30	22	-0.395	3.026	0.100	-10.20, 4.00

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 12, Day 1	21	7.705	2.649	8.200	3.40, 12.50	21	0.143	1.694	0.000	-2.20, 4.20
	Cycle 13, Day 1	20	7.255	2.909	6.300	3.40, 13.50	20	-0.150	2.479	-0.350	-2.70, 9.20
	Cycle 14, Day 1	15	7.373	2.577	7.200	3.90, 14.30	15	-0.847	1.750	-0.600	-3.90, 3.60
	Cycle 15, Day 1	11	7.582	3.211	7.400	3.60, 14.40	11	-0.445	1.460	-0.500	-2.00, 2.90
	Cycle 16, Day 1	11	6.900	3.081	6.000	3.20, 13.70	11	-0.764	2.373	-1.100	-4.20, 4.10
	Cycle 17, Day 1	9	7.922	3.813	7.400	3.10, 16.40	9	0.200	2.999	-0.100	-5.10, 4.90
	Cycle 18, Day 1	8	7.350	3.896	7.000	3.00, 15.90	8	-0.675	2.985	-1.000	-6.30, 4.40
	Cycle 19, Day 1	7	7.329	3.658	6.200	3.20, 13.70	7	-0.771	2.073	-0.300	-4.20, 2.20
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	7.700	4.525	7.700	4.50, 10.90	2	-1.500	2.404	-1.500	-3.20, 0.20
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	14.400	—	14.400	14.40, 14.40	1	0.300	—	0.300	0.30, 0.30
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	10.800	—	10.800	10.80, 10.80	1	-3.300	—	-3.300	-3.30, -3.30
	End of Treatment	30	8.250	2.817	8.500	0.50, 13.10	30	-1.677	3.464	-1.200	-9.20, 6.30
	28 Day Follow-up	19	6.805	2.521	6.800	1.00, 11.00	19	-3.078	3.529	-2.600	-13.50, 1.41
200 mg BID	Baseline	66	9.397	2.972	8.950	4.30, 19.80	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	9.019	3.106	8.100	4.10, 18.80	62	-0.424	2.176	-0.150	-9.40, 3.70
	Cycle 2, Day 1	62	8.715	3.144	8.600	2.40, 23.20	62	-0.663	2.434	-0.450	-9.20, 5.50
	Cycle 3, Day 1	56	9.123	2.996	8.750	4.30, 16.90	56	-0.096	1.859	-0.200	-4.60, 3.20
	Cycle 4, Day 1	49	8.339	3.008	7.900	4.00, 17.20	49	-1.020	2.342	-1.300	-6.30, 5.30
	Cycle 5, Day 1	47	8.962	2.762	8.100	4.70, 14.80	47	-0.349	2.250	-0.400	-4.20, 4.90
	Cycle 6, Day 1	44	8.536	2.712	7.950	3.60, 15.20	44	-0.507	2.228	-0.900	-5.60, 6.10
	Cycle 7, Day 1	40	8.730	3.366	8.400	3.70, 20.80	40	-0.223	2.958	-0.550	-5.00, 10.40
	Cycle 8, Day 1	36	8.611	2.914	8.400	3.00, 15.10	36	-0.233	2.346	0.100	-5.60, 3.90
	Cycle 9, Day 1	32	8.925	2.423	8.750	4.10, 14.10	32	-0.406	2.424	-0.500	-4.50, 5.90
	Cycle 10, Day 1	27	8.348	2.401	7.700	5.00, 13.80	27	-0.526	1.823	-0.700	-5.70, 3.90
	Cycle 11, Day 1	22	7.886	2.167	7.650	4.30, 14.00	22	-1.018	2.665	-0.650	-6.60, 7.50
	Cycle 12, Day 1	25	8.012	2.069	7.600	3.10, 12.20	25	-1.136	2.643	-1.700	-7.20, 4.10
	Cycle 13, Day 1	23	7.900	2.723	7.700	3.60, 14.00	23	-1.296	2.663	-0.500	-6.90, 4.20
	Cycle 14, Day 1	23	7.739	2.173	7.900	2.60, 12.00	23	-1.391	2.104	-1.400	-5.30, 4.60
	Cycle 15, Day 1	14	8.029	1.980	7.850	3.70, 10.50	14	-0.986	1.927	-1.000	-5.40, 2.90
	Cycle 16, Day 1	11	7.873	1.781	7.700	5.20, 10.30	11	-1.045	1.723	-0.900	-5.30, 1.00
	Cycle 17, Day 1	10	8.720	1.861	8.200	6.70, 12.80	10	-0.650	2.521	-0.050	-5.40, 2.70
	Cycle 18, Day 1	10	8.630	2.229	9.150	4.40, 11.20	10	-0.940	2.935	-1.000	-4.90, 3.20
	Cycle 19, Day 1	7	9.214	1.472	9.000	7.10, 11.70	7	-1.357	2.687	-2.800	-4.10, 2.70
	Cycle 20, Day 1	1	8.400	—	8.400	8.40, 8.40	1	-3.000	—	-3.000	-3.00, -3.00
	Cycle 21, Day 1	2	8.700	0.566	8.700	8.30, 9.10	2	-3.900	1.131	-3.900	-4.70, -3.10
	Cycle 22, Day 1	1	7.400	—	7.400	7.40, 7.40	1	-4.000	—	-4.000	-4.00, -4.00
	Cycle 23, Day 1	2	9.350	1.202	9.350	8.50, 10.20	2	-3.250	0.495	-3.250	-3.60, -2.90
	Cycle 24, Day 1	1	8.100	—	8.100	8.10, 8.10	1	-3.300	—	-3.300	-3.30, -3.30
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	8.671	3.265	8.600	3.00, 17.40	31	-0.842	2.593	-0.100	-7.70, 4.10
	28 Day Follow-up	25	8.600	2.872	7.600	4.30, 16.30	25	-0.188	3.227	-1.100	-4.50, 8.00
計	Baseline	132	9.053	3.230	8.650	3.80, 19.80	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	124	8.768	3.120	8.100	3.40, 18.80	124	-0.296	2.177	0.000	-9.40, 5.50
	Cycle 2, Day 1	123	8.528	3.102	8.300	2.40, 23.20	123	-0.465	2.261	-0.100	-9.20, 5.50
	Cycle 3, Day 1	117	8.708	2.966	8.000	2.80, 16.90	117	-0.280	1.999	-0.200	-4.90, 3.90
	Cycle 4, Day 1	100	8.360	2.976	7.800	2.70, 17.20	100	-0.528	2.404	-0.400	-6.30, 5.50
	Cycle 5, Day 1	93	8.504	2.963	7.900	2.80, 15.80	93	-0.363	2.374	-0.400	-6.60, 5.40
	Cycle 6, Day 1	85	8.267	2.891	7.700	3.00, 16.10	85	-0.346	2.418	-0.400	-6.70, 6.10
	Cycle 7, Day 1	79	8.268	2.975	7.800	2.70, 20.80	79	-0.286	2.776	-0.500	-6.90, 10.40
	Cycle 8, Day 1	74	8.147	2.990	7.900	2.50, 15.90	74	-0.338	2.320	-0.150	-5.60, 4.40
	Cycle 9, Day 1	64	8.567	2.541	8.500	3.30, 14.10	64	-0.300	2.474	-0.050	-5.60, 5.90

表 2.7.6.15-34 血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 10, Day 1	54	8.237	2.822	7.550	3.70, 17.90	54	-0.389	2.120	-0.700	-5.70, 6.40
	Cycle 11, Day 1	44	7.855	2.817	7.350	3.80, 17.30	44	-0.707	2.835	-0.450	-10.20, 7.50
	Cycle 12, Day 1	46	7.872	2.330	7.650	3.10, 12.50	46	-0.552	2.327	-0.300	-7.20, 4.20
	Cycle 13, Day 1	43	7.600	2.796	6.900	3.40, 14.00	43	-0.763	2.613	-0.500	-6.90, 9.20
	Cycle 14, Day 1	38	7.595	2.314	7.700	2.60, 14.30	38	-1.176	1.966	-1.100	-5.30, 4.60
	Cycle 15, Day 1	25	7.832	2.544	7.500	3.60, 14.40	25	-0.748	1.724	-0.800	-5.40, 2.90
	Cycle 16, Day 1	22	7.386	2.505	7.100	3.20, 13.70	22	-0.905	2.029	-1.000	-5.30, 4.10
	Cycle 17, Day 1	19	8.342	2.891	8.000	3.10, 16.40	19	-0.247	2.714	-0.100	-5.40, 4.90
	Cycle 18, Day 1	18	8.061	3.051	8.100	3.00, 15.90	18	-0.822	2.872	-1.000	-6.30, 4.40
	Cycle 19, Day 1	14	8.271	2.852	8.700	3.20, 13.70	14	-1.064	2.325	-1.000	-4.20, 2.70
	Cycle 20, Day 1	1	8.400	－	8.400	8.40, 8.40	1	-3.000	－	-3.000	-3.00, -3.00
	Cycle 21, Day 1	4	8.200	2.696	8.700	4.50, 10.90	4	-2.700	2.067	-3.150	-4.70, 0.20
	Cycle 22, Day 1	1	7.400	－	7.400	7.40, 7.40	1	-4.000	－	-4.000	-4.00, -4.00
	Cycle 23, Day 1	3	11.033	3.037	10.200	8.50, 14.40	3	-2.067	2.079	-2.900	-3.60, 0.30
	Cycle 24, Day 1	1	8.100	－	8.100	8.10, 8.10	1	-3.300	－	-3.300	-3.30, -3.30
	Cycle 25, Day 1	1	10.800	－	10.800	10.80, 10.80	1	-3.300	－	-3.300	-3.30, -3.30
	End of Treatment	61	8.464	3.035	8.600	0.50, 17.40	61	-1.252	3.056	-0.600	-9.20, 6.30
	28 Day Follow-up	44	7.825	2.841	7.350	1.00, 16.30	44	-1.436	3.622	-1.700	-13.50, 8.00

Source：TFL Table 7.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
1 cycle = 28 days
－：not applicable
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.15-35 血液学的検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
好酸球 (10^9/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	63 (95.5)	0	0	0	0	0	63 (95.5)
		Grade 1	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	60 (90.9)	0	0	0	0	0	60 (90.9)
		Grade 1	5 (7.6)	0	0	0	0	0	5 (7.6)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	123 (93.2)	0	0	0	0	0	123 (93.2)
		Grade 1	8 (6.1)	0	0	0	0	0	8 (6.1)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
Hb (g/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	65 (98.5)	0	0	0	0	0	65 (98.5)
		Grade 1	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	131 (99.2)	0	0	0	0	0	131 (99.2)
		Grade 1	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
リンパ球 (10^9/L)									
200 mg QD (N = 66)	Low	Grade 0	27 (40.9)	2 (3.0)	0	0	0	0	29 (43.9)
		Grade 1	5 (7.6)	1 (1.5)	3 (4.5)	0	0	0	9 (13.6)
		Grade 2	5 (7.6)	3 (4.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	11 (16.7)
		Grade 3	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (7.6)	5 (7.6)	0	0	15 (22.7)
		Grade 4	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.0)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	39 (59.1)	9 (13.6)	10 (15.2)	7 (10.6)	1 (1.5)	0	66 (100.0)

表 2.7.6.15-35 血液学的検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
200 mg BID (N = 66)	Low	Grade 0	27 (40.9)	0	0	0	0	0	27 (40.9)
		Grade 1	6 (9.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	8 (12.1)
		Grade 2	14 (21.2)	3 (4.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	21 (31.8)
		Grade 3	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (4.5)	0	0	8 (12.1)
		Grade 4	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
		Missing	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Total	50 (75.8)	5 (7.6)	6 (9.1)	5 (7.6)	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	Low	Grade 0	54 (40.9)	2 (1.5)	0	0	0	0	56 (42.4)
		Grade 1	11 (8.3)	2 (1.5)	4 (3.0)	0	0	0	17 (12.9)
		Grade 2	19 (14.4)	6 (4.5)	5 (3.8)	2 (1.5)	0	0	32 (24.2)
		Grade 3	4 (3.0)	4 (3.0)	7 (5.3)	8 (6.1)	0	0	23 (17.4)
		Grade 4	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)
		Missing	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Total	89 (67.4)	14 (10.6)	16 (12.1)	12 (9.1)	1 (0.8)	0	132 (100.0)
好中球 (10^9/L)									
200 mg QD (N = 66)	Low	Grade 0	60 (90.9)	0	0	0	0	0	60 (90.9)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 3	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	2 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	Low	Grade 0	63 (95.5)	0	0	0	0	0	63 (95.5)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	2 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	Low	Grade 0	123 (93.2)	0	0	0	0	0	123 (93.2)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	5 (3.8)	0	0	0	0	0	5 (3.8)
		Grade 3	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 4	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
		Missing	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
PLT (10^9/L)									
200 mg QD (N = 66)	Low	Grade 0	49 (74.2)	0	0	0	0	1 (1.5)	50 (75.8)
		Grade 1	5 (7.6)	5 (7.6)	0	0	0	0	10 (15.2)
		Grade 2	0	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 3	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (3.0)
		Grade 4	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	55 (83.3)	10 (15.2)	0	0	0	1 (1.5)	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	Low	Grade 0	59 (89.4)	1 (1.5)	0	0	0	0	60 (90.9)
		Grade 1	3 (4.5)	2 (3.0)	0	0	0	0	5 (7.6)
		Grade 2	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	63 (95.5)	3 (4.5)	0	0	0	0	66 (100.0)

表 2.7.6.15-35 血液学的検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
計 (N = 132)	Low	Grade 0	108 (81.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	110 (83.3)
		Grade 1	8 (6.1)	7 (5.3)	0	0	0	0	15 (11.4)
		Grade 2	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0	0	4 (3.0)
		Grade 3	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.5)
		Grade 4	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	118 (89.4)	13 (9.8)	0	0	0	1 (0.8)	132 (100.0)

Source：TFL Table 7.2.1、de601ctd274-213-t721-1neu.pdf (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.6.4 血液生化学検査

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
ALB (g/L)											
200 mg QD	Baseline	66	40.2	4.2	41.0	25, 48	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	39.8	4.5	40.0	26, 49	62	-0.2	2.9	0.0	-13, 4
	Cycle 2, Day 1	62	39.6	4.6	40.0	22, 48	62	-0.7	3.3	-0.5	-11, 7
	Cycle 3, Day 1	61	40.3	4.3	41.0	21, 49	61	-0.1	3.4	0.0	-12, 7
	Cycle 4, Day 1	51	40.5	3.9	41.0	31, 51	51	0.0	3.1	0.0	-8, 9
	Cycle 5, Day 1	46	40.3	3.7	40.0	32, 49	46	0.1	3.9	0.0	-16, 11
	Cycle 6, Day 1	42	40.7	3.3	40.0	34, 49	42	0.5	3.1	0.5	-5, 11
	Cycle 7, Day 1	40	41.1	3.2	41.0	34, 49	40	0.8	3.0	0.0	-5, 11
	Cycle 8, Day 1	38	41.0	3.4	41.0	34, 48	38	0.6	3.3	0.0	-4, 12
	Cycle 9, Day 1	33	41.3	3.5	42.0	35, 50	33	0.9	4.0	1.0	-9, 11
	Cycle 10, Day 1	27	40.2	3.2	41.0	34, 48	27	0.0	4.3	0.0	-8, 13
	Cycle 11, Day 1	22	40.1	5.0	41.0	24, 49	22	-0.8	3.2	-0.5	-8, 4
	Cycle 12, Day 1	22	42.0	3.3	41.0	38, 50	22	0.2	3.6	-0.5	-7, 7
	Cycle 13, Day 1	20	41.5	2.7	41.0	37, 47	20	0.2	3.6	0.0	-8, 6
	Cycle 14, Day 1	15	41.9	3.1	43.0	35, 47	15	0.9	5.5	0.0	-6, 14
	Cycle 15, Day 1	11	42.1	2.3	42.0	38, 46	11	1.5	5.9	1.0	-6, 15
	Cycle 16, Day 1	11	40.5	2.6	41.0	36, 44	11	-1.2	2.2	-1.0	-5, 2
	Cycle 17, Day 1	9	41.0	1.8	41.0	39, 44	9	-0.1	3.7	-1.0	-5, 5
	Cycle 18, Day 1	8	40.5	2.9	39.0	38, 46	8	-0.5	4.2	-1.5	-6, 7
	Cycle 19, Day 1	7	40.3	2.0	41.0	38, 43	7	-0.6	2.8	-1.0	-4, 4
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	43.5	3.5	43.5	41, 46	2	3.5	4.9	3.5	0, 7
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	42.0	—	42.0	42, 42	1	1.0	—	1.0	1, 1
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	43.0	—	43.0	43, 43	1	2.0	—	2.0	2, 2
	End of Treatment	31	39.3	5.2	40.0	25, 48	31	-1.1	3.2	-1.0	-8, 6
	28 Day Follow-up	20	39.5	3.0	39.5	34, 45	20	-0.8	3.0	-1.5	-9, 6
200 mg BID	Baseline	66	39.2	3.5	39.0	31, 47	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	39.2	3.7	40.0	29, 46	64	0.0	2.5	0.0	-6, 6
	Cycle 2, Day 1	61	39.1	3.2	40.0	29, 46	61	-0.2	2.5	0.0	-7, 4
	Cycle 3, Day 1	57	40.0	3.0	40.0	33, 46	57	0.3	2.4	1.0	-5, 6
	Cycle 4, Day 1	52	39.0	3.4	39.5	29, 45	52	-0.8	3.5	0.0	-18, 4
	Cycle 5, Day 1	48	40.3	2.9	40.0	34, 47	48	0.5	2.4	1.0	-5, 5

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 6, Day 1	43	39.8	2.8	39.0	34, 45	43	-0.3	2.4	0.0	-6, 5
	Cycle 7, Day 1	42	40.0	3.1	40.0	33, 48	42	-0.1	2.6	0.0	-5, 4
	Cycle 8, Day 1	39	40.2	3.0	40.0	34, 47	39	0.2	2.9	0.0	-6, 5
	Cycle 9, Day 1	33	39.9	2.7	39.0	36, 47	33	-0.5	2.9	0.0	-8, 6
	Cycle 10, Day 1	28	39.9	2.5	40.0	36, 44	28	-0.6	2.7	0.0	-7, 4
	Cycle 11, Day 1	22	39.9	2.8	39.5	36, 45	22	0.5	3.8	0.5	-8, 6
	Cycle 12, Day 1	25	39.6	2.9	39.0	35, 45	25	-0.3	3.0	0.0	-8, 5
	Cycle 13, Day 1	25	39.8	2.6	40.0	34, 45	25	0.3	3.0	0.0	-6, 5
	Cycle 14, Day 1	23	40.7	2.5	41.0	37, 45	23	1.2	3.3	1.0	-6, 9
	Cycle 15, Day 1	14	40.3	2.2	40.0	37, 45	14	0.0	3.6	1.0	-7, 5
	Cycle 16, Day 1	11	40.7	3.2	41.0	36, 47	11	0.8	2.4	1.0	-3, 4
	Cycle 17, Day 1	11	40.7	2.5	40.0	38, 46	11	0.3	3.4	0.0	-5, 5
	Cycle 18, Day 1	10	41.1	3.9	40.0	36, 50	10	0.6	2.8	1.0	-4, 5
	Cycle 19, Day 1	7	39.0	1.2	39.0	37, 41	7	-0.4	3.8	0.0	-5, 5
	Cycle 20, Day 1	2	38.0	1.4	38.0	37, 39	2	-1.0	8.5	-1.0	-7, 5
	Cycle 21, Day 1	2	40.5	0.7	40.5	40, 41	2	4.0	2.8	4.0	2, 6
	Cycle 22, Day 1	1	37.0	—	37.0	37, 37	1	3.0	—	3.0	3, 3
	Cycle 23, Day 1	2	38.5	0.7	38.5	38, 39	2	2.0	2.8	2.0	0, 4
	Cycle 24, Day 1	1	36.0	—	36.0	36, 36	1	2.0	—	2.0	2, 2
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	38.5	3.5	38.0	31, 44	31	-0.1	2.9	0.0	-7, 4
	28 Day Follow-up	25	38.4	3.4	39.0	31, 45	25	0.0	3.9	1.0	-14, 5
計	Baseline	132	39.7	3.9	39.5	25, 48	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	39.5	4.1	40.0	26, 49	126	-0.1	2.7	0.0	-13, 6
	Cycle 2, Day 1	123	39.4	4.0	40.0	22, 48	123	-0.4	2.9	0.0	-11, 7
	Cycle 3, Day 1	118	40.1	3.7	40.0	21, 49	118	0.1	2.9	1.0	-12, 7
	Cycle 4, Day 1	103	39.7	3.7	40.0	29, 51	103	-0.4	3.3	0.0	-18, 9
	Cycle 5, Day 1	94	40.3	3.3	40.0	32, 49	94	0.3	3.2	0.5	-16, 11
	Cycle 6, Day 1	85	40.2	3.1	40.0	34, 49	85	0.1	2.8	0.0	-6, 11
	Cycle 7, Day 1	82	40.5	3.2	41.0	33, 49	82	0.3	2.8	0.0	-5, 11
	Cycle 8, Day 1	77	40.6	3.2	40.0	34, 48	77	0.4	3.1	0.0	-6, 12
	Cycle 9, Day 1	66	40.6	3.2	40.0	35, 50	66	0.2	3.5	0.0	-9, 11
	Cycle 10, Day 1	55	40.0	2.8	40.0	34, 48	55	-0.3	3.6	0.0	-8, 13
	Cycle 11, Day 1	44	40.0	4.0	41.0	24, 49	44	-0.1	3.5	0.0	-8, 6
	Cycle 12, Day 1	47	40.7	3.2	40.0	35, 50	47	-0.1	3.3	0.0	-8, 7
	Cycle 13, Day 1	45	40.6	2.8	40.0	34, 47	45	0.3	3.2	0.0	-8, 6

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 14, Day 1	38	41.2	2.8	41.5	35, 47	38	1.1	4.3	1.0	-6, 14
	Cycle 15, Day 1	25	41.1	2.4	41.0	37, 46	25	0.7	4.7	1.0	-7, 15
	Cycle 16, Day 1	22	40.6	2.9	41.0	36, 47	22	-0.2	2.5	-0.5	-5, 4
	Cycle 17, Day 1	20	40.9	2.2	41.0	38, 46	20	0.1	3.4	-0.5	-5, 5
	Cycle 18, Day 1	18	40.8	3.4	40.0	36, 50	18	0.1	3.4	0.5	-6, 7
	Cycle 19, Day 1	14	39.6	1.7	39.0	37, 43	14	-0.5	3.2	-0.5	-5, 5
	Cycle 20, Day 1	2	38.0	1.4	38.0	37, 39	2	-1.0	8.5	-1.0	-7, 5
	Cycle 21, Day 1	4	42.0	2.7	41.0	40, 46	4	3.8	3.3	4.0	0, 7
	Cycle 22, Day 1	1	37.0	—	37.0	37, 37	1	3.0	—	3.0	3, 3
	Cycle 23, Day 1	3	39.7	2.1	39.0	38, 42	3	1.7	2.1	1.0	0, 4
	Cycle 24, Day 1	1	36.0	—	36.0	36, 36	1	2.0	—	2.0	2, 2
	Cycle 25, Day 1	1	43.0	—	43.0	43, 43	1	2.0	—	2.0	2, 2
	End of Treatment	62	38.9	4.4	39.0	25, 48	62	-0.6	3.1	0.0	-8, 6
	28 Day Follow-up	45	38.9	3.2	39.0	31, 45	45	-0.3	3.5	0.0	-14, 6
ALP (U/L)											
200 mg QD	Baseline	66	114.0	116.4	82.0	35, 856	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	112.8	92.1	89.5	31, 583	62	-3.5	42.1	0.0	-273, 104
	Cycle 2, Day 1	62	107.6	105.1	77.0	30, 690	62	-8.4	34.7	-3.0	-166, 100
	Cycle 3, Day 1	61	123.1	174.4	81.0	35, 1337	61	6.8	67.1	1.0	-85, 481
	Cycle 4, Day 1	51	106.4	76.6	87.0	37, 396	51	-1.5	44.7	0.0	-115, 238
	Cycle 5, Day 1	46	120.0	92.9	88.0	38, 430	46	9.8	39.8	5.5	-94, 203
	Cycle 6, Day 1	42	110.1	81.1	77.0	37, 346	42	-1.5	30.9	-1.0	-129, 50
	Cycle 7, Day 1	40	108.0	86.4	82.5	34, 441	40	-4.6	29.3	-5.0	-141, 57
	Cycle 8, Day 1	38	111.8	86.4	82.5	34, 405	38	-2.4	32.4	0.0	-96, 100
	Cycle 9, Day 1	33	94.6	63.7	75.0	33, 330	33	-9.2	39.5	0.0	-164, 59
	Cycle 10, Day 1	27	96.2	64.0	74.0	32, 301	27	-12.9	46.3	-3.0	-149, 75
	Cycle 11, Day 1	22	90.9	62.2	66.0	44, 289	22	-10.9	42.3	-1.0	-177, 20
	Cycle 12, Day 1	22	90.4	51.0	76.0	37, 256	22	-7.3	34.0	-1.0	-137, 36
	Cycle 13, Day 1	20	93.2	56.9	75.5	39, 247	20	-1.8	28.6	2.5	-89, 40
	Cycle 14, Day 1	15	99.5	68.7	71.0	39, 268	15	-16.7	43.3	-3.0	-147, 19
	Cycle 15, Day 1	11	120.4	97.9	79.0	36, 311	11	-10.5	46.0	-5.0	-136, 34
	Cycle 16, Day 1	11	83.7	48.3	70.0	46, 215	11	-12.4	33.2	-2.0	-103, 14
	Cycle 17, Day 1	9	118.1	84.5	81.0	48, 285	9	-5.3	32.7	2.0	-81, 33
	Cycle 18, Day 1	8	111.6	64.2	95.0	50, 227	8	-22.3	47.0	-5.0	-130, 15
	Cycle 19, Day 1	7	100.1	77.5	58.0	50, 230	7	-32.7	50.5	-7.0	-123, 13
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 21, Day 1	2	81.5	27.6	81.5	62, 101	2	27.0	36.8	27.0	1, 53
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	104.0	—	104.0	104, 104	1	56.0	—	56.0	56, 56
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	61.0	—	61.0	61, 61	1	13.0	—	13.0	13, 13
	End of Treatment	31	121.0	160.8	76.0	34, 901	31	5.7	49.8	-1.0	-64, 251
	28 Day Follow-up	20	92.4	57.8	77.5	35, 302	20	4.4	41.7	-2.5	-34, 169
200 mg BID	Baseline	66	92.9	81.1	76.0	31, 632	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	89.3	67.4	76.5	33, 518	64	-4.5	19.2	-1.5	-114, 30
	Cycle 2, Day 1	61	85.8	57.6	71.0	27, 423	61	-6.2	30.1	-3.0	-209, 26
	Cycle 3, Day 1	57	84.4	55.2	72.0	23, 408	57	-3.8	36.7	3.0	-224, 81
	Cycle 4, Day 1	52	89.2	59.7	72.0	24, 432	52	-2.8	34.0	1.0	-200, 70
	Cycle 5, Day 1	48	84.9	43.1	72.5	29, 256	48	2.8	26.9	1.0	-106, 93
	Cycle 6, Day 1	43	91.3	55.0	82.0	25, 306	43	-5.3	57.2	3.0	-326, 86
	Cycle 7, Day 1	42	95.3	57.2	82.0	26, 301	42	-2.5	82.6	0.5	-456, 162
	Cycle 8, Day 1	39	99.3	67.0	80.0	29, 347	39	0.9	77.2	5.0	-397, 179
	Cycle 9, Day 1	33	93.5	61.8	79.0	25, 296	33	-7.1	70.5	-1.0	-346, 104
	Cycle 10, Day 1	28	92.6	73.6	81.0	26, 434	28	-9.5	46.9	-3.0	-198, 49
	Cycle 11, Day 1	22	86.4	32.6	85.5	28, 156	22	-21.8	105.1	2.5	-476, 35
	Cycle 12, Day 1	25	89.6	55.5	78.0	24, 260	25	-19.7	78.3	-6.0	-372, 39
	Cycle 13, Day 1	25	90.9	54.0	80.0	27, 256	25	-20.6	80.8	-2.0	-376, 48
	Cycle 14, Day 1	23	94.8	51.0	86.0	27, 261	23	3.2	36.7	11.0	-120, 69
	Cycle 15, Day 1	14	84.1	34.8	86.5	26, 151	14	-8.5	38.1	-5.0	-113, 45
	Cycle 16, Day 1	11	84.0	39.7	86.0	18, 161	11	-5.2	38.5	2.0	-100, 47
	Cycle 17, Day 1	11	74.4	34.0	69.0	28, 141	11	1.1	15.8	-2.0	-17, 29
	Cycle 18, Day 1	10	93.0	58.1	69.5	21, 227	10	16.0	43.5	2.0	-24, 125
	Cycle 19, Day 1	7	85.9	39.9	85.0	15, 125	7	3.4	20.9	7.0	-23, 35
	Cycle 20, Day 1	2	101.5	33.2	101.5	78, 125	2	4.0	14.1	4.0	-6, 14
	Cycle 21, Day 1	2	101.0	29.7	101.0	80, 122	2	14.0	25.5	14.0	-4, 32
	Cycle 22, Day 1	1	77.0	—	77.0	77, 77	1	-7.0	—	-7.0	-7, -7
	Cycle 23, Day 1	2	103.0	31.1	103.0	81, 125	2	16.0	26.9	16.0	-3, 35
	Cycle 24, Day 1	1	84.0	—	84.0	84, 84	1	0.0	—	0.0	0, 0
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	81.9	45.7	67.0	32, 271	31	-4.1	33.5	-1.0	-119, 50
	28 Day Follow-up	25	88.3	48.2	73.0	36, 262	25	-2.1	38.4	4.0	-128, 92

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	132	103.5	100.5	80.0	31, 856	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	100.9	81.1	80.0	31, 583	126	-4.0	32.4	-0.5	-273, 104
	Cycle 2, Day 1	123	96.8	85.3	75.0	27, 690	123	-7.3	32.4	-3.0	-209, 100
	Cycle 3, Day 1	118	104.4	132.0	77.0	23, 1337	118	1.7	54.6	1.5	-224, 481
	Cycle 4, Day 1	103	97.7	68.8	78.0	24, 432	103	-2.2	39.4	1.0	-200, 238
	Cycle 5, Day 1	94	102.1	73.6	75.0	29, 430	94	6.2	33.8	4.0	-106, 203
	Cycle 6, Day 1	85	100.6	69.3	78.0	25, 346	85	-3.4	45.9	3.0	-326, 86
	Cycle 7, Day 1	82	101.5	72.8	82.0	26, 441	82	-3.5	62.2	-1.0	-456, 162
	Cycle 8, Day 1	77	105.5	76.9	82.0	29, 405	77	-0.8	59.1	1.0	-397, 179
	Cycle 9, Day 1	66	94.1	62.3	75.0	25, 330	66	-8.1	56.7	-0.5	-346, 104
	Cycle 10, Day 1	55	94.4	68.4	75.0	26, 434	55	-11.2	46.2	-3.0	-198, 75
	Cycle 11, Day 1	44	88.6	49.1	78.5	28, 289	44	-16.3	79.3	0.0	-476, 35
	Cycle 12, Day 1	47	90.0	52.9	78.0	24, 260	47	-13.9	61.4	-3.0	-372, 39
	Cycle 13, Day 1	45	91.9	54.7	79.0	27, 256	45	-12.3	63.3	-1.0	-376, 48
	Cycle 14, Day 1	38	96.7	57.8	80.5	27, 268	38	-4.7	40.1	-2.5	-147, 69
	Cycle 15, Day 1	25	100.1	70.6	82.0	26, 311	25	-9.4	40.9	-5.0	-136, 45
	Cycle 16, Day 1	22	83.9	43.2	76.5	18, 215	22	-8.8	35.3	0.0	-103, 47
	Cycle 17, Day 1	20	94.1	64.1	76.0	28, 285	20	-1.8	24.3	2.0	-81, 33
	Cycle 18, Day 1	18	101.3	59.8	78.5	21, 227	18	-1.0	47.9	-4.0	-130, 125
	Cycle 19, Day 1	14	93.0	59.7	69.0	15, 230	14	-14.6	41.6	-6.5	-123, 35
	Cycle 20, Day 1	2	101.5	33.2	101.5	78, 125	2	4.0	14.1	4.0	-6, 14
	Cycle 21, Day 1	4	91.3	26.0	90.5	62, 122	4	20.5	26.9	16.5	-4, 53
	Cycle 22, Day 1	1	77.0	—	77.0	77, 77	1	-7.0	—	-7.0	-7, -7
	Cycle 23, Day 1	3	103.3	22.0	104.0	81, 125	3	29.3	29.9	35.0	-3, 56
	Cycle 24, Day 1	1	84.0	—	84.0	84, 84	1	0.0	—	0.0	0, 0
	Cycle 25, Day 1	1	61.0	—	61.0	61, 61	1	13.0	—	13.0	13, 13
	End of Treatment	62	101.5	118.9	71.0	32, 901	62	0.8	42.4	-1.0	-119, 251
	28 Day Follow-up	45	90.1	52.1	75.0	35, 302	45	0.8	39.6	-1.0	-128, 169
ALT (U/L)											
200 mg QD	Baseline	66	33.2	19.0	28.0	12, 113	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	34.7	30.7	26.5	10, 234	62	1.0	22.5	-1.0	-45, 146
	Cycle 2, Day 1	62	29.3	17.8	25.0	11, 120	62	-3.0	12.1	-2.0	-43, 32
	Cycle 3, Day 1	61	32.2	22.3	26.0	8, 135	61	-0.1	17.8	-2.0	-58, 74
	Cycle 4, Day 1	51	28.8	16.2	25.0	10, 77	51	-4.2	13.5	-4.0	-63, 29
	Cycle 5, Day 1	46	32.5	24.1	27.5	9, 119	46	-0.1	23.9	-1.5	-60, 72
	Cycle 6, Day 1	42	28.6	15.3	25.5	4, 72	42	-4.7	16.0	-3.0	-68, 20

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	40	30.7	15.1	29.5	9, 69	40	-3.2	15.7	-1.0	-59, 18
	Cycle 8, Day 1	38	29.4	17.3	22.5	8, 82	38	-4.9	13.8	-2.0	-53, 17
	Cycle 9, Day 1	33	28.0	16.5	23.0	7, 74	33	-5.4	15.3	-2.0	-54, 17
	Cycle 10, Day 1	27	35.0	29.2	29.0	11, 153	27	-0.3	27.3	-3.0	-51, 101
	Cycle 11, Day 1	22	27.9	21.3	23.0	12, 115	22	-7.6	15.6	-3.5	-62, 8
	Cycle 12, Day 1	22	28.0	15.9	24.5	10, 83	22	-7.7	15.2	-4.0	-51, 12
	Cycle 13, Day 1	20	27.3	17.0	24.5	13, 87	20	-10.5	13.3	-6.5	-58, 1
	Cycle 14, Day 1	15	29.3	18.3	23.0	11, 71	15	-9.5	17.2	-7.0	-49, 18
	Cycle 15, Day 1	11	33.1	13.8	29.0	13, 50	11	-11.3	22.3	-9.0	-65, 14
	Cycle 16, Day 1	11	26.3	10.2	26.0	13, 49	11	-7.0	10.3	-8.0	-22, 14
	Cycle 17, Day 1	9	29.2	22.9	21.0	10, 85	9	-3.9	15.5	-9.0	-15, 32
	Cycle 18, Day 1	8	30.8	13.6	29.5	15, 50	8	-4.4	7.6	-4.0	-17, 4
	Cycle 19, Day 1	7	25.9	9.8	25.0	12, 39	7	-18.1	24.1	-11.0	-70, 4
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	29.0	11.3	29.0	21, 37	2	-10.5	19.1	-10.5	-24, 3
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	32.0	—	32.0	32, 32	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	22.0	—	22.0	22, 22	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	End of Treatment	31	32.2	24.1	24.0	11, 101	31	2.7	15.9	0.0	-19, 63
	28 Day Follow-up	20	32.6	22.2	26.5	11, 85	20	4.8	15.6	2.0	-18, 44
200 mg BID	Baseline	66	32.1	20.0	27.0	5, 99	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	30.1	18.5	24.5	7, 115	64	-1.9	12.0	-1.5	-49, 28
	Cycle 2, Day 1	61	30.2	17.8	23.0	4, 86	61	-1.4	15.1	-1.0	-49, 38
	Cycle 3, Day 1	57	31.0	18.8	26.0	5, 96	57	0.3	19.8	-1.0	-51, 78
	Cycle 4, Day 1	52	26.9	15.1	23.0	4, 67	52	-3.8	16.8	-2.0	-57, 46
	Cycle 5, Day 1	48	26.1	16.3	22.0	6, 109	48	-4.1	21.2	-3.0	-62, 96
	Cycle 6, Day 1	43	26.9	14.8	22.0	4, 72	43	-5.4	20.8	-4.0	-70, 43
	Cycle 7, Day 1	42	28.1	16.3	23.5	6, 100	42	-5.1	25.6	-6.0	-70, 83
	Cycle 8, Day 1	39	26.7	15.6	20.0	6, 91	39	-7.1	20.7	-3.0	-69, 35
	Cycle 9, Day 1	33	28.2	15.7	22.0	6, 73	33	-5.8	18.1	-4.0	-66, 24
	Cycle 10, Day 1	28	27.8	16.6	21.5	5, 69	28	-5.4	19.4	-1.5	-59, 45
	Cycle 11, Day 1	22	26.3	13.1	22.5	8, 62	22	-9.1	21.8	-5.5	-63, 44
	Cycle 12, Day 1	25	26.8	13.5	23.0	14, 73	25	-11.8	23.4	-6.0	-63, 55
	Cycle 13, Day 1	25	24.4	11.5	20.0	12, 53	25	-12.3	20.3	-11.0	-64, 35
	Cycle 14, Day 1	23	28.8	21.6	25.0	9, 111	23	-5.5	24.8	-8.0	-52, 71

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	14	32.1	24.6	26.0	10, 110	14	1.7	28.4	4.0	-60, 75
	Cycle 16, Day 1	11	23.4	9.6	21.0	14, 48	11	-0.7	9.1	-1.0	-19, 13
	Cycle 17, Day 1	11	23.7	6.3	21.0	15, 36	11	-5.9	12.3	-4.0	-31, 7
	Cycle 18, Day 1	10	27.3	11.6	24.0	20, 58	10	-1.5	14.8	3.0	-32, 23
	Cycle 19, Day 1	7	19.0	4.1	18.0	14, 27	7	-2.4	4.9	-3.0	-11, 3
	Cycle 20, Day 1	2	23.5	16.3	23.5	12, 35	2	1.0	2.8	1.0	-1, 3
	Cycle 21, Day 1	2	18.0	4.2	18.0	15, 21	2	2.5	0.7	2.5	2, 3
	Cycle 22, Day 1	1	14.0	—	14.0	14, 14	1	1.0	—	1.0	1, 1
	Cycle 23, Day 1	2	18.5	7.8	18.5	13, 24	2	3.0	4.2	3.0	0, 6
	Cycle 24, Day 1	1	11.0	—	11.0	11, 11	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	32.5	33.1	20.0	5, 166	31	2.4	23.2	-2.0	-65, 79
	28 Day Follow-up	25	39.4	33.3	29.0	7, 162	25	6.4	26.6	0.0	-66, 75
計	Baseline	132	32.6	19.4	27.5	5, 113	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	32.4	25.3	25.5	7, 234	126	-0.5	17.9	-1.0	-49, 146
	Cycle 2, Day 1	123	29.8	17.8	25.0	4, 120	123	-2.2	13.6	-2.0	-49, 38
	Cycle 3, Day 1	118	31.7	20.6	26.0	5, 135	118	0.1	18.7	-1.0	-58, 78
	Cycle 4, Day 1	103	27.9	15.6	23.0	4, 77	103	-4.0	15.2	-3.0	-63, 46
	Cycle 5, Day 1	94	29.3	20.6	23.0	6, 119	94	-2.1	22.5	-2.5	-62, 96
	Cycle 6, Day 1	85	27.8	15.0	25.0	4, 72	85	-5.0	18.5	-4.0	-70, 43
	Cycle 7, Day 1	82	29.4	15.7	26.0	6, 100	82	-4.2	21.2	-3.0	-70, 83
	Cycle 8, Day 1	77	28.0	16.4	22.0	6, 91	77	-6.0	17.6	-2.0	-69, 35
	Cycle 9, Day 1	66	28.1	16.0	22.5	6, 74	66	-5.6	16.7	-3.0	-66, 24
	Cycle 10, Day 1	55	31.3	23.7	24.0	5, 153	55	-2.9	23.5	-2.0	-59, 101
	Cycle 11, Day 1	44	27.1	17.5	22.5	8, 115	44	-8.4	18.7	-5.0	-63, 44
	Cycle 12, Day 1	47	27.3	14.5	24.0	10, 83	47	-9.9	19.9	-5.0	-63, 55
	Cycle 13, Day 1	45	25.7	14.1	22.0	12, 87	45	-11.5	17.4	-9.0	-64, 35
	Cycle 14, Day 1	38	29.0	20.1	23.5	9, 111	38	-7.1	22.0	-7.5	-52, 71
	Cycle 15, Day 1	25	32.5	20.2	26.0	10, 110	25	-4.0	26.2	-4.0	-65, 75
	Cycle 16, Day 1	22	24.8	9.8	22.0	13, 49	22	-3.9	10.0	-4.0	-22, 14
	Cycle 17, Day 1	20	26.2	15.8	21.0	10, 85	20	-5.0	13.5	-5.5	-31, 32
	Cycle 18, Day 1	18	28.8	12.3	24.5	15, 58	18	-2.8	11.9	0.0	-32, 23
	Cycle 19, Day 1	14	22.4	8.1	20.0	12, 39	14	-10.3	18.6	-5.0	-70, 4
	Cycle 20, Day 1	2	23.5	16.3	23.5	12, 35	2	1.0	2.8	1.0	-1, 3
	Cycle 21, Day 1	4	23.5	9.4	21.0	15, 37	4	-4.0	13.3	2.5	-24, 3
	Cycle 22, Day 1	1	14.0	—	14.0	14, 14	1	1.0	—	1.0	1, 1

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	3	23.0	9.5	24.0	13, 32	3	1.3	4.2	0.0	-2, 6
	Cycle 24, Day 1	1	11.0	—	11.0	11, 11	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	Cycle 25, Day 1	1	22.0	—	22.0	22, 22	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	End of Treatment	62	32.3	28.7	22.5	5, 166	62	2.5	19.7	-0.5	-65, 79
	28 Day Follow-up	45	36.4	28.8	29.0	7, 162	45	5.7	22.1	1.0	-66, 75
AST (U/L)											
200 mg QD	Baseline	66	27.7	12.5	24.5	12, 73	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	27.0	13.4	24.0	11, 95	62	-0.9	7.2	-1.0	-20, 22
	Cycle 2, Day 1	61	26.4	10.8	24.0	13, 62	61	-0.8	10.1	-1.0	-28, 40
	Cycle 3, Day 1	61	26.6	11.4	25.0	11, 73	61	-0.5	9.6	0.0	-32, 34
	Cycle 4, Day 1	50	24.9	8.9	23.5	12, 50	50	-2.6	8.5	-1.5	-31, 13
	Cycle 5, Day 1	46	28.0	15.6	23.5	13, 91	46	0.6	16.2	-1.0	-41, 63
	Cycle 6, Day 1	42	24.7	10.2	22.0	12, 58	42	-2.9	11.7	-1.0	-43, 30
	Cycle 7, Day 1	40	26.4	11.7	23.0	12, 63	40	-1.5	12.9	-1.0	-46, 28
	Cycle 8, Day 1	38	24.7	8.8	24.0	10, 45	38	-3.1	11.1	-1.0	-45, 11
	Cycle 9, Day 1	33	23.9	8.7	24.0	10, 46	33	-2.7	11.1	-1.0	-45, 15
	Cycle 10, Day 1	27	27.4	17.7	27.0	9, 96	27	-0.2	18.4	-1.0	-44, 68
	Cycle 11, Day 1	22	22.9	11.0	22.5	9, 62	22	-5.9	12.2	-2.5	-46, 9
	Cycle 12, Day 1	22	23.1	7.2	23.0	13, 44	22	-5.0	11.7	-1.5	-44, 10
	Cycle 13, Day 1	20	23.0	7.3	22.0	14, 48	20	-5.7	12.0	-2.0	-48, 6
	Cycle 14, Day 1	15	24.5	10.4	23.0	12, 47	15	-1.4	12.1	-1.0	-36, 21
	Cycle 15, Day 1	11	27.6	12.7	25.0	14, 61	11	-1.6	16.1	0.0	-43, 21
	Cycle 16, Day 1	11	25.5	6.2	23.0	18, 39	11	0.5	7.9	2.0	-13, 13
	Cycle 17, Day 1	9	25.2	11.8	23.0	14, 51	9	-2.4	6.6	-2.0	-11, 11
	Cycle 18, Day 1	8	24.1	5.5	23.5	15, 32	8	-4.0	7.8	-3.0	-16, 5
	Cycle 19, Day 1	7	22.9	9.2	18.0	13, 39	7	-10.4	22.5	-1.0	-60, 4
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	1	16.0	—	16.0	16, 16	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	13.0	—	13.0	13, 13	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	12.0	—	12.0	12, 12	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	End of Treatment	31	26.5	12.0	21.0	11, 61	31	1.4	10.2	0.0	-15, 31
	28 Day Follow-up	20	25.6	14.8	20.5	12, 71	20	2.3	12.6	-0.5	-15, 38

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	66	24.7	9.9	22.5	9, 56	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	24.4	10.2	22.0	10, 65	64	-0.5	8.2	0.0	-28, 31
	Cycle 2, Day 1	61	24.3	9.0	23.0	11, 67	61	-0.1	9.1	1.0	-20, 37
	Cycle 3, Day 1	57	25.2	10.6	23.0	11, 70	57	0.6	9.8	-1.0	-15, 35
	Cycle 4, Day 1	52	24.4	9.3	22.5	12, 53	52	-0.1	8.9	-1.0	-22, 29
	Cycle 5, Day 1	47	23.4	7.5	22.0	12, 48	47	-1.3	10.1	-1.0	-26, 39
	Cycle 6, Day 1	43	24.6	9.9	21.0	14, 58	43	-0.5	10.3	-1.0	-18, 38
	Cycle 7, Day 1	42	25.4	9.4	23.0	14, 62	42	-0.2	11.5	-0.5	-22, 39
	Cycle 8, Day 1	39	25.2	13.5	22.0	11, 95	39	0.0	13.3	0.0	-22, 59
	Cycle 9, Day 1	33	24.0	10.6	22.0	12, 67	33	-1.1	10.4	-1.0	-24, 32
	Cycle 10, Day 1	28	23.1	7.0	21.5	14, 41	28	-1.7	8.4	-2.5	-19, 27
	Cycle 11, Day 1	22	21.1	6.0	19.5	14, 36	22	-4.5	9.5	-3.5	-21, 22
	Cycle 12, Day 1	25	23.6	8.1	22.0	13, 42	25	-2.7	10.4	-2.0	-19, 28
	Cycle 13, Day 1	25	22.9	6.1	22.0	15, 40	25	-2.9	8.2	-2.0	-16, 16
	Cycle 14, Day 1	23	24.8	9.4	22.0	13, 54	23	-0.7	9.3	-2.0	-16, 24
	Cycle 15, Day 1	14	28.5	24.6	22.0	12, 111	14	5.5	21.1	-1.0	-17, 75
	Cycle 16, Day 1	11	19.1	5.9	19.0	10, 33	11	-2.0	4.6	-3.0	-10, 5
	Cycle 17, Day 1	11	18.6	2.4	18.0	16, 24	11	-4.8	6.7	-3.0	-15, 3
	Cycle 18, Day 1	10	23.5	7.5	21.0	16, 41	10	1.9	5.1	3.0	-10, 8
	Cycle 19, Day 1	7	18.9	4.3	17.0	16, 26	7	1.3	4.3	2.0	-4, 9
	Cycle 20, Day 1	2	23.0	14.1	23.0	13, 33	2	7.0	12.7	7.0	-2, 16
	Cycle 21, Day 1	2	18.5	3.5	18.5	16, 21	2	4.0	4.2	4.0	1, 7
	Cycle 22, Day 1	1	15.0	—	15.0	15, 15	1	0.0	—	0.0	0, 0
	Cycle 23, Day 1	2	18.5	3.5	18.5	16, 21	2	4.0	4.2	4.0	1, 7
	Cycle 24, Day 1	1	11.0	—	11.0	11, 11	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	28.3	23.8	22.0	11, 127	31	4.4	19.4	1.0	-26, 80
	28 Day Follow-up	25	32.0	24.0	24.0	13, 111	25	6.9	24.9	2.0	-23, 97
計	Baseline	132	26.2	11.3	23.0	9, 73	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	25.7	11.9	23.0	10, 95	126	-0.7	7.7	0.0	-28, 31
	Cycle 2, Day 1	122	25.4	10.0	24.0	11, 67	122	-0.5	9.6	-0.5	-28, 40
	Cycle 3, Day 1	118	25.9	11.0	23.5	11, 73	118	0.1	9.7	0.0	-32, 35
	Cycle 4, Day 1	102	24.6	9.1	23.0	12, 53	102	-1.3	8.8	-1.0	-31, 29
	Cycle 5, Day 1	93	25.7	12.4	23.0	12, 91	93	-0.4	13.4	-1.0	-41, 63
	Cycle 6, Day 1	85	24.6	10.0	22.0	12, 58	85	-1.7	11.0	-1.0	-43, 38
	Cycle 7, Day 1	82	25.9	10.5	23.0	12, 63	82	-0.8	12.1	-1.0	-46, 39

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 8, Day 1	77	24.9	11.3	23.0	10, 95	77	-1.5	12.3	-1.0	-45, 59
	Cycle 9, Day 1	66	23.9	9.6	22.0	10, 67	66	-1.9	10.7	-1.0	-45, 32
	Cycle 10, Day 1	55	25.2	13.4	23.0	9, 96	55	-1.0	14.1	-2.0	-44, 68
	Cycle 11, Day 1	44	22.0	8.8	20.5	9, 62	44	-5.2	10.8	-3.0	-46, 22
	Cycle 12, Day 1	47	23.4	7.6	23.0	13, 44	47	-3.8	11.0	-2.0	-44, 28
	Cycle 13, Day 1	45	22.9	6.6	22.0	14, 48	45	-4.1	10.0	-2.0	-48, 16
	Cycle 14, Day 1	38	24.7	9.7	22.5	12, 54	38	-0.9	10.3	-1.0	-36, 24
	Cycle 15, Day 1	25	28.1	19.9	22.0	12, 111	25	2.4	19.0	0.0	-43, 75
	Cycle 16, Day 1	22	22.3	6.8	21.5	10, 39	22	-0.7	6.5	-1.0	-13, 13
	Cycle 17, Day 1	20	21.6	8.5	19.0	14, 51	20	-3.8	6.6	-2.5	-15, 11
	Cycle 18, Day 1	18	23.8	6.5	23.0	15, 41	18	-0.7	6.9	1.0	-16, 8
	Cycle 19, Day 1	14	20.9	7.2	17.5	13, 39	14	-4.6	16.7	0.0	-60, 9
	Cycle 20, Day 1	2	23.0	14.1	23.0	13, 33	2	7.0	12.7	7.0	-2, 16
	Cycle 21, Day 1	3	17.7	2.9	16.0	16, 21	3	2.0	4.6	1.0	-2, 7
	Cycle 22, Day 1	1	15.0	—	15.0	15, 15	1	0.0	—	0.0	0, 0
	Cycle 23, Day 1	3	16.7	4.0	16.0	13, 21	3	2.3	4.2	1.0	-1, 7
	Cycle 24, Day 1	1	11.0	—	11.0	11, 11	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 25, Day 1	1	12.0	—	12.0	12, 12	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	End of Treatment	62	27.4	18.7	22.0	11, 127	62	2.9	15.5	0.5	-26, 80
	28 Day Follow-up	45	29.2	20.4	24.0	12, 111	45	4.8	20.3	1.0	-23, 97
重炭酸塩 (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	27.0	3.4	27.0	21, 36	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	26.8	3.1	27.0	19, 34	62	-0.2	2.9	0.0	-7, 7
	Cycle 2, Day 1	62	26.4	3.7	26.5	17, 36	62	-0.6	2.9	0.0	-8, 7
	Cycle 3, Day 1	61	27.0	3.8	27.0	19, 36	61	0.0	3.5	0.0	-9, 12
	Cycle 4, Day 1	51	27.2	3.1	27.0	22, 35	51	0.4	3.0	0.0	-7, 10
	Cycle 5, Day 1	46	27.7	3.4	28.0	18, 36	46	0.9	3.6	1.0	-9, 9
	Cycle 6, Day 1	42	27.3	3.2	27.0	18, 33	42	0.4	2.9	0.0	-5, 8
	Cycle 7, Day 1	40	27.8	3.3	28.0	22, 36	40	0.7	2.8	1.0	-5, 7
	Cycle 8, Day 1	38	27.8	3.3	28.0	20, 34	38	0.7	3.1	0.0	-4, 7
	Cycle 9, Day 1	33	27.4	4.0	28.0	19, 36	33	0.2	3.3	0.0	-7, 6
	Cycle 10, Day 1	27	27.7	3.1	27.0	18, 34	27	0.4	2.9	0.0	-8, 7
	Cycle 11, Day 1	22	28.1	3.5	28.0	21, 35	22	0.3	2.7	0.0	-5, 6
	Cycle 12, Day 1	22	26.5	3.8	26.5	18, 35	22	-0.4	3.6	-0.5	-7, 6
	Cycle 13, Day 1	20	26.5	3.5	26.0	20, 33	20	-0.1	3.1	-0.5	-5, 9
	Cycle 14, Day 1	15	26.7	3.1	26.0	23, 32	15	0.3	2.9	0.0	-4, 6

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	11	25.7	3.7	26.0	18, 31	11	0.0	3.0	0.0	-5, 4
	Cycle 16, Day 1	11	26.3	3.8	27.0	17, 30	11	-0.3	2.5	-1.0	-4, 3
	Cycle 17, Day 1	9	26.8	2.2	27.0	23, 29	9	-0.9	2.7	0.0	-6, 2
	Cycle 18, Day 1	8	26.8	1.8	26.5	24, 30	8	-1.0	2.6	-1.0	-7, 1
	Cycle 19, Day 1	7	25.7	2.7	25.0	22, 29	7	-2.0	1.6	-2.0	-5, 0
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	26.5	0.7	26.5	26, 27	2	-1.5	4.9	-1.5	-5, 2
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	27.0	—	27.0	27, 27	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	29.0	—	29.0	29, 29	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	End of Treatment	31	28.2	3.1	28.0	22, 34	31	0.8	2.8	1.0	-4, 8
	28 Day Follow-up	20	28.1	3.5	28.0	22, 37	20	0.7	2.9	0.0	-5, 6
200 mg BID	Baseline	66	26.9	2.9	27.0	20, 34	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	26.5	3.4	26.0	19, 33	64	-0.4	2.6	-1.0	-6, 5
	Cycle 2, Day 1	61	26.1	3.4	27.0	18, 34	61	-0.7	3.0	-1.0	-8, 8
	Cycle 3, Day 1	57	26.5	3.0	26.0	21, 34	57	-0.4	2.9	-1.0	-7, 6
	Cycle 4, Day 1	52	26.2	3.1	26.0	18, 31	52	-0.6	2.9	0.0	-9, 4
	Cycle 5, Day 1	48	26.3	3.2	26.0	20, 34	48	-0.4	2.6	0.0	-6, 7
	Cycle 6, Day 1	43	26.4	3.3	26.0	18, 33	43	-0.2	3.3	0.0	-12, 4
	Cycle 7, Day 1	42	25.8	2.7	25.5	20, 32	42	-0.9	2.8	-1.0	-6, 6
	Cycle 8, Day 1	39	26.7	3.1	27.0	20, 34	39	0.2	2.7	0.0	-8, 6
	Cycle 9, Day 1	33	27.0	3.0	27.0	21, 34	33	0.4	2.5	1.0	-5, 6
	Cycle 10, Day 1	28	26.8	2.6	27.0	22, 31	28	0.4	2.8	1.0	-5, 6
	Cycle 11, Day 1	22	26.2	2.6	26.5	22, 30	22	-0.1	2.6	1.0	-5, 3
	Cycle 12, Day 1	25	25.6	2.9	26.0	19, 31	25	-0.2	3.5	0.0	-8, 5
	Cycle 13, Day 1	25	25.4	2.8	25.0	21, 31	25	-0.2	2.6	0.0	-8, 4
	Cycle 14, Day 1	23	25.2	2.9	26.0	18, 30	23	-0.1	2.2	0.0	-4, 4
	Cycle 15, Day 1	14	25.2	1.9	25.5	22, 28	14	0.4	2.5	-0.5	-4, 6
	Cycle 16, Day 1	11	25.6	2.2	26.0	22, 29	11	0.6	2.2	1.0	-4, 3
	Cycle 17, Day 1	11	26.4	1.8	26.0	24, 29	11	0.7	2.9	1.0	-5, 5
	Cycle 18, Day 1	10	24.7	3.0	25.5	21, 29	10	-0.1	1.7	0.0	-3, 3
	Cycle 19, Day 1	7	25.4	2.2	25.0	22, 29	7	0.6	2.1	0.0	-2, 4
	Cycle 20, Day 1	2	23.0	1.4	23.0	22, 24	2	0.0	1.4	0.0	-1, 1
	Cycle 21, Day 1	2	23.0	1.4	23.0	22, 24	2	0.0	1.4	0.0	-1, 1
	Cycle 22, Day 1	1	24.0	—	24.0	24, 24	1	1.0	—	1.0	1, 1

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	2	23.0	4.2	23.0	20, 26	2	0.0	4.2	0.0	-3, 3
	Cycle 24, Day 1	1	26.0	—	26.0	26, 26	1	3.0	—	3.0	3, 3
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	26.9	3.3	27.0	21, 36	31	-0.7	3.1	0.0	-9, 4
	28 Day Follow-up	25	27.2	3.1	27.0	23, 39	25	-0.7	3.1	-1.0	-7, 6
計	Baseline	132	26.9	3.1	27.0	20, 36	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	26.7	3.3	27.0	19, 34	126	-0.3	2.7	0.0	-7, 7
	Cycle 2, Day 1	123	26.3	3.6	27.0	17, 36	123	-0.7	2.9	0.0	-8, 8
	Cycle 3, Day 1	118	26.8	3.5	27.0	19, 36	118	-0.2	3.2	0.0	-9, 12
	Cycle 4, Day 1	103	26.7	3.1	27.0	18, 35	103	-0.1	3.0	0.0	-9, 10
	Cycle 5, Day 1	94	27.0	3.3	27.0	18, 36	94	0.2	3.2	0.0	-9, 9
	Cycle 6, Day 1	85	26.9	3.3	27.0	18, 33	85	0.1	3.1	0.0	-12, 8
	Cycle 7, Day 1	82	26.7	3.2	26.0	20, 36	82	-0.1	2.9	0.0	-6, 7
	Cycle 8, Day 1	77	27.2	3.2	27.0	20, 34	77	0.4	2.9	0.0	-8, 7
	Cycle 9, Day 1	66	27.2	3.5	27.0	19, 36	66	0.3	2.9	0.5	-7, 6
	Cycle 10, Day 1	55	27.2	2.9	27.0	18, 34	55	0.4	2.9	1.0	-8, 7
	Cycle 11, Day 1	44	27.2	3.2	27.0	21, 35	44	0.1	2.6	0.5	-5, 6
	Cycle 12, Day 1	47	26.0	3.3	26.0	18, 35	47	-0.3	3.5	0.0	-8, 6
	Cycle 13, Day 1	45	25.8	3.1	26.0	20, 33	45	-0.1	2.8	0.0	-8, 9
	Cycle 14, Day 1	38	25.8	3.0	26.0	18, 32	38	0.1	2.4	0.0	-4, 6
	Cycle 15, Day 1	25	25.4	2.8	26.0	18, 31	25	0.2	2.7	0.0	-5, 6
	Cycle 16, Day 1	22	26.0	3.1	26.0	17, 30	22	0.2	2.3	1.0	-4, 3
	Cycle 17, Day 1	20	26.6	2.0	26.5	23, 29	20	0.0	2.8	1.0	-6, 5
	Cycle 18, Day 1	18	25.6	2.7	26.5	21, 30	18	-0.5	2.1	-0.5	-7, 3
	Cycle 19, Day 1	14	25.6	2.4	25.0	22, 29	14	-0.7	2.3	-1.0	-5, 4
	Cycle 20, Day 1	2	23.0	1.4	23.0	22, 24	2	0.0	1.4	0.0	-1, 1
	Cycle 21, Day 1	4	24.8	2.2	25.0	22, 27	4	-0.8	3.1	0.0	-5, 2
	Cycle 22, Day 1	1	24.0	—	24.0	24, 24	1	1.0	—	1.0	1, 1
	Cycle 23, Day 1	3	24.3	3.8	26.0	20, 27	3	-1.3	3.8	-3.0	-4, 3
	Cycle 24, Day 1	1	26.0	—	26.0	26, 26	1	3.0	—	3.0	3, 3
	Cycle 25, Day 1	1	29.0	—	29.0	29, 29	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	End of Treatment	62	27.5	3.2	28.0	21, 36	62	0.0	3.1	0.0	-9, 8
	28 Day Follow-up	45	27.6	3.3	27.0	22, 39	45	-0.1	3.1	0.0	-7, 6

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
DBIL (µmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	1.647	0.875	1.400	0.50, 4.30	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	1.732	1.034	1.450	0.50, 6.70	62	0.060	0.614	0.000	-1.50, 3.30
	Cycle 2, Day 1	61	1.792	0.996	1.400	0.70, 5.10	61	0.115	0.560	0.000	-0.90, 1.70
	Cycle 3, Day 1	61	1.680	1.088	1.400	0.50, 6.80	61	0.082	0.638	0.000	-1.50, 3.40
	Cycle 4, Day 1	50	1.542	0.758	1.500	0.70, 5.50	50	-0.066	0.531	-0.005	-1.50, 2.10
	Cycle 5, Day 1	46	1.626	1.093	1.200	0.70, 7.70	46	0.002	0.827	0.000	-1.40, 4.30
	Cycle 6, Day 1	42	1.669	0.743	1.500	0.70, 4.40	42	0.038	0.580	0.050	-1.70, 1.50
	Cycle 7, Day 1	40	1.583	0.842	1.500	0.50, 4.60	40	-0.025	0.561	0.000	-1.20, 1.20
	Cycle 8, Day 1	38	1.550	0.570	1.500	0.70, 3.10	38	-0.053	0.661	0.000	-2.40, 1.10
	Cycle 9, Day 1	33	1.527	0.570	1.500	0.70, 2.90	33	-0.067	0.733	-0.010	-2.40, 1.70
	Cycle 10, Day 1	27	1.663	0.751	1.400	0.70, 3.40	27	0.000	0.749	0.000	-2.40, 1.70
	Cycle 11, Day 1	22	1.727	0.764	1.600	0.90, 3.90	22	0.000	0.796	0.000	-2.40, 1.70
	Cycle 12, Day 1	22	1.627	0.703	1.400	0.70, 3.80	22	-0.132	0.611	0.000	-2.00, 0.70
	Cycle 13, Day 1	20	1.770	0.708	1.500	0.90, 3.20	20	-0.061	0.600	-0.050	-1.70, 0.80
	Cycle 14, Day 1	15	1.653	0.633	1.700	0.70, 3.20	15	-0.121	0.707	0.000	-2.20, 1.10
	Cycle 15, Day 1	11	1.509	0.720	1.400	0.70, 3.20	11	-0.136	0.917	0.000	-2.70, 1.10
	Cycle 16, Day 1	11	1.400	0.571	1.200	0.90, 2.60	11	-0.236	0.486	0.000	-1.00, 0.40
	Cycle 17, Day 1	9	1.556	0.461	1.500	1.00, 2.20	9	-0.022	0.565	0.000	-0.90, 1.00
	Cycle 18, Day 1	8	1.513	0.323	1.450	1.20, 2.20	8	0.038	0.393	0.050	-0.70, 0.50
	Cycle 19, Day 1	7	1.514	0.363	1.500	1.00, 2.10	7	-0.200	0.800	0.200	-1.30, 0.60
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	1.900	0.707	1.900	1.40, 2.40	2	0.850	0.495	0.850	0.50, 1.20
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	1.400	—	1.400	1.40, 1.40	1	0.200	—	0.200	0.20, 0.20
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	1.000	—	1.000	1.00, 1.00	1	-0.200	—	-0.200	-0.20, -0.20
	End of Treatment	31	1.526	0.714	1.400	0.70, 3.80	31	0.013	0.644	0.000	-2.10, 1.60
	28 Day Follow-up	20	1.535	0.831	1.200	0.50, 3.90	20	0.120	0.764	0.100	-2.10, 2.10
200 mg BID	Baseline	66	1.343	0.672	1.200	0.20, 3.42	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	1.413	0.680	1.200	0.30, 3.40	64	0.092	0.375	0.050	-1.00, 0.90
	Cycle 2, Day 1	61	1.405	0.676	1.200	0.50, 4.30	61	0.062	0.417	0.000	-1.52, 1.20
	Cycle 3, Day 1	56	1.398	0.816	1.200	0.30, 4.40	56	0.098	0.585	0.050	-1.22, 2.69
	Cycle 4, Day 1	51	1.367	0.891	1.000	0.30, 5.30	51	0.103	0.650	0.000	-1.52, 3.59
	Cycle 5, Day 1	48	1.381	0.726	1.100	0.50, 3.60	48	0.142	0.408	0.100	-1.40, 1.30
	Cycle 6, Day 1	43	1.365	0.678	1.200	0.50, 3.20	43	0.107	0.422	0.100	-1.32, 1.30

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	42	1.448	0.863	1.200	0.50, 4.40	42	0.130	0.656	0.100	-1.22, 2.50
	Cycle 8, Day 1	39	1.408	0.687	1.200	0.30, 3.10	39	0.087	0.572	0.200	-2.42, 0.90
	Cycle 9, Day 1	33	1.239	0.438	1.200	0.50, 2.40	33	-0.049	0.566	0.000	-2.22, 1.20
	Cycle 10, Day 1	28	1.264	0.463	1.300	0.50, 2.10	28	0.010	0.572	0.050	-2.22, 0.70
	Cycle 11, Day 1	22	1.327	0.617	1.300	0.30, 2.60	22	0.149	0.580	0.200	-1.00, 1.20
	Cycle 12, Day 1	25	1.368	0.676	1.000	0.70, 3.10	25	0.215	0.657	0.300	-1.32, 1.70
	Cycle 13, Day 1	25	1.172	0.455	1.200	0.50, 2.20	25	0.019	0.557	0.000	-1.52, 1.00
	Cycle 14, Day 1	23	1.252	0.482	1.200	0.50, 2.20	23	0.178	0.454	0.300	-0.50, 1.20
	Cycle 15, Day 1	14	1.329	0.623	1.200	0.50, 2.60	14	0.364	0.515	0.400	-0.80, 1.20
	Cycle 16, Day 1	11	1.527	0.631	1.700	0.70, 2.60	11	0.600	0.527	0.700	-0.50, 1.40
	Cycle 17, Day 1	11	1.400	0.540	1.200	0.50, 2.10	11	0.509	0.522	0.600	-0.20, 1.40
	Cycle 18, Day 1	10	1.450	0.389	1.400	1.00, 2.10	10	0.660	0.566	0.900	-0.40, 1.20
	Cycle 19, Day 1	7	1.386	0.279	1.400	0.90, 1.70	7	0.486	0.291	0.500	0.00, 1.00
	Cycle 20, Day 1	2	1.100	0.141	1.100	1.00, 1.20	2	0.550	0.636	0.550	0.10, 1.00
	Cycle 21, Day 1	2	1.200	0.424	1.200	0.90, 1.50	2	0.650	0.071	0.650	0.60, 0.70
	Cycle 22, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	0.500	—	0.500	0.50, 0.50
	Cycle 23, Day 1	2	0.950	0.071	0.950	0.90, 1.00	2	0.400	0.566	0.400	0.00, 0.80
	Cycle 24, Day 1	1	0.900	—	0.900	0.90, 0.90	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	1.542	0.867	1.200	0.50, 3.80	31	0.151	0.626	0.200	-0.90, 2.09
	28 Day Follow-up	25	1.840	1.633	1.400	0.70, 8.70	25	0.348	1.373	0.200	-0.90, 6.30
計	Baseline	132	1.495	0.792	1.200	0.20, 4.30	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	1.570	0.883	1.300	0.30, 6.70	126	0.076	0.505	0.000	-1.50, 3.30
	Cycle 2, Day 1	122	1.598	0.870	1.400	0.50, 5.10	122	0.088	0.492	0.000	-1.52, 1.70
	Cycle 3, Day 1	117	1.545	0.974	1.200	0.30, 6.80	117	0.089	0.611	0.000	-1.50, 3.40
	Cycle 4, Day 1	101	1.453	0.829	1.200	0.30, 5.50	101	0.019	0.597	0.000	-1.52, 3.59
	Cycle 5, Day 1	94	1.501	0.927	1.200	0.50, 7.70	94	0.073	0.648	0.050	-1.40, 4.30
	Cycle 6, Day 1	85	1.515	0.723	1.400	0.50, 4.40	85	0.073	0.504	0.100	-1.70, 1.50
	Cycle 7, Day 1	82	1.513	0.850	1.200	0.50, 4.60	82	0.055	0.613	0.000	-1.22, 2.50
	Cycle 8, Day 1	77	1.478	0.632	1.400	0.30, 3.10	77	0.018	0.618	0.000	-2.42, 1.10
	Cycle 9, Day 1	66	1.383	0.525	1.400	0.50, 2.90	66	-0.058	0.650	0.000	-2.40, 1.70
	Cycle 10, Day 1	55	1.460	0.647	1.400	0.50, 3.40	55	0.005	0.659	0.000	-2.40, 1.70
	Cycle 11, Day 1	44	1.527	0.715	1.400	0.30, 3.90	44	0.075	0.692	0.100	-2.40, 1.70
	Cycle 12, Day 1	47	1.489	0.693	1.400	0.70, 3.80	47	0.053	0.653	0.100	-2.00, 1.70
	Cycle 13, Day 1	45	1.438	0.648	1.400	0.50, 3.20	45	-0.016	0.571	0.000	-1.70, 1.00
	Cycle 14, Day 1	38	1.411	0.574	1.400	0.50, 3.20	38	0.060	0.578	0.000	-2.20, 1.20

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	25	1.408	0.659	1.200	0.50, 3.20	25	0.144	0.747	0.100	-2.70, 1.20
	Cycle 16, Day 1	22	1.464	0.591	1.300	0.70, 2.60	22	0.182	0.654	0.200	-1.00, 1.40
	Cycle 17, Day 1	20	1.470	0.500	1.500	0.50, 2.20	20	0.270	0.593	0.150	-0.90, 1.40
	Cycle 18, Day 1	18	1.478	0.352	1.400	1.00, 2.20	18	0.383	0.578	0.250	-0.70, 1.20
	Cycle 19, Day 1	14	1.450	0.318	1.400	0.90, 2.10	14	0.143	0.679	0.450	-1.30, 1.00
	Cycle 20, Day 1	2	1.100	0.141	1.100	1.00, 1.20	2	0.550	0.636	0.550	0.10, 1.00
	Cycle 21, Day 1	4	1.550	0.624	1.450	0.90, 2.40	4	0.750	0.311	0.650	0.50, 1.20
	Cycle 22, Day 1	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70	1	0.500	—	0.500	0.50, 0.50
	Cycle 23, Day 1	3	1.100	0.265	1.000	0.90, 1.40	3	0.333	0.416	0.200	0.00, 0.80
	Cycle 24, Day 1	1	0.900	—	0.900	0.90, 0.90	1	0.700	—	0.700	0.70, 0.70
	Cycle 25, Day 1	1	1.000	—	1.000	1.00, 1.00	1	-0.200	—	-0.200	-0.20, -0.20
	End of Treatment	62	1.534	0.787	1.200	0.50, 3.80	62	0.082	0.634	0.050	-2.10, 2.09
	28 Day Follow-up	45	1.704	1.332	1.200	0.50, 8.70	45	0.246	1.138	0.200	-2.10, 6.30
TBIL (µmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	8.280	3.477	7.400	3.40, 18.00	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	8.765	3.888	7.450	2.90, 20.90	62	0.476	2.191	0.4	-4.30, 7.90
	Cycle 2, Day 1	61	8.384	3.339	8.000	2.90, 17.80	61	0.047	2.041	0	-4.60, 6.50
	Cycle 3, Day 1	61	8.254	3.451	7.400	2.90, 19.30	61	0.196	2.399	0.3	-5.80, 6.60
	Cycle 4, Day 1	51	7.792	2.564	7.200	3.60, 16.20	51	-0.542	2.259	-0.3	-6.20, 4.70
	Cycle 5, Day 1	46	7.783	2.945	7.200	3.80, 21.50	46	-0.673	2.735	-0.5	-7.10, 8.50
	Cycle 6, Day 1	42	8.462	3.113	8.300	3.60, 19.20	42	0.065	3.315	0.2	-7.60, 8.40
	Cycle 7, Day 1	40	8.208	2.969	7.850	3.20, 20.50	40	-0.102	2.647	-0.1	-7.60, 7.50
	Cycle 8, Day 1	38	7.989	2.627	7.600	3.80, 13.00	38	-0.257	2.769	0.05	-6.00, 7.50
	Cycle 9, Day 1	33	8.391	2.902	7.900	3.80, 16.10	33	0.025	3.548	0	-7.90, 10.80
	Cycle 10, Day 1	27	8.452	3.508	7.200	3.40, 15.40	27	-0.119	3.085	0	-6.50, 8.90
	Cycle 11, Day 1	22	8.759	3.805	7.950	4.40, 19.20	22	-0.327	2.970	-0.35	-5.80, 6.00
	Cycle 12, Day 1	22	8.541	3.164	8.500	3.90, 18.30	22	-0.141	2.514	-0.5	-4.60, 5.30
	Cycle 13, Day 1	20	9.370	3.266	9.300	4.60, 15.40	20	0.382	2.624	-0.15	-3.56, 6.20
	Cycle 14, Day 1	15	8.753	3.259	8.400	3.90, 14.70	15	-0.371	2.937	-0.4	-5.60, 6.10
	Cycle 15, Day 1	11	7.718	2.749	7.400	3.90, 12.70	11	-0.364	3.389	0	-7.10, 5.30
	Cycle 16, Day 1	11	7.909	3.773	6.300	4.30, 17.60	11	-1.745	1.755	-1.8	-4.60, 0.50
	Cycle 17, Day 1	9	8.122	2.248	8.900	5.30, 10.80	9	-0.433	2.255	-0.7	-3.60, 2.70
	Cycle 18, Day 1	8	7.988	1.382	7.850	6.00, 10.10	8	-0.138	1.712	-0.1	-2.40, 1.90
	Cycle 19, Day 1	7	8.614	1.916	8.900	6.20, 12.00	7	0.000	2.771	0	-4.10, 3.50
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	8.450	2.051	8.450	7.00, 9.90	2	1.100	0.424	1.1	0.80, 1.40

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	6.800	—	6.800	6.80, 6.80	1	-2.300	—	-2.3	-2.30, -2.30
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	5.500	—	5.500	5.50, 5.50	1	-3.600	—	-3.6	-3.60, -3.60
	End of Treatment	31	7.748	2.735	8.000	3.20, 14.50	31	0.100	2.800	0.5	-5.70, 7.00
	28 Day Follow-up	20	7.300	3.229	6.450	2.60, 17.30	20	0.250	3.384	0.1	-6.00, 12.00
200 mg BID	Baseline	66	7.314	2.720	6.700	2.20, 14.90	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	8.239	3.480	7.500	3.10, 20.30	64	1.006	1.996	0.5	-2.90, 7.00
	Cycle 2, Day 1	61	7.885	3.242	6.800	3.60, 18.30	61	0.490	1.709	0.34	-3.20, 6.50
	Cycle 3, Day 1	57	8.126	4.310	6.500	3.20, 28.20	57	0.945	3.097	0.4	-3.20, 17.94
	Cycle 4, Day 1	52	7.646	4.392	6.600	3.20, 27.90	52	0.480	3.118	0.15	-3.70, 17.64
	Cycle 5, Day 1	48	7.885	3.755	7.100	3.60, 19.50	48	0.821	2.115	0.5	-4.60, 8.70
	Cycle 6, Day 1	43	7.630	3.525	6.800	3.40, 19.00	43	0.608	2.101	0.04	-3.00, 8.20
	Cycle 7, Day 1	42	7.795	3.477	6.500	3.80, 18.60	42	0.491	2.107	0.2	-3.60, 7.80
	Cycle 8, Day 1	39	8.085	3.072	7.900	3.80, 15.20	39	0.801	1.972	0.5	-2.86, 5.50
	Cycle 9, Day 1	33	7.167	1.978	7.000	3.80, 12.00	33	0.004	2.229	-0.4	-4.80, 5.80
	Cycle 10, Day 1	28	7.454	2.693	7.000	4.10, 15.90	28	0.391	2.341	0.25	-4.30, 6.70
	Cycle 11, Day 1	22	7.759	2.952	6.750	4.60, 14.70	22	1.152	2.387	0.85	-2.90, 6.40
	Cycle 12, Day 1	25	7.628	3.532	6.300	3.80, 18.10	25	1.166	2.816	1.2	-3.20, 8.00
	Cycle 13, Day 1	25	6.868	2.399	6.300	3.60, 13.20	25	0.502	1.775	0.8	-3.90, 4.20
	Cycle 14, Day 1	23	7.248	2.600	6.000	3.40, 13.70	23	0.987	2.114	0.9	-2.20, 6.00
	Cycle 15, Day 1	14	7.679	3.446	6.650	4.30, 14.70	14	1.579	2.396	1.3	-3.60, 6.50
	Cycle 16, Day 1	11	8.955	3.243	8.900	4.30, 14.00	11	2.927	2.139	3.2	-0.10, 5.50
	Cycle 17, Day 1	11	7.827	3.572	7.400	4.30, 14.70	11	1.773	3.078	0.8	-1.30, 8.40
	Cycle 18, Day 1	10	7.350	2.360	6.650	5.00, 12.10	10	1.750	3.088	1.85	-2.90, 5.80
	Cycle 19, Day 1	7	6.871	1.991	6.200	4.30, 9.60	7	1.043	0.964	0.5	-0.10, 2.70
	Cycle 20, Day 1	2	6.000	0.707	6.000	5.50, 6.50	2	1.400	3.111	1.4	-0.80, 3.60
	Cycle 21, Day 1	2	6.350	1.909	6.350	5.00, 7.70	2	2.750	0.919	2.75	2.10, 3.40
	Cycle 22, Day 1	1	3.800	—	3.800	3.80, 3.80	1	0.900	—	0.9	0.90, 0.90
	Cycle 23, Day 1	2	5.250	0.354	5.250	5.00, 5.50	2	1.650	1.344	1.65	0.70, 2.60
	Cycle 24, Day 1	1	5.000	—	5.000	5.00, 5.00	1	2.100	—	2.1	2.10, 2.10
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	8.516	4.703	6.700	3.40, 21.20	31	1.101	3.364	0	-2.70, 12.10
	28 Day Follow-up	25	8.824	4.854	7.200	3.80, 22.20	25	1.058	3.798	0.5	-4.80, 9.90

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	132	7.797	3.147	7.000	2.20, 18.00	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	8.498	3.681	7.500	2.90, 20.90	126	0.745	2.103	0.5	-4.30, 7.90
	Cycle 2, Day 1	122	8.134	3.287	7.400	2.90, 18.30	122	0.268	1.888	0.2	-4.60, 6.50
	Cycle 3, Day 1	118	8.192	3.873	6.900	2.90, 28.20	118	0.558	2.772	0.3	-5.80, 17.94
	Cycle 4, Day 1	103	7.718	3.588	7.000	3.20, 27.90	103	-0.026	2.762	-0.1	-6.20, 17.64
	Cycle 5, Day 1	94	7.835	3.365	7.100	3.60, 21.50	94	0.090	2.539	0.1	-7.10, 8.70
	Cycle 6, Day 1	85	8.041	3.334	7.200	3.40, 19.20	85	0.340	2.765	0.2	-7.60, 8.40
	Cycle 7, Day 1	82	7.996	3.226	7.200	3.20, 20.50	82	0.202	2.390	0.15	-7.60, 7.80
	Cycle 8, Day 1	77	8.038	2.843	7.700	3.80, 15.20	77	0.279	2.442	0.2	-6.00, 7.50
	Cycle 9, Day 1	66	7.779	2.540	7.400	3.80, 16.10	66	0.015	2.940	-0.1	-7.90, 10.80
	Cycle 10, Day 1	55	7.944	3.131	7.200	3.40, 15.90	55	0.141	2.718	0	-6.50, 8.90
	Cycle 11, Day 1	44	8.259	3.403	7.350	4.40, 19.20	44	0.412	2.766	0.15	-5.80, 6.40
	Cycle 12, Day 1	47	8.055	3.361	7.200	3.80, 18.30	47	0.554	2.731	0	-4.60, 8.00
	Cycle 13, Day 1	45	7.980	3.054	7.700	3.60, 15.40	45	0.448	2.167	0.2	-3.90, 6.20
	Cycle 14, Day 1	38	7.842	2.931	7.950	3.40, 14.70	38	0.451	2.525	0.25	-5.60, 6.10
	Cycle 15, Day 1	25	7.696	3.095	6.800	3.90, 14.70	25	0.724	2.977	1	-7.10, 6.50
	Cycle 16, Day 1	22	8.432	3.475	8.700	4.30, 17.60	22	0.591	3.060	0.25	-4.60, 5.50
	Cycle 17, Day 1	20	7.960	2.978	7.750	4.30, 14.70	20	0.780	2.897	0.25	-3.60, 8.40
	Cycle 18, Day 1	18	7.633	1.960	7.600	5.00, 12.10	18	0.911	2.681	1.5	-2.90, 5.80
	Cycle 19, Day 1	14	7.743	2.084	7.550	4.30, 12.00	14	0.521	2.066	0.5	-4.10, 3.50
	Cycle 20, Day 1	2	6.000	0.707	6.000	5.50, 6.50	2	1.400	3.111	1.4	-0.80, 3.60
	Cycle 21, Day 1	4	7.400	2.022	7.350	5.00, 9.90	4	1.925	1.118	1.75	0.80, 3.40
	Cycle 22, Day 1	1	3.800	—	3.800	3.80, 3.80	1	0.900	—	0.9	0.90, 0.90
	Cycle 23, Day 1	3	5.767	0.929	5.500	5.00, 6.80	3	0.333	2.470	0.7	-2.30, 2.60
	Cycle 24, Day 1	1	5.000	—	5.000	5.00, 5.00	1	2.100	—	2.1	2.10, 2.10
	Cycle 25, Day 1	1	5.500	—	5.500	5.50, 5.50	1	-3.600	—	-3.6	-3.60, -3.60
	End of Treatment	62	8.132	3.835	6.800	3.20, 21.20	62	0.601	3.111	0.3	-5.70, 12.10
	28 Day Follow-up	45	8.147	4.236	6.700	2.60, 22.20	45	0.699	3.603	0.2	-6.00, 12.00
Ca (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	2.2872	0.1296	2.3000	1.800, 2.550	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	2.2927	0.1454	2.3150	1.930, 2.680	62	0.0070	0.1360	0.0000	-0.370, 0.680
	Cycle 2, Day 1	61	2.2508	0.1546	2.2800	1.680, 2.480	61	-0.0368	0.1634	-0.0300	-0.600, 0.480
	Cycle 3, Day 1	61	2.2925	0.1256	2.3000	1.900, 2.650	61	0.0007	0.1422	0.0000	-0.380, 0.530
	Cycle 4, Day 1	51	2.3182	0.1330	2.3500	2.030, 2.630	51	0.0311	0.1498	0.0000	-0.300, 0.600
	Cycle 5, Day 1	46	2.3257	0.1233	2.3300	2.080, 2.580	46	0.0482	0.1387	0.0500	-0.220, 0.480
	Cycle 6, Day 1	42	2.3293	0.1076	2.3400	2.050, 2.530	42	0.0442	0.1425	0.0100	-0.170, 0.580

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	40	2.3283	0.1161	2.3500	1.980, 2.500	40	0.0396	0.1302	0.0300	-0.320, 0.500
	Cycle 8, Day 1	38	2.3555	0.1355	2.3300	1.980, 2.700	38	0.0709	0.1583	0.0500	-0.320, 0.630
	Cycle 9, Day 1	33	2.3503	0.1467	2.3500	2.000, 2.700	33	0.0662	0.1768	0.0700	-0.270, 0.600
	Cycle 10, Day 1	27	2.3226	0.1324	2.3500	1.950, 2.600	27	0.0463	0.1859	0.0000	-0.300, 0.630
	Cycle 11, Day 1	22	2.3277	0.1237	2.3400	2.130, 2.550	22	0.0232	0.1210	0.0500	-0.150, 0.270
	Cycle 12, Day 1	22	2.3250	0.1062	2.3300	2.030, 2.530	22	0.0264	0.1125	0.0250	-0.200, 0.250
	Cycle 13, Day 1	20	2.3425	0.0901	2.3500	2.180, 2.500	20	0.0708	0.1632	0.0000	-0.120, 0.550
	Cycle 14, Day 1	15	2.3367	0.1184	2.3500	2.130, 2.530	15	0.0463	0.2053	0.0200	-0.220, 0.500
	Cycle 15, Day 1	11	2.3345	0.1258	2.3300	2.080, 2.500	11	0.0709	0.1788	0.1000	-0.220, 0.400
	Cycle 16, Day 1	11	2.2555	0.1251	2.2300	2.130, 2.550	11	0.0173	0.1866	0.0300	-0.170, 0.480
	Cycle 17, Day 1	9	2.3533	0.0545	2.3300	2.280, 2.430	9	0.0811	0.1277	0.0800	-0.050, 0.350
	Cycle 18, Day 1	8	2.3338	0.0941	2.3400	2.200, 2.450	8	0.0588	0.0926	0.0400	-0.050, 0.250
	Cycle 19, Day 1	7	2.3414	0.0928	2.3300	2.200, 2.480	7	0.0786	0.0906	0.0500	-0.050, 0.250
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	2.3550	0.1061	2.3550	2.280, 2.430	2	0.0800	0.2121	0.0800	-0.070, 0.230
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	2.3800	—	2.3800	2.380, 2.380	1	0.0300	—	0.0300	0.030, 0.030
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	2.2500	—	2.2500	2.250, 2.250	1	-0.1000	—	-0.1000	-0.100, -0.100
	End of Treatment	31	2.3000	0.1490	2.3300	1.980, 2.500	31	0.0006	0.1328	0.0000	-0.270, 0.270
	28 Day Follow-up	20	2.3005	0.1193	2.3000	2.080, 2.530	20	0.0175	0.1124	0.0100	-0.230, 0.200
200 mg BID	Baseline	66	2.2716	0.1059	2.2800	2.000, 2.480	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	63	2.2717	0.1305	2.2800	1.900, 2.630	63	-0.0042	0.1220	0.0050	-0.500, 0.200
	Cycle 2, Day 1	61	2.2464	0.1854	2.2500	1.580, 2.500	61	-0.0276	0.1610	0.0000	-0.620, 0.220
	Cycle 3, Day 1	57	2.2809	0.1325	2.2800	2.030, 2.600	57	0.0073	0.1157	0.0200	-0.230, 0.230
	Cycle 4, Day 1	52	2.2571	0.1382	2.2500	1.680, 2.550	52	-0.0174	0.1423	0.0000	-0.750, 0.200
	Cycle 5, Day 1	48	2.3033	0.1041	2.2900	2.130, 2.600	48	0.0290	0.1126	0.0500	-0.250, 0.300
	Cycle 6, Day 1	43	2.2998	0.1162	2.3000	1.950, 2.530	43	0.0136	0.1260	0.0300	-0.330, 0.250
	Cycle 7, Day 1	42	2.2993	0.1222	2.3000	1.880, 2.550	42	0.0146	0.1314	0.0000	-0.420, 0.330
	Cycle 8, Day 1	39	2.3285	0.0958	2.3300	2.150, 2.580	39	0.0471	0.1152	0.0500	-0.280, 0.330
	Cycle 9, Day 1	33	2.3233	0.1031	2.3000	2.180, 2.600	33	0.0247	0.1100	0.0200	-0.220, 0.300
	Cycle 10, Day 1	28	2.3000	0.0865	2.3000	2.150, 2.600	28	0.0088	0.1103	0.0000	-0.150, 0.300
	Cycle 11, Day 1	22	2.2686	0.2675	2.3000	1.150, 2.650	22	-0.0039	0.2494	0.0500	-1.000, 0.350
	Cycle 12, Day 1	25	2.3076	0.0936	2.3000	2.100, 2.480	25	0.0238	0.1368	0.0300	-0.230, 0.250
	Cycle 13, Day 1	25	2.3152	0.0746	2.3300	2.180, 2.530	25	0.0386	0.0997	0.0500	-0.130, 0.230
	Cycle 14, Day 1	23	2.3648	0.1143	2.3500	2.180, 2.700	23	0.0961	0.1481	0.1000	-0.150, 0.400

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	14	2.3779	0.1243	2.3500	2.250, 2.700	14	0.1064	0.1562	0.0750	-0.100, 0.400
	Cycle 16, Day 1	11	2.3718	0.1575	2.3500	2.230, 2.780	11	0.1018	0.1540	0.1000	-0.100, 0.480
	Cycle 17, Day 1	11	2.3518	0.0941	2.3300	2.200, 2.530	11	0.0609	0.1361	0.0800	-0.200, 0.230
	Cycle 18, Day 1	10	2.3520	0.1401	2.3500	2.100, 2.600	10	0.0650	0.1287	0.0750	-0.130, 0.300
	Cycle 19, Day 1	7	2.3129	0.0862	2.3300	2.180, 2.450	7	0.0443	0.0812	0.0500	-0.050, 0.150
	Cycle 20, Day 1	2	2.2900	0.0141	2.2900	2.280, 2.300	2	0.0400	0.0849	0.0400	-0.020, 0.100
	Cycle 21, Day 1	2	2.3000	0.0707	2.3000	2.250, 2.350	2	0.1000	0.0707	0.1000	0.050, 0.150
	Cycle 22, Day 1	1	2.3000	—	2.3000	2.300, 2.300	1	0.1000	—	0.1000	0.100, 0.100
	Cycle 23, Day 1	2	2.2750	0.0354	2.2750	2.250, 2.300	2	0.0750	0.0354	0.0750	0.050, 0.100
	Cycle 24, Day 1	1	2.1800	—	2.1800	2.180, 2.180	1	-0.0200	—	-0.0200	-0.020, -0.020
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	2.2832	0.1242	2.3000	1.980, 2.450	31	0.0248	0.1249	0.0200	-0.320, 0.250
	28 Day Follow-up	25	2.2864	0.1063	2.2800	2.050, 2.450	25	0.0232	0.1189	0.0500	-0.300, 0.180
計	Baseline	132	2.2794	0.1181	2.2800	1.800, 2.550	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	125	2.2822	0.1379	2.3000	1.900, 2.680	125	0.0014	0.1288	0.0000	-0.500, 0.680
	Cycle 2, Day 1	122	2.2486	0.1700	2.2650	1.580, 2.500	122	-0.0322	0.1616	0.0000	-0.620, 0.480
	Cycle 3, Day 1	118	2.2869	0.1285	2.3000	1.900, 2.650	118	0.0039	0.1296	0.0200	-0.380, 0.530
	Cycle 4, Day 1	103	2.2874	0.1384	2.2800	1.680, 2.630	103	0.0066	0.1473	0.0000	-0.750, 0.600
	Cycle 5, Day 1	94	2.3143	0.1138	2.3000	2.080, 2.600	94	0.0384	0.1258	0.0500	-0.250, 0.480
	Cycle 6, Day 1	85	2.3144	0.1123	2.3000	1.950, 2.530	85	0.0287	0.1345	0.0200	-0.330, 0.580
	Cycle 7, Day 1	82	2.3134	0.1194	2.3300	1.880, 2.550	82	0.0268	0.1306	0.0225	-0.420, 0.500
	Cycle 8, Day 1	77	2.3418	0.1171	2.3300	1.980, 2.700	77	0.0588	0.1378	0.0500	-0.320, 0.630
	Cycle 9, Day 1	66	2.3368	0.1265	2.3300	2.000, 2.700	66	0.0455	0.1476	0.0500	-0.270, 0.600
	Cycle 10, Day 1	55	2.3111	0.1109	2.3000	1.950, 2.600	55	0.0272	0.1519	0.0000	-0.300, 0.630
	Cycle 11, Day 1	44	2.2982	0.2081	2.3000	1.150, 2.650	44	0.0097	0.1942	0.0500	-1.000, 0.350
	Cycle 12, Day 1	47	2.3157	0.0990	2.3000	2.030, 2.530	47	0.0250	0.1247	0.0300	-0.230, 0.250
	Cycle 13, Day 1	45	2.3273	0.0821	2.3500	2.180, 2.530	45	0.0529	0.1311	0.0300	-0.130, 0.550
	Cycle 14, Day 1	38	2.3537	0.1152	2.3500	2.130, 2.700	38	0.0764	0.1720	0.0500	-0.220, 0.500
	Cycle 15, Day 1	25	2.3588	0.1243	2.3500	2.080, 2.700	25	0.0908	0.1639	0.1000	-0.220, 0.400
	Cycle 16, Day 1	22	2.3136	0.1510	2.2800	2.130, 2.780	22	0.0595	0.1724	0.0400	-0.170, 0.480
	Cycle 17, Day 1	20	2.3525	0.0769	2.3300	2.200, 2.530	20	0.0700	0.1293	0.0800	-0.200, 0.350
	Cycle 18, Day 1	18	2.3439	0.1188	2.3500	2.100, 2.600	18	0.0622	0.1110	0.0500	-0.130, 0.300
	Cycle 19, Day 1	14	2.3271	0.0873	2.3300	2.180, 2.480	14	0.0614	0.0846	0.0500	-0.050, 0.250
	Cycle 20, Day 1	2	2.2900	0.0141	2.2900	2.280, 2.300	2	0.0400	0.0849	0.0400	-0.020, 0.100
	Cycle 21, Day 1	4	2.3275	0.0802	2.3150	2.250, 2.430	4	0.0900	0.1296	0.1000	-0.070, 0.230
	Cycle 22, Day 1	1	2.3000	—	2.3000	2.300, 2.300	1	0.1000	—	0.1000	0.100, 0.100

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	3	2.3100	0.0656	2.3000	2.250, 2.380	3	0.0600	0.0361	0.0500	0.030, 0.100
	Cycle 24, Day 1	1	2.1800	—	2.1800	2.180, 2.180	1	-0.0200	—	-0.0200	-0.020, -0.020
	Cycle 25, Day 1	1	2.2500	—	2.2500	2.250, 2.250	1	-0.1000	—	-0.1000	-0.100, -0.100
	End of Treatment	62	2.2916	0.1363	2.3150	1.980, 2.500	62	0.0127	0.1284	0.0100	-0.320, 0.270
	28 Day Follow-up	45	2.2927	0.1112	2.3000	2.050, 2.530	45	0.0207	0.1148	0.0200	-0.300, 0.200
CK (U/L)											
200 mg QD	Baseline	66	66.6	55.6	48.0	16, 399	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	70.8	62.3	44.5	12, 298	62	6.7	56.3	0.0	-262, 220
	Cycle 2, Day 1	62	74.3	55.9	56.5	12, 313	62	11.5	48.7	0.0	-89, 276
	Cycle 3, Day 1	61	71.6	50.2	61.0	17, 307	61	8.6	35.4	3.0	-74, 195
	Cycle 4, Day 1	51	65.7	35.2	65.0	16, 152	51	1.7	26.0	4.0	-69, 72
	Cycle 5, Day 1	46	67.3	46.2	56.0	21, 273	46	4.6	33.4	5.5	-115, 129
	Cycle 6, Day 1	42	67.9	40.1	56.5	13, 209	42	7.3	24.1	5.5	-40, 92
	Cycle 7, Day 1	40	80.7	65.6	58.5	20, 403	40	17.9	47.9	6.0	-30, 271
	Cycle 8, Day 1	38	74.2	41.9	64.5	23, 174	38	10.7	24.1	8.0	-45, 90
	Cycle 9, Day 1	33	82.4	63.9	62.0	26, 320	33	18.2	40.2	10.0	-32, 177
	Cycle 10, Day 1	27	70.6	44.6	63.0	22, 214	27	7.4	31.1	10.0	-54, 82
	Cycle 11, Day 1	22	68.2	38.6	59.0	18, 166	22	3.1	22.4	4.5	-39, 43
	Cycle 12, Day 1	22	92.9	59.4	66.5	31, 262	22	19.6	37.7	15.5	-78, 119
	Cycle 13, Day 1	20	87.1	54.3	61.0	30, 235	20	25.0	29.9	23.0	-23, 97
	Cycle 14, Day 1	15	87.8	51.1	75.0	25, 183	15	34.6	30.1	43.0	-4, 101
	Cycle 15, Day 1	11	85.4	36.2	93.0	27, 162	11	25.0	33.2	20.0	-44, 65
	Cycle 16, Day 1	11	137.4	100.0	116.0	27, 390	11	56.3	107.9	41.0	-28, 359
	Cycle 17, Day 1	9	111.1	80.9	87.0	28, 293	9	23.1	61.9	7.0	-51, 161
	Cycle 18, Day 1	8	117.9	78.6	86.0	37, 244	8	36.1	52.8	25.5	-25, 118
	Cycle 19, Day 1	7	88.6	58.2	74.0	29, 208	7	15.4	36.6	0.0	-27, 76
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	61.5	7.8	61.5	56, 67	2	31.5	9.2	31.5	25, 38
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	37.0	—	37.0	37, 37	1	8.0	—	8.0	8, 8
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	34.0	—	34.0	34, 34	1	5.0	—	5.0	5, 5
	End of Treatment	31	72.4	47.2	53.0	22, 195	31	-2.1	57.7	0.0	-266, 92
	28 Day Follow-up	20	65.5	59.1	43.0	15, 280	20	6.2	51.2	-2.5	-85, 190

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	66	77.0	88.4	48.5	19, 641	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	80.3	82.6	60.0	17, 615	64	1.9	39.7	4.0	-168, 111
	Cycle 2, Day 1	61	68.5	51.6	55.0	17, 333	61	-9.7	58.0	5.0	-308, 69
	Cycle 3, Day 1	57	79.7	65.0	64.0	17, 402	57	-2.9	54.1	7.0	-239, 112
	Cycle 4, Day 1	52	72.5	46.4	65.5	22, 219	52	-2.8	40.3	4.0	-136, 101
	Cycle 5, Day 1	48	74.1	51.9	64.0	19, 261	48	-4.4	49.2	1.0	-167, 143
	Cycle 6, Day 1	43	74.8	49.4	66.0	16, 276	43	-7.3	44.6	3.0	-151, 83
	Cycle 7, Day 1	42	81.9	52.3	74.0	21, 222	42	-1.4	56.5	4.5	-157, 149
	Cycle 8, Day 1	39	98.9	110.4	77.0	23, 641	39	16.4	101.0	6.0	-193, 534
	Cycle 9, Day 1	33	132.1	234.9	77.0	14, 1297	33	47.7	218.3	6.0	-152, 1088
	Cycle 10, Day 1	28	83.4	50.7	65.5	21, 197	28	-0.3	51.6	7.5	-177, 91
	Cycle 11, Day 1	22	71.1	36.5	61.5	22, 142	22	-11.8	45.4	4.0	-119, 40
	Cycle 12, Day 1	25	86.2	45.8	85.0	22, 175	25	-0.2	58.0	7.0	-161, 107
	Cycle 13, Day 1	25	83.0	55.5	69.0	10, 245	25	0.7	64.3	17.0	-192, 139
	Cycle 14, Day 1	23	85.3	45.5	74.0	20, 175	23	3.4	52.4	15.0	-181, 91
	Cycle 15, Day 1	14	75.8	42.6	70.0	25, 163	14	-5.0	62.8	8.0	-184, 96
	Cycle 16, Day 1	11	76.5	47.1	65.0	23, 177	11	-14.7	67.1	1.0	-174, 82
	Cycle 17, Day 1	11	82.7	39.0	77.0	22, 142	11	-25.2	51.3	-6.0	-113, 36
	Cycle 18, Day 1	10	92.2	62.7	77.0	24, 220	10	-3.8	35.6	3.5	-82, 39
	Cycle 19, Day 1	7	73.1	47.4	67.0	21, 154	7	10.4	28.0	5.0	-28, 59
	Cycle 20, Day 1	2	43.0	11.3	43.0	35, 51	2	1.0	17.0	1.0	-11, 13
	Cycle 21, Day 1	2	106.0	69.3	106.0	57, 155	2	47.5	17.7	47.5	35, 60
	Cycle 22, Day 1	1	23.0	—	23.0	23, 23	1	1.0	—	1.0	1, 1
	Cycle 23, Day 1	2	72.5	62.9	72.5	28, 117	2	14.0	11.3	14.0	6, 22
	Cycle 24, Day 1	1	21.0	—	21.0	21, 21	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	86.5	103.6	66.0	14, 573	31	18.0	140.0	15.0	-572, 445
	28 Day Follow-up	25	54.8	39.1	40.0	17, 157	25	6.1	51.3	5.0	-111, 131
計	Baseline	132	71.8	73.8	48.0	16, 641	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	75.7	73.2	50.5	12, 615	126	4.3	48.4	1.0	-262, 220
	Cycle 2, Day 1	123	71.4	53.7	56.0	12, 333	123	1.0	54.4	3.0	-308, 276
	Cycle 3, Day 1	118	75.5	57.7	62.0	17, 402	118	3.1	45.6	5.0	-239, 195
	Cycle 4, Day 1	103	69.1	41.2	65.0	16, 219	103	-0.5	33.9	4.0	-136, 101
	Cycle 5, Day 1	94	70.8	49.0	60.0	19, 273	94	0.0	42.2	2.5	-167, 143
	Cycle 6, Day 1	85	71.4	44.9	62.0	13, 276	85	-0.1	36.5	3.0	-151, 92
	Cycle 7, Day 1	82	81.3	58.8	70.5	20, 403	82	8.0	53.0	4.5	-157, 271

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 8, Day 1	77	86.7	84.3	66.0	23, 641	77	13.6	73.4	8.0	-193, 534
	Cycle 9, Day 1	66	107.2	172.6	64.5	14, 1297	66	32.9	156.5	8.0	-152, 1088
	Cycle 10, Day 1	55	77.1	47.8	65.0	21, 214	55	3.5	42.6	9.0	-177, 91
	Cycle 11, Day 1	44	69.7	37.1	60.5	18, 166	44	-4.3	36.2	4.5	-119, 43
	Cycle 12, Day 1	47	89.3	52.1	74.0	22, 262	47	9.1	50.0	11.0	-161, 119
	Cycle 13, Day 1	45	84.8	54.4	64.0	10, 245	45	11.5	52.8	19.0	-192, 139
	Cycle 14, Day 1	38	86.3	47.1	74.5	20, 183	38	15.7	47.1	23.0	-181, 101
	Cycle 15, Day 1	25	80.0	39.4	88.0	25, 163	25	8.2	53.1	15.0	-184, 96
	Cycle 16, Day 1	22	106.9	82.4	98.5	23, 390	22	20.8	94.9	7.0	-174, 359
	Cycle 17, Day 1	20	95.5	61.3	82.0	22, 293	20	-3.5	60.0	-0.5	-113, 161
	Cycle 18, Day 1	18	103.6	69.3	86.0	24, 244	18	13.9	47.3	7.0	-82, 118
	Cycle 19, Day 1	14	80.9	51.6	70.5	21, 208	14	12.9	31.4	2.5	-28, 76
	Cycle 20, Day 1	2	43.0	11.3	43.0	35, 51	2	1.0	17.0	1.0	-11, 13
	Cycle 21, Day 1	4	83.8	47.8	62.0	56, 155	4	39.5	14.8	36.5	25, 60
	Cycle 22, Day 1	1	23.0	—	23.0	23, 23	1	1.0	—	1.0	1, 1
	Cycle 23, Day 1	3	60.7	49.0	37.0	28, 117	3	12.0	8.7	8.0	6, 22
	Cycle 24, Day 1	1	21.0	—	21.0	21, 21	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	Cycle 25, Day 1	1	34.0	—	34.0	34, 34	1	5.0	—	5.0	5, 5
	End of Treatment	62	79.5	80.2	56.5	14, 573	62	8.0	106.7	4.0	-572, 445
	28 Day Follow-up	45	59.6	48.7	40.0	15, 280	45	6.1	50.6	-1.0	-111, 190
Cl (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	102.2	3.4	102.0	93, 108	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	101.9	3.1	103.0	93, 107	62	-0.4	2.8	0.0	-8, 6
	Cycle 2, Day 1	62	101.8	3.4	102.5	93, 107	62	-0.4	2.9	0.0	-7, 6
	Cycle 3, Day 1	61	101.5	3.5	101.0	89, 109	61	-0.8	2.8	-1.0	-8, 5
	Cycle 4, Day 1	51	101.9	3.4	102.0	92, 109	51	-0.5	2.3	-1.0	-6, 5
	Cycle 5, Day 1	46	102.1	3.3	102.0	93, 109	46	-0.4	2.8	0.0	-7, 5
	Cycle 6, Day 1	42	102.3	3.6	103.0	93, 109	42	-0.2	2.4	-0.5	-6, 4
	Cycle 7, Day 1	40	102.1	3.7	102.0	90, 108	40	-0.2	2.7	-0.5	-6, 6
	Cycle 8, Day 1	38	102.4	3.2	103.0	93, 108	38	0.3	2.9	0.0	-7, 7
	Cycle 9, Day 1	33	102.5	4.2	103.0	92, 109	33	0.5	2.9	0.0	-4, 8
	Cycle 10, Day 1	27	102.4	3.7	103.0	94, 109	27	0.2	3.1	0.0	-8, 8
	Cycle 11, Day 1	22	102.2	2.9	103.0	95, 107	22	-0.1	2.6	-0.5	-6, 5
	Cycle 12, Day 1	22	103.3	3.5	104.0	94, 111	22	0.5	3.0	0.0	-7, 9
	Cycle 13, Day 1	20	103.6	3.2	104.0	97, 109	20	0.4	4.0	0.5	-9, 7
	Cycle 14, Day 1	15	103.3	1.9	104.0	99, 106	15	1.3	3.8	2.0	-5, 10

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	11	104.2	2.9	104.0	100, 110	11	0.9	3.1	0.0	-3, 8
	Cycle 16, Day 1	11	104.6	2.8	105.0	101, 111	11	2.2	3.5	2.0	-3, 9
	Cycle 17, Day 1	9	102.6	2.4	103.0	99, 106	9	-0.7	3.6	0.0	-7, 4
	Cycle 18, Day 1	8	104.3	1.8	104.0	101, 107	8	0.8	2.1	1.0	-2, 4
	Cycle 19, Day 1	7	104.4	1.7	104.0	102, 107	7	0.9	4.0	3.0	-4, 5
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	105.5	2.1	105.5	104, 107	2	4.0	1.4	4.0	3, 5
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	103.0	—	103.0	103, 103	1	2.0	—	2.0	2, 2
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	103.0	—	103.0	103, 103	1	2.0	—	2.0	2, 2
	End of Treatment	31	102.3	3.2	103.0	92, 106	31	0.2	3.5	0.0	-6, 10
	28 Day Follow-up	20	102.4	3.8	101.5	96, 108	20	0.6	3.3	1.5	-6, 5
200 mg BID	Baseline	66	102.8	3.0	103.0	95, 110	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	102.6	3.2	102.5	94, 108	64	-0.1	2.5	0.0	-5, 5
	Cycle 2, Day 1	61	102.7	3.1	103.0	93, 109	61	0.1	2.7	0.0	-6, 5
	Cycle 3, Day 1	57	102.6	2.5	102.0	96, 108	57	-0.1	2.6	0.0	-7, 7
	Cycle 4, Day 1	52	103.3	3.3	103.0	94, 113	52	0.6	3.1	1.0	-5, 13
	Cycle 5, Day 1	48	103.0	3.0	103.0	96, 111	48	0.3	2.9	0.0	-8, 6
	Cycle 6, Day 1	43	103.1	2.7	104.0	96, 107	43	0.5	2.5	1.0	-8, 6
	Cycle 7, Day 1	42	102.7	2.7	103.0	96, 109	42	0.1	2.4	0.0	-6, 5
	Cycle 8, Day 1	39	102.8	2.9	103.0	94, 107	39	0.2	2.7	1.0	-8, 5
	Cycle 9, Day 1	33	102.5	2.6	102.0	96, 107	33	0.0	2.9	0.0	-7, 5
	Cycle 10, Day 1	28	103.1	2.5	103.0	94, 106	28	0.0	2.9	0.0	-6, 6
	Cycle 11, Day 1	22	103.8	2.5	104.0	98, 110	22	0.6	3.1	1.0	-6, 5
	Cycle 12, Day 1	25	103.4	2.8	103.0	97, 110	25	0.2	3.1	0.0	-5, 5
	Cycle 13, Day 1	25	103.6	2.5	104.0	96, 110	25	0.6	2.8	1.0	-4, 6
	Cycle 14, Day 1	23	103.3	2.8	103.0	99, 111	23	0.3	3.0	0.0	-5, 7
	Cycle 15, Day 1	14	102.9	3.0	102.5	97, 110	14	-0.1	2.8	0.0	-5, 4
	Cycle 16, Day 1	11	103.7	3.3	103.0	99, 111	11	1.2	2.8	2.0	-3, 5
	Cycle 17, Day 1	11	104.1	2.5	103.0	101, 108	11	1.0	3.1	1.0	-3, 6
	Cycle 18, Day 1	10	102.6	1.3	103.0	101, 105	10	-0.8	2.1	-1.0	-5, 2
	Cycle 19, Day 1	7	104.3	1.7	103.0	103, 107	7	0.0	2.7	-1.0	-3, 4
	Cycle 20, Day 1	2	102.0	0.0	102.0	102, 102	2	-3.0	0.0	-3.0	-3, -3
	Cycle 21, Day 1	2	106.0	4.2	106.0	103, 109	2	1.5	3.5	1.5	-1, 4
	Cycle 22, Day 1	1	105.0	—	105.0	105, 105	1	0.0	—	0.0	0, 0

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	2	104.0	1.4	104.0	103, 105	2	-0.5	0.7	-0.5	-1, 0
	Cycle 24, Day 1	1	105.0	―	105.0	105, 105	1	0.0	―	0.0	0, 0
	Cycle 25, Day 1	0	―	―	―	―	0	―	―	―	―
	End of Treatment	31	102.3	3.0	103.0	94, 108	31	-0.4	2.9	0.0	-5, 5
	28 Day Follow-up	25	101.8	3.3	103.0	94, 110	25	-1.0	2.5	-1.0	-5, 5
計	Baseline	132	102.5	3.2	103.0	93, 110	―	―	―	―	―
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	102.2	3.2	103.0	93, 108	126	-0.3	2.6	0.0	-8, 6
	Cycle 2, Day 1	123	102.2	3.3	103.0	93, 109	123	-0.1	2.8	0.0	-7, 6
	Cycle 3, Day 1	118	102.0	3.1	102.0	89, 109	118	-0.4	2.7	0.0	-8, 7
	Cycle 4, Day 1	103	102.6	3.4	103.0	92, 113	103	0.0	2.8	0.0	-6, 13
	Cycle 5, Day 1	94	102.6	3.2	103.0	93, 111	94	0.0	2.8	0.0	-8, 6
	Cycle 6, Day 1	85	102.7	3.2	103.0	93, 109	85	0.1	2.5	0.0	-8, 6
	Cycle 7, Day 1	82	102.4	3.2	102.5	90, 109	82	-0.1	2.5	0.0	-6, 6
	Cycle 8, Day 1	77	102.6	3.0	103.0	93, 108	77	0.2	2.8	0.0	-8, 7
	Cycle 9, Day 1	66	102.5	3.5	102.0	92, 109	66	0.2	2.9	0.0	-7, 8
	Cycle 10, Day 1	55	102.7	3.1	103.0	94, 109	55	0.1	3.0	0.0	-8, 8
	Cycle 11, Day 1	44	103.0	2.8	103.0	95, 110	44	0.3	2.8	0.0	-6, 5
	Cycle 12, Day 1	47	103.3	3.1	103.0	94, 111	47	0.4	3.0	0.0	-7, 9
	Cycle 13, Day 1	45	103.6	2.8	104.0	96, 110	45	0.5	3.4	1.0	-9, 7
	Cycle 14, Day 1	38	103.3	2.5	103.0	99, 111	38	0.7	3.3	0.0	-5, 10
	Cycle 15, Day 1	25	103.4	3.0	104.0	97, 110	25	0.3	2.9	0.0	-5, 8
	Cycle 16, Day 1	22	104.2	3.0	104.0	99, 111	22	1.7	3.1	2.0	-3, 9
	Cycle 17, Day 1	20	103.4	2.5	103.0	99, 108	20	0.3	3.3	0.5	-7, 6
	Cycle 18, Day 1	18	103.3	1.7	103.0	101, 107	18	-0.1	2.2	0.0	-5, 4
	Cycle 19, Day 1	14	104.4	1.6	104.0	102, 107	14	0.4	3.3	0.0	-4, 5
	Cycle 20, Day 1	2	102.0	0.0	102.0	102, 102	2	-3.0	0.0	-3.0	-3, -3
	Cycle 21, Day 1	4	105.8	2.8	105.5	103, 109	4	2.8	2.6	3.5	-1, 5
	Cycle 22, Day 1	1	105.0	―	105.0	105, 105	1	0.0	―	0.0	0, 0
	Cycle 23, Day 1	3	103.7	1.2	103.0	103, 105	3	0.3	1.5	0.0	-1, 2
	Cycle 24, Day 1	1	105.0	―	105.0	105, 105	1	0.0	―	0.0	0, 0
	Cycle 25, Day 1	1	103.0	―	103.0	103, 103	1	2.0	―	2.0	2, 2
	End of Treatment	62	102.3	3.1	103.0	92, 108	62	-0.1	3.2	0.0	-6, 10
	28 Day Follow-up	45	102.0	3.5	102.0	94, 110	45	-0.3	3.0	0.0	-6, 5

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
CRE (μmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	79.6014	24.2069	81.0000	9.000, 160.000	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	87.4839	30.2220	84.0000	9.000, 217.000	62	7.5372	13.6435	5.0000	-12.000, 74.000
	Cycle 2, Day 1	62	84.5323	24.6488	83.0000	9.000, 149.000	62	6.7146	13.3148	8.0000	-28.000, 54.000
	Cycle 3, Day 1	61	88.7869	28.2129	89.0000	9.000, 179.000	61	10.6444	16.3278	7.3080	-15.000, 66.000
	Cycle 4, Day 1	51	87.5882	19.4053	88.0000	42.000, 131.000	51	7.6531	11.8163	8.0000	-25.000, 41.000
	Cycle 5, Day 1	46	91.5435	25.4303	92.5000	52.000, 179.000	46	11.7023	15.4707	12.0000	-20.000, 78.000
	Cycle 6, Day 1	42	92.2619	25.8712	93.5000	52.000, 172.000	42	12.6264	18.0533	14.5000	-19.000, 71.000
	Cycle 7, Day 1	40	91.0500	24.7448	88.0000	53.000, 149.000	40	11.7577	14.3360	12.0000	-20.000, 47.000
	Cycle 8, Day 1	38	92.0526	23.9627	90.0000	55.000, 138.000	38	11.7186	15.4931	11.0000	-25.000, 50.000
	Cycle 9, Day 1	33	89.8182	23.3057	88.0000	57.000, 141.000	33	11.0093	17.1590	8.0000	-18.000, 46.000
	Cycle 10, Day 1	27	91.7778	26.7788	88.0000	48.000, 149.000	27	11.2593	18.6601	5.0000	-17.000, 69.000
	Cycle 11, Day 1	22	84.0909	20.8964	83.5000	54.000, 124.000	22	4.5000	12.5233	6.5000	-22.000, 22.000
	Cycle 12, Day 1	22	86.3182	23.8535	86.0000	42.000, 133.000	22	5.5909	15.5461	2.0000	-20.000, 38.000
	Cycle 13, Day 1	20	89.1500	25.6151	87.0000	55.000, 135.000	20	7.8654	13.6402	6.5000	-16.000, 38.000
	Cycle 14, Day 1	15	87.9333	29.4023	88.0000	49.000, 144.000	15	5.8872	18.3648	2.0000	-14.000, 49.000
	Cycle 15, Day 1	11	99.9091	46.2070	87.0000	51.000, 223.000	11	21.1818	38.0337	13.0000	-13.000, 128.000
	Cycle 16, Day 1	11	104.2727	35.7018	93.0000	73.000, 194.000	11	13.3636	29.7700	7.0000	-7.000, 99.000
	Cycle 17, Day 1	9	99.8889	30.5469	94.0000	59.000, 162.000	9	14.0000	17.3349	9.0000	-4.000, 34.000
	Cycle 18, Day 1	8	91.7500	24.2767	90.5000	58.000, 126.000	8	7.1250	16.3745	2.5000	-10.000, 34.000
	Cycle 19, Day 1	7	91.0000	29.0574	91.0000	62.000, 149.000	7	9.1429	22.0789	5.0000	-15.000, 47.000
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	70.0000	4.2426	70.0000	67.000, 73.000	2	0.0000	18.3848	0.0000	-13.000, 13.000
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	80.0000	—	80.0000	80.000, 80.000	1	20.0000	—	20.0000	20.000, 20.000
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	90.0000	—	90.0000	90.000, 90.000	1	30.0000	—	30.0000	30.000, 30.000
	End of Treatment	31	80.1935	20.6146	81.0000	9.000, 112.000	31	5.6452	13.3505	7.0000	-27.000, 27.000
	28 Day Follow-up	20	84.2500	14.1044	83.0000	57.000, 110.000	20	4.6500	13.8575	6.0000	-17.000, 31.000
200 mg BID	Baseline	66	83.2488	27.5767	81.0000	37.000, 182.000	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	89.0625	29.8583	83.0000	34.000, 181.000	64	6.0559	12.4293	5.0000	-25.000, 39.000
	Cycle 2, Day 1	61	89.9344	33.5822	85.0000	35.000, 210.000	61	6.2717	18.0151	4.0000	-34.000, 71.000
	Cycle 3, Day 1	57	93.7018	29.7963	91.0000	42.000, 213.000	57	11.3084	15.9315	11.0000	-24.000, 69.000
	Cycle 4, Day 1	52	95.3846	30.6966	88.5000	45.000, 225.000	52	11.8380	16.5122	8.5000	-21.000, 63.000
	Cycle 5, Day 1	48	99.3542	31.8964	95.5000	57.000, 223.000	48	15.8125	20.1955	13.5000	-31.000, 85.000
	Cycle 6, Day 1	43	96.6744	33.6018	94.0000	44.000, 230.000	43	14.9081	18.5403	12.0000	-33.000, 62.000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	42	93.3571	31.3640	85.0000	47.000, 222.000	42	10.9059	16.7381	10.5000	-44.000, 40.000
	Cycle 8, Day 1	39	100.1538	35.7988	95.0000	54.000, 253.000	39	16.0525	18.9534	15.0000	-27.000, 71.000
	Cycle 9, Day 1	33	94.6364	32.0934	86.0000	54.000, 211.000	33	11.6075	20.4301	12.0000	-38.000, 77.000
	Cycle 10, Day 1	28	96.7143	35.3133	85.5000	56.000, 232.000	28	13.6089	18.0577	15.0000	-37.000, 50.000
	Cycle 11, Day 1	22	95.3182	38.6281	88.5000	49.000, 221.000	22	13.6385	13.3275	12.5000	-4.000, 39.000
	Cycle 12, Day 1	25	91.7200	31.6761	95.0000	53.000, 197.000	25	7.4419	16.3383	9.0000	-46.000, 31.000
	Cycle 13, Day 1	25	97.7600	33.1452	98.0000	54.000, 202.000	25	12.0419	19.0580	13.0000	-47.000, 46.000
	Cycle 14, Day 1	23	94.4348	33.6625	89.0000	50.000, 186.000	23	7.8261	16.9025	5.0000	-33.000, 45.000
	Cycle 15, Day 1	14	99.1429	38.3543	93.5000	57.000, 214.000	14	16.2143	12.9566	16.0000	-3.000, 33.000
	Cycle 16, Day 1	11	94.4545	37.6201	79.0000	56.000, 190.000	11	10.7273	12.6656	8.0000	-3.000, 32.000
	Cycle 17, Day 1	11	95.0909	34.0190	82.0000	64.000, 180.000	11	10.8182	16.1544	3.0000	-4.000, 44.000
	Cycle 18, Day 1	10	95.5000	36.5247	82.5000	69.000, 191.000	10	11.3000	13.0303	10.0000	-5.000, 37.000
	Cycle 19, Day 1	7	106.5714	46.1911	103.0000	57.000, 186.000	7	19.2857	25.8374	17.0000	-10.000, 67.000
	Cycle 20, Day 1	2	103.5000	24.7487	103.5000	86.000, 121.000	2	23.5000	34.6482	23.5000	-1.000, 48.000
	Cycle 21, Day 1	2	89.5000	40.3051	89.5000	61.000, 118.000	2	15.5000	41.7193	15.5000	-14.000, 45.000
	Cycle 22, Day 1	1	112.0000	—	112.0000	112.000, 112.000	1	39.0000	—	39.0000	39.000, 39.000
	Cycle 23, Day 1	2	87.5000	20.5061	87.5000	73.000, 102.000	2	13.5000	21.9203	13.5000	-2.000, 29.000
	Cycle 24, Day 1	1	118.0000	—	118.0000	118.000, 118.000	1	45.0000	—	45.0000	45.000, 45.000
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	90.6452	36.1345	90.0000	37.000, 169.000	31	12.7267	20.6419	7.0000	-15.000, 75.000
	28 Day Follow-up	25	87.7600	32.0212	84.0000	33.000, 149.000	25	10.5411	15.3736	9.0000	-24.000, 39.000
計	Baseline	132	81.4251	25.9121	81.0000	9.000, 182.000	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	88.2857	29.9279	84.0000	9.000, 217.000	126	6.7848	13.0097	5.0000	-25.000, 74.000
	Cycle 2, Day 1	123	87.2114	29.4240	84.0000	9.000, 210.000	123	6.4950	15.7576	5.0000	-34.000, 71.000
	Cycle 3, Day 1	118	91.1610	28.9692	89.0000	9.000, 213.000	118	10.9651	16.0720	9.5000	-24.000, 69.000
	Cycle 4, Day 1	103	91.5243	25.9051	88.0000	42.000, 225.000	103	9.7659	14.4634	8.0000	-25.000, 63.000
	Cycle 5, Day 1	94	95.5319	29.0256	94.0000	52.000, 223.000	94	13.8011	18.0610	12.0000	-31.000, 85.000
	Cycle 6, Day 1	85	94.4941	29.9359	94.0000	44.000, 230.000	85	13.7807	18.2283	13.0000	-33.000, 71.000
	Cycle 7, Day 1	82	92.2317	28.1795	87.0000	47.000, 222.000	82	11.3214	15.5225	11.0000	-44.000, 47.000
	Cycle 8, Day 1	77	96.1558	30.6096	93.0000	54.000, 253.000	77	13.9137	17.3560	15.0000	-27.000, 71.000
	Cycle 9, Day 1	66	92.2273	27.9350	87.5000	54.000, 211.000	66	11.3084	18.7223	12.0000	-38.000, 77.000
	Cycle 10, Day 1	55	94.2909	31.2248	86.0000	48.000, 232.000	55	12.4554	18.2236	12.0000	-37.000, 69.000
	Cycle 11, Day 1	44	89.7045	31.2124	85.0000	49.000, 221.000	44	9.0693	13.5905	9.0000	-22.000, 39.000
	Cycle 12, Day 1	47	89.1915	28.1190	88.0000	42.000, 197.000	47	6.5755	15.8265	5.0000	-46.000, 38.000
	Cycle 13, Day 1	45	93.9333	30.0215	89.0000	54.000, 202.000	45	10.1857	16.8184	10.0000	-47.000, 46.000
	Cycle 14, Day 1	38	91.8684	31.8002	88.5000	49.000, 186.000	38	7.0607	17.2746	3.5000	-33.000, 49.000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	25	99.4800	41.0682	91.0000	51.000, 223.000	25	18.4000	26.4575	15.0000	-13.000, 128.000
	Cycle 16, Day 1	22	99.3636	36.1407	92.0000	56.000, 194.000	22	12.0455	22.3660	7.0000	-7.000, 99.000
	Cycle 17, Day 1	20	97.2500	31.7488	90.5000	59.000, 180.000	20	12.2500	16.3252	5.0000	-4.000, 44.000
	Cycle 18, Day 1	18	93.8333	30.8645	85.0000	58.000, 191.000	18	9.4444	14.3126	9.0000	-10.000, 37.000
	Cycle 19, Day 1	14	98.7857	37.9436	91.0000	57.000, 186.000	14	14.2143	23.6811	5.0000	-15.000, 67.000
	Cycle 20, Day 1	2	103.5000	24.7487	103.5000	86.000, 121.000	2	23.5000	34.6482	23.5000	-1.000, 48.000
	Cycle 21, Day 1	4	79.7500	25.9663	70.0000	61.000, 118.000	4	7.7500	27.8014	0.0000	-14.000, 45.000
	Cycle 22, Day 1	1	112.0000	—	112.0000	112.000, 112.000	1	39.0000	—	39.0000	39.000, 39.000
	Cycle 23, Day 1	3	85.0000	15.1327	80.0000	73.000, 102.000	3	15.6667	15.9478	20.0000	-2.000, 29.000
	Cycle 24, Day 1	1	118.0000	—	118.0000	118.000, 118.000	1	45.0000	—	45.0000	45.000, 45.000
	Cycle 25, Day 1	1	90.0000	—	90.0000	90.000, 90.000	1	30.0000	—	30.0000	30.000, 30.000
	End of Treatment	62	85.4194	29.6463	84.0000	9.000, 169.000	62	9.1859	17.6054	7.0000	-27.000, 75.000
	28 Day Follow-up	45	86.2000	25.4617	84.0000	33.000, 149.000	45	7.9228	14.8527	8.0000	-24.000, 39.000
GFR (mL/min/1.73 m^2)											
200 mg QD	Baseline	66	93.11	47.98	79.26	36.7, 368.2	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	80.01	27.03	74.84	25.9, 161.6	61	-9.44	16.22	-5.15	-79.8, 11.3
	Cycle 2, Day 1	61	81.39	26.28	75.96	30.0, 152.4	61	-8.86	18.05	-7.67	-70.0, 25.4
	Cycle 3, Day 1	60	77.87	29.67	72.08	35.7, 177.8	60	-11.19	19.37	-7.61	-76.2, 29.0
	Cycle 4, Day 1	51	78.25	24.74	73.76	45.0, 155.2	51	-9.84	20.46	-8.12	-81.8, 53.9
	Cycle 5, Day 1	46	75.45	28.33	69.06	36.5, 167.4	46	-12.26	19.12	-10.86	-82.7, 32.2
	Cycle 6, Day 1	42	76.96	30.45	71.93	36.6, 167.4	42	-13.07	22.77	-15.03	-72.0, 40.4
	Cycle 7, Day 1	40	77.88	26.52	75.66	32.2, 147.1	40	-13.77	20.13	-13.07	-75.2, 27.9
	Cycle 8, Day 1	38	76.50	26.92	75.28	39.3, 163.8	38	-13.36	19.56	-11.97	-77.2, 34.5
	Cycle 9, Day 1	33	79.94	27.82	75.76	36.6, 149.7	33	-13.67	24.15	-8.23	-82.7, 27.9
	Cycle 10, Day 1	27	81.71	30.88	75.42	37.5, 170.1	27	-12.92	21.06	-9.08	-78.2, 21.8
	Cycle 11, Day 1	22	85.86	29.41	92.64	40.0, 155.1	22	-7.74	17.51	-7.13	-42.4, 31.3
	Cycle 12, Day 1	22	87.50	31.77	81.63	40.6, 147.2	22	-7.96	20.25	-3.36	-53.4, 26.4
	Cycle 13, Day 1	20	85.79	35.31	84.09	39.0, 158.1	20	-9.37	16.99	-9.78	-35.8, 22.9
	Cycle 14, Day 1	15	90.50	39.09	89.34	42.0, 181.5	15	-8.44	29.46	-3.37	-82.7, 46.3
	Cycle 15, Day 1	11	89.43	40.31	82.33	35.9, 170.7	11	-20.92	31.97	-15.06	-75.2, 35.5
	Cycle 16, Day 1	11	74.47	27.38	68.75	42.0, 123.7	11	-12.33	20.81	-6.62	-54.5, 11.0
	Cycle 17, Day 1	9	78.57	34.60	79.41	36.1, 144.5	9	-14.20	23.98	-9.10	-55.3, 9.4
	Cycle 18, Day 1	8	87.57	34.60	84.45	39.3, 147.1	8	-10.01	23.36	-3.07	-53.5, 11.9
	Cycle 19, Day 1	7	88.10	37.34	91.91	32.4, 137.4	7	-6.27	23.11	-2.74	-50.8, 19.0
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	121.52	21.87	121.52	106.1, 137.0	2	-1.57	36.57	-1.57	-27.4, 24.3

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	96.59	—	96.59	96.6, 96.6	1	-36.89	—	-36.89	-36.9, -36.9
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	83.60	—	83.60	83.6, 83.6	1	-49.88	—	-49.88	-49.9, -49.9
	End of Treatment	30	75.99	19.17	73.25	45.0, 129.9	30	-7.27	15.69	-9.09	-35.3, 31.8
	28 Day Follow-up	20	73.62	14.03	69.94	54.5, 98.5	20	-7.68	21.60	-6.62	-65.9, 17.8
200 mg BID	Baseline	66	81.76	32.00	76.63	34.6, 218.0	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	76.47	32.76	74.90	33.3, 237.4	64	-5.75	12.40	-5.97	-42.6, 26.6
	Cycle 2, Day 1	61	77.17	35.02	70.26	23.9, 230.6	61	-3.59	14.56	-4.44	-34.1, 35.4
	Cycle 3, Day 1	57	70.68	25.30	67.28	28.9, 139.0	57	-10.86	14.39	-9.18	-61.9, 23.4
	Cycle 4, Day 1	52	67.87	22.73	63.12	27.1, 127.1	52	-10.47	13.36	-11.52	-48.8, 14.6
	Cycle 5, Day 1	48	64.53	21.14	59.14	27.4, 112.8	48	-13.86	13.52	-11.12	-46.5, 9.6
	Cycle 6, Day 1	43	68.47	24.43	63.92	26.5, 133.4	43	-12.49	14.17	-13.40	-37.1, 38.2
	Cycle 7, Day 1	42	70.83	22.62	67.08	27.6, 124.7	42	-10.51	14.54	-11.72	-51.0, 29.6
	Cycle 8, Day 1	39	65.83	20.84	61.99	23.7, 102.1	39	-13.95	14.08	-10.92	-43.4, 15.3
	Cycle 9, Day 1	33	70.57	22.40	68.69	29.2, 113.4	33	-11.56	16.70	-9.92	-56.5, 25.9
	Cycle 10, Day 1	28	69.30	21.08	63.26	26.2, 105.6	28	-13.37	15.11	-16.53	-43.7, 24.9
	Cycle 11, Day 1	22	71.50	27.43	65.00	27.7, 127.1	22	-12.39	12.83	-12.17	-45.3, 5.2
	Cycle 12, Day 1	25	74.27	26.38	73.66	31.6, 126.7	25	-6.79	13.52	-8.01	-36.0, 16.9
	Cycle 13, Day 1	25	67.68	24.17	61.12	30.8, 117.0	25	-10.74	15.51	-9.39	-43.7, 16.6
	Cycle 14, Day 1	23	73.16	29.09	66.13	33.9, 127.2	23	-6.05	14.22	-5.41	-37.8, 21.7
	Cycle 15, Day 1	14	68.39	23.90	64.42	28.8, 116.7	14	-13.49	12.40	-13.45	-42.2, 3.2
	Cycle 16, Day 1	11	71.98	28.34	62.35	33.0, 129.4	11	-8.94	13.93	-6.03	-37.8, 6.7
	Cycle 17, Day 1	11	68.66	26.35	59.76	35.0, 118.6	11	-9.62	15.40	-4.58	-42.2, 8.8
	Cycle 18, Day 1	10	68.49	19.86	71.07	32.8, 95.3	10	-12.21	14.71	-11.91	-35.9, 6.4
	Cycle 19, Day 1	7	61.59	22.86	64.26	32.7, 92.0	7	-14.49	20.11	-15.52	-38.7, 12.6
	Cycle 20, Day 1	2	61.33	32.18	61.33	38.6, 84.1	2	-14.61	22.06	-14.61	-30.2, 1.0
	Cycle 21, Day 1	2	66.00	37.37	66.00	39.6, 92.4	2	-4.72	34.63	-4.72	-29.2, 19.8
	Cycle 22, Day 1	1	42.10	—	42.10	42.1, 42.1	1	-26.68	—	-26.68	-26.7, -26.7
	Cycle 23, Day 1	2	60.94	19.42	60.94	47.2, 74.7	2	-9.77	16.68	-9.77	-21.6, 2.0
	Cycle 24, Day 1	1	39.57	—	39.57	39.6, 39.6	1	-29.21	—	-29.21	-29.2, -29.2
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	80.35	41.43	64.20	26.4, 212.1	31	-8.23	14.38	-7.42	-41.9, 21.9
	28 Day Follow-up	25	81.89	48.20	70.89	34.3, 252.3	25	-6.49	14.66	-8.47	-25.7, 34.3

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	132	87.43	41.02	78.15	34.6, 368.2	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	125	78.20	30.03	74.84	25.9, 237.4	125	-7.55	14.45	-5.83	-79.8, 26.6
	Cycle 2, Day 1	122	79.28	30.91	74.01	23.9, 230.6	122	-6.23	16.55	-5.48	-70.0, 35.4
	Cycle 3, Day 1	117	74.37	27.74	70.11	28.9, 177.8	117	-11.03	17.06	-8.11	-76.2, 29.0
	Cycle 4, Day 1	103	73.01	24.20	70.32	27.1, 155.2	103	-10.15	17.16	-9.34	-81.8, 53.9
	Cycle 5, Day 1	94	69.88	25.39	65.62	27.4, 167.4	94	-13.07	16.43	-10.86	-82.7, 32.2
	Cycle 6, Day 1	85	72.67	27.73	67.98	26.5, 167.4	85	-12.78	18.81	-14.03	-72.0, 40.4
	Cycle 7, Day 1	82	74.27	24.71	69.76	27.6, 147.1	82	-12.10	17.46	-11.83	-75.2, 29.6
	Cycle 8, Day 1	77	71.10	24.47	68.16	23.7, 163.8	77	-13.66	16.90	-11.72	-77.2, 34.5
	Cycle 9, Day 1	66	75.26	25.50	73.09	29.2, 149.7	66	-12.62	20.63	-9.46	-82.7, 27.9
	Cycle 10, Day 1	55	75.39	26.84	69.42	26.2, 170.1	55	-13.15	18.11	-12.49	-78.2, 24.9
	Cycle 11, Day 1	44	78.68	29.03	74.70	27.7, 155.1	44	-10.07	15.35	-9.39	-45.3, 31.3
	Cycle 12, Day 1	47	80.46	29.47	76.67	31.6, 147.2	47	-7.34	16.82	-7.39	-53.4, 26.4
	Cycle 13, Day 1	45	75.73	30.66	73.54	30.8, 158.1	45	-10.13	16.01	-9.39	-43.7, 22.9
	Cycle 14, Day 1	38	80.01	33.99	70.25	33.9, 181.5	38	-6.99	21.22	-5.00	-82.7, 46.3
	Cycle 15, Day 1	25	77.65	33.17	78.63	28.8, 170.7	25	-16.76	22.88	-15.06	-75.2, 35.5
	Cycle 16, Day 1	22	73.22	27.23	64.69	33.0, 129.4	22	-10.64	17.37	-6.32	-54.5, 11.0
	Cycle 17, Day 1	20	73.12	29.92	67.23	35.0, 144.5	20	-11.68	19.30	-6.84	-55.3, 9.4
	Cycle 18, Day 1	18	76.97	28.23	78.81	32.8, 147.1	18	-11.23	18.45	-9.49	-53.5, 11.9
	Cycle 19, Day 1	14	74.85	32.77	74.39	32.4, 137.4	14	-10.38	21.24	-4.66	-50.8, 19.0
	Cycle 20, Day 1	2	61.33	32.18	61.33	38.6, 84.1	2	-14.61	22.06	-14.61	-30.2, 1.0
	Cycle 21, Day 1	4	93.76	40.65	99.24	39.6, 137.0	4	-3.15	29.13	-3.83	-29.2, 24.3
	Cycle 22, Day 1	1	42.10	—	42.10	42.1, 42.1	1	-26.68	—	-26.68	-26.7, -26.7
	Cycle 23, Day 1	3	72.83	24.74	74.68	47.2, 96.6	3	-18.81	19.60	-21.57	-36.9, 2.0
	Cycle 24, Day 1	1	39.57	—	39.57	39.6, 39.6	1	-29.21	—	-29.21	-29.2, -29.2
	Cycle 25, Day 1	1	83.60	—	83.60	83.6, 83.6	1	-49.88	—	-49.88	-49.9, -49.9
	End of Treatment	61	78.20	32.26	71.75	26.4, 212.1	61	-7.76	14.92	-7.47	-41.9, 31.8
	28 Day Follow-up	45	78.21	37.01	70.18	34.3, 252.3	45	-7.02	17.86	-7.92	-65.9, 34.3
γ-GTP (U/L)											
200 mg QD	Baseline	66	159.9	180.6	88.0	8, 1022	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	177.8	317.4	107.0	7, 2405	62	11.2	193.1	-2.0	-213, 1383
	Cycle 2, Day 1	62	136.3	189.2	88.0	9, 1319	62	-25.9	79.4	-7.0	-235, 297
	Cycle 3, Day 1	61	147.2	185.1	81.0	12, 1089	61	-14.8	77.3	-7.0	-240, 165
	Cycle 4, Day 1	51	140.4	151.4	80.0	8, 652	51	-22.0	91.0	-4.0	-370, 150
	Cycle 5, Day 1	46	144.0	155.7	86.5	9, 729	46	-20.8	142.6	-4.5	-690, 303
	Cycle 6, Day 1	42	135.7	137.4	87.5	12, 618	42	-37.3	133.5	-9.0	-711, 137

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	40	131.5	141.0	58.0	11, 537	40	-43.9	139.8	-7.5	-769, 98
	Cycle 8, Day 1	38	130.0	153.7	44.0	10, 644	38	-46.0	154.9	-5.5	-797, 295
	Cycle 9, Day 1	33	121.3	151.3	56.0	10, 572	33	-52.3	161.5	-4.0	-781, 223
	Cycle 10, Day 1	27	142.9	153.4	85.0	12, 570	27	-50.6	189.2	-9.0	-794, 269
	Cycle 11, Day 1	22	112.1	125.2	42.5	10, 465	22	-74.0	192.6	-5.0	-813, 116
	Cycle 12, Day 1	22	110.1	103.8	55.5	10, 313	22	-70.3	171.8	-7.5	-738, 77
	Cycle 13, Day 1	20	118.9	107.9	68.0	11, 387	20	-80.7	182.5	-16.5	-788, 93
	Cycle 14, Day 1	15	131.2	131.3	83.0	16, 379	15	-70.2	102.2	-21.0	-271, 30
	Cycle 15, Day 1	11	156.0	134.4	83.0	26, 390	11	-89.6	120.7	-25.0	-284, 51
	Cycle 16, Day 1	11	105.7	114.4	63.0	12, 398	11	-52.8	92.9	-20.0	-218, 84
	Cycle 17, Day 1	9	177.0	204.9	67.0	15, 625	9	-7.6	56.5	0.0	-135, 52
	Cycle 18, Day 1	8	176.4	228.0	88.0	25, 700	8	-29.4	85.9	-13.5	-133, 120
	Cycle 19, Day 1	7	131.0	147.1	87.0	15, 432	7	-223.7	322.0	-148.0	-935, 0
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	200.5	241.1	200.5	30, 371	2	1.0	244.7	1.0	-172, 174
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	305.0	—	305.0	305, 305	1	108.0	—	108.0	108, 108
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	121.0	—	121.0	121, 121	1	-76.0	—	-76.0	-76, -76
	End of Treatment	31	132.2	168.0	43.0	10, 636	31	12.6	128.9	1.0	-208, 595
	28 Day Follow-up	20	110.9	106.9	71.0	13, 390	20	11.8	109.4	6.0	-165, 349
200 mg BID	Baseline	66	153.2	292.8	62.0	17, 1876	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	132.9	233.9	64.0	15, 1570	64	-19.9	89.4	-2.0	-555, 210
	Cycle 2, Day 1	61	132.1	206.0	65.0	14, 1132	61	-21.8	129.5	-3.0	-744, 334
	Cycle 3, Day 1	57	116.7	180.2	52.0	14, 935	57	-28.2	157.4	-3.0	-1024, 139
	Cycle 4, Day 1	52	116.0	171.3	44.5	15, 794	52	-41.6	183.4	-6.5	-1132, 148
	Cycle 5, Day 1	48	102.3	154.7	64.5	15, 986	48	-27.8	83.9	-6.0	-449, 78
	Cycle 6, Day 1	43	110.6	146.8	62.0	18, 796	43	-67.9	259.2	-5.0	-1567, 96
	Cycle 7, Day 1	42	116.4	153.1	66.5	16, 888	42	-70.1	268.6	-6.5	-1596, 179
	Cycle 8, Day 1	39	121.2	164.7	73.0	17, 955	39	-77.4	281.1	-4.0	-1631, 162
	Cycle 9, Day 1	33	124.3	197.1	69.0	20, 1119	33	-80.2	276.4	-14.0	-1502, 86
	Cycle 10, Day 1	28	139.3	221.6	74.5	20, 880	28	-73.4	236.3	-5.5	-999, 280
	Cycle 11, Day 1	22	131.4	193.1	72.5	17, 909	22	-91.7	340.0	-6.5	-1514, 126
	Cycle 12, Day 1	25	110.7	168.6	65.0	17, 860	25	-124.5	332.7	-28.0	-1574, 112
	Cycle 13, Day 1	25	91.8	99.1	57.0	17, 465	25	-137.7	365.6	-17.0	-1601, 92
	Cycle 14, Day 1	23	118.1	158.8	63.0	18, 764	23	-50.7	164.9	-12.0	-671, 241

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	14	136.3	131.7	91.5	23, 532	14	-56.1	250.3	0.0	-903, 108
	Cycle 16, Day 1	11	77.7	54.7	52.0	15, 179	11	-0.7	48.3	-6.0	-78, 87
	Cycle 17, Day 1	11	61.5	36.2	51.0	19, 148	11	-22.2	36.8	-7.0	-105, 14
	Cycle 18, Day 1	10	101.9	134.1	50.0	26, 459	10	10.3	117.0	-10.0	-110, 318
	Cycle 19, Day 1	7	60.0	50.3	49.0	15, 169	7	-27.1	32.1	-24.0	-94, -1
	Cycle 20, Day 1	2	108.5	109.6	108.5	31, 186	2	-40.0	52.3	-40.0	-77, -3
	Cycle 21, Day 1	2	49.5	21.9	49.5	34, 65	2	3.5	4.9	3.5	0, 7
	Cycle 22, Day 1	1	29.0	—	29.0	29, 29	1	-5.0	—	-5.0	-5, -5
	Cycle 23, Day 1	2	48.5	24.7	48.5	31, 66	2	2.5	7.8	2.5	-3, 8
	Cycle 24, Day 1	1	31.0	—	31.0	31, 31	1	-3.0	—	-3.0	-3, -3
	Cycle 25, Day 1	0					0				
	End of Treatment	31	112.6	142.2	65.0	14, 652	31	-13.7	226.0	-2.0	-1135, 349
	28 Day Follow-up	25	148.0	152.0	106.0	19, 660	25	-2.1	265.7	8.0	-1186, 357
計	Baseline	132	156.5	242.4	71.5	8, 1876	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	155.0	277.9	65.5	7, 2405	126	-4.6	149.9	-2.0	-555, 1383
	Cycle 2, Day 1	123	134.2	196.9	69.0	9, 1319	123	-23.9	106.8	-6.0	-744, 334
	Cycle 3, Day 1	118	132.5	182.6	65.0	12, 1089	118	-21.3	122.3	-4.0	-1024, 165
	Cycle 4, Day 1	103	128.1	161.4	61.0	8, 794	103	-31.9	144.8	-5.0	-1132, 150
	Cycle 5, Day 1	94	122.7	155.8	65.5	9, 986	94	-24.4	115.8	-5.5	-690, 303
	Cycle 6, Day 1	85	123.0	142.0	70.0	12, 796	85	-52.8	206.2	-8.0	-1567, 137
	Cycle 7, Day 1	82	123.7	146.6	64.0	11, 888	82	-57.3	214.7	-7.0	-1596, 179
	Cycle 8, Day 1	77	125.6	158.4	65.0	10, 955	77	-61.9	226.8	-5.0	-1631, 295
	Cycle 9, Day 1	66	122.8	174.4	65.5	10, 1119	66	-66.3	225.1	-6.0	-1502, 223
	Cycle 10, Day 1	55	141.0	189.4	80.0	12, 880	55	-62.2	212.8	-6.0	-999, 280
	Cycle 11, Day 1	44	121.8	161.1	64.0	10, 909	44	-82.9	273.2	-5.0	-1514, 126
	Cycle 12, Day 1	47	110.4	140.5	59.0	10, 860	47	-99.1	268.3	-11.0	-1574, 112
	Cycle 13, Day 1	45	103.8	102.8	63.0	11, 465	45	-112.4	296.8	-17.0	-1601, 93
	Cycle 14, Day 1	38	123.3	146.8	66.0	16, 764	38	-58.4	142.2	-13.0	-671, 241
	Cycle 15, Day 1	25	145.0	130.5	84.0	23, 532	25	-70.8	200.7	-14.0	-903, 108
	Cycle 16, Day 1	22	91.7	88.7	54.0	12, 398	22	-26.8	77.0	-13.0	-218, 87
	Cycle 17, Day 1	20	113.5	147.8	57.0	15, 625	20	-15.6	46.0	-3.5	-135, 52
	Cycle 18, Day 1	18	135.0	179.9	51.0	25, 700	18	-7.3	103.4	-10.0	-133, 318
	Cycle 19, Day 1	14	95.5	111.8	54.0	15, 432	14	-125.4	242.3	-30.5	-935, 0
	Cycle 20, Day 1	2	108.5	109.6	108.5	31, 186	2	-40.0	52.3	-40.0	-77, -3
	Cycle 21, Day 1	4	125.0	164.7	49.5	30, 371	4	2.3	141.3	3.5	-172, 174
	Cycle 22, Day 1	1	29.0	—	29.0	29, 29	1	-5.0	—	-5.0	-5, -5

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	3	134.0	149.1	66.0	31, 305	3	37.7	61.2	8.0	-3, 108
	Cycle 24, Day 1	1	31.0	—	31.0	31, 31	1	-3.0	—	-3.0	-3, -3
	Cycle 25, Day 1	1	121.0	—	121.0	121, 121	1	-76.0	—	-76.0	-76, -76
	End of Treatment	62	122.4	154.7	50.0	10, 652	62	-0.5	183.0	-1.5	-1135, 595
	28 Day Follow-up	45	131.5	133.8	91.0	13, 660	45	4.1	209.1	7.0	-1186, 357
GLB (g/L)											
200 mg QD	Baseline	66	24.4	5.6	23.0	15, 41	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	24.0	4.8	23.0	16, 40	62	-0.2	2.3	0.0	-6, 5
	Cycle 2, Day 1	62	23.7	5.2	23.0	14, 39	62	-0.8	2.5	-0.5	-10, 4
	Cycle 3, Day 1	61	23.1	4.5	22.0	15, 36	61	-0.8	3.0	-1.0	-10, 6
	Cycle 4, Day 1	51	23.2	4.8	22.0	15, 38	51	-0.6	2.7	-1.0	-6, 5
	Cycle 5, Day 1	46	24.3	4.8	23.5	16, 39	46	0.2	3.2	0.0	-6, 9
	Cycle 6, Day 1	42	23.6	5.0	23.0	15, 37	42	-0.5	3.4	0.0	-10, 11
	Cycle 7, Day 1	40	24.0	4.3	23.0	17, 34	40	-0.6	3.0	0.0	-10, 5
	Cycle 8, Day 1	38	24.6	5.0	24.0	16, 37	38	0.1	3.1	0.0	-9, 7
	Cycle 9, Day 1	33	24.3	5.5	23.0	16, 39	33	-0.5	3.6	0.0	-10, 7
	Cycle 10, Day 1	27	23.8	5.5	23.0	16, 40	27	-0.8	3.4	-1.0	-10, 7
	Cycle 11, Day 1	22	25.0	5.3	24.0	17, 38	22	-0.1	3.0	-1.0	-4, 8
	Cycle 12, Day 1	22	24.4	5.1	24.5	17, 38	22	0.1	2.1	0.0	-4, 4
	Cycle 13, Day 1	20	24.3	5.1	23.5	17, 35	20	0.5	3.2	1.0	-6, 6
	Cycle 14, Day 1	15	23.8	5.6	24.0	16, 37	15	0.3	2.8	0.0	-3, 7
	Cycle 15, Day 1	11	23.9	5.2	24.0	16, 34	11	0.9	2.0	1.0	-2, 4
	Cycle 16, Day 1	11	24.7	5.8	25.0	17, 36	11	0.2	2.3	0.0	-3, 4
	Cycle 17, Day 1	9	26.3	5.9	24.0	20, 39	9	0.0	1.4	0.0	-3, 2
	Cycle 18, Day 1	8	25.5	5.9	24.0	19, 37	8	-1.6	2.3	-2.0	-5, 2
	Cycle 19, Day 1	7	23.4	3.5	22.0	20, 28	7	-0.3	2.6	-1.0	-3, 5
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	24.5	2.1	24.5	23, 26	2	3.0	4.2	3.0	0, 6
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	23.0	—	23.0	23, 23	1	3.0	—	3.0	3, 3
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	21.0	—	21.0	21, 21	1	1.0	—	1.0	1, 1
	End of Treatment	31	23.5	5.3	22.0	17, 37	31	-0.8	3.2	-1.0	-8, 5
	28 Day Follow-up	20	23.3	5.1	22.0	15, 34	20	-0.7	3.6	-0.5	-7, 7

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	66	23.5	4.8	22.0	15, 39	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	23.6	5.0	22.5	16, 43	64	-0.1	2.7	0.0	-8, 7
	Cycle 2, Day 1	61	23.3	4.8	23.0	16, 40	61	-0.3	2.9	0.0	-6, 10
	Cycle 3, Day 1	57	23.4	4.4	23.0	16, 37	57	-0.5	2.7	-1.0	-7, 6
	Cycle 4, Day 1	52	23.2	4.6	23.0	16, 42	52	-0.4	3.4	-0.5	-11, 11
	Cycle 5, Day 1	48	23.9	4.3	23.0	15, 36	48	0.3	3.6	0.0	-11, 9
	Cycle 6, Day 1	43	23.7	3.6	24.0	16, 32	43	-0.1	3.8	0.0	-13, 8
	Cycle 7, Day 1	42	24.8	4.4	25.0	16, 33	42	0.9	4.1	0.5	-10, 13
	Cycle 8, Day 1	39	25.0	4.5	25.0	15, 33	39	1.0	4.2	1.0	-10, 11
	Cycle 9, Day 1	33	24.8	4.7	24.0	17, 38	33	0.5	4.8	1.0	-13, 15
	Cycle 10, Day 1	28	24.1	4.5	24.0	16, 35	28	-0.6	4.9	-0.5	-12, 12
	Cycle 11, Day 1	22	24.3	4.2	23.0	18, 35	22	0.4	3.9	0.0	-8, 12
	Cycle 12, Day 1	25	24.1	5.0	24.0	18, 35	25	0.6	4.0	0.0	-6, 12
	Cycle 13, Day 1	25	24.9	5.3	24.0	18, 36	25	1.1	3.9	1.0	-6, 13
	Cycle 14, Day 1	23	25.8	4.8	25.0	19, 34	23	1.6	3.6	1.0	-6, 11
	Cycle 15, Day 1	14	25.6	4.3	26.0	19, 33	14	0.6	3.1	1.0	-6, 5
	Cycle 16, Day 1	11	24.1	4.5	24.0	18, 32	11	-1.1	2.9	-1.0	-6, 4
	Cycle 17, Day 1	11	23.5	4.3	23.0	18, 33	11	-1.3	2.9	-1.0	-7, 2
	Cycle 18, Day 1	10	24.2	3.6	23.5	20, 31	10	-0.6	2.9	0.0	-8, 2
	Cycle 19, Day 1	7	24.6	4.2	23.0	20, 32	7	-0.9	2.6	0.0	-6, 2
	Cycle 20, Day 1	2	27.0	2.8	27.0	25, 29	2	-3.5	3.5	-3.5	-6, -1
	Cycle 21, Day 1	2	26.0	7.1	26.0	21, 31	2	-5.0	7.1	-5.0	-10, 0
	Cycle 22, Day 1	1	24.0	—	24.0	24, 24	1	-7.0	—	-7.0	-7, -7
	Cycle 23, Day 1	2	28.0	1.4	28.0	27, 29	2	-3.0	1.4	-3.0	-4, -2
	Cycle 24, Day 1	1	26.0	—	26.0	26, 26	1	-5.0	—	-5.0	-5, -5
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	24.2	5.2	23.0	16, 37	31	0.9	4.1	1.0	-11, 8
	28 Day Follow-up	25	24.0	4.4	22.0	19, 35	25	1.5	3.4	2.0	-4, 9
計	Baseline	132	23.9	5.2	23.0	15, 41	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	23.8	4.9	23.0	16, 43	126	-0.1	2.5	0.0	-8, 7
	Cycle 2, Day 1	123	23.5	5.0	23.0	14, 40	123	-0.6	2.7	0.0	-10, 10
	Cycle 3, Day 1	118	23.2	4.4	22.0	15, 37	118	-0.6	2.9	-1.0	-10, 6
	Cycle 4, Day 1	103	23.2	4.7	23.0	15, 42	103	-0.5	3.1	-1.0	-11, 11
	Cycle 5, Day 1	94	24.1	4.5	23.0	15, 39	94	0.2	3.4	0.0	-11, 9
	Cycle 6, Day 1	85	23.6	4.4	24.0	15, 37	85	-0.3	3.6	0.0	-13, 11
	Cycle 7, Day 1	82	24.4	4.4	24.0	16, 34	82	0.2	3.7	0.0	-10, 13

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 8, Day 1	77	24.8	4.7	24.0	15, 37	77	0.5	3.7	1.0	-10, 11
	Cycle 9, Day 1	66	24.5	5.1	23.5	16, 39	66	0.0	4.3	0.0	-13, 15
	Cycle 10, Day 1	55	23.9	5.0	24.0	16, 40	55	-0.7	4.2	-1.0	-12, 12
	Cycle 11, Day 1	44	24.7	4.7	23.5	17, 38	44	0.1	3.4	0.0	-8, 12
	Cycle 12, Day 1	47	24.3	5.0	24.0	17, 38	47	0.4	3.2	0.0	-6, 12
	Cycle 13, Day 1	45	24.6	5.2	24.0	17, 36	45	0.8	3.6	1.0	-6, 13
	Cycle 14, Day 1	38	25.0	5.2	24.5	16, 37	38	1.1	3.3	0.5	-6, 11
	Cycle 15, Day 1	25	24.8	4.7	25.0	16, 34	25	0.7	2.6	1.0	-6, 5
	Cycle 16, Day 1	22	24.4	5.1	24.5	17, 36	22	-0.5	2.6	-1.0	-6, 4
	Cycle 17, Day 1	20	24.8	5.1	23.0	18, 39	20	-0.7	2.4	0.0	-7, 2
	Cycle 18, Day 1	18	24.8	4.6	24.0	19, 37	18	-1.1	2.6	-1.0	-8, 2
	Cycle 19, Day 1	14	24.0	3.7	22.5	20, 32	14	-0.6	2.5	-0.5	-6, 5
	Cycle 20, Day 1	2	27.0	2.8	27.0	25, 29	2	-3.5	3.5	-3.5	-6, -1
	Cycle 21, Day 1	4	25.3	4.3	24.5	21, 31	4	-1.0	6.6	0.0	-10, 6
	Cycle 22, Day 1	1	24.0	—	24.0	24, 24	1	-7.0	—	-7.0	-7, -7
	Cycle 23, Day 1	3	26.3	3.1	27.0	23, 29	3	-1.0	3.6	-2.0	-4, 3
	Cycle 24, Day 1	1	26.0	—	26.0	26, 26	1	-5.0	—	-5.0	-5, -5
	Cycle 25, Day 1	1	21.0	—	21.0	21, 21	1	1.0	—	1.0	1, 1
	End of Treatment	62	23.9	5.2	22.5	16, 37	62	0.0	3.8	0.0	-11, 8
	28 Day Follow-up	45	23.7	4.7	22.0	15, 35	45	0.5	3.6	1.0	-7, 9
GLU (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	7.348298	2.866724	6.500000	3.10000, 15.60000	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	8.541935	4.737557	6.800000	4.10000, 25.30000	62	1.069553	3.550569	0.550000	-6.60000, 12.90000
	Cycle 2, Day 1	62	7.616129	3.545452	6.600000	3.30000, 22.90000	62	0.277618	3.345169	0.200000	-7.38770, 17.60000
	Cycle 3, Day 1	60	7.556667	3.715764	6.100000	3.80000, 24.40000	60	0.225205	3.292030	0.150000	-9.70000, 14.00000
	Cycle 4, Day 1	50	7.196000	3.295139	6.300000	2.70000, 22.10000	50	0.026246	2.625268	-0.200000	-8.30000, 9.40000
	Cycle 5, Day 1	46	7.176087	2.791669	6.200000	2.10000, 13.60000	46	-0.071472	3.442171	-0.100000	-10.18770, 8.20000
	Cycle 6, Day 1	41	7.480488	4.556710	6.200000	3.10000, 32.80000	41	0.161276	4.055504	0.200000	-8.48770, 20.10000
	Cycle 7, Day 1	40	7.150000	3.121555	5.650000	4.30000, 18.50000	40	-0.112193	2.903779	-0.050000	-10.00000, 5.80000
	Cycle 8, Day 1	38	6.807895	2.351582	5.850000	3.20000, 12.60000	38	-0.562834	3.290501	-0.150000	-9.30000, 7.10000
	Cycle 9, Day 1	33	7.345455	3.100816	6.200000	4.30000, 15.40000	33	-0.123870	4.205958	0.100000	-9.78770, 8.80000
	Cycle 10, Day 1	27	7.711111	3.503332	6.700000	4.00000, 17.50000	27	0.677778	3.470794	0.500000	-6.10000, 10.80000
	Cycle 11, Day 1	22	7.822727	2.793007	6.750000	4.60000, 13.90000	22	0.836364	3.268106	0.700000	-7.90000, 7.80000
	Cycle 12, Day 1	22	7.490909	3.259990	6.250000	3.40000, 15.90000	22	0.863636	3.666261	0.500000	-6.30000, 11.10000
	Cycle 13, Day 1	18	7.622222	3.123640	7.200000	3.70000, 16.20000	18	-0.254872	3.973203	-0.450000	-7.00000, 9.50000
	Cycle 14, Day 1	15	7.466667	2.595784	6.800000	4.80000, 13.90000	15	-0.279180	4.654576	0.100000	-10.30000, 7.20000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	11	6.727273	1.992030	6.500000	3.80000, 11.50000	11	0.900000	2.437622	1.200000	-2.00000, 6.20000
	Cycle 16, Day 1	11	6.672727	2.330275	6.000000	4.60000, 11.30000	11	-0.536364	3.842206	0.100000	-7.80000, 6.00000
	Cycle 17, Day 1	9	7.888889	4.931390	5.600000	4.10000, 17.40000	9	1.666667	5.551802	0.800000	-5.60000, 12.10000
	Cycle 18, Day 1	8	6.587500	1.715840	6.500000	3.90000, 9.60000	8	0.800000	1.833030	0.750000	-1.60000, 2.90000
	Cycle 19, Day 1	7	6.785714	2.943031	6.200000	3.60000, 12.80000	7	0.000000	3.518049	0.900000	-6.10000, 3.80000
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	6.150000	1.484924	6.150000	5.10000, 7.20000	2	0.650000	4.879037	0.650000	-2.80000, 4.10000
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	5.700000	—	5.700000	5.70000, 5.70000	1	2.600000	—	2.600000	2.60000, 2.60000
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	4.800000	—	4.800000	4.80000, 4.80000	1	1.700000	—	1.700000	1.70000, 1.70000
	End of Treatment	31	7.061290	4.017933	5.600000	3.50000, 21.40000	31	0.167742	3.084303	0.100000	-7.90000, 10.30000
	28 Day Follow-up	20	6.950000	3.186237	5.800000	2.70000, 15.30000	20	0.155000	3.042934	-0.150000	-5.70000, 9.60000
200 mg BID	Baseline	66	7.125262	3.035813	5.950000	4.10000, 20.00000					
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	7.909375	4.425744	6.300000	3.90000, 31.70000	64	0.752073	4.116992	0.200000	-15.10000, 16.70000
	Cycle 2, Day 1	60	7.723333	4.288786	6.500000	3.60000, 32.10000	60	0.583878	4.776143	0.150000	-12.90000, 25.00000
	Cycle 3, Day 1	57	7.050877	2.735489	6.400000	1.30000, 19.60000	57	0.037416	3.708599	0.300000	-11.60000, 15.50000
	Cycle 4, Day 1	52	7.267308	3.415175	5.900000	4.30000, 23.30000	52	0.185244	3.383592	-0.100000	-7.70000, 14.40000
	Cycle 5, Day 1	48	7.177083	2.816761	6.350000	3.10000, 18.00000	48	0.018750	3.246580	0.000000	-9.90000, 10.40000
	Cycle 6, Day 1	42	7.061905	2.986470	6.100000	4.20000, 17.80000	42	-0.258065	3.690053	-0.100000	-14.20000, 8.90000
	Cycle 7, Day 1	40	7.437500	3.333566	6.100000	3.30000, 16.80000	40	0.109031	3.943601	-0.050000	-10.30000, 12.10000
	Cycle 8, Day 1	39	7.153846	2.798387	6.300000	4.00000, 16.40000	39	-0.326635	3.191448	0.061250	-10.50000, 5.90000
	Cycle 9, Day 1	33	6.624242	2.261364	6.000000	2.30000, 12.60000	33	-0.604205	3.419194	-0.400000	-10.40000, 7.50000
	Cycle 10, Day 1	28	7.210714	2.706007	6.250000	3.60000, 17.00000	28	-0.294241	2.387788	-0.050000	-6.20000, 4.40000
	Cycle 11, Day 1	22	6.568182	1.833910	6.150000	4.10000, 11.70000	22	-0.669943	3.076401	-0.350000	-9.60000, 3.30000
	Cycle 12, Day 1	24	7.362500	2.578812	6.950000	4.00000, 16.00000	24	-0.018281	1.944468	0.150000	-4.90000, 4.60000
	Cycle 13, Day 1	24	6.879167	2.287581	6.350000	4.50000, 14.70000	24	-0.451615	2.552156	-0.300000	-7.80000, 5.20000
	Cycle 14, Day 1	23	7.304348	2.512058	6.400000	4.70000, 13.70000	23	0.060870	3.256286	0.200000	-9.90000, 6.10000
	Cycle 15, Day 1	14	7.714286	3.956078	5.900000	3.90000, 17.00000	14	-0.678571	5.825036	0.000000	-11.40000, 7.60000
	Cycle 16, Day 1	11	7.127273	2.154572	6.300000	4.70000, 10.90000	11	-1.736364	5.208315	0.000000	-10.30000, 5.60000
	Cycle 17, Day 1	11	7.718182	3.203067	6.800000	3.80000, 13.10000	11	0.363636	4.133346	1.500000	-5.80000, 6.60000
	Cycle 18, Day 1	10	7.640000	2.316703	7.600000	4.90000, 11.80000	10	0.430000	2.835509	0.050000	-5.00000, 3.90000
	Cycle 19, Day 1	7	7.085714	1.419423	7.100000	5.20000, 9.20000	7	0.457143	1.646063	-0.300000	-1.60000, 2.90000
	Cycle 20, Day 1	2	10.800000	0.000000	10.800000	10.80000, 10.80000	2	3.500000	3.111270	3.500000	1.30000, 5.70000
	Cycle 21, Day 1	2	7.350000	0.212132	7.350000	7.20000, 7.50000	2	0.450000	2.757716	0.450000	-1.50000, 2.40000
	Cycle 22, Day 1	1	6.700000	—	6.700000	6.70000, 6.70000	1	1.600000	—	1.600000	1.60000, 1.60000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	2	10.650000	6.434672	10.650000	6.10000, 15.20000	2	3.750000	3.889087	3.750000	1.00000, 6.50000
	Cycle 24, Day 1	1	6.000000	—	6.000000	6.00000, 6.00000	1	0.900000	—	0.900000	0.90000, 0.90000
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	6.687097	2.252812	6.100000	3.80000, 13.00000	31	-0.091244	3.001302	0.300000	-12.70000, 5.00000
	28 Day Follow-up	25	6.128000	1.865815	6.000000	2.70000, 12.40000	25	-0.645142	3.926845	-0.300000	-14.60000, 7.80000
計	Baseline	132	7.236780	2.943318	6.350000	3.10000, 20.00000	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	8.220635	4.574456	6.550000	3.90000, 31.70000	126	0.908294	3.836665	0.300000	-15.10000, 16.70000
	Cycle 2, Day 1	122	7.668852	3.912643	6.500000	3.30000, 32.10000	122	0.428238	4.097309	0.200000	-12.90000, 25.00000
	Cycle 3, Day 1	117	7.310256	3.270990	6.200000	1.30000, 24.40000	117	0.133718	3.487229	0.200000	-11.60000, 15.50000
	Cycle 4, Day 1	102	7.232353	3.340426	6.200000	2.70000, 23.30000	102	0.107304	3.021765	-0.100000	-8.30000, 14.40000
	Cycle 5, Day 1	94	7.176596	2.789397	6.250000	2.10000, 18.00000	94	-0.025401	3.325963	-0.050000	-10.18770, 10.40000
	Cycle 6, Day 1	83	7.268675	3.825235	6.200000	3.10000, 32.80000	83	-0.050921	3.856906	0.100000	-14.20000, 20.10000
	Cycle 7, Day 1	80	7.293750	3.212056	5.900000	3.30000, 18.50000	80	-0.001581	3.442753	-0.050000	-10.30000, 12.10000
	Cycle 8, Day 1	77	6.983117	2.576432	6.300000	3.20000, 16.40000	77	-0.443201	3.221495	-0.100000	-10.50000, 7.10000
	Cycle 9, Day 1	66	6.984848	2.717196	6.100000	2.30000, 15.40000	66	-0.364037	3.810912	-0.150000	-10.40000, 8.80000
	Cycle 10, Day 1	55	7.456364	3.103926	6.500000	3.60000, 17.50000	55	0.182932	2.981843	0.200000	-6.20000, 10.80000
	Cycle 11, Day 1	44	7.195455	2.419682	6.500000	4.10000, 13.90000	44	0.083210	3.227781	0.400000	-9.60000, 7.80000
	Cycle 12, Day 1	46	7.423913	2.891842	6.600000	3.40000, 16.00000	46	0.403505	2.898890	0.250000	-6.30000, 11.10000
	Cycle 13, Day 1	42	7.197619	2.668286	6.400000	3.70000, 16.20000	42	-0.367296	3.195181	-0.300000	-7.80000, 9.50000
	Cycle 14, Day 1	38	7.368421	2.511606	6.500000	4.70000, 13.90000	38	-0.073361	3.811915	0.150000	-10.30000, 7.20000
	Cycle 15, Day 1	25	7.280000	3.221930	5.900000	3.80000, 17.00000	25	0.016000	4.636241	0.100000	-11.40000, 7.60000
	Cycle 16, Day 1	22	6.900000	2.202380	6.050000	4.60000, 11.30000	22	-1.136364	4.508251	0.050000	-10.30000, 6.00000
	Cycle 17, Day 1	20	7.795000	3.955606	6.250000	3.80000, 17.40000	20	0.950000	4.734143	1.150000	-5.80000, 12.10000
	Cycle 18, Day 1	18	7.172222	2.084059	6.750000	3.90000, 11.80000	18	0.594444	2.382404	0.200000	-5.00000, 3.90000
	Cycle 19, Day 1	14	6.935714	2.225242	6.950000	3.60000, 12.80000	14	0.228571	2.649362	0.200000	-6.10000, 3.80000
	Cycle 20, Day 1	2	10.800000	0.000000	10.800000	10.80000, 10.80000	2	3.500000	3.111270	3.500000	1.30000, 5.70000
	Cycle 21, Day 1	4	6.750000	1.109054	7.200000	5.10000, 7.50000	4	0.550000	3.237798	0.450000	-2.80000, 4.10000
	Cycle 22, Day 1	1	6.700000	—	6.700000	6.70000, 6.70000	1	1.600000	—	1.600000	1.60000, 1.60000
	Cycle 23, Day 1	3	9.000000	5.373081	6.100000	5.70000, 15.20000	3	3.366667	2.829016	2.600000	1.00000, 6.50000
	Cycle 24, Day 1	1	6.000000	—	6.000000	6.00000, 6.00000	1	0.900000	—	0.900000	0.90000, 0.90000
	Cycle 25, Day 1	1	4.800000	—	4.800000	4.80000, 4.80000	1	1.700000	—	1.700000	1.70000, 1.70000
	End of Treatment	62	6.874194	3.235912	5.750000	3.50000, 21.40000	62	0.038249	3.020861	0.300000	-12.70000, 10.30000
	28 Day Follow-up	45	6.493333	2.540347	5.900000	2.70000, 15.30000	45	-0.289523	3.545567	-0.200000	-14.60000, 9.60000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
K (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	4.29	0.45	4.30	3.3, 5.8	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	4.36	0.47	4.30	3.3, 5.7	61	0.07	0.40	0.10	-0.9, 1.1
	Cycle 2, Day 1	59	4.27	0.49	4.30	3.2, 5.2	59	0.00	0.43	0.10	-0.8, 1.0
	Cycle 3, Day 1	60	4.27	0.51	4.25	3.2, 5.7	60	-0.03	0.43	0.00	-1.0, 1.1
	Cycle 4, Day 1	50	4.30	0.45	4.30	3.3, 5.3	50	0.05	0.53	0.05	-1.1, 1.2
	Cycle 5, Day 1	45	4.35	0.59	4.30	3.6, 7.1	45	0.12	0.55	0.10	-1.1, 2.0
	Cycle 6, Day 1	41	4.40	0.47	4.30	3.6, 5.3	41	0.19	0.50	0.10	-1.2, 1.1
	Cycle 7, Day 1	40	4.25	0.44	4.20	3.5, 5.2	40	0.11	0.46	0.10	-1.0, 1.1
	Cycle 8, Day 1	38	4.32	0.44	4.30	3.4, 5.3	38	0.18	0.49	0.15	-1.2, 1.4
	Cycle 9, Day 1	33	4.28	0.44	4.20	3.3, 5.1	33	0.16	0.52	0.10	-0.8, 1.5
	Cycle 10, Day 1	27	4.35	0.34	4.40	3.5, 5.0	27	0.26	0.49	0.30	-0.9, 1.3
	Cycle 11, Day 1	22	4.25	0.34	4.25	3.5, 4.8	22	0.15	0.48	0.00	-0.7, 1.2
	Cycle 12, Day 1	22	4.36	0.45	4.20	3.8, 5.6	22	0.30	0.50	0.30	-0.8, 1.6
	Cycle 13, Day 1	19	4.36	0.44	4.30	3.8, 5.2	19	0.17	0.52	0.10	-1.1, 1.2
	Cycle 14, Day 1	15	4.35	0.25	4.30	4.0, 4.9	15	0.21	0.42	0.30	-0.5, 0.9
	Cycle 15, Day 1	11	4.22	0.33	4.10	3.9, 4.9	11	0.09	0.40	0.00	-0.4, 0.9
	Cycle 16, Day 1	11	4.23	0.43	4.20	3.5, 5.2	11	0.16	0.69	0.20	-1.3, 1.2
	Cycle 17, Day 1	9	4.28	0.23	4.30	3.9, 4.6	9	0.29	0.39	0.10	-0.1, 0.9
	Cycle 18, Day 1	8	4.16	0.37	4.15	3.6, 4.7	8	0.13	0.53	-0.05	-0.6, 1.0
	Cycle 19, Day 1	7	4.24	0.39	4.20	3.8, 4.9	7	0.34	0.37	0.20	-0.2, 0.9
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	1	4.30	—	4.30	4.3, 4.3	1	0.90	—	0.90	0.9, 0.9
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	4.90	—	4.90	4.9, 4.9	1	1.20	—	1.20	1.2, 1.2
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	4.40	—	4.40	4.4, 4.4	1	0.70	—	0.70	0.7, 0.7
	End of Treatment	31	4.14	0.46	4.10	3.1, 5.0	31	-0.18	0.54	-0.10	-1.8, 1.0
	28 Day Follow-up	19	4.22	0.50	4.10	3.3, 5.4	19	-0.28	0.46	-0.40	-0.9, 0.5
200 mg BID	Baseline	66	4.31	0.42	4.25	3.6, 5.7	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	63	4.31	0.46	4.30	3.3, 5.4	63	0.00	0.43	0.00	-0.8, 1.5
	Cycle 2, Day 1	60	4.24	0.43	4.20	3.2, 5.1	60	-0.08	0.42	-0.10	-1.3, 1.0
	Cycle 3, Day 1	57	4.38	0.55	4.40	3.2, 6.2	57	0.06	0.47	0.00	-1.0, 0.9
	Cycle 4, Day 1	52	4.20	0.50	4.30	3.0, 5.3	52	-0.12	0.46	-0.10	-1.5, 1.0
	Cycle 5, Day 1	47	4.29	0.46	4.20	3.2, 5.2	47	-0.06	0.44	-0.10	-1.6, 1.1
	Cycle 6, Day 1	42	4.33	0.44	4.40	3.3, 5.1	42	-0.04	0.47	-0.05	-1.6, 0.9

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	40	4.37	0.35	4.40	3.6, 5.2	40	0.00	0.45	0.05	-1.1, 0.7
	Cycle 8, Day 1	39	4.40	0.43	4.40	3.8, 5.4	39	0.08	0.42	0.00	-0.9, 1.5
	Cycle 9, Day 1	33	4.35	0.40	4.30	3.4, 5.4	33	-0.01	0.39	0.10	-1.3, 0.5
	Cycle 10, Day 1	28	4.34	0.37	4.35	3.4, 5.1	28	0.08	0.45	0.10	-1.2, 0.8
	Cycle 11, Day 1	22	4.23	0.37	4.20	3.2, 5.0	22	-0.05	0.42	0.10	-0.9, 0.9
	Cycle 12, Day 1	24	4.35	0.31	4.40	3.7, 5.0	24	0.08	0.37	0.10	-0.7, 0.8
	Cycle 13, Day 1	24	4.30	0.48	4.30	3.5, 5.6	24	0.03	0.42	0.00	-0.7, 0.9
	Cycle 14, Day 1	23	4.42	0.42	4.40	3.7, 5.6	23	0.12	0.48	0.00	-0.3, 2.0
	Cycle 15, Day 1	14	4.36	0.25	4.40	4.0, 4.9	14	0.13	0.30	0.10	-0.3, 0.5
	Cycle 16, Day 1	11	4.25	0.22	4.20	3.9, 4.6	11	0.02	0.30	-0.10	-0.4, 0.6
	Cycle 17, Day 1	11	4.27	0.37	4.30	3.7, 4.8	11	0.02	0.45	-0.20	-0.5, 1.0
	Cycle 18, Day 1	9	4.14	0.30	4.20	3.5, 4.5	9	-0.19	0.32	-0.20	-0.8, 0.3
	Cycle 19, Day 1	7	4.47	0.34	4.50	3.9, 4.8	7	-0.01	0.42	0.20	-0.8, 0.4
	Cycle 20, Day 1	2	4.30	0.14	4.30	4.2, 4.4	2	-0.10	0.28	-0.10	-0.3, 0.1
	Cycle 21, Day 1	2	4.65	0.49	4.65	4.3, 5.0	2	0.40	0.42	0.40	0.1, 0.7
	Cycle 22, Day 1	1	4.40	—	4.40	4.4, 4.4	1	0.10	—	0.10	0.1, 0.1
	Cycle 23, Day 1	2	4.55	0.64	4.55	4.1, 5.0	2	0.30	0.57	0.30	-0.1, 0.7
	Cycle 24, Day 1	1	4.30	—	4.30	4.3, 4.3	1	0.00	—	0.00	0.0, 0.0
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	4.25	0.41	4.30	3.4, 5.1	31	-0.09	0.57	-0.10	-1.5, 1.2
	28 Day Follow-up	25	4.08	0.50	4.20	3.2, 5.3	25	-0.23	0.58	-0.20	-1.5, 0.7
計	Baseline	132	4.30	0.44	4.30	3.3, 5.8	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	124	4.33	0.47	4.30	3.3, 5.7	124	0.04	0.41	0.00	-0.9, 1.5
	Cycle 2, Day 1	119	4.26	0.46	4.30	3.2, 5.2	119	-0.04	0.42	0.00	-1.3, 1.0
	Cycle 3, Day 1	117	4.32	0.53	4.30	3.2, 6.2	117	0.02	0.45	0.00	-1.0, 1.1
	Cycle 4, Day 1	102	4.25	0.48	4.30	3.0, 5.3	102	-0.04	0.50	0.00	-1.5, 1.2
	Cycle 5, Day 1	92	4.32	0.53	4.25	3.2, 7.1	92	0.03	0.50	0.00	-1.6, 2.0
	Cycle 6, Day 1	83	4.36	0.45	4.40	3.3, 5.3	83	0.07	0.50	0.00	-1.6, 1.1
	Cycle 7, Day 1	80	4.31	0.40	4.30	3.5, 5.2	80	0.05	0.45	0.10	-1.1, 1.1
	Cycle 8, Day 1	77	4.36	0.43	4.30	3.4, 5.4	77	0.13	0.46	0.10	-1.2, 1.5
	Cycle 9, Day 1	66	4.31	0.42	4.30	3.3, 5.4	66	0.08	0.46	0.10	-1.3, 1.5
	Cycle 10, Day 1	55	4.35	0.35	4.40	3.4, 5.1	55	0.17	0.48	0.10	-1.2, 1.3
	Cycle 11, Day 1	44	4.24	0.35	4.20	3.2, 5.0	44	0.05	0.46	0.05	-0.9, 1.2
	Cycle 12, Day 1	46	4.35	0.38	4.35	3.7, 5.6	46	0.19	0.45	0.15	-0.8, 1.6
	Cycle 13, Day 1	43	4.33	0.46	4.30	3.5, 5.6	43	0.10	0.46	0.10	-1.1, 1.2
	Cycle 14, Day 1	38	4.39	0.36	4.35	3.7, 5.6	38	0.16	0.45	0.05	-0.5, 2.0

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	25	4.30	0.29	4.20	3.9, 4.9	25	0.11	0.34	0.00	-0.4, 0.9
	Cycle 16, Day 1	22	4.24	0.34	4.20	3.5, 5.2	22	0.09	0.52	0.05	-1.3, 1.2
	Cycle 17, Day 1	20	4.28	0.31	4.30	3.7, 4.8	20	0.14	0.44	0.05	-0.5, 1.0
	Cycle 18, Day 1	17	4.15	0.32	4.20	3.5, 4.7	17	-0.04	0.44	-0.10	-0.8, 1.0
	Cycle 19, Day 1	14	4.36	0.37	4.40	3.8, 4.9	14	0.16	0.43	0.20	-0.8, 0.9
	Cycle 20, Day 1	2	4.30	0.14	4.30	4.2, 4.4	2	-0.10	0.28	-0.10	-0.3, 0.1
	Cycle 21, Day 1	3	4.53	0.40	4.30	4.3, 5.0	3	0.57	0.42	0.70	0.1, 0.9
	Cycle 22, Day 1	1	4.40	—	4.40	4.4, 4.4	1	0.10	—	0.10	0.1, 0.1
	Cycle 23, Day 1	3	4.67	0.49	4.90	4.1, 5.0	3	0.60	0.66	0.70	-0.1, 1.2
	Cycle 24, Day 1	1	4.30	—	4.30	4.3, 4.3	1	0.00	—	0.00	0.0, 0.0
	Cycle 25, Day 1	1	4.40	—	4.40	4.4, 4.4	1	0.70	—	0.70	0.7, 0.7
	End of Treatment	62	4.19	0.43	4.20	3.1, 5.1	62	-0.14	0.55	-0.10	-1.8, 1.2
	28 Day Follow-up	44	4.14	0.50	4.10	3.2, 5.4	44	-0.25	0.53	-0.20	-1.5, 0.7
LDH (U/L)											
200 mg QD	Baseline	66	248.1	96.4	218.0	114, 532	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	61	248.7	108.9	220.0	114, 700	61	3.7	47.6	-1.0	-111, 187
	Cycle 2, Day 1	58	253.0	118.2	209.5	140, 759	58	7.7	63.6	2.5	-123, 255
	Cycle 3, Day 1	58	241.6	92.4	220.0	112, 586	58	-1.4	71.6	-2.0	-227, 254
	Cycle 4, Day 1	50	232.6	87.6	204.0	141, 529	50	-0.6	62.0	-1.0	-149, 219
	Cycle 5, Day 1	45	219.2	65.1	206.0	137, 442	45	-16.3	53.0	-12.0	-164, 106
	Cycle 6, Day 1	41	214.2	67.3	194.0	130, 485	41	-16.5	59.0	-4.0	-191, 113
	Cycle 7, Day 1	40	212.7	69.7	199.5	119, 474	40	-15.2	59.7	-3.5	-197, 104
	Cycle 8, Day 1	38	207.9	68.2	189.0	116, 397	38	-20.7	63.7	-6.0	-214, 72
	Cycle 9, Day 1	33	205.8	66.6	194.0	116, 427	33	-18.8	63.1	-8.0	-214, 72
	Cycle 10, Day 1	27	206.5	73.6	178.0	132, 463	27	-14.7	66.0	-13.0	-230, 157
	Cycle 11, Day 1	22	211.6	79.7	187.5	125, 451	22	-10.0	76.7	-14.5	-227, 234
	Cycle 12, Day 1	22	183.4	36.7	176.0	123, 286	22	-22.2	55.5	-19.0	-203, 73
	Cycle 13, Day 1	18	190.0	35.7	197.0	129, 274	18	-23.2	45.4	-9.5	-108, 38
	Cycle 14, Day 1	15	215.6	79.5	204.0	122, 458	15	-28.7	69.4	-12.0	-202, 47
	Cycle 15, Day 1	11	198.6	41.9	192.0	132, 276	11	-29.6	73.9	-11.0	-190, 86
	Cycle 16, Day 1	11	209.7	68.1	195.0	153, 399	11	-40.5	71.3	-8.0	-198, 30
	Cycle 17, Day 1	9	172.7	21.4	168.0	148, 217	9	-58.1	74.1	-25.0	-207, 7
	Cycle 18, Day 1	8	182.1	36.6	168.0	147, 243	8	-53.3	90.5	-27.5	-223, 33
	Cycle 19, Day 1	7	193.3	38.8	202.0	150, 256	7	-66.6	97.5	-33.0	-216, 46
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	1	152.0	—	152.0	152, 152	1	-218.0	—	-218.0	-218, -218

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	195.0	—	195.0	195, 195	1	-115.0	—	-115.0	-115, -115
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	171.0	—	171.0	171, 171	1	-139.0	—	-139.0	-139, -139
	End of Treatment	31	247.7	113.3	219.0	116, 570	31	0.9	109.0	-13.0	-278, 338
	28 Day Follow-up	20	286.4	172.7	209.0	135, 830	20	19.9	157.2	4.0	-369, 384
200 mg BID	Baseline	66	244.1	90.8	225.5	151, 759	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	249.6	81.9	226.5	141, 573	64	8.0	42.1	12.0	-186, 84
	Cycle 2, Day 1	60	258.0	82.5	247.0	138, 583	60	9.9	71.2	3.0	-371, 307
	Cycle 3, Day 1	57	242.7	64.1	238.0	140, 467	57	2.5	56.8	8.0	-314, 82
	Cycle 4, Day 1	52	230.4	62.8	219.0	134, 461	52	-9.9	53.5	-3.5	-298, 66
	Cycle 5, Day 1	47	231.2	60.3	221.0	142, 378	47	-13.7	72.3	-6.0	-381, 170
	Cycle 6, Day 1	43	228.6	46.6	221.0	137, 356	43	-20.4	77.4	-16.0	-403, 72
	Cycle 7, Day 1	39	219.8	40.7	219.0	148, 357	39	-18.0	78.7	-2.0	-402, 70
	Cycle 8, Day 1	39	229.2	59.6	218.0	129, 425	39	-15.6	89.8	-9.0	-438, 116
	Cycle 9, Day 1	33	228.3	65.7	218.0	133, 494	33	-11.3	71.5	-5.0	-265, 132
	Cycle 10, Day 1	28	222.2	54.8	212.5	145, 392	28	-25.4	104.0	-16.0	-367, 154
	Cycle 11, Day 1	22	217.9	41.6	221.5	146, 338	22	-33.5	117.6	1.5	-421, 125
	Cycle 12, Day 1	24	221.6	58.2	212.5	140, 390	24	-30.0	103.2	-5.5	-369, 145
	Cycle 13, Day 1	24	219.4	53.8	220.0	126, 325	24	-27.8	128.2	-1.0	-461, 168
	Cycle 14, Day 1	22	211.0	40.2	221.0	132, 284	22	-19.8	78.5	-2.5	-282, 71
	Cycle 15, Day 1	14	199.6	36.5	199.5	143, 273	14	-34.3	98.8	-8.5	-308, 70
	Cycle 16, Day 1	11	183.1	36.3	191.0	129, 236	11	-54.5	103.5	-16.0	-299, 33
	Cycle 17, Day 1	11	197.2	64.7	179.0	143, 368	11	-95.1	141.5	-51.0	-391, 23
	Cycle 18, Day 1	9	190.4	34.4	198.0	154, 252	9	-34.3	92.7	-20.0	-261, 46
	Cycle 19, Day 1	7	201.4	47.9	189.0	152, 275	7	14.9	29.0	14.0	-17, 60
	Cycle 20, Day 1	2	163.0	9.9	163.0	156, 170	2	-3.0	4.2	-3.0	-6, 0
	Cycle 21, Day 1	2	175.0	4.2	175.0	172, 178	2	-3.5	36.1	-3.5	-29, 22
	Cycle 22, Day 1	1	154.0	—	154.0	154, 154	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	Cycle 23, Day 1	2	172.0	11.3	172.0	164, 180	2	-6.5	20.5	-6.5	-21, 8
	Cycle 24, Day 1	1	166.0	—	166.0	166, 166	1	10.0	—	10.0	10, 10
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	263.4	112.1	224.0	137, 653	31	25.7	94.8	12.0	-135, 377
	28 Day Follow-up	25	267.2	79.5	239.0	143, 456	25	30.8	88.3	6.0	-102, 295

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	132	246.1	93.3	222.0	114, 759	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	125	249.2	95.6	224.0	114, 700	125	5.9	44.7	7.0	-186, 187
	Cycle 2, Day 1	118	255.5	101.2	225.0	138, 759	118	8.8	67.3	3.0	-371, 307
	Cycle 3, Day 1	115	242.1	79.3	227.0	112, 586	115	0.5	64.5	4.0	-314, 254
	Cycle 4, Day 1	102	231.5	75.6	212.5	134, 529	102	-5.3	57.7	-1.5	-298, 219
	Cycle 5, Day 1	92	225.3	62.6	215.0	137, 442	92	-15.0	63.3	-6.0	-381, 170
	Cycle 6, Day 1	84	221.6	57.8	211.5	130, 485	84	-18.5	68.6	-7.0	-403, 113
	Cycle 7, Day 1	79	216.2	57.0	210.0	119, 474	79	-16.6	69.3	-2.0	-402, 104
	Cycle 8, Day 1	77	218.7	64.5	205.0	116, 425	77	-18.1	77.6	-9.0	-438, 116
	Cycle 9, Day 1	66	217.1	66.6	216.0	116, 494	66	-15.1	67.0	-6.5	-265, 132
	Cycle 10, Day 1	55	214.5	64.6	203.0	132, 463	55	-20.1	86.8	-13.0	-367, 157
	Cycle 11, Day 1	44	214.7	62.9	202.5	125, 451	44	-21.8	98.8	-10.0	-421, 234
	Cycle 12, Day 1	46	203.3	52.3	191.5	123, 390	46	-26.3	83.0	-12.5	-369, 145
	Cycle 13, Day 1	42	206.8	48.7	205.0	126, 325	42	-25.8	100.4	-2.0	-461, 168
	Cycle 14, Day 1	37	212.8	58.4	213.0	122, 458	37	-23.4	74.1	-4.0	-282, 71
	Cycle 15, Day 1	25	199.2	38.1	193.0	132, 276	25	-32.2	87.0	-11.0	-308, 86
	Cycle 16, Day 1	22	196.4	55.0	193.0	129, 399	22	-47.5	87.0	-12.0	-299, 33
	Cycle 17, Day 1	20	186.2	50.5	169.5	143, 368	20	-78.5	114.9	-32.5	-391, 23
	Cycle 18, Day 1	17	186.5	34.6	178.0	147, 252	17	-43.2	89.3	-20.0	-261, 46
	Cycle 19, Day 1	14	197.4	42.1	195.5	150, 275	14	-25.9	81.0	-1.5	-216, 60
	Cycle 20, Day 1	2	163.0	9.9	163.0	156, 170	2	-3.0	4.2	-3.0	-6, 0
	Cycle 21, Day 1	3	167.3	13.6	172.0	152, 178	3	-75.0	126.4	-29.0	-218, 22
	Cycle 22, Day 1	1	154.0	—	154.0	154, 154	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	Cycle 23, Day 1	3	179.7	15.5	180.0	164, 195	3	-42.7	64.3	-21.0	-115, 8
	Cycle 24, Day 1	1	166.0	—	166.0	166, 166	1	10.0	—	10.0	10, 10
	Cycle 25, Day 1	1	171.0	—	171.0	171, 171	1	-139.0	—	-139.0	-139, -139
	End of Treatment	62	255.5	112.0	221.0	116, 653	62	13.3	102.1	0.5	-278, 377
	28 Day Follow-up	45	275.8	128.1	238.0	135, 830	45	26.0	122.3	6.0	-369, 384
Mg (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	0.912315	0.093812	0.925000	0.66000, 1.15000	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	0.882581	0.093807	0.900000	0.62000, 1.11000	62	-0.026174	0.065856	-0.040000	-0.21000, 0.17000
	Cycle 2, Day 1	62	0.869677	0.124492	0.860000	0.62000, 1.19000	62	-0.040368	0.101771	-0.040000	-0.29000, 0.24000
	Cycle 3, Day 1	61	0.874590	0.107666	0.900000	0.58000, 1.15000	61	-0.034800	0.084035	-0.040000	-0.29000, 0.13000
	Cycle 4, Day 1	51	0.886471	0.090351	0.900000	0.70000, 1.07000	51	-0.024761	0.067096	-0.040000	-0.17000, 0.13000
	Cycle 5, Day 1	46	0.876087	0.093035	0.860000	0.70000, 1.07000	46	-0.040278	0.069930	-0.040000	-0.21000, 0.17000
	Cycle 6, Day 1	42	0.872857	0.083060	0.900000	0.70000, 1.03000	42	-0.027686	0.084300	-0.040000	-0.17000, 0.25000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	40	0.867000	0.068918	0.860000	0.70000, 1.03000	40	-0.035320	0.072317	-0.040000	-0.16000, 0.16000
	Cycle 8, Day 1	38	0.854737	0.073622	0.860000	0.66000, 0.99000	38	-0.047442	0.066971	-0.045000	-0.17000, 0.12720
	Cycle 9, Day 1	33	0.830303	0.099388	0.860000	0.49000, 1.03000	33	-0.064024	0.101676	-0.080000	-0.37000, 0.16000
	Cycle 10, Day 1	27	0.848148	0.081479	0.860000	0.62000, 1.03000	27	-0.040741	0.069055	-0.050000	-0.13000, 0.09000
	Cycle 11, Day 1	22	0.849091	0.088636	0.840000	0.66000, 0.99000	22	-0.043636	0.088670	-0.040000	-0.29000, 0.13000
	Cycle 12, Day 1	22	0.840000	0.078680	0.840000	0.70000, 0.99000	22	-0.058636	0.085873	-0.060000	-0.21000, 0.12000
	Cycle 13, Day 1	20	0.835500	0.088821	0.860000	0.66000, 0.99000	20	-0.049640	0.084106	-0.060000	-0.20000, 0.09000
	Cycle 14, Day 1	15	0.812667	0.088194	0.820000	0.62000, 0.95000	15	-0.074853	0.076980	-0.080000	-0.24000, 0.05000
	Cycle 15, Day 1	11	0.809091	0.053936	0.780000	0.74000, 0.90000	11	-0.080000	0.066633	-0.080000	-0.17000, 0.04000
	Cycle 16, Day 1	11	0.824545	0.088019	0.860000	0.62000, 0.95000	11	-0.068182	0.064159	-0.080000	-0.20000, 0.04000
	Cycle 17, Day 1	9	0.853333	0.092601	0.860000	0.70000, 0.99000	9	-0.042222	0.075130	-0.040000	-0.13000, 0.09000
	Cycle 18, Day 1	8	0.820000	0.064143	0.820000	0.70000, 0.90000	8	-0.075000	0.054772	-0.065000	-0.17000, 0.00000
	Cycle 19, Day 1	7	0.815714	0.108912	0.820000	0.66000, 0.95000	7	-0.065714	0.069007	-0.050000	-0.16000, 0.05000
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	0.925000	0.035355	0.925000	0.90000, 0.95000	2	0.105000	0.035355	0.105000	0.08000, 0.13000
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	0.950000	—	0.950000	0.95000, 0.95000	1	0.130000	—	0.130000	0.13000, 0.13000
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	0.860000	—	0.860000	0.86000, 0.86000	1	0.040000	—	0.040000	0.04000, 0.04000
	End of Treatment	31	0.876774	0.099946	0.860000	0.62000, 1.03000	31	-0.038710	0.079151	-0.040000	-0.17000, 0.21000
	28 Day Follow-up	20	0.887000	0.109645	0.860000	0.70000, 1.07000	20	-0.053000	0.082213	-0.040000	-0.21000, 0.08000
200 mg BID	Baseline	66	0.870860	0.114723	0.860000	0.62000, 1.11000	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	0.878125	0.115894	0.900000	0.62000, 1.11000	64	0.005676	0.083027	0.000000	-0.21000, 0.21000
	Cycle 2, Day 1	61	0.869672	0.109681	0.860000	0.58000, 1.15000	61	-0.003061	0.090279	0.000000	-0.21000, 0.41000
	Cycle 3, Day 1	57	0.893509	0.130746	0.860000	0.62000, 1.44000	57	0.017952	0.108566	0.000000	-0.16000, 0.54000
	Cycle 4, Day 1	52	0.859808	0.112729	0.860000	0.53000, 1.07000	52	-0.011283	0.082434	0.000000	-0.25000, 0.20000
	Cycle 5, Day 1	48	0.866875	0.094961	0.860000	0.66000, 1.07000	48	-0.010833	0.075197	0.000000	-0.21000, 0.17000
	Cycle 6, Day 1	43	0.873721	0.100120	0.860000	0.62000, 1.15000	43	0.000892	0.110242	0.000000	-0.17000, 0.45000
	Cycle 7, Day 1	42	0.882143	0.106554	0.860000	0.66000, 1.11000	42	0.009246	0.107811	0.000000	-0.17000, 0.37000
	Cycle 8, Day 1	39	0.870513	0.093554	0.860000	0.58000, 1.07000	39	0.006368	0.112957	-0.040000	-0.17000, 0.37000
	Cycle 9, Day 1	33	0.850909	0.092647	0.860000	0.62000, 1.03000	33	-0.024596	0.086784	0.000000	-0.21000, 0.16000
	Cycle 10, Day 1	28	0.874643	0.089214	0.880000	0.70000, 1.03000	28	0.014226	0.113323	0.000000	-0.21000, 0.33000
	Cycle 11, Day 1	22	0.864091	0.087541	0.860000	0.66000, 1.03000	22	0.014015	0.106834	0.000000	-0.17000, 0.28000
	Cycle 12, Day 1	25	0.890800	0.092192	0.900000	0.66000, 1.11000	25	0.040734	0.103366	0.000000	-0.09000, 0.33000
	Cycle 13, Day 1	25	0.854000	0.091742	0.860000	0.58000, 0.99000	25	0.005534	0.104011	0.000000	-0.17000, 0.24000
	Cycle 14, Day 1	23	0.867826	0.088624	0.900000	0.66000, 0.99000	23	0.029565	0.102845	0.040000	-0.17000, 0.37000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	14	0.857143	0.107376	0.860000	0.66000, 1.03000	14	0.037857	0.143911	0.040000	-0.17000, 0.33000
	Cycle 16, Day 1	11	0.824545	0.088019	0.860000	0.66000, 0.95000	11	0.013636	0.108653	0.000000	-0.09000, 0.24000
	Cycle 17, Day 1	11	0.859091	0.108209	0.860000	0.62000, 0.99000	11	-0.000909	0.126290	-0.040000	-0.12000, 0.33000
	Cycle 18, Day 1	10	0.841000	0.081982	0.840000	0.66000, 0.95000	10	-0.015000	0.118814	-0.045000	-0.13000, 0.24000
	Cycle 19, Day 1	7	0.834286	0.120258	0.860000	0.62000, 0.95000	7	-0.017143	0.130603	0.000000	-0.21000, 0.17000
	Cycle 20, Day 1	2	0.800000	0.084853	0.800000	0.74000, 0.86000	2	-0.065000	0.205061	-0.065000	-0.21000, 0.08000
	Cycle 21, Day 1	2	0.800000	0.028284	0.800000	0.78000, 0.82000	2	0.000000	0.000000	0.000000	0.00000, 0.00000
	Cycle 22, Day 1	1	0.900000	—	0.900000	0.90000, 0.90000	1	0.120000	—	0.120000	0.12000, 0.12000
	Cycle 23, Day 1	2	0.905000	0.063640	0.905000	0.86000, 0.95000	2	0.105000	0.091924	0.105000	0.04000, 0.17000
	Cycle 24, Day 1	1	0.990000	—	0.990000	0.99000, 0.99000	1	0.210000	—	0.210000	0.21000, 0.21000
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	0.915806	0.111109	0.900000	0.70000, 1.23000	31	0.029836	0.115790	0.040000	-0.17000, 0.37000
	28 Day Follow-up	25	0.909600	0.116993	0.900000	0.70000, 1.11000	25	0.024997	0.100912	0.040000	-0.16000, 0.21000
計	Baseline	132	0.891587	0.106443	0.900000	0.62000, 1.15000	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	0.880317	0.105208	0.900000	0.62000, 1.11000	126	-0.009996	0.076462	0.000000	-0.21000, 0.21000
	Cycle 2, Day 1	123	0.869675	0.116899	0.860000	0.58000, 1.19000	123	-0.021866	0.097662	0.000000	-0.29000, 0.41000
	Cycle 3, Day 1	118	0.883729	0.119234	0.860000	0.58000, 1.44000	118	-0.009318	0.099819	0.000000	-0.29000, 0.54000
	Cycle 4, Day 1	103	0.873010	0.102640	0.900000	0.53000, 1.07000	103	-0.017957	0.075169	0.000000	-0.25000, 0.20000
	Cycle 5, Day 1	94	0.871383	0.093632	0.860000	0.66000, 1.07000	94	-0.025243	0.073776	0.000000	-0.21000, 0.17000
	Cycle 6, Day 1	85	0.873294	0.091540	0.860000	0.62000, 1.15000	85	-0.013229	0.098751	-0.040000	-0.17000, 0.45000
	Cycle 7, Day 1	82	0.874756	0.089955	0.860000	0.66000, 1.11000	82	-0.012493	0.094359	0.000000	-0.17000, 0.37000
	Cycle 8, Day 1	77	0.862727	0.084131	0.860000	0.58000, 1.07000	77	-0.020188	0.096418	-0.040000	-0.17000, 0.37000
	Cycle 9, Day 1	66	0.840606	0.095899	0.860000	0.49000, 1.03000	66	-0.044310	0.095874	-0.040000	-0.37000, 0.16000
	Cycle 10, Day 1	55	0.861636	0.085759	0.860000	0.62000, 1.03000	55	-0.012757	0.097397	-0.040000	-0.21000, 0.33000
	Cycle 11, Day 1	44	0.856591	0.087390	0.860000	0.66000, 1.03000	44	-0.014810	0.101312	0.000000	-0.29000, 0.28000
	Cycle 12, Day 1	47	0.867021	0.088978	0.860000	0.66000, 1.11000	47	-0.005780	0.107019	-0.040000	-0.21000, 0.33000
	Cycle 13, Day 1	45	0.845778	0.089911	0.860000	0.58000, 0.99000	45	-0.018988	0.098611	0.000000	-0.20000, 0.24000
	Cycle 14, Day 1	38	0.846053	0.091431	0.860000	0.62000, 0.99000	38	-0.011653	0.105862	0.000000	-0.24000, 0.37000
	Cycle 15, Day 1	25	0.836000	0.089722	0.860000	0.66000, 1.03000	25	-0.014000	0.128970	-0.040000	-0.17000, 0.33000
	Cycle 16, Day 1	22	0.824545	0.085897	0.860000	0.62000, 0.95000	22	-0.027273	0.096618	-0.040000	-0.20000, 0.24000
	Cycle 17, Day 1	20	0.856500	0.098903	0.860000	0.62000, 0.99000	20	-0.019500	0.105903	-0.040000	-0.13000, 0.33000
	Cycle 18, Day 1	18	0.831667	0.073264	0.820000	0.66000, 0.95000	18	-0.041667	0.098234	-0.050000	-0.17000, 0.24000
	Cycle 19, Day 1	14	0.825000	0.110645	0.840000	0.62000, 0.95000	14	-0.041429	0.103467	-0.045000	-0.21000, 0.17000
	Cycle 20, Day 1	2	0.800000	0.084853	0.800000	0.74000, 0.86000	2	-0.065000	0.205061	-0.065000	-0.21000, 0.08000
	Cycle 21, Day 1	4	0.862500	0.076757	0.860000	0.78000, 0.95000	4	0.052500	0.063966	0.040000	0.00000, 0.13000
	Cycle 22, Day 1	1	0.900000	—	0.900000	0.90000, 0.90000	1	0.120000	—	0.120000	0.12000, 0.12000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	3	0.920000	0.051962	0.950000	0.86000, 0.95000	3	0.113333	0.066583	0.130000	0.04000, 0.17000
	Cycle 24, Day 1	1	0.990000	—	0.990000	0.99000, 0.99000	1	0.210000	—	0.210000	0.21000, 0.21000
	Cycle 25, Day 1	1	0.860000	—	0.860000	0.86000, 0.86000	1	0.040000	—	0.040000	0.04000, 0.04000
	End of Treatment	62	0.896290	0.106636	0.880000	0.62000, 1.23000	62	-0.004437	0.104254	0.000000	-0.17000, 0.37000
	28 Day Follow-up	45	0.899556	0.113076	0.860000	0.70000, 1.11000	45	-0.009668	0.100047	0.000000	-0.21000, 0.21000
無機リン (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	1.034153	0.192534	1.030000	0.45000, 1.45000	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	1.036774	0.205089	1.030000	0.45000, 1.39000	62	0.000579	0.192501	0.000000	-0.48000, 0.45000
	Cycle 2, Day 1	61	1.070656	0.176388	1.070000	0.68000, 1.49000	61	0.035998	0.190204	0.040000	-0.55000, 0.39000
	Cycle 3, Day 1	60	1.036667	0.183106	1.050000	0.39000, 1.42000	60	-0.001735	0.185796	0.015000	-0.39000, 0.42000
	Cycle 4, Day 1	50	1.032600	0.221542	1.070000	0.36000, 1.49000	50	-0.011682	0.240235	-0.030000	-0.54000, 0.48000
	Cycle 5, Day 1	46	1.125000	0.211762	1.130000	0.55000, 1.65000	46	0.072954	0.219947	0.085000	-0.39000, 0.65000
	Cycle 6, Day 1	42	1.116905	0.223830	1.130000	0.61000, 1.68000	42	0.057759	0.247046	0.065000	-0.55000, 0.52000
	Cycle 7, Day 1	40	1.070250	0.139366	1.085000	0.78000, 1.45000	40	0.032397	0.185951	0.050000	-0.39000, 0.42000
	Cycle 8, Day 1	38	1.122368	0.173103	1.130000	0.81000, 1.55000	38	0.083576	0.259227	0.050000	-0.35000, 0.87000
	Cycle 9, Day 1	33	1.114848	0.170406	1.100000	0.65000, 1.55000	33	0.080481	0.213668	0.060000	-0.29000, 0.58000
	Cycle 10, Day 1	27	1.093704	0.169845	1.100000	0.74000, 1.52000	27	0.049630	0.200681	0.030000	-0.26000, 0.68000
	Cycle 11, Day 1	22	1.083182	0.210812	1.085000	0.55000, 1.39000	22	0.005455	0.206668	0.000000	-0.55000, 0.39000
	Cycle 12, Day 1	22	1.038636	0.178253	1.050000	0.68000, 1.32000	22	-0.003636	0.187656	-0.030000	-0.32000, 0.33000
	Cycle 13, Day 1	20	1.056000	0.203066	1.015000	0.65000, 1.36000	20	0.059794	0.216096	0.045000	-0.38000, 0.41588
	Cycle 14, Day 1	15	1.173333	0.148356	1.130000	1.00000, 1.49000	15	0.159725	0.190632	0.130000	-0.13000, 0.52000
	Cycle 15, Day 1	11	1.153636	0.247074	1.100000	0.84000, 1.71000	11	0.088182	0.195848	0.070000	-0.16000, 0.49000
	Cycle 16, Day 1	11	1.161818	0.246569	1.130000	0.81000, 1.62000	11	0.214545	0.276527	0.200000	-0.17000, 0.68000
	Cycle 17, Day 1	9	1.160000	0.160468	1.100000	0.97000, 1.42000	9	0.181111	0.234651	0.070000	-0.07000, 0.55000
	Cycle 18, Day 1	8	1.091250	0.204621	1.115000	0.81000, 1.39000	8	0.062500	0.249270	0.020000	-0.29000, 0.52000
	Cycle 19, Day 1	7	1.204286	0.239643	1.130000	0.90000, 1.68000	7	0.217143	0.292957	0.160000	-0.10000, 0.81000
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	1.310000	0.254558	1.310000	1.13000, 1.49000	2	0.360000	0.367696	0.360000	0.10000, 0.62000
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	1.650000	—	1.650000	1.65000, 1.65000	1	0.780000	—	0.780000	0.78000, 0.78000
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	1.390000	—	1.390000	1.39000, 1.39000	1	0.520000	—	0.520000	0.52000, 0.52000
	End of Treatment	31	1.053548	0.206180	1.100000	0.65000, 1.62000	31	-0.001613	0.244105	0.000000	-0.45000, 0.65000
	28 Day Follow-up	20	1.012500	0.188704	1.100000	0.58000, 1.20000	20	-0.041000	0.255135	0.000000	-0.74000, 0.29000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline	66	1.076441	0.216857	1.085000	0.55000, 1.62000	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	1.071875	0.228646	1.100000	0.55000, 1.62000	64	-0.007892	0.218938	-0.015000	-0.62000, 0.49000
	Cycle 2, Day 1	61	1.044262	0.220510	1.030000	0.55000, 1.55000	61	-0.025821	0.205395	0.000000	-0.61000, 0.35000
	Cycle 3, Day 1	57	1.074561	0.231432	1.070000	0.36000, 1.97000	57	-0.010265	0.270329	0.030000	-0.71000, 0.87000
	Cycle 4, Day 1	52	1.062500	0.239230	1.050000	0.52000, 1.65000	52	-0.027983	0.271934	0.000000	-0.87000, 0.52000
	Cycle 5, Day 1	48	1.118125	0.209078	1.130000	0.65000, 1.65000	48	0.020208	0.242518	0.060000	-0.45000, 0.55000
	Cycle 6, Day 1	43	1.108605	0.208013	1.130000	0.55000, 1.55000	43	0.003858	0.259726	0.000000	-0.97000, 0.45000
	Cycle 7, Day 1	42	1.132857	0.216944	1.145000	0.58000, 1.52000	42	0.034902	0.261687	0.050000	-0.58000, 0.68000
	Cycle 8, Day 1	39	1.105385	0.202405	1.100000	0.65000, 1.45000	39	0.009125	0.246121	0.030000	-0.58000, 0.61000
	Cycle 9, Day 1	33	1.133030	0.216484	1.100000	0.71000, 1.55000	33	0.025330	0.257085	0.030000	-0.61000, 0.68000
	Cycle 10, Day 1	28	1.100000	0.193142	1.070000	0.78000, 1.62000	28	-0.021576	0.217261	0.015000	-0.48000, 0.49000
	Cycle 11, Day 1	22	1.060455	0.170866	1.085000	0.74000, 1.39000	22	-0.043369	0.282298	-0.015000	-0.84000, 0.32000
	Cycle 12, Day 1	25	1.057600	0.226408	1.100000	0.61000, 1.39000	25	-0.057365	0.285980	-0.070000	-0.80000, 0.52000
	Cycle 13, Day 1	25	1.136400	0.118599	1.130000	0.84000, 1.45000	25	0.029035	0.214235	0.060000	-0.58000, 0.33000
	Cycle 14, Day 1	23	1.140000	0.178606	1.130000	0.61000, 1.45000	23	0.031739	0.210339	0.000000	-0.46000, 0.42000
	Cycle 15, Day 1	14	1.123571	0.176357	1.130000	0.78000, 1.45000	14	-0.020714	0.185657	-0.035000	-0.29000, 0.29000
	Cycle 16, Day 1	11	1.040000	0.268663	1.030000	0.58000, 1.39000	11	-0.116364	0.340420	-0.030000	-0.71000, 0.33000
	Cycle 17, Day 1	11	1.046364	0.266356	1.000000	0.71000, 1.58000	11	-0.083636	0.297566	-0.060000	-0.74000, 0.29000
	Cycle 18, Day 1	10	1.086000	0.145465	1.085000	0.81000, 1.32000	10	-0.041000	0.228203	-0.030000	-0.38000, 0.29000
	Cycle 19, Day 1	7	1.002857	0.140441	1.000000	0.81000, 1.20000	7	-0.114286	0.111931	-0.130000	-0.26000, 0.06000
	Cycle 20, Day 1	2	1.095000	0.275772	1.095000	0.90000, 1.29000	2	-0.085000	0.120208	-0.085000	-0.17000, 0.00000
	Cycle 21, Day 1	2	1.260000	0.268701	1.260000	1.07000, 1.45000	2	0.130000	0.042426	0.130000	0.10000, 0.16000
	Cycle 22, Day 1	1	1.160000	—	1.160000	1.16000, 1.16000	1	-0.130000	—	-0.130000	-0.13000, -0.13000
	Cycle 23, Day 1	2	1.065000	0.233345	1.065000	0.90000, 1.23000	2	-0.065000	0.007071	-0.065000	-0.07000, -0.06000
	Cycle 24, Day 1	1	1.160000	—	1.160000	1.16000, 1.16000	1	-0.130000	—	-0.130000	-0.13000, -0.13000
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	1.127742	0.529784	1.030000	0.58000, 3.71000	31	0.044807	0.558308	-0.030000	-0.61000, 2.71000
	28 Day Follow-up	25	1.120400	0.187316	1.160000	0.71000, 1.39000	25	0.037560	0.211640	0.030000	-0.38000, 0.48000
計	Baseline	132	1.055297	0.205372	1.070000	0.45000, 1.62000	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	1.054603	0.217221	1.070000	0.45000, 1.62000	126	-0.003724	0.205573	0.000000	-0.62000, 0.49000
	Cycle 2, Day 1	122	1.057459	0.199286	1.030000	0.55000, 1.55000	122	0.005088	0.199554	0.030000	-0.61000, 0.39000
	Cycle 3, Day 1	117	1.055128	0.208019	1.070000	0.36000, 1.97000	117	-0.005891	0.229902	0.030000	-0.71000, 0.87000
	Cycle 4, Day 1	102	1.047843	0.230078	1.070000	0.36000, 1.65000	102	-0.019992	0.255747	0.000000	-0.87000, 0.52000
	Cycle 5, Day 1	94	1.121489	0.209289	1.130000	0.55000, 1.65000	94	0.046020	0.232022	0.070000	-0.45000, 0.65000
	Cycle 6, Day 1	85	1.112706	0.214722	1.130000	0.55000, 1.68000	85	0.030491	0.253482	0.060000	-0.97000, 0.52000
	Cycle 7, Day 1	82	1.102317	0.184841	1.100000	0.58000, 1.52000	82	0.033680	0.226524	0.050000	-0.58000, 0.68000

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 8, Day 1	77	1.113766	0.187470	1.130000	0.65000, 1.55000	77	0.045867	0.253784	0.040000	-0.58000, 0.87000
	Cycle 9, Day 1	66	1.123939	0.193525	1.100000	0.65000, 1.55000	66	0.052905	0.236190	0.040000	-0.61000, 0.68000
	Cycle 10, Day 1	55	1.096909	0.180420	1.100000	0.74000, 1.62000	55	0.013380	0.210434	0.030000	-0.48000, 0.68000
	Cycle 11, Day 1	44	1.071818	0.189985	1.085000	0.55000, 1.39000	44	-0.018957	0.245741	0.000000	-0.84000, 0.39000
	Cycle 12, Day 1	47	1.048723	0.203327	1.100000	0.61000, 1.39000	47	-0.032215	0.243887	-0.030000	-0.80000, 0.52000
	Cycle 13, Day 1	45	1.100667	0.164654	1.130000	0.65000, 1.45000	45	0.042706	0.213163	0.060000	-0.58000, 0.41588
	Cycle 14, Day 1	38	1.153158	0.166037	1.130000	0.61000, 1.49000	38	0.082260	0.209943	0.065000	-0.46000, 0.52000
	Cycle 15, Day 1	25	1.136800	0.206190	1.100000	0.78000, 1.71000	25	0.027200	0.194155	0.030000	-0.29000, 0.49000
	Cycle 16, Day 1	22	1.100909	0.259246	1.100000	0.58000, 1.62000	22	0.049091	0.346807	0.115000	-0.71000, 0.68000
	Cycle 17, Day 1	20	1.097500	0.227038	1.085000	0.71000, 1.58000	20	0.035500	0.296727	0.020000	-0.74000, 0.55000
	Cycle 18, Day 1	18	1.088333	0.168671	1.100000	0.81000, 1.39000	18	0.005000	0.236550	0.000000	-0.38000, 0.52000
	Cycle 19, Day 1	14	1.103571	0.215714	1.115000	0.81000, 1.68000	14	0.051429	0.273801	0.000000	-0.26000, 0.81000
	Cycle 20, Day 1	2	1.095000	0.275772	1.095000	0.90000, 1.29000	2	-0.085000	0.120208	-0.085000	-0.17000, 0.00000
	Cycle 21, Day 1	4	1.285000	0.215639	1.290000	1.07000, 1.49000	4	0.245000	0.251595	0.130000	0.10000, 0.62000
	Cycle 22, Day 1	1	1.160000	—	1.160000	1.16000, 1.16000	1	-0.130000	—	-0.130000	-0.13000, -0.13000
	Cycle 23, Day 1	3	1.260000	0.375899	1.230000	0.90000, 1.65000	3	0.216667	0.487887	-0.060000	-0.07000, 0.78000
	Cycle 24, Day 1	1	1.160000	—	1.160000	1.16000, 1.16000	1	-0.130000	—	-0.130000	-0.13000, -0.13000
	Cycle 25, Day 1	1	1.390000	—	1.390000	1.39000, 1.39000	1	0.520000	—	0.520000	0.52000, 0.52000
	End of Treatment	62	1.090645	0.400425	1.070000	0.58000, 3.71000	62	0.021597	0.427962	0.000000	-0.61000, 2.71000
	28 Day Follow-up	45	1.072444	0.193534	1.100000	0.58000, 1.39000	45	0.002645	0.232592	0.000000	-0.74000, 0.48000
TP (g/L)											
200 mg QD	Baseline	66	64.6	6.6	64.0	47, 78	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	63.7	5.9	63.0	50, 78	62	-0.4	4.5	0.5	-16, 6
	Cycle 2, Day 1	62	63.3	6.6	62.5	49, 79	62	-1.5	4.9	-1.0	-17, 10
	Cycle 3, Day 1	61	63.4	5.9	63.0	51, 78	61	-0.9	5.1	0.0	-19, 8
	Cycle 4, Day 1	51	63.7	6.4	62.0	50, 82	51	-0.6	4.7	-1.0	-13, 12
	Cycle 5, Day 1	46	64.7	6.3	63.0	54, 83	46	0.3	5.7	1.0	-18, 13
	Cycle 6, Day 1	42	64.2	6.2	62.5	53, 83	42	0.0	4.5	-1.0	-8, 13
	Cycle 7, Day 1	40	65.0	5.3	64.0	56, 78	40	0.2	4.1	-1.0	-6, 11
	Cycle 8, Day 1	38	65.6	6.1	65.0	54, 82	38	0.7	4.5	0.0	-6, 13
	Cycle 9, Day 1	33	65.6	6.7	65.0	52, 80	33	0.4	5.9	1.0	-12, 12
	Cycle 10, Day 1	27	64.0	5.8	63.0	50, 76	27	-0.8	5.9	0.0	-14, 16
	Cycle 11, Day 1	22	65.2	6.8	65.0	50, 74	22	-0.9	4.6	0.0	-7, 9
	Cycle 12, Day 1	22	66.4	5.7	67.0	58, 77	22	0.3	4.7	0.0	-9, 11
	Cycle 13, Day 1	20	65.8	5.3	64.5	59, 77	20	0.7	5.7	0.0	-8, 11
	Cycle 14, Day 1	15	65.7	6.7	63.0	59, 82	15	1.3	7.6	-1.0	-8, 15

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	11	66.0	4.9	66.0	60, 74	11	2.5	7.1	2.0	-7, 16
	Cycle 16, Day 1	11	65.3	6.2	66.0	53, 74	11	-1.0	3.7	-1.0	-8, 4
	Cycle 17, Day 1	9	67.3	5.2	67.0	61, 78	9	-0.1	4.4	0.0	-8, 5
	Cycle 18, Day 1	8	66.0	6.5	65.0	58, 75	8	-2.1	5.7	-2.5	-9, 8
	Cycle 19, Day 1	7	63.7	4.9	65.0	58, 69	7	-0.9	4.2	-3.0	-4, 7
	Cycle 20, Day 1	0					0				
	Cycle 21, Day 1	2	68.0	1.4	68.0	67, 69	2	6.5	0.7	6.5	6, 7
	Cycle 22, Day 1	1	61.0	—	61.0	61, 61	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 23, Day 1	1	65.0	—	65.0	65, 65	1	4.0	—	4.0	4, 4
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	64.0	—	64.0	64, 64	1	3.0	—	3.0	3, 3
	End of Treatment	31	62.8	7.7	61.0	45, 76	31	-1.9	5.0	-2.0	-12, 9
	28 Day Follow-up	20	62.8	6.7	61.0	49, 78	20	-1.5	3.9	-0.5	-15, 4
200 mg BID	Baseline	66	62.8	6.5	61.5	51, 78	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	62.8	6.3	62.0	49, 80	64	-0.2	4.4	0.0	-14, 9
	Cycle 2, Day 1	61	62.5	6.0	61.0	47, 77	61	-0.7	4.4	-1.0	-13, 13
	Cycle 3, Day 1	57	63.4	4.6	64.0	54, 72	57	-0.3	4.3	0.0	-8, 11
	Cycle 4, Day 1	52	62.1	5.4	62.5	48, 76	52	-1.3	5.4	-1.5	-28, 6
	Cycle 5, Day 1	48	64.2	5.6	63.0	52, 80	48	0.7	4.8	1.0	-13, 14
	Cycle 6, Day 1	43	63.5	4.6	63.0	56, 75	43	-0.5	4.9	-1.0	-14, 12
	Cycle 7, Day 1	42	64.9	5.5	64.0	52, 76	42	0.8	4.9	1.0	-10, 16
	Cycle 8, Day 1	39	65.3	5.7	65.0	50, 77	39	1.2	5.5	1.0	-11, 12
	Cycle 9, Day 1	33	64.7	5.2	64.0	54, 77	33	0.0	5.8	1.0	-15, 11
	Cycle 10, Day 1	28	64.0	5.6	64.0	53, 76	28	-1.3	5.7	-1.5	-15, 11
	Cycle 11, Day 1	22	64.2	4.3	63.0	57, 74	22	0.8	4.7	0.0	-11, 8
	Cycle 12, Day 1	25	63.8	4.4	62.0	59, 74	25	0.2	3.8	1.0	-9, 7
	Cycle 13, Day 1	25	64.7	5.3	63.0	53, 74	25	1.3	3.7	2.0	-7, 7
	Cycle 14, Day 1	23	66.5	4.3	65.0	60, 74	23	2.8	4.2	2.0	-4, 15
	Cycle 15, Day 1	14	65.9	4.9	65.0	59, 76	14	0.6	4.3	1.5	-8, 8
	Cycle 16, Day 1	11	64.8	6.6	63.0	56, 73	11	-0.3	3.6	-2.0	-4, 8
	Cycle 17, Day 1	11	64.2	5.9	62.0	57, 79	11	-1.0	3.3	-2.0	-5, 7
	Cycle 18, Day 1	10	65.3	5.4	63.5	59, 76	10	0.0	4.3	1.0	-6, 7
	Cycle 19, Day 1	7	63.6	5.0	61.0	59, 73	7	-1.3	4.0	-1.0	-7, 4
	Cycle 20, Day 1	2	65.0	1.4	65.0	64, 66	2	-4.5	4.9	-4.5	-8, -1
	Cycle 21, Day 1	2	66.5	7.8	66.5	61, 72	2	-1.0	4.2	-1.0	-4, 2
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	2	66.5	2.1	66.5	65, 68	2	-1.0	1.4	-1.0	-2, 0
	Cycle 24, Day 1	1	62.0	―	62.0	62, 62	1	-3.0	―	-3.0	-3, -3
	Cycle 25, Day 1	0	―	―	―	―	0	―	―	―	―
	End of Treatment	31	62.7	7.0	61.0	47, 75	31	0.6	5.0	1.0	-13, 9
	28 Day Follow-up	25	62.4	5.5	61.0	51, 75	25	1.3	5.2	2.0	-18, 7
計	Baseline	132	63.7	6.6	63.0	47, 78	―	―	―	―	―
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	63.3	6.1	63.0	49, 80	126	-0.3	4.4	0.0	-16, 9
	Cycle 2, Day 1	123	62.9	6.3	62.0	47, 79	123	-1.1	4.7	-1.0	-17, 13
	Cycle 3, Day 1	118	63.4	5.3	63.0	51, 78	118	-0.6	4.7	0.0	-19, 11
	Cycle 4, Day 1	103	62.9	5.9	62.0	48, 82	103	-1.0	5.1	-1.0	-28, 12
	Cycle 5, Day 1	94	64.4	5.9	63.0	52, 83	94	0.5	5.3	1.0	-18, 14
	Cycle 6, Day 1	85	63.9	5.4	63.0	53, 83	85	-0.2	4.7	-1.0	-14, 13
	Cycle 7, Day 1	82	65.0	5.4	64.0	52, 78	82	0.5	4.5	0.0	-10, 16
	Cycle 8, Day 1	77	65.4	5.9	65.0	50, 82	77	0.9	5.0	1.0	-11, 13
	Cycle 9, Day 1	66	65.2	6.0	64.5	52, 80	66	0.2	5.8	1.0	-15, 12
	Cycle 10, Day 1	55	64.0	5.7	63.0	50, 76	55	-1.0	5.7	-1.0	-15, 16
	Cycle 11, Day 1	44	64.7	5.6	64.0	50, 74	44	0.0	4.7	0.0	-11, 9
	Cycle 12, Day 1	47	65.0	5.1	64.0	58, 77	47	0.3	4.2	0.0	-9, 11
	Cycle 13, Day 1	45	65.2	5.3	64.0	53, 77	45	1.0	4.7	1.0	-8, 11
	Cycle 14, Day 1	38	66.2	5.3	65.0	59, 82	38	2.2	5.7	2.0	-8, 15
	Cycle 15, Day 1	25	65.9	4.8	66.0	59, 76	25	1.4	5.6	2.0	-8, 16
	Cycle 16, Day 1	22	65.0	6.2	65.5	53, 74	22	-0.6	3.6	-1.0	-8, 8
	Cycle 17, Day 1	20	65.6	5.7	64.5	57, 79	20	-0.6	3.8	-1.5	-8, 7
	Cycle 18, Day 1	18	65.6	5.7	64.0	58, 76	18	-0.9	5.0	1.0	-9, 8
	Cycle 19, Day 1	14	63.6	4.7	62.5	58, 73	14	-1.1	4.0	-3.0	-7, 7
	Cycle 20, Day 1	2	65.0	1.4	65.0	64, 66	2	-4.5	4.9	-4.5	-8, -1
	Cycle 21, Day 1	4	67.3	4.6	68.0	61, 72	4	2.8	5.0	4.0	-4, 7
	Cycle 22, Day 1	1	61.0	―	61.0	61, 61	1	-4.0	―	-4.0	-4, -4
	Cycle 23, Day 1	3	66.0	1.7	65.0	65, 68	3	0.7	3.1	0.0	-2, 4
	Cycle 24, Day 1	1	62.0	―	62.0	62, 62	1	-3.0	―	-3.0	-3, -3
	Cycle 25, Day 1	1	64.0	―	64.0	64, 64	1	3.0	―	3.0	3, 3
	End of Treatment	62	62.7	7.3	61.0	45, 76	62	-0.6	5.1	-0.5	-13, 9
	28 Day Follow-up	45	62.6	6.0	61.0	49, 78	45	0.1	4.8	0.0	-18, 7

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
Na (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	137.4	2.9	138.0	126, 142	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	136.9	2.9	137.0	127, 142	62	-0.5	3.2	0.0	-8, 12
	Cycle 2, Day 1	62	137.1	2.9	137.5	129, 143	62	-0.4	2.9	0.0	-8, 6
	Cycle 3, Day 1	61	137.2	3.1	138.0	122, 144	61	-0.5	2.5	0.0	-9, 4
	Cycle 4, Day 1	51	137.5	2.5	138.0	131, 142	51	-0.2	2.3	0.0	-5, 7
	Cycle 5, Day 1	46	137.6	2.2	138.0	131, 143	46	-0.1	2.3	0.0	-5, 8
	Cycle 6, Day 1	42	137.7	2.9	138.0	127, 142	42	-0.2	2.9	0.0	-9, 7
	Cycle 7, Day 1	40	137.4	2.6	138.0	130, 141	40	-0.4	2.8	-1.0	-6, 6
	Cycle 8, Day 1	38	137.9	2.1	138.0	132, 141	38	0.2	2.8	0.0	-4, 7
	Cycle 9, Day 1	33	138.1	2.4	138.0	133, 142	33	0.6	3.1	0.0	-6, 8
	Cycle 10, Day 1	27	137.7	2.7	138.0	131, 142	27	0.4	2.8	0.0	-4, 8
	Cycle 11, Day 1	22	137.5	1.9	137.0	134, 141	22	-0.1	2.9	0.0	-6, 6
	Cycle 12, Day 1	22	137.7	2.0	137.5	134, 142	22	-0.3	2.7	0.0	-4, 6
	Cycle 13, Day 1	20	138.1	2.9	139.0	131, 144	20	0.1	4.1	0.5	-7, 11
	Cycle 14, Day 1	15	137.9	2.1	137.0	135, 142	15	0.8	3.5	1.0	-4, 7
	Cycle 15, Day 1	11	138.1	1.9	138.0	135, 141	11	0.0	1.8	0.0	-3, 4
	Cycle 16, Day 1	11	138.5	2.1	138.0	136, 143	11	1.1	2.1	1.0	-2, 6
	Cycle 17, Day 1	9	137.6	2.5	138.0	132, 140	9	-1.1	2.3	0.0	-6, 2
	Cycle 18, Day 1	8	139.3	1.6	138.5	138, 142	8	0.3	0.9	0.0	-1, 2
	Cycle 19, Day 1	7	137.7	2.2	138.0	135, 141	7	-1.6	2.8	0.0	-6, 2
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	140.0	1.4	140.0	139, 141	2	0.5	0.7	0.5	0, 1
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	137.0	—	137.0	137, 137	1	-4.0	—	-4.0	-4, -4
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	139.0	—	139.0	139, 139	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	End of Treatment	31	138.1	2.5	138.0	133, 144	31	0.7	3.7	0.0	-5, 13
	28 Day Follow-up	20	138.3	2.4	138.5	133, 141	20	0.8	1.9	1.5	-3, 3
200 mg BID	Baseline	66	138.5	2.7	139.0	131, 145	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	137.7	2.8	138.0	132, 143	64	-0.8	2.6	-1.0	-6, 7
	Cycle 2, Day 1	61	138.1	2.5	138.0	131, 144	61	-0.1	2.9	0.0	-7, 6
	Cycle 3, Day 1	57	138.0	2.4	138.0	133, 142	57	-0.4	2.8	-1.0	-6, 7
	Cycle 4, Day 1	52	138.1	2.8	138.5	131, 143	52	-0.1	2.8	0.0	-7, 8
	Cycle 5, Day 1	48	137.9	2.5	138.0	131, 142	48	-0.2	2.6	0.0	-6, 6
	Cycle 6, Day 1	43	138.0	2.6	138.0	133, 143	43	-0.1	2.6	0.0	-5, 7

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	42	137.4	2.3	137.0	133, 142	42	-0.7	2.6	-1.0	-5, 6
	Cycle 8, Day 1	39	137.8	2.2	138.0	133, 142	39	-0.2	2.2	0.0	-7, 4
	Cycle 9, Day 1	33	137.6	2.4	138.0	131, 141	33	-0.4	2.3	0.0	-6, 4
	Cycle 10, Day 1	28	138.1	2.2	139.0	132, 142	28	-0.3	2.6	0.0	-6, 5
	Cycle 11, Day 1	22	138.1	1.9	138.5	135, 142	22	0.0	2.5	-0.5	-3, 5
	Cycle 12, Day 1	25	136.9	3.0	138.0	129, 142	25	-1.0	3.5	-1.0	-12, 7
	Cycle 13, Day 1	25	137.4	2.5	137.0	131, 141	25	-0.3	3.1	0.0	-7, 6
	Cycle 14, Day 1	23	136.8	2.7	137.0	132, 143	23	-0.7	3.0	-1.0	-5, 5
	Cycle 15, Day 1	14	137.0	2.9	138.0	130, 141	14	-0.4	3.2	-0.5	-5, 4
	Cycle 16, Day 1	11	137.7	3.1	138.0	132, 143	11	0.4	3.4	0.0	-5, 5
	Cycle 17, Day 1	11	138.4	2.5	139.0	134, 142	11	0.0	3.3	0.0	-4, 7
	Cycle 18, Day 1	10	136.3	3.2	137.5	130, 140	10	-1.2	3.5	-1.0	-8, 4
	Cycle 19, Day 1	7	136.9	3.0	137.0	133, 141	7	-0.9	3.4	0.0	-6, 5
	Cycle 20, Day 1	2	134.5	2.1	134.5	133, 136	2	-2.5	0.7	-2.5	-3, -2
	Cycle 21, Day 1	2	137.5	3.5	137.5	135, 140	2	-0.5	2.1	-0.5	-2, 1
	Cycle 22, Day 1	1	138.0	—	138.0	138, 138	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	Cycle 23, Day 1	2	135.0	1.4	135.0	134, 136	2	-3.0	0.0	-3.0	-3, -3
	Cycle 24, Day 1	1	138.0	—	138.0	138, 138	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	137.7	3.0	138.0	130, 143	31	-1.2	3.2	-1.0	-8, 5
	28 Day Follow-up	25	138.2	3.0	138.0	133, 146	25	-0.4	3.0	0.0	-5, 6
計	Baseline	132	138.0	2.8	138.0	126, 145	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	137.3	2.8	137.0	127, 143	126	-0.6	2.9	-0.5	-8, 12
	Cycle 2, Day 1	123	137.6	2.7	138.0	129, 144	123	-0.3	2.9	0.0	-8, 6
	Cycle 3, Day 1	118	137.6	2.8	138.0	122, 144	118	-0.4	2.7	0.0	-9, 7
	Cycle 4, Day 1	103	137.8	2.7	138.0	131, 143	103	-0.1	2.6	0.0	-7, 8
	Cycle 5, Day 1	94	137.8	2.4	138.0	131, 143	94	-0.2	2.5	0.0	-6, 8
	Cycle 6, Day 1	85	137.9	2.7	138.0	127, 143	85	-0.2	2.7	0.0	-9, 7
	Cycle 7, Day 1	82	137.4	2.5	138.0	130, 142	82	-0.5	2.7	-1.0	-6, 6
	Cycle 8, Day 1	77	137.9	2.1	138.0	132, 142	77	0.0	2.5	0.0	-7, 7
	Cycle 9, Day 1	66	137.8	2.4	138.0	131, 142	66	0.1	2.8	0.0	-6, 8
	Cycle 10, Day 1	55	137.9	2.4	138.0	131, 142	55	0.0	2.7	0.0	-6, 8
	Cycle 11, Day 1	44	137.8	1.9	138.0	134, 142	44	0.0	2.7	0.0	-6, 6
	Cycle 12, Day 1	47	137.3	2.6	138.0	129, 142	47	-0.7	3.2	0.0	-12, 7
	Cycle 13, Day 1	45	137.7	2.7	138.0	131, 144	45	-0.2	3.5	0.0	-7, 11
	Cycle 14, Day 1	38	137.2	2.5	137.0	132, 143	38	-0.1	3.3	0.0	-5, 7

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	25	137.5	2.6	138.0	130, 141	25	-0.2	2.6	0.0	-5, 4
	Cycle 16, Day 1	22	138.1	2.6	138.0	132, 143	22	0.7	2.8	1.0	-5, 6
	Cycle 17, Day 1	20	138.0	2.4	138.0	132, 142	20	-0.5	2.9	0.0	-6, 7
	Cycle 18, Day 1	18	137.6	3.0	138.0	130, 142	18	-0.6	2.7	0.0	-8, 4
	Cycle 19, Day 1	14	137.3	2.6	137.5	133, 141	14	-1.2	3.0	0.0	-6, 5
	Cycle 20, Day 1	2	134.5	2.1	134.5	133, 136	2	-2.5	0.7	-2.5	-3, -2
	Cycle 21, Day 1	4	138.8	2.6	139.5	135, 141	4	0.0	1.4	0.5	-2, 1
	Cycle 22, Day 1	1	138.0	—	138.0	138, 138	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	Cycle 23, Day 1	3	135.7	1.5	136.0	134, 137	3	-3.3	0.6	-3.0	-4, -3
	Cycle 24, Day 1	1	138.0	—	138.0	138, 138	1	-1.0	—	-1.0	-1, -1
	Cycle 25, Day 1	1	139.0	—	139.0	139, 139	1	-2.0	—	-2.0	-2, -2
	End of Treatment	62	137.9	2.7	138.0	130, 144	62	-0.2	3.6	0.0	-8, 13
	28 Day Follow-up	45	138.2	2.7	138.0	133, 146	45	0.1	2.6	0.0	-5, 6
UA (µmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	306.2	96.6	297.0	107, 535	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	313.3	107.9	286.0	137, 636	62	6.9	45.3	5.5	-84, 178
	Cycle 2, Day 1	62	303.6	104.3	291.5	119, 571	62	0.5	45.6	8.5	-119, 125
	Cycle 3, Day 1	61	292.7	87.7	286.0	89, 506	61	-5.5	51.5	0.0	-143, 113
	Cycle 4, Day 1	51	312.9	96.0	309.0	125, 500	51	8.5	72.2	12.0	-202, 166
	Cycle 5, Day 1	46	309.5	97.6	312.0	119, 512	46	2.7	68.3	9.0	-208, 215
	Cycle 6, Day 1	42	322.2	108.1	318.0	143, 696	42	19.1	66.7	18.0	-226, 238
	Cycle 7, Day 1	40	312.3	93.7	309.0	119, 512	40	5.5	70.8	9.0	-196, 179
	Cycle 8, Day 1	38	312.6	92.8	315.0	143, 541	38	1.8	81.3	12.0	-226, 215
	Cycle 9, Day 1	33	313.7	85.9	297.0	161, 476	33	10.1	64.3	18.0	-208, 161
	Cycle 10, Day 1	27	321.0	92.1	297.0	155, 494	27	7.9	83.0	11.0	-232, 149
	Cycle 11, Day 1	22	324.0	97.9	294.5	167, 553	22	2.0	92.1	-6.0	-208, 256
	Cycle 12, Day 1	22	335.8	96.7	318.0	184, 535	22	17.0	73.1	23.5	-202, 161
	Cycle 13, Day 1	20	321.5	65.9	330.0	208, 452	20	8.5	72.1	20.5	-220, 96
	Cycle 14, Day 1	15	343.9	89.1	333.0	250, 577	15	21.1	99.4	18.0	-202, 280
	Cycle 15, Day 1	11	358.0	66.1	357.0	274, 476	11	13.5	81.7	23.0	-184, 118
	Cycle 16, Day 1	11	380.0	120.6	339.0	268, 654	11	45.8	121.6	29.0	-184, 244
	Cycle 17, Day 1	9	370.8	98.3	369.0	262, 601	9	50.8	113.7	36.0	-89, 315
	Cycle 18, Day 1	8	371.1	93.1	372.0	262, 547	8	43.1	103.0	29.5	-83, 261
	Cycle 19, Day 1	7	346.7	63.4	345.0	256, 434	7	47.4	65.2	42.0	-54, 148
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	336.0	4.2	336.0	333, 339	2	-36.0	125.9	-36.0	-125, 53

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	422.0	—	422.0	422, 422	1	136.0	—	136.0	136, 136
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	464.0	—	464.0	464, 464	1	178.0	—	178.0	178, 178
	End of Treatment	31	266.1	83.5	262.0	89, 446	31	-14.2	80.7	-18.0	-327, 160
	28 Day Follow-up	20	258.9	74.3	253.0	137, 375	20	-17.4	63.9	-6.0	-202, 60
200 mg BID	Baseline	66	307.6	86.6	303.0	155, 630	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	318.0	102.6	306.0	149, 761	64	11.0	35.5	11.5	-60, 131
	Cycle 2, Day 1	61	316.5	94.1	303.0	131, 535	61	11.6	51.4	6.0	-125, 226
	Cycle 3, Day 1	57	330.0	100.9	315.0	161, 738	57	24.3	58.3	24.0	-166, 262
	Cycle 4, Day 1	52	310.5	86.0	303.0	143, 470	52	8.7	53.3	0.0	-172, 131
	Cycle 5, Day 1	48	320.1	88.7	303.0	125, 464	48	18.1	57.9	18.0	-160, 160
	Cycle 6, Day 1	43	319.1	87.8	321.0	131, 464	43	18.2	55.7	18.0	-113, 161
	Cycle 7, Day 1	42	317.4	89.1	315.0	143, 547	42	18.0	55.5	9.0	-131, 125
	Cycle 8, Day 1	39	323.1	97.2	327.0	143, 571	39	22.6	70.1	12.0	-160, 196
	Cycle 9, Day 1	33	322.7	84.2	321.0	137, 500	33	16.4	63.9	24.0	-149, 197
	Cycle 10, Day 1	28	329.4	77.4	348.0	161, 458	28	14.7	63.0	21.0	-137, 119
	Cycle 11, Day 1	22	329.0	89.1	324.0	172, 547	22	19.9	70.1	11.5	-131, 142
	Cycle 12, Day 1	25	317.9	91.4	315.0	167, 512	25	20.7	74.2	23.0	-166, 142
	Cycle 13, Day 1	25	322.6	84.9	327.0	161, 571	25	21.6	59.6	29.0	-107, 125
	Cycle 14, Day 1	23	323.1	99.3	327.0	131, 565	23	21.0	71.6	0.0	-125, 131
	Cycle 15, Day 1	14	373.4	90.9	366.0	184, 601	14	47.0	68.8	65.5	-89, 155
	Cycle 16, Day 1	11	360.2	98.8	375.0	232, 577	11	31.9	69.2	30.0	-113, 131
	Cycle 17, Day 1	11	368.5	97.6	363.0	250, 571	11	26.1	92.2	12.0	-119, 161
	Cycle 18, Day 1	10	418.2	109.0	410.5	244, 625	10	80.9	109.5	98.0	-95, 220
	Cycle 19, Day 1	7	378.9	117.2	333.0	250, 595	7	28.7	109.4	30.0	-107, 166
	Cycle 20, Day 1	2	404.5	16.3	404.5	393, 416	2	95.0	25.5	95.0	77, 113
	Cycle 21, Day 1	2	422.5	109.6	422.5	345, 500	2	59.5	143.5	59.5	-42, 161
	Cycle 22, Day 1	1	464.0	—	464.0	464, 464	1	125.0	—	125.0	125, 125
	Cycle 23, Day 1	2	422.5	92.6	422.5	357, 488	2	59.5	126.6	59.5	-30, 149
	Cycle 24, Day 1	1	416.0	—	416.0	416, 416	1	77.0	—	77.0	77, 77
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	315.8	99.0	303.0	143, 547	31	12.5	81.4	11.0	-143, 238
	28 Day Follow-up	25	307.8	96.1	309.0	161, 547	25	14.0	86.1	6.0	-196, 238

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline	132	306.9	91.4	300.0	107, 630	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	315.6	104.8	297.0	137, 761	126	9.0	40.5	6.0	-84, 178
	Cycle 2, Day 1	123	310.0	99.2	303.0	119, 571	123	6.0	48.7	6.0	-125, 226
	Cycle 3, Day 1	118	310.7	95.8	297.0	89, 738	118	8.9	56.7	6.0	-166, 262
	Cycle 4, Day 1	103	311.7	90.6	303.0	125, 500	103	8.6	63.0	0.0	-202, 166
	Cycle 5, Day 1	94	314.9	92.8	306.0	119, 512	94	10.5	63.4	17.0	-208, 215
	Cycle 6, Day 1	85	320.6	97.8	321.0	131, 696	85	18.6	61.0	18.0	-226, 238
	Cycle 7, Day 1	82	314.9	90.8	309.0	119, 547	82	11.9	63.3	9.0	-196, 179
	Cycle 8, Day 1	77	317.9	94.6	321.0	143, 571	77	12.4	76.0	12.0	-226, 215
	Cycle 9, Day 1	66	318.2	84.5	312.0	137, 500	66	13.3	63.7	18.0	-208, 197
	Cycle 10, Day 1	55	325.3	84.2	333.0	155, 494	55	11.4	72.9	18.0	-232, 149
	Cycle 11, Day 1	44	326.5	92.5	318.0	167, 553	44	10.9	81.4	8.5	-208, 256
	Cycle 12, Day 1	47	326.3	93.3	315.0	167, 535	47	19.0	72.9	23.0	-202, 161
	Cycle 13, Day 1	45	322.1	76.2	327.0	161, 571	45	15.8	65.0	24.0	-220, 125
	Cycle 14, Day 1	38	331.3	94.7	327.0	131, 577	38	21.0	82.4	12.0	-202, 280
	Cycle 15, Day 1	25	366.6	79.7	357.0	184, 601	25	32.2	75.1	41.0	-184, 155
	Cycle 16, Day 1	22	370.1	108.1	354.0	232, 654	22	38.9	96.8	29.5	-184, 244
	Cycle 17, Day 1	20	369.5	95.3	366.0	250, 601	20	37.2	100.4	24.0	-119, 315
	Cycle 18, Day 1	18	397.3	102.2	387.0	244, 625	18	64.1	105.3	51.0	-95, 261
	Cycle 19, Day 1	14	362.8	92.0	342.0	250, 595	14	38.1	87.1	36.0	-107, 166
	Cycle 20, Day 1	2	404.5	16.3	404.5	393, 416	2	95.0	25.5	95.0	77, 113
	Cycle 21, Day 1	4	379.3	80.6	342.0	333, 500	4	11.8	123.2	5.5	-125, 161
	Cycle 22, Day 1	1	464.0	—	464.0	464, 464	1	125.0	—	125.0	125, 125
	Cycle 23, Day 1	3	422.3	65.5	422.0	357, 488	3	85.0	99.8	136.0	-30, 149
	Cycle 24, Day 1	1	416.0	—	416.0	416, 416	1	77.0	—	77.0	77, 77
	Cycle 25, Day 1	1	464.0	—	464.0	464, 464	1	178.0	—	178.0	178, 178
	End of Treatment	62	291.0	94.2	283.0	89, 547	62	-0.8	81.5	-6.0	-327, 238
	28 Day Follow-up	45	286.1	89.6	286.0	137, 547	45	0.1	77.8	0.0	-202, 238
BUN (mmol/L)											
200 mg QD	Baseline	66	7.627	2.983	7.140	3.21, 19.99	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	62	7.797	3.169	7.140	2.50, 17.85	62	0.151	2.129	0.000	-5.35, 6.43
	Cycle 2, Day 1	62	7.469	2.943	7.140	2.50, 16.78	62	-0.057	1.593	-0.350	-5.71, 4.29
	Cycle 3, Day 1	61	7.357	3.204	6.780	2.50, 22.13	61	-0.175	2.197	-0.350	-6.07, 10.71
	Cycle 4, Day 1	51	7.841	3.531	7.140	3.21, 22.13	51	0.226	2.684	-0.350	-5.35, 10.71
	Cycle 5, Day 1	46	7.086	3.046	6.430	2.50, 16.78	46	-0.581	2.147	-0.710	-7.50, 5.00
	Cycle 6, Day 1	42	7.574	3.393	6.780	2.86, 17.14	42	-0.084	3.026	0.180	-7.85, 7.49

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 7, Day 1	40	6.918	3.060	5.710	2.86, 16.42	40	-0.364	2.317	-0.350	-6.78, 3.22
	Cycle 8, Day 1	38	7.028	2.944	6.070	2.86, 15.71	38	-0.337	2.687	-0.535	-7.85, 6.07
	Cycle 9, Day 1	33	7.184	2.727	6.430	2.86, 12.14	33	-0.064	2.745	0.000	-7.14, 4.64
	Cycle 10, Day 1	27	7.616	2.873	7.140	3.57, 13.92	27	0.027	2.629	0.000	-6.78, 8.21
	Cycle 11, Day 1	22	7.222	2.595	6.780	2.86, 12.14	22	-0.518	1.659	-0.535	-4.28, 3.22
	Cycle 12, Day 1	22	7.157	2.944	5.890	3.57, 14.28	22	-0.615	2.269	0.000	-8.21, 3.57
	Cycle 13, Day 1	20	6.908	2.829	6.250	3.21, 12.14	20	-0.517	2.848	0.000	-7.85, 5.36
	Cycle 14, Day 1	15	7.401	3.116	6.780	4.28, 13.92	15	-0.810	2.295	-0.710	-6.07, 4.28
	Cycle 15, Day 1	11	7.335	3.956	6.430	4.28, 18.56	11	-0.161	2.499	-0.360	-5.35, 4.28
	Cycle 16, Day 1	11	7.758	3.896	7.140	3.21, 17.14	11	0.035	2.205	0.000	-3.57, 2.86
	Cycle 17, Day 1	9	7.458	4.118	5.360	4.28, 16.42	9	1.033	2.078	0.360	-1.79, 4.64
	Cycle 18, Day 1	8	6.516	2.671	7.140	3.21, 10.00	8	-0.176	1.872	-0.175	-2.86, 3.22
	Cycle 19, Day 1	7	6.683	2.897	5.360	3.93, 11.78	7	0.054	1.548	0.360	-2.85, 1.79
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	6.785	1.011	6.785	6.07, 7.50	2	1.255	0.757	1.255	0.72, 1.79
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	8.210	—	8.210	8.21, 8.21	1	1.430	—	1.430	1.43, 1.43
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	6.070	—	6.070	6.07, 6.07	1	-0.710	—	-0.710	-0.71, -0.71
	End of Treatment	31	7.337	2.337	7.500	2.86, 12.85	31	-0.333	2.615	-0.350	-7.85, 7.85
	28 Day Follow-up	20	7.498	2.197	6.960	4.64, 12.85	20	-0.428	2.427	0.000	-7.14, 2.50
200 mg BID	Baseline	66	7.768	2.861	7.140	2.86, 18.92	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	7.776	3.346	6.780	2.86, 21.78	64	0.078	1.819	-0.175	-2.86, 7.86
	Cycle 2, Day 1	61	7.919	3.507	7.140	3.21, 22.13	61	0.052	2.030	0.000	-5.00, 7.85
	Cycle 3, Day 1	57	7.541	2.918	7.140	2.50, 14.64	57	0.144	2.358	0.000	-3.57, 9.64
	Cycle 4, Day 1	52	7.223	2.389	7.140	3.93, 12.85	52	-0.303	1.916	-0.360	-5.36, 4.64
	Cycle 5, Day 1	48	7.751	3.161	6.960	3.57, 17.14	48	0.134	2.373	-0.175	-3.92, 7.85
	Cycle 6, Day 1	43	7.689	2.696	7.500	4.28, 13.92	43	0.067	1.898	0.000	-4.29, 5.35
	Cycle 7, Day 1	42	7.081	2.345	6.780	2.86, 12.50	42	-0.476	1.930	-0.360	-4.29, 4.65
	Cycle 8, Day 1	39	7.140	2.766	6.780	3.21, 13.92	39	-0.385	2.033	-0.710	-5.72, 4.28
	Cycle 9, Day 1	33	7.518	2.529	7.140	3.57, 13.92	33	0.075	1.859	0.000	-2.86, 4.99
	Cycle 10, Day 1	28	7.370	2.675	6.960	3.21, 12.50	28	-0.076	1.796	-0.180	-2.86, 4.65
	Cycle 11, Day 1	22	7.302	2.448	6.780	3.57, 13.21	22	-0.066	2.186	-0.535	-3.57, 5.36
	Cycle 12, Day 1	25	6.798	2.156	6.430	3.21, 10.00	25	-0.657	1.658	-1.070	-3.93, 2.15
	Cycle 13, Day 1	25	7.270	2.747	7.140	2.86, 11.78	25	-0.312	2.574	-0.710	-5.36, 4.28
	Cycle 14, Day 1	23	7.481	2.258	7.140	3.57, 11.42	23	-0.249	1.771	0.000	-3.93, 3.92

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 15, Day 1	14	8.314	2.622	8.570	3.21, 12.85	14	0.536	1.955	0.000	-2.86, 5.00
	Cycle 16, Day 1	11	7.303	2.848	7.140	3.57, 13.92	11	0.034	2.429	-0.710	-2.14, 6.07
	Cycle 17, Day 1	11	7.140	2.959	6.780	2.14, 11.78	11	-0.097	1.787	-0.360	-2.14, 3.93
	Cycle 18, Day 1	10	7.355	2.917	7.140	3.57, 11.07	10	0.251	2.096	0.180	-3.57, 3.57
	Cycle 19, Day 1	7	8.211	3.459	7.500	2.86, 13.92	7	0.869	2.792	0.710	-1.43, 6.07
	Cycle 20, Day 1	2	7.855	3.033	7.855	5.71, 10.00	2	0.180	3.281	0.180	-2.14, 2.50
	Cycle 21, Day 1	2	5.710	2.022	5.710	4.28, 7.14	2	-0.355	0.502	-0.355	-0.71, 0.00
	Cycle 22, Day 1	1	8.210	—	8.210	8.21, 8.21	1	0.360	—	0.360	0.36, 0.36
	Cycle 23, Day 1	2	4.820	1.259	4.820	3.93, 5.71	2	-1.245	1.266	-1.245	-2.14, -0.35
	Cycle 24, Day 1	1	8.570	—	8.570	8.57, 8.57	1	0.720	—	0.720	0.72, 0.72
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	31	7.566	2.522	7.140	2.86, 14.99	31	-0.576	3.045	0.000	-11.42, 3.21
	28 Day Follow-up	25	8.154	4.686	6.780	2.86, 26.06	25	0.113	3.228	0.000	-6.79, 8.92
計	Baseline	132	7.697	2.912	7.140	2.86, 19.99	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	7.787	3.247	7.140	2.50, 21.78	126	0.114	1.970	0.000	-5.35, 7.86
	Cycle 2, Day 1	123	7.692	3.230	7.140	2.50, 22.13	123	-0.003	1.816	-0.350	-5.71, 7.85
	Cycle 3, Day 1	118	7.446	3.057	6.780	2.50, 22.13	118	-0.021	2.272	-0.350	-6.07, 10.71
	Cycle 4, Day 1	103	7.529	3.010	7.140	3.21, 22.13	103	-0.041	2.332	-0.360	-5.36, 10.71
	Cycle 5, Day 1	94	7.425	3.106	6.605	2.50, 17.14	94	-0.216	2.281	-0.360	-7.50, 7.85
	Cycle 6, Day 1	85	7.632	3.042	7.140	2.86, 17.14	85	-0.008	2.505	0.000	-7.85, 7.49
	Cycle 7, Day 1	82	7.002	2.702	6.430	2.86, 16.42	82	-0.422	2.115	-0.350	-6.78, 4.65
	Cycle 8, Day 1	77	7.085	2.837	6.430	2.86, 15.71	77	-0.361	2.363	-0.710	-7.85, 6.07
	Cycle 9, Day 1	66	7.351	2.615	6.780	2.86, 13.92	66	0.006	2.327	0.000	-7.14, 4.99
	Cycle 10, Day 1	55	7.491	2.751	7.140	3.21, 13.92	55	-0.025	2.223	0.000	-6.78, 8.21
	Cycle 11, Day 1	44	7.262	2.494	6.780	2.86, 13.21	44	-0.292	1.931	-0.535	-4.28, 5.36
	Cycle 12, Day 1	47	6.966	2.533	6.070	3.21, 14.28	47	-0.637	1.946	-0.710	-8.21, 3.57
	Cycle 13, Day 1	45	7.109	2.758	6.430	2.86, 12.14	45	-0.403	2.669	-0.360	-7.85, 5.36
	Cycle 14, Day 1	38	7.449	2.590	7.140	3.57, 13.92	38	-0.471	1.984	-0.535	-6.07, 4.28
	Cycle 15, Day 1	25	7.883	3.239	6.780	3.21, 18.56	25	0.229	2.190	0.000	-5.35, 5.00
	Cycle 16, Day 1	22	7.530	3.338	7.140	3.21, 17.14	22	0.035	2.264	-0.175	-3.57, 6.07
	Cycle 17, Day 1	20	7.283	3.431	6.780	2.14, 16.42	20	0.412	1.958	0.360	-2.14, 4.64
	Cycle 18, Day 1	18	6.982	2.761	7.140	3.21, 11.07	18	0.061	1.953	0.180	-3.57, 3.57
	Cycle 19, Day 1	14	7.447	3.166	6.785	2.86, 13.92	14	0.461	2.210	0.535	-2.85, 6.07
	Cycle 20, Day 1	2	7.855	3.033	7.855	5.71, 10.00	2	0.180	3.281	0.180	-2.14, 2.50
	Cycle 21, Day 1	4	6.248	1.445	6.605	4.28, 7.50	4	0.450	1.067	0.360	-0.71, 1.79
	Cycle 22, Day 1	1	8.210	—	8.210	8.21, 8.21	1	0.360	—	0.360	0.36, 0.36

表 2.7.6.15-36 血液生化学検査の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 23, Day 1	3	5.950	2.150	5.710	3.93, 8.21	3	-0.353	1.785	-0.350	-2.14, 1.43
	Cycle 24, Day 1	1	8.570	－	8.570	8.57, 8.57	1	0.720	－	0.720	0.72, 0.72
	Cycle 25, Day 1	1	6.070	－	6.070	6.07, 6.07	1	-0.710	－	-0.710	-0.71, -0.71
	End of Treatment	62	7.452	2.414	7.140	2.86, 14.99	62	-0.455	2.818	-0.175	-11.42, 7.85
	28 Day Follow-up	45	7.862	3.765	6.780	2.86, 26.06	45	-0.127	2.881	0.000	-7.14, 8.92

Source：TFL Table 7.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
1 cycle = 28 days
－：not applicable
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.15-37 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
ALB (g/L)									
200 mg QD (N = 66)	Low	Grade 0	51 (77.3)	0	0	0	0	0	51 (77.3)
		Grade 1	7 (10.6)	4 (6.1)	0	0	0	0	11 (16.7)
		Grade 2	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	4 (6.1)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	59 (89.4)	6 (9.1)	1 (1.5)	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	Low	Grade 0	46 (69.7)	1 (1.5)	0	0	0	0	47 (71.2)
		Grade 1	11 (16.7)	4 (6.1)	0	0	0	0	15 (22.7)
		Grade 2	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 3	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	59 (89.4)	7 (10.6)	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	Low	Grade 0	97 (73.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	98 (74.2)
		Grade 1	18 (13.6)	8 (6.1)	0	0	0	0	26 (19.7)
		Grade 2	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.3)
		Grade 3	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	118 (89.4)	13 (9.8)	1 (0.8)	0	0	0	132 (100.0)
ALP (U/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	56 (84.8)	0	0	0	0	0	56 (84.8)
		Grade 1	7 (10.6)	0	0	0	0	0	7 (10.6)
		Grade 2	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	51 (77.3)	0	0	0	0	0	51 (77.3)
		Grade 1	15 (22.7)	0	0	0	0	0	15 (22.7)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	107 (81.1)	0	0	0	0	0	107 (81.1)
		Grade 1	22 (16.7)	0	0	0	0	0	22 (16.7)
		Grade 2	3 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (2.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
ALT (U/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	47 (71.2)	0	0	0	0	0	47 (71.2)
		Grade 1	18 (27.3)	0	0	0	0	0	18 (27.3)
		Grade 2	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)

表 2.7.6.15-37 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	42 (63.6)	0	0	0	0	0	42 (63.6)
		Grade 1	24 (36.4)	0	0	0	0	0	24 (36.4)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	89 (67.4)	0	0	0	0	0	89 (67.4)
		Grade 1	42 (31.8)	0	0	0	0	0	42 (31.8)
		Grade 2	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
AST (U/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	47 (71.2)	0	0	0	0	0	47 (71.2)
		Grade 1	19 (28.8)	0	0	0	0	0	19 (28.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	41 (62.1)	0	0	0	0	0	41 (62.1)
		Grade 1	22 (33.3)	0	0	0	0	0	22 (33.3)
		Grade 2	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	88 (66.7)	0	0	0	0	0	88 (66.7)
		Grade 1	41 (31.1)	0	0	0	0	0	41 (31.1)
		Grade 2	3 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (2.3)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
TBIL (µmol/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	63 (95.5)	0	0	0	0	0	63 (95.5)
		Grade 1	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	59 (89.4)	0	0	0	0	0	59 (89.4)
		Grade 1	6 (9.1)	0	0	0	0	0	6 (9.1)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)

表 2.7.6.15-37 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
計 (N = 132)	High	Grade 0	122 (92.4)	0	0	0	0	0	122 (92.4)
		Grade 1	9 (6.8)	0	0	0	0	0	9 (6.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
Ca (mmol/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	63 (95.5)	0	0	0	0	0	63 (95.5)
		Grade 1	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg QD (N = 66)	Low	Grade 0	47 (71.2)	2 (3.0)	0	0	0	0	49 (74.2)
		Grade 1	7 (10.6)	0	1 (1.5)	0	0	0	8 (12.1)
		Grade 2	5 (7.6)	3 (4.5)	0	0	0	0	8 (12.1)
		Grade 3	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	60 (90.9)	5 (7.6)	1 (1.5)	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	65 (98.5)	0	0	0	0	0	65 (98.5)
		Grade 1	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	Low	Grade 0	41 (62.1)	1 (1.5)	0	0	0	0	42 (63.6)
		Grade 1	12 (18.2)	2 (3.0)	0	0	0	0	14 (21.2)
		Grade 2	4 (6.1)	2 (3.0)	0	0	0	0	6 (9.1)
		Grade 3	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 4	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	61 (92.4)	5 (7.6)	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	128 (97.0)	0	0	0	0	0	128 (97.0)
		Grade 1	4 (3.0)	0	0	0	0	0	4 (3.0)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
計 (N = 132)	Low	Grade 0	88 (66.7)	3 (2.3)	0	0	0	0	91 (68.9)
		Grade 1	19 (14.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	22 (16.7)
		Grade 2	9 (6.8)	5 (3.8)	0	0	0	0	14 (10.6)
		Grade 3	4 (3.0)	0	0	0	0	0	4 (3.0)
		Grade 4	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	121 (91.7)	10 (7.6)	1 (0.8)	0	0	0	132 (100.0)

表 2.7.6.15-37 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
CK (U/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	53 (80.3)	1 (1.5)	0	0	0	0	54 (81.8)
		Grade 1	12 (18.2)	0	0	0	0	0	12 (18.2)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	65 (98.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	51 (77.3)	1 (1.5)	0	0	0	0	52 (78.8)
		Grade 1	8 (12.1)	1 (1.5)	0	0	0	0	9 (13.6)
		Grade 2	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	4 (6.1)
		Grade 3	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	63 (95.5)	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	104 (78.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	106 (80.3)
		Grade 1	20 (15.2)	1 (0.8)	0	0	0	0	21 (15.9)
		Grade 2	3 (2.3)	0	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.0)
		Grade 3	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	128 (97.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0	132 (100.0)
γ-GTP (U/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	48 (72.7)	0	0	0	0	0	48 (72.7)
		Grade 1	12 (18.2)	0	0	0	0	0	12 (18.2)
		Grade 2	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 3	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	45 (68.2)	0	0	0	0	0	45 (68.2)
		Grade 1	14 (21.2)	0	0	0	0	0	14 (21.2)
		Grade 2	5 (7.6)	0	0	0	0	0	5 (7.6)
		Grade 3	2 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	93 (70.5)	0	0	0	0	0	93 (70.5)
		Grade 1	26 (19.7)	0	0	0	0	0	26 (19.7)
		Grade 2	8 (6.1)	0	0	0	0	0	8 (6.1)
		Grade 3	5 (3.8)	0	0	0	0	0	5 (3.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	132 (100.0)	0	0	0	0	0	132 (100.0)
GLU (mmol/L)									
200 mg QD (N = 66)	Low	Grade 0	61 (92.4)	1 (1.5)	0	0	0	0	62 (93.9)
		Grade 1	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 2	2 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)
		Grade 3	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	65 (98.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	66 (100.0)

表 2.7.6.15-37 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
200 mg BID (N = 66)	Low	Grade 0	62 (93.9)	0	0	0	0	0	62 (93.9)
		Grade 1	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 2	2 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (3.0)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	Low	Grade 0	123 (93.2)	1 (0.8)	0	0	0	0	124 (93.9)
		Grade 1	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
		Grade 2	4 (3.0)	0	0	0	0	0	4 (3.0)
		Grade 3	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 4	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	131 (99.2)	1 (0.8)	0	0	0	0	132 (100.0)
K (mmol/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	54 (81.8)	0	0	0	0	0	54 (81.8)
		Grade 1	7 (10.6)	0	0	0	0	0	7 (10.6)
		Grade 2	3 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	4 (6.1)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	65 (98.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	66 (100.0)
200 mg QD (N = 66)	Low	Grade 0	54 (81.8)	1 (1.5)	0	0	0	0	55 (83.3)
		Grade 1	10 (15.2)	1 (1.5)	0	0	0	0	11 (16.7)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	64 (97.0)	2 (3.0)	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	56 (84.8)	0	0	0	0	0	56 (84.8)
		Grade 1	5 (7.6)	0	1 (1.5)	0	0	0	6 (9.1)
		Grade 2	3 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (4.5)
		Grade 3	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	64 (97.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	Low	Grade 0	51 (77.3)	0	0	0	0	0	51 (77.3)
		Grade 1	15 (22.7)	0	0	0	0	0	15 (22.7)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	110 (83.3)	0	0	0	0	0	110 (83.3)
		Grade 1	12 (9.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	13 (9.8)
		Grade 2	6 (4.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.3)
		Grade 3	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 4	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	129 (97.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	132 (100.0)

表 2.7.6.15-37 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
計	Low	Grade 0	105 (79.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	106 (80.3)
(N = 132)		Grade 1	25 (18.9)	1 (0.8)	0	0	0	0	26 (19.7)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	130 (98.5)	2 (1.5)	0	0	0	0	132 (100.0)
Mg (mmol/L)									
200 mg QD	High	Grade 0	44 (66.7)	1 (1.5)	0	0	0	0	45 (68.2)
(N = 66)		Grade 1	15 (22.7)	6 (9.1)	0	0	0	0	21 (31.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	59 (89.4)	7 (10.6)	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg QD	Low	Grade 0	52 (78.8)	0	0	0	0	0	52 (78.8)
(N = 66)		Grade 1	11 (16.7)	2 (3.0)	0	0	0	0	13 (19.7)
		Grade 2	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	64 (97.0)	2 (3.0)	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID	High	Grade 0	43 (65.2)	0	0	0	0	0	43 (65.2)
(N = 66)		Grade 1	14 (21.2)	8 (12.1)	0	0	0	0	22 (33.3)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	58 (87.9)	8 (12.1)	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID	Low	Grade 0	53 (80.3)	1 (1.5)	0	0	0	0	54 (81.8)
(N = 66)		Grade 1	8 (12.1)	4 (6.1)	0	0	0	0	12 (18.2)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	61 (92.4)	5 (7.6)	0	0	0	0	66 (100.0)
計	High	Grade 0	87 (65.9)	1 (0.8)	0	0	0	0	88 (66.7)
(N = 132)		Grade 1	29 (22.0)	14 (10.6)	0	0	0	0	43 (32.6)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	117 (88.6)	15 (11.4)	0	0	0	0	132 (100.0)
計	Low	Grade 0	105 (79.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	106 (80.3)
(N = 132)		Grade 1	19 (14.4)	6 (4.5)	0	0	0	0	25 (18.9)
		Grade 2	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	125 (94.7)	7 (5.3)	0	0	0	0	132 (100.0)

表 2.7.6.15-37 血液生化学検査の測定値のベースラインからベースライン後の最大 Grade へのシフトテーブル（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	変動	ベースライン後の最大 Grade	ベースライン時の Grade						
			Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	計 n (%)
Na (mmol/L)									
200 mg QD (N = 66)	High	Grade 0	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	66 (100.0)	0	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg QD (N = 66)	Low	Grade 0	44 (66.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0	46 (69.7)
		Grade 1	14 (21.2)	1 (1.5)	0	0	0	0	15 (22.7)
		Grade 2	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	4 (6.1)
		Grade 3	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	61 (92.4)	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	High	Grade 0	64 (97.0)	1 (1.5)	0	0	0	0	65 (98.5)
		Grade 1	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	65 (98.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	66 (100.0)
200 mg BID (N = 66)	Low	Grade 0	44 (66.7)	1 (1.5)	0	0	0	0	45 (68.2)
		Grade 1	18 (27.3)	2 (3.0)	0	0	0	0	20 (30.3)
		Grade 2	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	63 (95.5)	3 (4.5)	0	0	0	0	66 (100.0)
計 (N = 132)	High	Grade 0	130 (98.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	131 (99.2)
		Grade 1	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	131 (99.2)	1 (0.8)	0	0	0	0	132 (100.0)
計 (N = 132)	Low	Grade 0	88 (66.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	91 (68.9)
		Grade 1	32 (24.2)	3 (2.3)	0	0	0	0	35 (26.5)
		Grade 2	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	0	0	5 (3.8)
		Grade 3	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
		Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
		Missing	0	0	0	0	0	0	0
		Total	124 (93.9)	7 (5.3)	1 (0.8)	0	0	0	132 (100.0)

Source：TFL Table 7.2.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.6.5 バイタルサイン、身体検査

表 2.7.6.15-38 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
収縮期血圧 (mmHg)											
200 mg QD	Baseline	66	128.0	17.3	126.0	98, 175	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	125.0	17.3	123.0	87, 167	64	-3.1	17.4	-2.0	-55, 33
	Cycle 2, Day 1	64	127.1	17.8	125.0	91, 180	64	-0.7	16.9	-3.0	-42, 51
	Cycle 3, Day 1	61	126.8	16.3	128.0	92, 180	61	-1.7	17.7	0.0	-44, 46
	Cycle 4, Day 1	52	127.8	15.2	125.5	103, 166	52	-1.7	15.6	-1.0	-42, 56
	Cycle 5, Day 1	47	124.5	13.9	125.0	94, 155	47	-5.9	17.3	-4.0	-53, 26
	Cycle 6, Day 1	43	127.1	19.9	124.0	86, 181	43	-2.5	20.8	-1.0	-55, 58
	Cycle 7, Day 1	40	125.5	15.0	126.0	92, 149	40	-4.3	18.1	-2.0	-51, 31
	Cycle 8, Day 1	39	128.2	15.6	130.0	84, 165	39	-2.1	16.7	1.0	-43, 31
	Cycle 9, Day 1	34	129.7	17.9	132.0	102, 181	34	-1.1	20.5	1.5	-45, 37
	Cycle 10, Day 1	28	131.3	13.2	131.0	106, 156	28	0.4	18.8	-1.0	-48, 39
	Cycle 11, Day 1	24	125.6	14.0	126.0	95, 155	24	-6.8	13.2	-9.0	-29, 21
	Cycle 12, Day 1	22	126.7	12.6	124.0	108, 162	22	-3.8	14.2	-4.5	-34, 28
	Cycle 13, Day 1	22	126.7	12.3	123.0	113, 151	22	-7.0	17.7	-8.5	-32, 41
	Cycle 14, Day 1	18	133.2	18.6	129.5	107, 185	18	-4.2	20.4	-4.0	-41, 50
	Cycle 15, Day 1	10	128.0	15.4	126.0	112, 160	10	-4.3	12.7	0.0	-27, 12
	Cycle 16, Day 1	9	130.3	10.5	129.0	119, 150	9	-1.6	12.9	-3.0	-23, 17
	Cycle 17, Day 1	9	122.9	11.8	127.0	106, 135	9	-5.7	8.2	-6.0	-19, 7
	Cycle 18, Day 1	7	132.0	17.9	131.0	116, 168	7	1.0	18.6	4.0	-21, 33
	Cycle 19, Day 1	7	125.3	17.8	130.0	103, 146	7	-8.1	14.0	-10.0	-30, 12
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	123.0	17.0	123.0	111, 135	2	-8.0	28.3	-8.0	-28, 12
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	115.0	—	115.0	115, 115	1	-8.0	—	-8.0	-8, -8
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	114.0	—	114.0	114, 114	1	-9.0	—	-9.0	-9, -9
	End of Treatment	39	127.7	15.8	127.0	96, 159	39	2.4	18.0	2.0	-33, 49
	28 Day Follow-up	29	130.4	17.9	128.0	97, 164	29	4.0	18.2	5.0	-38, 44
200 mg BID	Baseline	66	130.4	16.9	131.5	95, 171	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	66	129.7	16.2	129.5	90, 181	66	-0.7	13.0	-2.0	-27, 35
	Cycle 2, Day 1	62	130.2	16.9	130.0	87, 167	62	0.4	15.6	2.0	-38, 35
	Cycle 3, Day 1	58	131.1	21.2	132.0	72, 212	58	0.4	20.9	-2.0	-45, 82
	Cycle 4, Day 1	52	131.3	19.3	128.5	91, 190	52	-0.3	15.3	-0.5	-29, 34
	Cycle 5, Day 1	49	128.3	17.9	125.0	92, 170	49	-3.3	17.8	-4.0	-55, 35
	Cycle 6, Day 1	44	129.4	16.8	127.5	104, 186	44	-1.4	15.9	-0.5	-26, 45
	Cycle 7, Day 1	42	131.7	14.7	132.0	97, 157	42	0.5	14.5	2.0	-26, 32
	Cycle 8, Day 1	38	128.4	14.1	126.0	106, 168	38	-4.1	17.7	-5.0	-37, 34
	Cycle 9, Day 1	37	133.4	20.3	132.0	103, 185	37	1.3	20.7	-1.0	-36, 42
	Cycle 10, Day 1	29	131.6	14.9	130.0	105, 170	29	-2.4	20.6	-1.0	-60, 30
	Cycle 11, Day 1	24	136.7	19.2	135.5	104, 179	24	3.6	21.2	2.5	-53, 43
	Cycle 12, Day 1	27	128.4	13.9	127.0	105, 160	27	-2.7	19.9	-2.0	-61, 26
	Cycle 13, Day 1	26	126.3	18.2	124.5	94, 162	26	-3.6	21.2	-2.5	-49, 35
	Cycle 14, Day 1	22	133.6	14.5	137.0	109, 153	22	3.2	15.2	4.5	-29, 30
	Cycle 15, Day 1	14	131.1	17.6	128.5	103, 157	14	-4.5	21.2	-6.0	-46, 27
	Cycle 16, Day 1	13	135.6	13.9	140.0	108, 158	13	-5.8	20.0	-12.0	-30, 26
	Cycle 17, Day 1	11	134.2	11.6	134.0	117, 151	11	-4.7	16.4	-5.0	-35, 15
	Cycle 18, Day 1	9	135.0	8.4	138.0	124, 149	9	-5.7	13.6	-1.0	-24, 15
	Cycle 19, Day 1	7	129.3	14.9	126.0	112, 153	7	-7.3	12.9	-8.0	-30, 10
	Cycle 20, Day 1	2	113.0	9.9	113.0	106, 120	2	-25.5	9.2	-25.5	-32, -19
	Cycle 21, Day 1	2	122.0	8.5	122.0	116, 128	2	-32.0	5.7	-32.0	-36, -28
	Cycle 22, Day 1	1	117.0	—	117.0	117, 117	1	-35.0	—	-35.0	-35, -35
	Cycle 23, Day 1	2	133.5	14.8	133.5	123, 144	2	-20.5	12.0	-20.5	-29, -12

表 2.7.6.15-38 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 24, Day 1	1	142.0	—	142.0	142, 142	1	-10.0	—	-10.0	-10, -10
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	35	128.2	15.7	124.0	106, 169	35	1.2	17.9	2.0	-50, 48
	28 Day Follow-up	29	128.4	23.0	121.0	84, 185	29	-1.0	23.5	-2.0	-61, 52
計	Baseline	132	129.2	17.1	128.5	95, 175	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	130	127.4	16.8	128.0	87, 181	130	-1.9	15.3	-2.0	-55, 35
	Cycle 2, Day 1	126	128.7	17.4	127.0	87, 180	126	-0.2	16.2	-1.0	-42, 51
	Cycle 3, Day 1	119	128.9	18.9	129.0	72, 212	119	-0.7	19.3	-1.0	-45, 82
	Cycle 4, Day 1	104	129.5	17.4	127.0	91, 190	104	-1.0	15.4	-1.0	-42, 56
	Cycle 5, Day 1	96	126.5	16.1	125.0	92, 170	96	-4.6	17.5	-4.0	-55, 35
	Cycle 6, Day 1	87	128.3	18.3	125.0	86, 186	87	-2.0	18.4	-1.0	-55, 58
	Cycle 7, Day 1	82	128.6	15.0	131.0	92, 157	82	-1.9	16.4	0.0	-51, 32
	Cycle 8, Day 1	77	128.3	14.8	127.0	84, 168	77	-3.1	17.1	-4.0	-43, 34
	Cycle 9, Day 1	71	131.6	19.1	132.0	102, 185	71	0.1	20.5	1.0	-45, 42
	Cycle 10, Day 1	57	131.4	14.0	131.0	105, 170	57	-1.0	19.6	-1.0	-60, 39
	Cycle 11, Day 1	48	131.1	17.5	129.0	95, 179	48	-1.6	18.2	-3.5	-53, 43
	Cycle 12, Day 1	49	127.6	13.2	124.0	105, 162	49	-3.2	17.4	-2.0	-61, 28
	Cycle 13, Day 1	48	126.5	15.6	124.0	94, 162	48	-5.1	19.5	-4.0	-49, 41
	Cycle 14, Day 1	40	133.4	16.2	130.5	107, 185	40	-0.1	17.9	-1.5	-41, 50
	Cycle 15, Day 1	24	129.8	16.4	127.5	103, 160	24	-4.4	17.8	-3.5	-46, 27
	Cycle 16, Day 1	22	133.5	12.7	130.5	108, 158	22	-4.0	17.2	-5.5	-30, 26
	Cycle 17, Day 1	20	129.1	12.8	132.0	106, 151	20	-5.2	13.0	-5.0	-35, 15
	Cycle 18, Day 1	16	133.7	13.0	134.0	116, 168	16	-2.8	15.8	0.0	-24, 33
	Cycle 19, Day 1	14	127.3	15.9	128.0	103, 153	14	-7.7	13.0	-9.0	-30, 12
	Cycle 20, Day 1	2	113.0	9.9	113.0	106, 120	2	-25.5	9.2	-25.5	-32, -19
	Cycle 21, Day 1	4	122.5	11.0	122.0	111, 135	4	-20.0	21.7	-28.0	-36, 12
	Cycle 22, Day 1	1	117.0	—	117.0	117, 117	1	-35.0	—	-35.0	-35, -35
	Cycle 23, Day 1	3	127.3	15.0	123.0	115, 144	3	-16.3	11.2	-12.0	-29, -8
	Cycle 24, Day 1	1	142.0	—	142.0	142, 142	1	-10.0	—	-10.0	-10, -10
	Cycle 25, Day 1	1	114.0	—	114.0	114, 114	1	-9.0	—	-9.0	-9, -9
	End of Treatment	74	127.9	15.6	126.0	96, 169	74	1.8	17.9	2.0	-50, 49
	28 Day Follow-up	58	129.4	20.4	126.5	84, 185	58	1.5	21.0	2.5	-61, 52
拡張期血圧 (mmHg)											
200 mg QD	Baseline	66	75.1	11.6	76.0	41, 102	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	74.9	11.1	76.0	52, 105	64	0.0	8.7	-0.5	-26, 25
	Cycle 2, Day 1	64	74.9	9.3	76.0	55, 93	64	0.0	9.6	-0.5	-26, 22
	Cycle 3, Day 1	61	75.8	9.7	75.0	59, 99	61	0.6	10.2	0.0	-22, 24
	Cycle 4, Day 1	52	73.9	9.5	75.5	48, 93	52	-1.7	9.8	-1.0	-27, 20
	Cycle 5, Day 1	47	75.0	11.0	75.0	49, 98	47	-0.3	9.8	1.0	-22, 20
	Cycle 6, Day 1	43	73.9	1.4	76.0	49, 95	43	-1.3	11.3	-1.0	-28, 26
	Cycle 7, Day 1	40	73.9	10.6	75.0	53, 97	40	-1.7	11.7	-1.5	-36, 28
	Cycle 8, Day 1	39	76.2	11.4	78.0	45, 96	39	0.2	8.9	1.0	-21, 21
	Cycle 9, Day 1	34	76.8	9.8	77.5	57, 93	34	-0.3	12.3	0.5	-26, 33
	Cycle 10, Day 1	28	76.2	9.7	76.0	55, 91	28	-0.9	10.4	-1.0	-27, 29
	Cycle 11, Day 1	24	75.0	9.9	77.5	56, 91	24	-1.7	12.4	-3.5	-30, 26
	Cycle 12, Day 1	22	77.6	9.9	80.5	58, 93	22	-0.7	11.8	-3.0	-21, 23
	Cycle 13, Day 1	22	79.0	7.4	80.5	56, 88	22	-0.2	10.1	1.0	-17, 19
	Cycle 14, Day 1	18	81.8	11.8	83.0	54, 101	18	2.5	11.2	3.0	-16, 26
	Cycle 15, Day 1	10	78.4	7.0	78.5	69, 90	10	-2.2	7.4	-1.0	-15, 11
	Cycle 16, Day 1	9	82.1	3.6	83.0	76, 86	9	-1.4	7.7	-2.0	-15, 15
	Cycle 17, Day 1	9	75.4	7.2	76.0	64, 86	9	-4.8	6.8	-4.0	-19, 4
	Cycle 18, Day 1	7	83.9	13.5	82.0	65, 108	7	3.1	14.0	6.0	-21, 22
	Cycle 19, Day 1	7	74.6	8.1	72.0	63, 88	7	-6.6	10.5	-4.0	-23, 5
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—

表 2.7.6.15-38 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 21, Day 1	2	72.5	2.1	72.5	71, 74	2	-16.0	1.4	-16.0	-17, -15
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	73.0	—	73.0	73, 73	1	-13.0	—	-13.0	-13, -13
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	66.0	—	66.0	66, 66	1	-20.0	—	-20.0	-20, -20
	End of Treatment	39	74.5	9.3	74.0	56, 92	39	2.4	13.6	3.0	-30, 32
	28 Day Follow-up	29	73.4	10.7	75.0	49, 97	29	2.7	11.5	3.0	-16, 31
200 mg BID	Baseline	66	77.9	9.5	77.0	55, 109	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	66	77.5	10.7	80.8	50, 100	66	-0.3	9.2	0.0	-29, 21
	Cycle 2, Day 1	62	78.0	10.1	79.5	51, 99	62	0.4	11.0	2.0	-36, 22
	Cycle 3, Day 1	58	77.1	12.4	78.5	48, 99	58	-1.0	11.1	0.5	-26, 22
	Cycle 4, Day 1	52	77.4	10.2	76.5	58, 101	52	-0.9	10.0	-1.0	-28, 20
	Cycle 5, Day 1	49	75.5	9.3	77.0	58, 94	49	-2.7	9.9	-3.0	-34, 17
	Cycle 6, Day 1	44	77.4	9.1	77.0	60, 100	44	-1.0	9.3	0.0	-22, 17
	Cycle 7, Day 1	42	79.2	8.8	80.5	58, 94	42	0.7	9.9	2.5	-18, 21
	Cycle 8, Day 1	38	76.7	10.0	75.5	57, 96	38	-2.2	11.6	-3.0	-25, 26
	Cycle 9, Day 1	37	78.4	11.7	80.0	53, 98	37	-0.7	12.0	-1.0	-29, 21
	Cycle 10, Day 1	29	76.2	13.2	78.0	56, 107	29	-3.5	13.9	-2.0	-30, 25
	Cycle 11, Day 1	24	78.0	11.1	80.0	54, 97	24	-1.5	11.0	-2.0	-27, 17
	Cycle 12, Day 1	27	75.1	11.8	74.0	47, 97	27	-3.9	12.9	-1.0	-34, 17
	Cycle 13, Day 1	26	73.0	8.3	73.0	59, 88	26	-5.8	10.4	-3.0	-23, 11
	Cycle 14, Day 1	22	77.2	10.7	77.5	55, 98	22	-0.2	11.5	2.5	-23, 19
	Cycle 15, Day 1	14	78.1	8.9	80.0	62, 94	14	-1.4	13.2	-1.0	-29, 16
	Cycle 16, Day 1	13	77.3	10.2	78.0	59, 93	13	-2.2	11.5	1.0	-25, 14
	Cycle 17, Day 1	11	74.3	6.4	75.0	62, 85	11	-3.1	11.3	-4.0	-25, 13
	Cycle 18, Day 1	9	74.4	8.6	76.0	60, 86	9	-3.2	8.7	-3.0	-18, 9
	Cycle 19, Day 1	7	74.9	8.1	77.0	61, 83	7	-5.1	6.2	-4.0	-14, 2
	Cycle 20, Day 1	2	73.5	4.9	73.5	70, 77	2	-11.5	7.8	-11.5	-17, -6
	Cycle 21, Day 1	2	64.0	12.7	64.0	55, 73	2	-22.5	13.4	-22.5	-32, -13
	Cycle 22, Day 1	1	58.0	—	58.0	58, 58	1	-29.0	—	-29.0	-29, -29 -
	Cycle 23, Day 1	2	80.0	14.1	80.0	70, 90	2	-6.5	14.8	-6.5	-17, 4
	Cycle 24, Day 1	1	75.0	—	75.0	75, 75	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	35	78.3	10.5	77.0	56, 98	35	1.4	10.2	2.0	-16, 23
	28 Day Follow-up	29	77.8	10.8	77.0	52, 97	29	-0.1	10.4	-1.0	-30, 20
計	Baseline	132	76.5	10.6	76.5	41, 109	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	130	76.2	11.0	78.0	50, 105	130	-0.2	8.9	0.0	-29, 25
	Cycle 2, Day 1	126	76.4	9.8	77.5	51, 99	126	0.2	10.3	1.0	-36, 22
	Cycle 3, Day 1	119	76.4	11.1	76.0	48, 99	119	-0.2	10.6	0.0	-26, 24
	Cycle 4, Day 1	104	75.6	10.0	76.0	48, 101	104	-1.3	9.9	-1.0	-28, 20
	Cycle 5, Day 1	96	75.2	10.1	76.0	49, 98	96	-1.6	9.9	0.0	-34, 20
	Cycle 6, Day 1	87	75.7	10.4	77.0	49, 100	87	-1.1	10.3	-1.0	-28, 26
	Cycle 7, Day 1	82	76.6	10.0	78.0	53, 97	82	-0.5	10.8	0.0	-36, 28
	Cycle 8, Day 1	77	76.4	10.6	77.0	45, 96	77	-1.0	10.3	-1.0	-25, 26
	Cycle 9, Day 1	71	77.6	10.8	79.0	53, 98	71	-0.5	12.1	0.0	-29, 33
	Cycle 10, Day 1	57	76.2	11.5	77.0	55, 107	57	-2.2	12.3	-1.0	-30, 29
	Cycle 11, Day 1	48	76.5	10.5	78.0	54, 97	48	-1.6	11.6	-3.0	-30, 26
	Cycle 12, Day 1	49	76.3	10.9	76.0	47, 97	49	-2.5	12.4	-1.0	-34, 23
	Cycle 13, Day 1	48	75.8	8.4	76.0	56, 88	48	-3.2	10.5	-2.0	-23, 19
	Cycle 14, Day 1	40	79.3	11.3	81.0	54, 101	40	1.0	11.3	3.0	-23, 26
	Cycle 15, Day 1	24	78.2	8.0	80.0	62, 94	24	-1.8	10.9	-1.0	-29, 16
	Cycle 16, Day 1	22	79.3	8.4	80.0	59, 93	22	-1.9	9.9	-1.0	-25, 15
	Cycle 17, Day 1	20	74.8	6.6	75.5	62, 86	20	-3.9	9.4	-4.0	-25, 13
	Cycle 18, Day 1	16	78.6	11.6	79.0	60, 108	16	-0.4	11.4	2.0	-21, 22

表 2.7.6.15-38 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 19, Day 1	14	74.7	7.8	74.5	61, 88	14	-5.9	8.3	-4.0	-23, 5
	Cycle 20, Day 1	2	73.5	4.9	73.5	70, 77	2	-11.5	7.8	-11.5	-17, -6
	Cycle 21, Day 1	4	68.3	8.9	72.0	55, 74	4	-19.3	8.7	-16.0	-32, -13
	Cycle 22, Day 1	1	58.0	—	58.0	58, 58	1	-29.0	—	-29.0	29, -29
	Cycle 23, Day 1	3	77.7	10.8	73.0	70, 90	3	-8.7	11.2	-13.0	-17, 4
	Cycle 24, Day 1	1	75.0	—	75.0	75, 75	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	Cycle 25, Day 1	1	66.0	—	66.0	66, 66	1	-20.0	—	-20.0	-20, -20
	End of Treatment	74	76.3	10.0	76.0	56, 98	74	1.9	12.0	2.5	-30, 32
	28 Day Follow-up	58	75.6	10.9	76.0	49, 97	58	1.3	11.0	1.0	-30, 31
脈拍数 (bpm)											
200 mg QD	Baseline	66	85.0	14.3	83.5	52, 130	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	64	87.3	13.9	87.0	59, 125	64	2.4	12.7	0.0	-33, 52
	Cycle 2, Day 1	64	84.5	15.6	82.5	47, 126	64	-0.8	10.0	-1.0	-31, 29
	Cycle 3, Day 1	61	86.0	14.9	88.0	54, 122	61	0.8	9.8	1.0	-22, 30
	Cycle 4, Day 1	52	84.6	16.2	83.0	58, 133	52	0.2	12.5	-1.5	-26, 34
	Cycle 5, Day 1	47	83.5	15.7	84.0	56, 125	47	-0.7	10.5	-1.0	-21, 28
	Cycle 6, Day 1	43	84.0	14.7	84.0	58, 125	43	-1.2	12.9	0.0	-32, 26
	Cycle 7, Day 1	40	84.4	15.8	83.0	61, 137	40	-1.2	14.5	-5.0	-32, 38
	Cycle 8, Day 1	39	83.9	13.3	84.0	62, 114	39	-2.2	13.2	0.0	-42, 22
	Cycle 9, Day 1	34	87.5	14.7	86.5	58, 125	34	0.3	16.0	1.0	-30, 33
	Cycle 10, Day 1	28	82.1	13.0	83.0	62, 118	28	-3.0	14.8	-3.5	-31, 24
	Cycle 11, Day 1	24	84.5	14.0	84.0	59, 108	24	1.0	14.7	3.0	-39, 23
	Cycle 12, Day 1	22	84.9	13.1	84.5	64, 115	22	-0.3	14.4	4.0	-34, 19
	Cycle 13, Day 1	22	84.0	13.8	82.5	62, 117	22	-2.2	16.3	-1.0	-36, 21
	Cycle 14, Day 1	18	82.7	12.6	85.0	63, 101	18	-4.6	13.9	-1.0	-34, 21
	Cycle 15, Day 1	10	84.8	16.5	85.5	65, 109	10	-3.3	15.5	-2.5	-31, 20
	Cycle 16, Day 1	9	81.7	11.9	82.0	64, 100	9	-4.6	15.1	-3.0	-34, 19
	Cycle 17, Day 1	9	85.4	10.2	83.0	74, 105	9	-0.3	16.1	2.0	-24, 20
	Cycle 18, Day 1	7	82.6	13.3	82.0	61, 97	7	-6.4	18.6	-11.0	-37, 19
	Cycle 19, Day 1	7	80.3	13.0	75.0	67, 99	7	-6.1	20.7	-11.0	-25, 36
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	87.0	11.3	87.0	79, 95	2	-15.0	5.7	-15.0	-19, -11
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	1	94.0	—	94.0	94, 94	1	-12.0	—	-12.0	-12, -12
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	84.0	—	84.0	84, 84	1	-22.0	—	-22.0	-22, -22
	End of Treatment	39	84.4	14.9	86.0	53, 113	39	-0.4	12.5	1.0	-28, 22
	28 Day Follow-up	29	81.4	13.8	84.0	52, 103	29	-1.1	11.8	-2.0	-24, 20
200 mg BID	Baseline	66	84.3	14.8	83.5	54, 113	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	66	86.4	16.2	85.5	55, 138	66	2.1	10.4	2.0	-23, 38
	Cycle 2, Day 1	63	85.6	16.9	88.0	49, 115	63	1.5	11.8	2.0	-33, 24
	Cycle 3, Day 1	58	86.6	15.4	84.5	54, 117	58	2.6	11.0	3.5	-22, 29
	Cycle 4, Day 1	52	81.6	14.7	78.0	55, 112	52	-1.0	11.0	-3.5	-20, 25
	Cycle 5, Day 1	49	83.5	17.3	85.0	49, 128	49	0.8	12.9	-1.0	-26, 36
	Cycle 6, Day 1	43	83.3	14.8	80.0	60, 117	43	1.7	13.5	2.0	-39, 31
	Cycle 7, Day 1	42	85.0	14.9	86.0	58, 116	42	2.5	12.0	0.5	-20, 23
	Cycle 8, Day 1	38	84.7	15.7	85.0	52, 114	38	2.9	12.0	5.0	-22, 37
	Cycle 9, Day 1	37	85.8	17.4	84.0	54, 124	37	3.0	12.6	2.0	-23, 27
	Cycle 10, Day 1	29	84.4	16.2	87.0	57, 110	29	2.7	12.8	2.0	-21, 26
	Cycle 11, Day 1	24	83.6	18.2	78.5	59, 130	24	2.5	17.4	-1.0	-17, 47
	Cycle 12, Day 1	27	78.9	14.0	77.0	54, 108	27	-4.9	11.3	-6.0	-19, 28
	Cycle 13, Day 1	26	81.6	15.9	80.5	55, 113	26	-3.3	11.2	-3.0	-31, 26
	Cycle 14, Day 1	22	77.6	13.6	76.0	55, 104	22	-4.9	11.0	-4.0	-28, 19
	Cycle 15, Day 1	14	79.2	12.8	78.5	60, 104	14	-3.1	8.9	-4.0	-23, 14

表 2.7.6.15-38 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 16, Day 1	13	79.2	15.2	79.0	57, 109	13	0.6	14.4	1.0	-26, 35
	Cycle 17, Day 1	11	78.4	16.4	76.0	63, 116	11	-4.8	15.7	-6.0	-27, 32
	Cycle 18, Day 1	9	70.8	9.6	71.0	53, 84	9	-11.2	8.2	-14.0	-24, 1
	Cycle 19, Day 1	7	75.1	11.1	74.0	55, 90	7	-6.0	10.2	-3.0	-25, 7
	Cycle 20, Day 1	2	92.5	16.3	92.5	81, 104	2	-3.0	1.4	-3.0	-4, -2
	Cycle 21, Day 1	2	101.0	28.3	101.0	81, 121	2	5.5	46.0	5.5	-27, 38
	Cycle 22, Day 1	1	84.0	—	84.0	84, 84	1	-24.0	—	-24.0	-24, -24
	Cycle 23, Day 1	2	79.0	7.1	79.0	74, 84	2	-16.5	24.7	-16.5	-34, 1
	Cycle 24, Day 1	1	76.0	—	76.0	76, 76	1	-32.0	—	-32.0	-32, -32
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	35	87.5	18.0	89.0	51, 131	35	1.6	17.2	0.0	-35, 56
	28 Day Follow-up	29	85.4	19.4	82.0	59, 120	29	-0.3	14.4	-2.0	-42, 45
計	Baseline	132	84.7	14.5	83.5	52, 130	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	130	86.8	15.1	86.5	55, 138	130	2.3	11.5	1.0	-33, 52
	Cycle 2, Day 1	127	85.1	16.2	84.0	47, 126	127	0.3	10.9	0.0	-33, 29
	Cycle 3, Day 1	119	86.3	15.0	88.0	54, 122	119	1.7	10.4	2.0	-22, 30
	Cycle 4, Day 1	104	83.1	15.5	80.0	55, 133	104	-0.4	11.7	-2.5	-26, 34
	Cycle 5, Day 1	96	83.5	16.5	84.0	49, 128	96	0.1	11.7	-1.0	-26, 36
	Cycle 6, Day 1	86	83.7	14.7	81.5	58, 125	86	0.2	13.2	1.0	-39, 31
	Cycle 7, Day 1	82	84.7	15.2	84.5	58, 137	82	0.7	13.3	-1.0	-32, 38
	Cycle 8, Day 1	77	84.3	14.5	84.0	52, 114	77	0.4	12.8	3.0	-42, 37
	Cycle 9, Day 1	71	86.6	16.1	86.0	54, 125	71	1.7	14.3	2.0	-30, 33
	Cycle 10, Day 1	57	83.3	14.7	83.0	57, 118	57	-0.1	14.0	-2.0	-31, 26
	Cycle 11, Day 1	48	84.0	16.0	82.5	59, 130	48	1.8	16.0	0.5	-39, 47
	Cycle 12, Day 1	49	81.6	13.8	80.0	54, 115	49	-2.8	12.8	-4.0	-34, 28
	Cycle 13, Day 1	48	82.7	14.9	81.5	55, 117	48	-2.8	13.6	-3.0	-36, 26
	Cycle 14, Day 1	40	79.9	13.2	82.5	55, 104	40	-4.8	12.2	-3.0	-34, 21
	Cycle 15, Day 1	24	81.5	14.4	80.5	60, 109	24	-3.2	11.8	-3.5	-31, 20
	Cycle 16, Day 1	22	80.2	13.7	80.5	57, 109	22	-1.5	14.6	0.5	-34, 35
	Cycle 17, Day 1	20	81.6	14.1	80.5	63, 116	20	-2.8	15.6	-3.5	-27, 32
	Cycle 18, Day 1	16	75.9	12.5	75.5	53, 97	16	-9.1	13.4	-12.5	-37, 19
	Cycle 19, Day 1	14	77.7	11.9	74.5	55, 99	14	-6.1	15.7	-4.5	-25, 36
	Cycle 20, Day 1	2	92.5	16.3	92.5	81, 104	2	-3.0	1.4	-3.0	-4, -2
	Cycle 21, Day 1	4	94.0	19.4	88.0	79, 121	4	-4.8	29.2	-15.0	-27, 38
	Cycle 22, Day 1	1	84.0	—	84.0	84, 84	1	-24.0	—	-24.0	-24, -24
	Cycle 23, Day 1	3	84.0	10.0	84.0	74, 94	3	-15.0	17.7	-12.0	-34, 1
	Cycle 24, Day 1	1	76.0	—	76.0	76, 76	1	-32.0	—	-32.0	-32, -32
	Cycle 25, Day 1	1	84.0	—	84.0	84, 84	1	-22.0	—	-22.0	-22, -22
	End of Treatment	74	85.9	16.4	86.0	51, 131	74	0.6	14.8	1.0	-35, 56
	28 Day Follow-up	58	83.4	16.8	83.0	52, 120	58	-0.7	13.1	-2.0	-42, 45
体重 (kg)											
200 mg QD	Baseline	66	78.8	18.5	76.9	39, 133	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	63	78.9	17.9	75.9	48, 135	63	-0.1	1.6	-0.1	-4, 3
	Cycle 2, Day 1	63	79.4	17.9	76.5	48, 134	63	-0.2	2.1	-0.1	-7, 7
	Cycle 3, Day 1	59	79.8	18.1	76.9	48, 136	59	-0.1	3.2	0.0	-8, 9
	Cycle 4, Day 1	52	80.1	18.2	76.2	51, 137	52	-0.6	4.0	-0.5	-9, 10
	Cycle 5, Day 1	47	79.8	18.9	76.9	50, 138	47	-0.8	3.9	-0.1	-10, 9
	Cycle 6, Day 1	43	79.9	19.3	75.5	50, 137	43	-1.1	4.8	-0.6	-15, 9
	Cycle 7, Day 1	40	80.9	19.8	77.3	50, 140	40	-0.8	5.1	-0.6	-14, 9
	Cycle 8, Day 1	39	80.5	20.0	78.2	51, 142	39	-1.0	6.1	0.0	-17, 9
	Cycle 9, Day 1	33	80.3	21.0	77.9	49, 142	33	-1.0	6.0	0.0	-17, 9
	Cycle 10, Day 1	28	80.8	22.2	75.5	52, 143	28	-0.6	6.0	0.3	-16, 10
	Cycle 11, Day 1	22	83.7	23.4	81.3	52, 145	22	-0.5	5.9	0.0	-17, 12
	Cycle 12, Day 1	22	79.3	20.3	78.8	51, 132	22	-1.7	6.0	-0.2	-16, 5

表 2.7.6.15-38 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 13, Day 1	22	80.7	19.0	80.4	54, 133	22	-1.5	6.1	0.1	-14, 6
	Cycle 14, Day 1	18	80.4	20.9	78.6	53, 133	18	-1.5	7.2	0.7	-20, 7
	Cycle 15, Day 1	11	81.3	20.2	82.6	51, 125	11	-0.2	8.1	4.1	-17, 7
	Cycle 16, Day 1	9	86.7	23.1	85.7	51, 134	9	1.2	6.6	3.2	-13, 8
	Cycle 17, Day 1	8	87.3	24.3	90.1	52, 133	8	-1.8	7.3	-0.4	-13, 6
	Cycle 18, Day 1	7	90.1	25.1	89.3	51, 135	7	-1.5	6.7	-2.3	-12, 7
	Cycle 19, Day 1	7	80.2	16.4	83.4	53, 102	7	-2.8	5.6	-1.0	-11, 4
	Cycle 20, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 21, Day 1	2	92.3	5.8	92.3	88, 96	2	-7.2	11.1	-7.2	-15, 1
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 23, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 24, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	Cycle 25, Day 1	1	91.5	—	91.5	92, 92	1	4.0	—	4.0	4, 4
	End of Treatment	39	74.7	18.1	73.9	46, 145	39	-1.8	5.6	-1.8	-21, 12
	28 Day Follow-up	28	74.0	12.3	75.4	56, 105	28	-2.0	4.9	-1.1	-13, 8
200 mg BID	Baseline	66	79.2	17.8	77.4	51, 120	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 15	63	79.7	17.9	78.1	51, 119	63	0.4	2.8	0.2	-5, 19
	Cycle 2, Day 1	63	79.6	17.6	78.5	51, 120	63	0.5	2.9	0.0	-5, 17
	Cycle 3, Day 1	58	79.9	18.6	77.6	51, 120	58	0.7	3.3	0.1	-5, 17
	Cycle 4, Day 1	52	79.3	17.9	77.6	49, 118	52	0.5	3.8	0.1	-7, 17
	Cycle 5, Day 1	49	78.8	17.5	76.9	50, 119	49	0.4	4.4	0.0	-9, 19
	Cycle 6, Day 1	44	79.2	17.4	77.7	50, 119	44	0.5	4.6	0.2	-10, 21
	Cycle 7, Day 1	42	79.4	17.6	79.0	48, 120	42	0.7	4.5	0.2	-7, 21
	Cycle 8, Day 1	37	81.1	17.5	81.3	55, 121	37	0.9	4.8	0.2	-7, 20
	Cycle 9, Day 1	36	81.0	18.2	79.3	54, 120	36	1.4	5.2	1.0	-8, 22
	Cycle 10, Day 1	29	85.3	23.3	81.0	53, 171	29	2.6	11.3	1.0	-9, 56
	Cycle 11, Day 1	22	84.7	17.2	80.6	62, 121	22	2.1	4.5	1.5	-8, 12
	Cycle 12, Day 1	27	82.7	18.8	79.5	53, 123	27	2.0	6.4	2.0	-12, 19
	Cycle 13, Day 1	26	81.8	18.5	77.3	52, 125	26	1.5	5.9	2.0	-10, 15
	Cycle 14, Day 1	23	81.4	19.4	78.0	51, 128	23	1.0	7.1	1.9	-13, 15
	Cycle 15, Day 1	13	88.7	24.5	88.8	48, 128	13	2.8	7.6	2.7	-14, 13
	Cycle 16, Day 1	13	90.6	21.9	90.2	63, 130	13	1.8	7.1	1.2	-13, 15
	Cycle 17, Day 1	11	86.6	23.2	80.4	64, 129	11	2.0	7.2	3.9	-11, 14
	Cycle 18, Day 1	9	89.0	23.9	92.7	61, 124	9	-0.2	6.2	1.3	-11, 9
	Cycle 19, Day 1	7	90.7	19.8	93.7	67, 119	7	-2.3	6.2	-3.8	-11, 6
	Cycle 20, Day 1	2	95.5	27.0	95.5	76, 115	2	-4.1	5.2	-4.1	-8, 0
	Cycle 21, Day 1	1	113.1	—	113.1	113, 113	1	-1.9	—	-1.9	-2, -2
	Cycle 22, Day 1	1	110.2	—	110.2	110, 110	1	-4.8	—	-4.8	-5, -5
	Cycle 23, Day 1	2	111.6	2.3	111.6	110, 113	2	-5.8	1.1	-5.8	-7, -5
	Cycle 24, Day 1	1	111.8	—	111.8	112, 112	1	-3.2	—	-3.2	-3, -3
	Cycle 25, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	33	80.3	20.2	82.6	46, 116	33	0.6	5.5	-0.4	-16, 14
	28 Day Follow-up	28	81.7	19.4	84.6	46, 114	28	1.2	5.0	0.5	-6, 15
計	Baseline	132	79.0	18.1	77.0	39, 133	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 15	126	79.3	17.8	76.3	48, 135	126	0.1	2.3	0.0	-5, 19
	Cycle 2, Day 1	126	79.5	17.7	78.1	48, 134	126	0.2	2.5	-0.1	-7, 17
	Cycle 3, Day 1	117	79.9	18.2	77.1	48, 136	117	0.3	3.3	0.0	-8, 17
	Cycle 4, Day 1	104	79.7	18.0	76.7	49, 137	104	-0.1	3.9	-0.2	-9, 17
	Cycle 5, Day 1	96	79.3	18.1	76.9	50, 138	96	-0.2	4.2	-0.1	-10, 19
	Cycle 6, Day 1	87	79.5	18.2	76.4	50, 137	87	-0.3	4.7	-0.3	-15, 21
	Cycle 7, Day 1	82	80.1	18.6	77.9	48, 140	82	0.0	4.8	-0.1	-14, 21
	Cycle 8, Day 1	76	80.8	18.7	79.4	51, 142	76	-0.1	5.6	0.0	-17, 20
	Cycle 9, Day 1	69	80.7	19.4	78.7	49, 142	69	0.2	5.7	0.6	-17, 22
	Cycle 10, Day 1	57	83.1	22.7	79.4	52, 171	57	1.0	9.1	0.9	-16, 56

表 2.7.6.15-38 バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 11, Day 1	44	84.2	20.3	80.6	52, 145	44	0.8	5.3	1.0	-17, 12
	Cycle 12, Day 1	49	81.1	19.4	79.5	51, 132	49	0.3	6.4	0.7	-16, 19
	Cycle 13, Day 1	48	81.3	18.6	79.6	52, 133	48	0.1	6.1	0.9	-14, 15
	Cycle 14, Day 1	41	81.0	19.8	78.0	51, 133	41	-0.1	7.1	0.9	-20, 15
	Cycle 15, Day 1	24	85.3	22.5	82.8	48, 128	24	1.5	7.8	3.4	-17, 13
	Cycle 16, Day 1	22	89.0	22.0	88.2	51, 134	22	1.5	6.8	2.2	-13, 15
	Cycle 17, Day 1	19	86.9	23.0	90.0	52, 133	19	0.4	7.3	1.7	-13, 14
	Cycle 18, Day 1	16	89.5	23.6	91.0	51, 135	16	-0.8	6.2	0.9	-12, 9
	Cycle 19, Day 1	14	85.4	18.3	85.1	53, 119	14	-2.5	5.7	-2.4	-11, 6
	Cycle 20, Day 1	2	95.5	27.0	95.5	76, 115	2	-4.1	5.2	-4.1	-8, 0
	Cycle 21, Day 1	3	99.2	12.7	96.4	88, 113	3	-5.4	8.4	-1.9	-15, 1
	Cycle 22, Day 1	1	110.2	－	110.2	110, 110	1	-4.8	－	-4.8	-5, -5
	Cycle 23, Day 1	2	111.6	2.3	111.6	110, 113	2	-5.8	1.1	-5.8	-7, -5
	Cycle 24, Day 1	1	111.8	－	111.8	112, 112	1	-3.2	－	-3.2	-3, -3
	Cycle 25, Day 1	1	91.5	－	91.5	92, 92	1	4.0	－	4.0	4, 4
	End of Treatment	72	77.3	19.1	75.5	46, 145	72	-0.7	5.6	-0.9	-21, 14
	28 Day Follow-up	56	77.9	16.5	77.4	46, 114	56	-0.4	5.2	-0.7	-13, 15

Source：TFL Table 8.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])
1 cycle = 28 days
－：not applicable
N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

2.7.6.15.6.6 心電図

表 2.7.6.15-39 心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、RR 間隔、QTcF 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
心拍数 (bpm)											
200 mg QD	Baseline*	66	78.3	14.6	78.7	52, 138	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 1/ predose*	1	70.0	—	70.0	70, 70	—	—	—	—	—
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	66	81.5	15.0	82.0	51, 139	66	3.2	7.1	3.5	-10, 21
	Cycle 2, Day 1/ predose*	60	78.3	13.7	77.7	46, 123	60	-0.1	8.4	0.0	-21, 24
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	63	80.9	13.2	81.3	55, 117	63	2.1	8.6	1.7	-21, 25
	Cycle 4, Day 1/ predose*	52	78.1	12.4	77.0	51, 109	52	1.0	10.6	0.0	-23, 29
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	48	81.0	14.0	82.7	54, 110	48	4.1	8.8	4.0	-19, 23
	Cycle 7, Day 1	36	76.4	13.3	73.5	56, 115	36	-0.7	13.2	-2.5	-35, 30
	Cycle 10, Day 1	25	75.6	13.4	73.0	57, 104	25	-0.8	13.4	3.0	-36, 22
	Cycle 13, Day 1	17	76.6	12.7	78.0	57, 102	17	-1.6	13.3	1.7	-36, 20
	Cycle 16, Day 1	10	71.6	14.1	67.5	59, 100	10	-4.2	15.3	1.3	-36, 12
	Cycle 19, Day 1	7	68.1	10.7	66.0	50, 81	7	-6.6	13.4	-0.3	-32, 4
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	32	77.7	14.6	76.5	44, 111	32	-1.7	9.7	-1.2	-30, 13
	28 Day Follow-up	20	80.4	12.4	81.0	60, 101	20	-0.2	8.9	2.8	-17, 16
200 mg BID	Baseline*	66	78.2	13.7	78.2	50, 105	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 1/ predose*	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	64	80.3	13.5	79.7	49, 106	64	2.6	6.8	2.0	-13, 19
	Cycle 2, Day 1/ predose*	59	79.8	14.3	82.0	54, 107	59	1.5	9.1	2.0	-21, 24
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	60	82.5	15.5	83.8	56, 117	60	4.5	10.8	3.0	-16, 40
	Cycle 4, Day 1/ predose*	48	75.8	14.0	74.7	50, 101	48	-1.4	9.0	-2.0	-22, 25
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	50	78.2	15.0	77.5	52, 108	50	0.5	11.0	2.3	-20, 25
	Cycle 7, Day 1	42	79.7	13.4	77.5	57, 107	42	1.9	13.2	1.7	-27, 37
	Cycle 10, Day 1	27	81.0	19.4	75.0	53, 148	27	1.7	16.9	-1.0	-22, 73
	Cycle 13, Day 1	25	76.2	14.5	72.0	56, 110	25	-3.8	11.7	-3.7	-31, 27
	Cycle 16, Day 1	12	73.3	15.0	75.0	52, 106	12	-3.9	13.9	-4.5	-36, 22
	Cycle 19, Day 1	7	70.1	9.7	70.0	54, 80	7	-7.2	4.8	-6.7	-17, -2
	Cycle 22, Day 1	1	83.0	—	83.0	83, 83	1	-14.0	—	-14.0	-14, -14
	End of Treatment	30	82.2	16.0	83.5	48, 107	30	5.7	14.8	4.8	-30, 37
	28 Day Follow-up	20	79.9	17.4	80.5	51, 111	20	0.1	8.7	-3.8	-12, 18

表 2.7.6.15-39 心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、RR 間隔、QTcF 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline*	132	78.3	14.1	78.7	50, 138	―	―	―	―	―
N = 132	Cycle 1, Day 1/ predose*	1	70.0	―	70.0	70, 70	―	―	―	―	―
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	130	80.9	14.2	80.7	49, 139	130	2.9	6.9	2.2	-13, 21
	Cycle 2, Day 1/ predose*	119	79.0	14.0	79.7	46, 123	119	0.7	8.7	1.0	-21, 24
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	123	81.7	14.3	82.7	55, 117	123	3.3	9.8	2.3	-21, 40
	Cycle 4, Day 1/ predose*	100	77.0	13.2	76.8	50, 109	100	-0.1	9.9	-0.3	-23, 29
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	98	79.6	14.5	80.0	52, 110	98	2.3	10.1	3.5	-20, 25
	Cycle 7, Day 1	78	78.2	13.4	76.0	56, 115	78	0.7	13.2	-0.7	-35, 37
	Cycle 10, Day 1	52	78.4	16.8	73.0	53, 148	52	0.5	15.2	0.8	-36, 73
	Cycle 13, Day 1	42	76.4	13.6	73.5	56, 110	42	-2.9	12.3	-2.8	-36, 27
	Cycle 16, Day 1	22	72.5	14.2	70.0	52, 106	22	-4.0	14.2	-2.7	-36, 22
	Cycle 19, Day 1	14	69.1	9.8	68.5	50, 81	14	-6.9	9.7	-4.8	-32, 4
	Cycle 22, Day 1	1	83.0	―	83.0	83, 83	1	-14.0	―	-14.0	-14, -14
	End of Treatment	62	79.9	15.3	79.5	44, 111	62	1.9	12.9	1.3	-30, 37
	28 Day Follow-up	40	80.1	14.9	81.0	51, 111	40	0.0	8.7	-0.7	-17, 18
QT 間隔 (msec)											
200 mg QD	Baseline*	66	382.0	34.4	381.7	280, 458	―	―	―	―	―
N = 66	Cycle 1, Day 1/ predose*	1	410.0	―	410.0	410, 410	―	―	―	―	―
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	66	378.3	33.7	374.3	275, 457	66	-3.7	18.4	-3.3	-77, 49
	Cycle 2, Day 1/ predose*	60	380.0	33.7	383.7	300, 452	60	-0.6	20.0	-3.3	-38, 56
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	63	379.7	31.1	373.7	325, 471	63	-0.1	28.6	-4.0	-48, 117
	Cycle 4, Day 1/ predose*	52	382.7	30.5	381.0	315, 457	52	-1.7	25.0	0.0	-46, 69
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	48	379.8	33.6	377.8	279, 466	48	-5.7	23.3	-8.0	-51, 54
	Cycle 7, Day 1	36	387.0	32.3	393.0	304, 476	36	4.5	29.6	2.0	-53, 82
	Cycle 10, Day 1	25	384.8	28.4	395.0	326, 430	25	0.0	32.3	-8.0	-41, 71
	Cycle 13, Day 1	17	382.5	28.9	390.0	324, 428	17	0.7	23.2	1.3	-30, 61
	Cycle 16, Day 1	10	394.1	37.2	400.0	328, 442	10	11.6	34.8	8.5	-28, 73
	Cycle 19, Day 1	7	400.9	19.2	402.0	373, 432	7	11.5	23.9	16.0	-23, 47
	Cycle 22, Day 1	0	―	―	―	―	0	―	―	―	―
	End of Treatment	32	383.3	31.2	379.5	319, 450	32	1.2	25.8	0.7	-44, 67
	28 Day Follow-up	20	382.6	32.7	384.0	316, 426	20	1.8	20.9	1.0	-35, 47

表 2.7.6.15-39 心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、RR 間隔、QTcF 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
200 mg BID	Baseline*	66	386.0	33.1	380.0	327, 516	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 1/ predose*	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	64	383.7	30.4	381.0	329, 481	64	-3.1	19.5	-4.0	-85, 45
	Cycle 2, Day 1/ predose*	58	381.7	29.3	377.7	326, 447	58	-5.1	19.1	-6.5	-70, 31
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	60	377.7	30.6	372.3	307, 450	60	-8.7	23.6	-5.7	-88, 39
	Cycle 4, Day 1/ predose*	48	396.5	35.5	401.7	335, 522	48	7.6	17.2	7.7	-35, 35
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	50	393.3	30.8	396.0	340, 476	50	4.9	27.2	8.0	-64, 50
	Cycle 7, Day 1	42	382.4	28.0	382.0	316, 444	42	-5.2	28.1	-6.3	-98, 46
	Cycle 10, Day 1	27	386.6	36.0	392.0	264, 446	27	2.5	36.0	6.0	-112, 103
	Cycle 13, Day 1	25	387.0	31.5	394.0	326, 444	25	4.0	30.5	9.3	-72, 38
	Cycle 16, Day 1	12	391.3	37.3	392.5	323, 458	12	6.4	35.2	0.0	-51, 96
	Cycle 19, Day 1	7	387.9	21.2	392.0	358, 418	7	11.5	23.7	9.3	-22, 53
	Cycle 22, Day 1	1	380.0	—	380.0	380, 380	1	37.3	—	37.3	37, 37
	End of Treatment	30	378.8	51.9	378.5	198, 474	30	-12.7	65.9	0.3	-318, 63
	28 Day Follow-up	20	386.6	35.9	382.0	316, 456	20	5.4	25.3	-4.2	-32, 61
計	Baseline*	132	384.0	33.7	380.3	280, 516	—	—	—	—	—
N = 132	Cycle 1, Day 1/ predose*	1	410.0	—	410.0	410, 410	—	—	—	—	—
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	130	380.9	32.1	377.0	275, 481	130	-3.4	18.9	-4.0	-85, 49
	Cycle 2, Day 1/ predose*	118	380.8	31.5	381.7	300, 452	118	-2.8	19.7	-4.0	-70, 56
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	123	378.7	30.7	372.7	307, 471	123	-4.3	26.6	-5.3	-88, 117
	Cycle 4, Day 1/ predose*	100	389.3	33.6	388.3	315, 522	100	2.8	22.0	3.0	-46, 69
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	98	386.7	32.7	385.7	279, 476	98	-0.3	25.8	-0.7	-64, 54
	Cycle 7, Day 1	78	384.5	29.9	386.0	304, 476	78	-0.8	29.0	0.3	-98, 82
	Cycle 10, Day 1	52	385.7	32.2	392.0	264, 446	52	1.3	33.9	-2.0	-112, 103
	Cycle 13, Day 1	42	385.2	30.2	391.0	324, 444	42	2.7	27.5	5.3	-72, 61
	Cycle 16, Day 1	22	392.5	36.4	396.5	323, 458	22	8.8	34.3	5.8	-51, 96
	Cycle 19, Day 1	14	394.4	20.6	394.5	358, 432	14	11.5	22.8	12.7	-23, 53
	Cycle 22, Day 1	1	380.0	—	380.0	380, 380	1	37.3	—	37.3	37, 37
	End of Treatment	62	381.1	42.2	379.5	198, 474	62	-5.5	49.5	0.3	-318, 67
	28 Day Follow-up	40	384.6	34.0	384.0	316, 456	40	3.6	23.0	-1.3	-35, 61

表 2.7.6.15-39 心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、RR 間隔、QTcF 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
RR 間隔 (msec)											
200 mg QD	Baseline*	66	791.955	143.224	763.148	433.77, 1147.15	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 1/ predose*	1	857.140	—	857.140	857.14, 857.14	—	—	—	—	—
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	66	761.591	142.381	731.710	431.71, 1176.77	66	-30.364	74.855	-36.132	-219.26, 150.01
	Cycle 2, Day 1/ predose*	60	791.579	148.591	772.935	487.87, 1306.00	60	-0.303	82.541	0.218	-186.47, 183.99
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	63	762.701	132.717	737.730	512.89, 1090.91	63	-24.460	79.403	-12.867	-242.54, 136.89
	Cycle 4, Day 1/ predose*	52	787.965	127.347	779.655	552.31, 1178.64	52	-10.973	116.779	0.290	-408.97, 235.41
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	48	763.840	139.278	726.012	545.45, 1111.11	48	-37.279	94.348	-42.672	-262.23, 235.04
	Cycle 7, Day 1	36	806.529	126.092	816.365	521.74, 1071.43	36	6.526	126.281	26.428	-203.35, 356.37
	Cycle 10, Day 1	25	816.652	137.418	821.920	576.92, 1052.63	25	10.312	137.563	-37.977	-209.65, 372.76
	Cycle 13, Day 1	17	803.486	130.354	769.230	588.24, 1052.63	17	12.828	129.191	-15.567	-168.49, 372.76
	Cycle 16, Day 1	10	864.147	149.310	890.110	600.00, 1016.95	10	49.342	177.436	-9.570	-224.07, 372.76
	Cycle 19, Day 1	7	901.200	156.200	909.090	740.74, 1200.00	7	59.370	130.940	2.283	-64.57, 310.26
	Cycle 22, Day 1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—
	End of Treatment	32	800.124	162.756	784.615	540.54, 1363.64	32	12.204	94.835	15.205	-202.20, 216.50
	28 Day Follow-up	20	764.160	123.462	740.740	594.06, 1000.00	20	-2.963	87.603	-28.345	-129.77, 224.11
200 mg BID	Baseline*	66	792.928	148.234	767.938	571.43, 1192.16	—	—	—	—	—
N = 66	Cycle 1, Day 1/ predose*	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	64	770.406	143.102	753.202	564.28, 1226.82	64	-27.249	69.781	-22.135	-183.83, 135.67
	Cycle 2, Day 1/ predose*	59	777.984	150.169	731.923	560.78, 1120.11	59	-15.364	87.519	-29.747	-245.39, 145.00
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	60	755.531	154.001	715.888	514.29, 1066.07	60	-40.903	101.464	-27.330	-453.79, 133.54
	Cycle 4, Day 1/ predose*	48	820.150	156.483	803.700	592.16, 1200.00	48	13.896	86.171	21.870	-191.55, 162.55
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	50	796.724	159.582	774.268	555.65, 1156.42	50	-3.803	114.592	-23.230	-255.67, 226.10
	Cycle 7, Day 1	42	773.741	131.714	774.225	560.75, 1052.63	42	-24.942	136.780	-12.972	-350.00, 208.82
	Cycle 10, Day 1	27	776.325	163.317	800.000	405.41, 1132.08	27	-9.256	125.782	7.020	-391.27, 162.62
	Cycle 13, Day 1	25	813.232	143.907	833.330	545.45, 1071.43	25	35.324	115.008	47.100	-239.39, 252.68
	Cycle 16, Day 1	12	849.472	171.859	801.280	566.04, 1153.85	12	45.651	151.915	58.898	-308.69, 314.87
	Cycle 19, Day 1	7	870.696	130.704	857.140	750.00, 1111.11	7	79.990	41.431	89.133	22.00, 131.31
	Cycle 22, Day 1	1	722.890	—	722.890	722.89, 722.89	1	104.203	—	104.203	104.20, 104.20
	End of Treatment	30	761.151	168.473	718.795	560.75, 1250.00	30	-50.649	155.375	-45.825	-494.49, 298.31
	28 Day Follow-up	20	787.775	179.912	746.060	540.54, 1176.47	20	10.257	82.585	27.157	-144.06, 153.23

表 2.7.6.15-39 心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、RR 間隔、QTcF 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
計	Baseline*	132	792.442	145.194	763.148	433.77, 1192.16	―	―	―	―	―
N = 132	Cycle 1, Day 1/ predose*	1	857.140	―	857.140	857.14, 857.14	―	―	―	―	―
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	130	765.931	142.251	743.827	431.71, 1226.82	130	-28.831	72.138	-28.595	-219.26, 150.01
	Cycle 2, Day 1/ predose*	119	784.839	148.898	753.567	487.87, 1306.00	119	-7.770	85.021	-10.107	-245.39, 183.99
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	123	759.203	142.946	725.903	512.89, 1090.91	123	-32.481	90.834	-24.743	-453.79, 136.89
	Cycle 4, Day 1/ predose*	100	803.414	142.270	781.230	552.31, 1200.00	100	0.964	103.472	7.195	-408.97, 235.41
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	98	780.618	150.122	750.375	545.45, 1156.42	98	-20.200	105.969	-34.313	-262.23, 235.04
	Cycle 7, Day 1	78	788.874	129.364	789.470	521.74, 1071.43	78	-10.419	132.135	3.403	-350.00, 356.37
	Cycle 10, Day 1	52	795.713	151.321	821.920	405.41, 1132.08	52	0.151	130.646	-14.683	-391.27, 372.76
	Cycle 13, Day 1	42	809.287	137.029	816.365	545.45, 1071.43	42	26.219	119.920	28.735	-239.39, 372.76
	Cycle 16, Day 1	22	856.142	158.371	857.140	566.04, 1153.85	22	47.328	159.953	30.788	-308.69, 372.76
	Cycle 19, Day 1	14	885.948	139.270	876.330	740.74, 1200.00	14	69.680	93.915	63.140	-64.57, 310.26
	Cycle 22, Day 1	1	722.890	―	722.890	722.89, 722.89	1	104.203	―	104.203	104.20, 104.20
	End of Treatment	62	781.266	165.351	754.745	540.54, 1363.64	62	-18.209	130.577	-10.288	-494.49, 298.31
	28 Day Follow-up	40	775.967	152.768	740.740	540.54, 1176.47	40	3.647	84.298	5.477	-144.06, 224.11
QTcF 間隔 (msec)											
200 mg QD	Baseline*	66	413.951	20.309	413.122	369.89, 469.07	―	―	―	―	―
N = 66	Cycle 1, Day 1/ predose*	1	431.620	―	431.620	431.62, 431.62	―	―	―	―	―
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	66	415.418	20.464	411.025	363.47, 478.57	66	1.467	13.259	2.493	-52.35, 53.66
	Cycle 2, Day 1/ predose*	60	411.971	21.223	412.725	357.98, 459.94	60	-0.502	14.404	-3.860	-35.93, 57.06
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	63	416.859	24.320	414.300	373.46, 524.43	63	4.449	25.067	-1.173	-21.48, 125.82
	Cycle 4, Day 1/ predose*	52	415.259	20.096	412.927	367.56, 468.73	52	0.038	15.201	-1.932	-28.94, 37.26
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	48	416.659	22.794	417.663	337.26, 483.87	48	0.628	16.833	-0.433	-56.65, 33.97
	Cycle 7, Day 1	36	416.669	23.942	415.600	373.19, 508.16	36	3.498	21.476	0.285	-20.98, 94.28
	Cycle 10, Day 1	25	412.937	19.517	410.000	381.94, 466.09	25	-1.669	18.793	-4.417	-33.12, 38.70
	Cycle 13, Day 1	17	412.436	18.158	419.080	380.35, 444.04	17	-1.670	12.252	-0.707	-18.79, 20.25
	Cycle 16, Day 1	10	414.455	19.169	406.530	388.89, 444.44	10	3.994	15.208	5.058	-21.01, 33.68
	Cycle 19, Day 1	7	416.540	16.633	412.240	394.39, 445.78	7	2.058	11.227	2.687	-14.04, 21.34
	Cycle 22, Day 1	0					0				
	End of Treatment	32	414.863	25.443	409.970	380.13, 485.81	32	-0.129	24.750	-1.212	-52.83, 69.41
	28 Day Follow-up	20	419.171	20.883	425.230	373.41, 453.14	20	2.313	15.039	1.370	-21.91, 33.71
200 mg BID	Baseline*	66	418.426	20.113	418.973	375.45, 486.86	―	―	―	―	―
N = 66	Cycle 1, Day 1/ predose*	0	―	―	―	―	―	―	―	―	―
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	64	419.859	17.774	419.612	380.05, 464.71	64	1.500	14.922	1.967	-72.70, 38.59

表 2.7.6.15-39 心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、RR 間隔、QTcF 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	測定時点	測定値					ベースラインからの変化量				
		n	Mean	SD	Median	Min, Max	n	Mean	SD	Median	Min, Max
	Cycle 2, Day 1/ predose*	58	415.956	16.151	416.588	374.35, 444.15	58	-3.054	15.315	-1.507	-56.75, 35.08
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	60	416.544	19.874	419.943	347.73, 452.88	60	-1.793	17.703	1.942	-65.81, 35.52
	Cycle 4, Day 1/ predose*	48	425.088	22.315	422.933	372.05, 491.53	48	5.598	13.857	5.253	-40.38, 29.38
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	50	426.111	19.050	427.835	390.48, 474.72	50	6.230	18.721	9.462	-54.29, 56.11
	Cycle 7, Day 1	42	417.832	20.111	417.460	367.31, 467.55	42	-1.584	20.691	-2.287	-46.82, 52.04
	Cycle 10, Day 1	27	422.948	31.797	419.110	356.70, 530.55	27	4.802	29.730	5.933	-48.86, 120.34
	Cycle 13, Day 1	25	416.016	21.474	410.790	371.62, 459.97	25	-1.968	18.971	-3.190	-38.09, 31.08
	Cycle 16, Day 1	12	414.551	23.959	405.240	390.47, 475.16	12	-1.048	19.846	-4.645	-26.38, 41.25
	Cycle 19, Day 1	7	407.467	23.135	412.670	363.87, 435.85	7	-0.493	21.454	-2.490	-29.89, 33.67
	Cycle 22, Day 1	1	423.410	－	423.410	423.41, 423.41	1	21.230	－	21.230	21.23, 21.23
	End of Treatment	30	416.441	45.800	415.415	223.24, 526.84	30	-4.255	54.849	2.385	-263.62, 106.10
	28 Day Follow-up	20	421.014	28.422	417.740	385.58, 509.62	20	5.185	27.761	-2.923	-30.38, 88.88
計	Baseline*	132	416.189	20.259	417.315	369.89, 486.86	－	－	－	－	－
N = 132	Cycle 1, Day 1/ predose*	1	431.620	－	431.620	431.62, 431.62	－	－	－	－	－
	Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	130	417.604	19.242	415.207	363.47, 478.57	130	1.483	14.047	2.182	-72.70, 53.66
	Cycle 2, Day 1/ predose*	118	413.930	18.927	413.762	357.98, 459.94	118	-1.756	14.850	-2.860	-56.75, 57.06
	Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	123	416.706	22.172	416.420	347.73, 524.43	123	1.404	21.925	-0.300	-65.81, 125.82
	Cycle 4, Day 1/ predose*	100	419.977	21.652	418.778	367.56, 491.53	100	2.707	14.764	1.952	-40.38, 37.26
	Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	98	421.481	21.392	420.270	337.26, 483.87	98	3.486	17.952	4.417	-56.65, 56.11
	Cycle 7, Day 1	78	417.295	21.823	416.595	367.31, 508.16	78	0.761	21.074	-0.267	-46.82, 94.28
	Cycle 10, Day 1	52	418.135	26.837	415.520	356.70, 530.55	52	1.691	25.049	0.775	-48.86, 120.34
	Cycle 13, Day 1	42	414.567	20.044	413.000	371.62, 459.97	42	-1.847	16.409	-1.832	-38.09, 31.08
	Cycle 16, Day 1	22	414.507	21.405	406.255	388.89, 475.16	22	1.244	17.665	-1.973	-26.38, 41.25
	Cycle 19, Day 1	14	412.004	19.922	412.455	363.87, 445.78	14	0.783	16.503	0.715	-29.89, 33.67
	Cycle 22, Day 1	1	423.410	－	423.410	423.41, 423.41	1	21.230	－	21.230	21.23, 21.23
	End of Treatment	62	415.626	36.426	413.940	223.24, 526.84	62	-2.126	41.783	-0.297	-263.62, 106.10
	28 Day Follow-up	40	420.092	24.635	420.260	373.41, 509.62	40	3.749	22.085	-1.658	-30.38, 88.88

Source：TFL Table 9.1.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

*：There are triplicate ECG measurements at these time points. Summary statistics will be based on means of those triplicate ECG measurements.

1 cycle = 28 days

－：not applicable

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数

表 2.7.6.15-40 カテゴリー別 QTcF 間隔の推移（安全性解析対象集団）

測定時点	QTcF 間隔 (msec)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
Baseline*	≤ 450 msec	62 (93.9)	62 (93.9)	124 (93.9)
	> 450 to ≤ 480 msec	4 (6.1)	3 (4.5)	7 (5.3)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 1, Day 1/ predose*	≤ 450 msec	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	> 450 to ≤ 480 msec	0	0	0
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	≤ 450 msec	63 (95.5)	62 (93.9)	125 (94.7)
	> 450 to ≤ 480 msec	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 2, Day 1/ predose*	≤ 450 msec	58 (87.9)	58 (87.9)	116 (87.9)
	> 450 to ≤ 480 msec	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	≤ 450 msec	59 (89.4)	59 (89.4)	118 (89.4)
	> 450 to ≤ 480 msec	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
	> 480 to ≤ 500 msec	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	> 500 msec	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Cycle 4, Day 1/ predose*	≤ 450 msec	49 (74.2)	41 (62.1)	90 (68.2)
	> 450 to ≤ 480 msec	3 (4.5)	6 (9.1)	9 (6.8)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	≤ 450 msec	45 (68.2)	45 (68.2)	90 (68.2)
	> 450 to ≤ 480 msec	2 (3.0)	5 (7.6)	7 (5.3)
	> 480 to ≤ 500 msec	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 7, Day 1	≤ 450 msec	34 (51.5)	39 (59.1)	73 (55.3)
	> 450 to ≤ 480 msec	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Cycle 10, Day 1	≤ 450 msec	24 (36.4)	24 (36.4)	48 (36.4)
	> 450 to ≤ 480 msec	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Cycle 13, Day 1	≤ 450 msec	17 (25.8)	24 (36.4)	41 (31.1)
	> 450 to ≤ 480 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 16, Day 1	≤ 450 msec	10 (15.2)	11 (16.7)	21 (15.9)
	> 450 to ≤ 480 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 19, Day 1	≤ 450 msec	7 (10.6)	7 (10.6)	14 (10.6)
	> 450 to ≤ 480 msec	0	0	0
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0
Cycle 22, Day 1	≤ 450 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	> 450 to ≤ 480 msec	0	0	0
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0

表 2.7.6.15-40 カテゴリー別 QTcF 間隔の推移（安全性解析対象集団）（続き）

測定時点	QTcF 間隔 (msec)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
End of Treatment	≤ 450 msec	29 (43.9)	27 (40.9)	56 (42.4)
	> 450 to ≤ 480 msec	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
	> 480 to ≤ 500 msec	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	> 500 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
28 Day Follow-up	≤ 450 msec	19 (28.8)	18 (27.3)	37 (28.0)
	> 450 to ≤ 480 msec	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	> 480 to ≤ 500 msec	0	0	0
	> 500 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)

Source：TFL Table 9.2.1 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

*：There are triplicate ECG measurements at these time points. Summary statistics will be based on means of those triplicate ECG measurements.

1 cycle = 28 days

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-41 カテゴリー別 QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）

測定時点	QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (msec)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
Cycle 1, Day 1/ predose*	≤ 0 msec	0	0	0
	> 0 to ≤ 30 msec	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	> 30 to ≤ 60 msec	0	0	0
	> 60 msec	0	0	0
Cycle 1, Day 1/ 3 hours post dose*	≤ 0 msec	26 (39.4)	25 (37.9)	51 (38.6)
	> 0 to ≤ 30 msec	39 (59.1)	38 (57.6)	77 (58.3)
	> 30 to ≤ 60 msec	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	> 60 msec	0	0	0
Cycle 2, Day 1/ predose*	≤ 0 msec	39 (59.1)	31 (47.0)	70 (53.0)
	> 0 to ≤ 30 msec	18 (27.3)	26 (39.4)	44 (33.3)
	> 30 to ≤ 60 msec	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
	> 60 msec	0	0	0
Cycle 2, Day 1/ 3 hours post dose*	≤ 0 msec	37 (56.1)	26 (39.4)	63 (47.7)
	> 0 to ≤ 30 msec	22 (33.3)	33 (50.0)	55 (41.7)
	> 30 to ≤ 60 msec	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
	> 60 msec	2 (3.0)	0	2 (1.5)
Cycle 4, Day 1/ predose*	≤ 0 msec	28 (42.4)	17 (25.8)	45 (34.1)
	> 0 to ≤ 30 msec	21 (31.8)	31 (47.0)	52 (39.4)
	> 30 to ≤ 60 msec	3 (4.5)	0	3 (2.3)
	> 60 msec	0	0	0
Cycle 4, Day 1/ 3 hours post dose*	≤ 0 msec	24 (36.4)	14 (21.2)	38 (28.8)
	> 0 to ≤ 30 msec	22 (33.3)	33 (50.0)	55 (41.7)
	> 30 to ≤ 60 msec	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
	> 60 msec	0	0	0
Cycle 7, Day 1	≤ 0 msec	18 (27.3)	22 (33.3)	40 (30.3)
	> 0 to ≤ 30 msec	16 (24.2)	17 (25.8)	33 (25.0)
	> 30 to ≤ 60 msec	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
	> 60 msec	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Cycle 10, Day 1	≤ 0 msec	14 (21.2)	11 (16.7)	25 (18.9)
	> 0 to ≤ 30 msec	9 (13.6)	14 (21.2)	23 (17.4)
	> 30 to ≤ 60 msec	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
	> 60 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Cycle 13, Day 1	≤ 0 msec	9 (13.6)	13 (19.7)	22 (16.7)
	> 0 to ≤ 30 msec	8 (12.1)	11 (16.7)	19 (14.4)
	> 30 to ≤ 60 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	> 60 msec	0	0	0
Cycle 16, Day 1	≤ 0 msec	4 (6.1)	8 (12.1)	12 (9.1)
	> 0 to ≤ 30 msec	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (6.1)
	> 30 to ≤ 60 msec	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	> 60 msec	0	0	0
Cycle 19, Day 1	≤ 0 msec	3 (4.5)	4 (6.1)	7 (5.3)
	> 0 to ≤ 30 msec	4 (6.1)	2 (3.0)	6 (4.5)
	> 30 to ≤ 60 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	> 60 msec	0	0	0
Cycle 22, Day 1	≤ 0 msec	0	0	0
	> 0 to ≤ 30 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	> 30 to ≤ 60 msec	0	0	0
	> 60 msec	0	0	0
End of Treatment	≤ 0 msec	17 (25.8)	14 (21.2)	31 (23.5)
	> 0 to ≤ 30 msec	12 (18.2)	15 (22.7)	27 (20.5)
	> 30 to ≤ 60 msec	2 (3.0)	0	2 (1.5)
	> 60 msec	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)

表 2.7.6.15-41 カテゴリー別 QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推移（安全性解析対象集団）（続き）

測定時点	QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (msec)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
28 Day Follow-up	≤ 0 msec	10 (15.2)	11 (16.7)	21 (15.9)
	> 0 to ≤ 30 msec	9 (13.6)	7 (10.6)	16 (12.1)
	> 30 to ≤ 60 msec	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	> 60 msec	0	1 (1.5)	1 (0.8)

Source：TFL Table 9.2.2 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

*：There are triplicate ECG measurements at these time points. Summary statistics will be based on means of those triplicate ECG measurements.

1 cycle = 28 days

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-42 カテゴリー別最大 QTcF 間隔（安全性解析対象集団）

最大 QTcF 間隔 (msec)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
≤ 450 msec	53 (80.3)	45 (68.2)	98 (74.2)
> 450 to ≤ 480 msec	8 (12.1)	18 (27.3)	26 (19.7)
> 480 to ≤ 500 msec	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
> 500 msec	2 (3.0)	2 (3.0)	4 (3.0)

Source：TFL Table 9.2.3 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

The maximum value is defined as the maximum of the measurements for post baseline QTcF values, including unscheduled assessments. For the visit with triplicate ECG measurements, the ECG value at that visit mean of those triplicate ECG measurements.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

表 2.7.6.15-43 カテゴリー別最大 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量 (msec)	200 mg QD N = 66 n (%)	200 mg BID N = 66 n (%)	計 N = 132 n (%)
≤ 0 msec	4 (6.1)	7 (10.6)	11 (8.3)
> 0 to ≤ 30 msec	50 (75.8)	47 (71.2)	97 (73.5)
> 30 to ≤ 60 msec	9 (13.6)	10 (15.2)	19 (14.4)
> 60 msec	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)

Source：TFL Table 9.2.4 (Data cut-off date：[redacted] 20[redacted])

The maximum change from baseline is defined as the maximum increase of baseline among the measurements for post baseline QTcF values, including unscheduled assessments. For the visit with triplicate ECG measurements, the ECG value at that visit is mean of those triplicate ECG measurements.

N：評価対象被験者数、n：該当被験者数、% = n/N × 100

2.7.6.15.6.7 重篤な有害事象の叙述

ベルモスジル投与時に発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].0 cm／7[redacted].4 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：なし
合併症：頭痛、喘息、高血圧、閉経、甲状腺機能低下症、骨髄異形成症候群、高脂血症、トキソプラズマ症、不安、不眠症、心房細動、呼吸困難、免疫性血小板減少性紫斑病、後天性無巨核球性血小板減少症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
治験薬投与期間：20[redacted] 年 6 月 28 日～20[redacted] 年 12 月 12 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：喘息増悪／喘息

【経過】
本報告は 20[redacted]年 1 月 14 日に治験責任医師から入手した。
20[redacted] 年 12 月 18 日（治験薬投与開始後 173 日目）、重篤な有害事象である気管支痙攣が発現した。
20[redacted] 年 12 月 18 日、被験者が外部の病院に入院した。
治療薬には、気管支痙攣に対する吸入用酸素があった。入院中の使用薬剤には、咳嗽に対するベンゾナテート並びに適応症不明の薬剤としてグアイフェネシン、ヒドロコドン・クロルフェニラミン、酸化マグネシウム及びカルボキシメチルセルロースナトリウムがあった。
20[redacted] 年 12 月 23 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象である気管支痙攣に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 12 月 22 日）」と報告された。
被験者の病歴には、cGVHD、甲状腺機能低下症、不安、高脂血症、不眠症、頭痛及び咳嗽があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、クラリスロマイシン、ラテックス、レボフロキサシン及びスタチン製剤（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）があった。併用薬には、cGVHD に対する Diprolene（ベタメタゾン）、Deltasone（プレドニゾン）、プロトピック（タクロリムス）、Estrace（エストラジオール）、Prograf（タクロリムス）及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、心臓の支持療法薬としての Sectral（アセブトロール）、栄養補給剤としての Daily-Vite（マルチビタミン）、Folvite（葉酸）及び Magonate（グルコン酸マグネシウム）、甲状腺機能低下症に対する Synthroid（レボチロキシン）及び Levothroid（レボチロキシン）、不安に対する Ativan（ロラゼパム）及び Zoloft（セルトラリン）、高脂血症に対する Zocor（シンバスタチン）、感染症予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、バルトレックス（バラシクロビル）及びアジスロマイシン、消化器症状に対する支持療法薬としての Protonix（パントプラゾール）、不眠症に対する Ambien（ゾルピデム）、頭痛に対する Norflex（オルフェナドリン）並びに呼吸器ケアのためのサルブタモール硫酸塩、モンテルカストナトリウム及びシムビコート（ブデソニド・ホルモテロール）があった。
重篤な有害事象である気管支痙攣について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。本事象の治験薬以外の要因は報告されなかった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、治験薬投与開始後 173 日目に重篤な有害事象である気管支痙攣を発現した。本事象の有力な要因として、被験者の基礎疾患である cGVHD 及び甲状腺機能低下症が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 2 月 7 日、治験責任医師から追加情報を入手。
低酸素血症性呼吸不全のため被験者が来院した。被験者は、治験参加中に肺機能の急速な低下を認め、治療薬を服用していたが、症状の改善は限定的であった。これを受け、被験者は前月に治験参加を中止していた。前週に咳嗽が発現したと被験者は述べた。20[redacted] 年 2 月 1 日に Zithromax（アジスロマイシン）の投

与が開始された。被験者は抗生剤治療を完了した。被験者の夫によると、被験者は咳嗽に対するあらゆる市販薬を試したが、症状の改善は認められなかった。また、直近二晩は、夜通し咳をして起きていたため、全く睡眠を取れていなかった。自宅には家庭用酸素飽和度モニターがあり、2～3 日前から酸素飽和度が徐々に低下してきていた。20[redacted] 年 2 月 6 日の酸素飽和度は 84%であった。咳嗽による胸部絞扼感があったが、心臓性胸痛ではなく、発熱、悪心、嘔吐及び下痢はいずれもないとのことであった。被験者は全体的に体調が優れなかった。
被験者が入院した。ソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）の静脈内投与が開始された。直近のアジスロマイシン投与及びプロカルシトニン値（0.05）を考慮し、抗生剤の投与が中断された。胸部 X 線撮影で浸潤影は認められなかった。被験者の体調が徐々に回復した。酸素吸入が継続可能な流量まで漸減された。安静時の室内気での酸素飽和度は良好であった。しかし、退院日の労作時の酸素飽和度は依然として低かったため、短期間の在宅酸素療法が開始された。また、プレドニゾンのテーパリングが行われ、自宅での用量（1 日 7.5～10 mg）に戻された。家庭用の噴霧療法も用意された。入院中、おそらくコルチコステロイド剤による高血糖が認められた。退院日のプレドニゾン投与下での GLU は 153 であった。
被験者は入院前の 20[redacted] 年 12 月 12 日に治験参加を中止していた。
20[redacted]年 12 月 18 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 13.7 × 10^3 μL（高値、基準範囲 : 4.5～10.8）、RBC : 3.82 × 10^3 μL（低値、基準範囲 : 4.20～5.40）、Hb : 13.1 g/dL（基準範囲 : 12.0～16.0）、Ht : 39.8%（基準範囲 : 36.0～48.0）、PLT : 121 × 10^3 μL（低値、基準範囲 : 150～450）、MPV : 11.5 fL（高値、基準範囲 : 7.0～11.0）、好酸球 : 0.1%（低値、基準範囲 : 1.0～6.0）、好中球絶対数 : 9.01 K/mm^3（高値、2.00～7.00）、リンパ球絶対数 : 3.37 K/mm^3（高値、基準範囲 : 1.00～3.00）、単球絶対数 : 1.22 K/mm^3（高値、基準範囲 : 0.20～1.00）、大赤血球 : 存在する（異常）、GLU : 171 mg/dL（高値、基準範囲 : 70～100）、BUN : 21 mg/dL（高値、基準範囲 : 6～19）、CRE : 0.9 mg/dL（基準範囲 : 0.4～1.2）、推算糸球体濾過量 : 60.00 mL/min/1.73 m^2 超（基準範囲 : 60.00 超）、Na : 138 mmol/L（基準範囲 : 135～145）、K : 3.8 mmol/L（基準範囲 : 3.3～4.5）、二酸化炭素 : 27 mmol/L（基準範囲 : 24～32）、Ca : 9.5 mg/dL（基準範囲 : 8.5～10.5）、TBIL : 0.2 mg/dL（基準範囲 : 0.2～1.2）、ALP : 104 IU/L（基準範囲 : 35～104）、ALT（血清 GPT）: 17 IU/L（基準範囲 : 0～31）、AST : 24 IU/L（基準範囲 : 0～32）、TP : 6.3 g/dL（基準範囲 : 6.0～8.5）、ALB : 3.8 g/dL（基準範囲 : 3.3～5.2）、推算クレアチニンクリアランス : 57.4 mL/min、プロカルシトニン : 0.05（基準範囲 : 0.00～0.05）であった。
20[redacted] 年 12 月 18 日、PCR による A 型インフルエンザウイルス及び B 型インフルエンザウイルス検査は陰性であった。
20[redacted] 年 12 月 18 日午前 5 時 2 分のトロポニン T は 0.01 ng/mL 以下（基準範囲 : 0.00～0.01）であった。
20[redacted] 年 12 月 18 日午後 0 時 36 分のトロポニン T は 0.01 ng/mL 以下（基準範囲 : 0.00～0.01）であった。
20[redacted] 年 12 月 19 日の身体検査結果は次のとおり。呼吸努力に困難なし、両肺の呼吸音減少、クラックルあり、乾性咳嗽あり。
20[redacted] 年 12 月 19 日の気管支拡張症スコアは次のとおり。肺ステータス : 3、手術ステータス : 0、胸部 X 線撮影ステータス : 02、呼吸パターン : 0、精神ステータス : 0、呼吸音 : 3、咳嗽 : 0、活動レベル : 0、経皮的酸素飽和度を 92%以上に維持するために必要な酸素レベル : 2、換気ステータス : 0、気管支拡張症合計スコア : 10 であった。被験者には喘息の病歴があり、低酸素血症性呼吸不全のため入院し、噴霧療法が行われた。処方薬に対する忍容性は良好であった。窮迫は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 20 日午後 2 時 46 分の身体検査結果は次のとおり。努力呼吸あり、労作時の息切れあり、息切れあり、呼吸パターン一定（頻呼吸）、両肺に粗い呼吸音あり。散歩から帰ると呼吸仕事量が増加した。治療は奏効した。
20[redacted]年 12 月 20 日午後 2 時 46 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数 : 103 bpm、呼吸数 : 18 回/分、酸素飽和度 : 94%であった。
20[redacted] 年 12 月 20 日午後 8 時 16 分の身体検査結果は次のとおり。努力呼吸あり、労作時の息切れあり、左右対称に拡張、両肺に粗い呼吸音あり、呼気性喘鳴あり、乾性咳嗽あり。治療薬に対する忍容性は良好であり、椅子に座っている時に窮迫はなかった。
20[redacted]年 12 月 20 日午後 8 時 16 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数 : 86 bpm、呼吸数 : 18 回/分、酸素飽和度 : 95%であった。
20[redacted]年 12 月 20 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 17.7、Hb : 13.1、Ht : 38.7、MCV : 102、PLT : 112、Na : 137、K : 4.7、Cl : 99、二酸化炭素 : 23、BUN : 30、CRE : 0.7、Ca : 9.4 であった。
20[redacted] 年 12 月 21 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数 : 99 bpm、呼吸数 : 20 回/分、酸素飽和度 : 91%であった。

20[redacted] 年 12 月 21 日の身体検査結果は次のとおり。努力呼吸あり、労作時の息切れあり、左右対称に拡張、両肺の呼吸音減少、クラックルあり、乾性咳嗽あり。室内を歩き回ることができたが、非労作性の息切れが持続していた。
20[redacted] 年 12 月 21 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：15.2、Hb：12.3、Ht：37.0、MCV：104、PLT：105、K：4.8、Cl：97、二酸化炭素：27、BUN：26 であった。
2019 年 12 月 22 日午前 9 時 15 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：77 bpm（基準範囲：77～99）、呼吸数：18 回/分（基準範囲：18～20）、血圧：125/74（基準範囲：（122～125）/（74～79））、酸素飽和度：94%（基準範囲：91～94）であった。
20[redacted]年 12 月 22 日午後 2 時 15 分の身体検査結果は次のとおり。呼吸努力に困難なし、労作時の息切れあり、呼吸パターン一定、左右対称に拡張、両肺の呼吸音減少、呼気性喘鳴あり。
20[redacted]年 12 月 22 日午後 2 時 15 分の気管支拡張症スコアは次のとおり。肺ステータス：3、手術ステータス：0、胸部 X 線撮影ステータス：2、呼吸パターン：0、精神ステータス：0、呼吸音：4、咳嗽：0、活動レベル：0、経皮的酸素飽和度を 92%以上に維持するために必要な酸素レベル：1、換気ステータス：0、気管支拡張症合計スコア：10 であった。処方薬に対する忍容性は良好であった。窮迫は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 22 日午後 7 時 40 分、身体検査で咳嗽（呼吸器系の詰まり・絞扼感あり）が認められた。
20[redacted]年 12 月 22 日午後 7 時 40 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：92 bpm、呼吸数：22 回/分、酸素飽和度：94%であった。
20[redacted]年 12 月 22 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：1010 mL、総排出量：1875 mL、水分出納バランス：-865 mL であった。
20[redacted] 年 12 月 22 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：11.9、Hb：12.5、Ht：36.9、MCV：102、PLT：118、K：4.4、Cl：97、二酸化炭素：32、BUN：30 であった。
20[redacted] 年 12 月 22 日、呼吸器の検査で、検査中の乾性咳嗽、肺音の改善及び呼気性喘鳴（ごくわずかに散発）が認められたが、低音性連続性ラ音は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 23 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：104/71 mmHg、脈拍数：103 bpm（異常）、呼吸数：20 回/分、体温：98.4°F、酸素飽和度：92%であった。
20[redacted] 年 12 月 23 日の身体検査結果は次のとおり。胸部：散発性の呼気性喘鳴あり、呼吸窮迫なし。腹部：活動性の腸音あり。
cGVHD の発症部位は、両眼、関節、筋膜及び皮膚であった。
入院中の使用薬剤には、咳嗽に対するグアイフェネシン・コデイン及び Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール）があった。
被験者の病歴には、骨髄異形成症候群、後天性無巨核球性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、血小板障害、心房細動、トキソプラズマ症、硬化性苔癬、深部結合組織線維化、呼吸困難、本態性高血圧症、慢性腎機能不全、ニューモシスチス肺炎、おそらくウイルス性疾患に起因する喘息増悪、白血球増加症及び低酸素症を伴う急性呼吸不全があった。
手術歴には幹細胞移植があった。
併用薬には、喘鳴又は息切れに対する Proventil HFA（サルブタモール）及び Ventolin HFA（サルブタモール）並びに Systane Balance（プロピレングリコール）があった。
重篤な有害事象である気管支痙攣について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。本事象の治験薬以外の要因は報告されなかった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、治験薬投与開始後 173 日目に重篤な有害事象である気管支痙攣を発現した。本事象の有力な要因として、被験者の基礎疾患である cGVHD 及び甲状腺機能低下症が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 8 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「気管支痙攣」から「喘息増悪」に更新された。
20[redacted]年 7 月 20 日の 1,3-β-D-グルカンは 31 pg/mL 未満（基準範囲：80 未満）であった。20[redacted] 年 3 月 21 日の 1,3-β-D-グルカンは 500 pg/mL 超（基準範囲：80 未満）であった。
20[redacted] 年 3 月 25 日、被験者の臨床症状から、おそらくニューモシスチス肺炎に罹患しているものと推測され、20[redacted] 年 3 月 21 日に β-D-グルカン検査が行われた。
20[redacted]年から 20[redacted] 年 12 月 13 日まで、Grade 1 の労作性呼吸困難が見られていた。
20[redacted] 年 12 月 13 日から 20[redacted] 年 12 月 18 日まで、Grade 2 の労作性呼吸困難が見られていた。

本事象発現時には息切れも認められた。
20[redacted]年 12 月 18 日、喘息増悪のための入院中にニューモシスチス肺炎は疑われなかった。
被験者の病歴には喘息があった。
重篤な有害事象である喘息増悪について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。本事象の治験薬以外の要因は報告されなかった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 173 日目に重篤な有害事象である喘息増悪を発現した。退院時の診断によると、喘息増悪はおそらくウイルス性疾患に起因するものであった。さらに、被験者の基礎疾患には喘息、cGVHD、ニューモシスチス肺炎及び労作時呼吸困難があり、これらが本事象の有力な要因として考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].7 cm／8[redacted].5 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／骨髄
既往歴：なし
合併症：薬物過敏症、甲状腺機能低下症、ざ瘡、胃食道逆流性疾患、背部痛、性腺機能低下、疲労、高脂血症、末梢性ニューロパチー、うつ病、高血圧、眼乾燥、糖尿病、骨壊死、骨減少症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 10 月 24 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染（肺炎）／肺炎

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 12 月 28 日
3[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の施設で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 10 月 24 日に行われ、直近の投与は 20[redacted] 年 12 月 27 日に行われた。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 12 月 28 日（治験薬投与開始後 65 日目）、重篤な有害事象である肺感染（肺炎）が発現した。本事象の程度は「生命を脅かす」と判断された。被験者は過去に同様の事象を発現したことはなかった。
被験者は、100.8°F の発熱及び未回復の上気道感染のため診療所に連絡した。20[redacted]年 12 月 28 日、肺炎が疑われ、抗生剤の静脈内投与を受けるため入院となった。
20[redacted] 年 12 月 28 日、呼吸器病原体パネル検査を含む臨床検査で、RS ウイルス、ライノウイルス及びエンテロウイルスが陽性となった（基準値：陰性）。その他の臨床検査結果は、WBC：15.1 K/μL、RBC：4.56 M/μL、Hb：15.9 g/dL、Ht：46.7%、MCV：102.5 fL、MCH：34.9 pg、MCHC：34.0 g/dL、赤血球分布幅：15.2%、PLT：141 K/μL、好中球：83.4%、リンパ球：11.7%、単球：3.6%、好塩基球：0.8%、好中球絶対数：12.6 K/mm^3、リンパ球絶対数：1.8 K/mm^3、単球絶対数：0.5 K/mm^3、好酸球絶対数：0.1 K/ mm^3、好塩基球絶対数：0.1 K/ mm^{3}であった。
20[redacted]年 12 月 29 日、両レベル設定陽圧呼吸を行うため集中治療室に転室となった。20[redacted]年 1 月 8 日まで集中治療室で両レベル設定陽圧呼吸が継続された。
治験責任医師の報告によると、被験者は経鼻カニューレによる酸素 0～2 L の随時投与へ段階的に移行され、20[redacted]年 1 月 9 日に自宅退院となった。被験者は診療所で詳細なフォローアップを受けていた。
被験者の病歴には、cGVHD（発現日：20[redacted] 年 2 月 7 日）、急性骨髄性白血病及び抗癌剤療法に続発した無顆粒球症があった。また、サルファ剤、テガダーム（ドレッシング材）、バンコマイシン及び Wellbutrin（ブプロピオン）に対するアレルギーがあった。
併用薬には、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム、悪心に対する Compazine（プロクロルペラジン）及び Zofran（オンダンセトロン）、予防薬としてのアシクロビル及びジフルカン（フルコナゾール）、ニューロパチーに対するガバペンチン、cGVHD に対するメドロール（メチルプレドニゾロン）及びタクロリムス、ステロイド投与中のクロストリジウム・ディフィシレ予防薬としての Vancocin（バン

コマイシン）、性腺機能低下に対するシピオン酸テストステロン、高血圧に対するノルバスク（アムロジピン）、胃食道逆流性疾患に対する Prilosec（オメプラゾール）、骨減少症に対するカルシウム、ビタミン D 及びビタミン D3、うつ病に対する Celexa（シタロプラム）、ステロイド誘発性糖尿病に対するメトフォルミン、ランタス（インスリングラルギン）及び短時間作用性インスリン、関節痛に対するヒドロコドン・アセトアミノフェン、高脂血症に対するプラバスタチン、予防的抗菌薬としてのペニシリン V カリウム、乾燥眼に対する Restasis（シクロスポリン）及び人工涙液、骨粗鬆症予防薬としての Reclast（ゾレドロン酸）並びに呼吸器系の詰まり及び咳嗽に対する Mucinex DM（グアイフェネシン）があった。前治療薬には、ステロイド誘発性糖尿病に対する Humalog（インスリンリスプロ）があった。
治療薬には、肺炎に対するミノサイクリン、呼吸困難・肺炎に対するメチルプレドニゾロン及び発熱・肺炎に対するピペラシリンがあった。
入院中の使用薬剤には、咳嗽に対するベンゾナテート、発熱に対するセフトリアキソン及び感染に対する経静脈免疫グロブリンがあった。
重篤な有害事象である肺感染（肺炎）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。ポサコナゾールとともに治験薬の投与が 20[redacted] 年 1 月 11 日に再開された。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 1 月 9 日）」と報告された。回復日は退院日と同日であった。
重篤な有害事象である肺感染（肺炎）について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解によると、本事象は被験者の先行疾患に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。cGVHD を有し、本治験（KD025-213）に登録された。治験薬投与開始後 65 日目に重篤な有害事象である肺感染（肺炎）を発現し、入院となった。本報告の時点では、本事象は回復したと判断され、被験者は自宅退院となっていた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断した。被験者の基礎疾患（cGVHD 及びステロイド誘発性糖尿病）に加えて、タクロリムス及びプレドニゾンの併用投与が感染リスクを増大させた可能性が考えられる。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].0 cm／6[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／6 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：子宮摘出、手根管症候群、手根管除圧、片頭痛、脊椎炎、頚部手術、急性骨髄性白血病
合併症：薬物過敏症、季節性アレルギー、腎結石症、不安、うつ病、びらん性食道炎、コルチゾール減少、皮膚色素過剰、不眠症、振戦、低カリウム血症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 8 日～20[redacted] 年 3 月 25 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染（肺炎）／肺炎

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 5 月 28 日に治験責任医師から入手した。
5[redacted] 歳白人女性。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（連日経口投与）が 20[redacted] 年 5 月 8 日に開始された。直近の治験薬投与は 20[redacted] 年 5 月 23 日に行われた。
20[redacted] 年 5 月 24 日（治験薬投与開始後 16 日目）、重篤な有害事象である肺炎が発現した。
本事象に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
重篤な有害事象である肺炎の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者はサルファ剤及びペニシリンに対してアレルギーがあった。
重篤な有害事象である肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 16 日目に重篤な有害事象である肺炎を発現し、入院を要した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 5 月 30 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者は、20[redacted]年 5 月 24 日に入院し、20[redacted]年 5 月 27 日に退院した。
重篤な有害事象である肺炎の臨床転帰が「回復」に更新された。
肺炎に対する治療薬には、レボフロキサシン（開始日：20[redacted]年 5 月 24 日、終了日：20[redacted]年 5 月 24 日）、セフトリアキソン（開始日：20[redacted]年 5 月 24 日、終了日：20[redacted]年 5 月 24 日）、ピペラシリン・タゾバクタム（1 回目開始日：20[redacted]年 5 月 25 日、終了日：20[redacted]年 5 月 25 日、2 回目開始日：20[redacted]年 5 月 25 日、終了日：20[redacted]年 5 月 27 日）及びバンコマイシン（開始日：20[redacted]年 5 月 25 日、終了日：20[redacted]年 5 月 26 日）があった。
重篤な有害事象である肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 16 日目に重篤な有害事象である肺炎を発現し、入院を要した。本事象の治験薬以外の要因として被験者の先行疾患が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 7 月 5 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬投与の詳細（200 mg 連日投与、20[redacted]年 5 月 24 日に投与中断、20[redacted]年 5 月 27 日に投与再開）が追加された。
重篤な有害事象である肺炎の消失日（20[redacted]年 5 月 27 日）が追加された。
被験者の病歴（眼の cGVHD）が更新された。
重篤な有害事象である肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 16 日目に重篤な有害事象である肺炎を発現し、入院を要した。本事象の治験薬以外の要因として被験者の先行疾患である cGVHD が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 8 月 13 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬投与開始前には肺炎は認められていなかったことが報告された。
重篤な有害事象である肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 16 日目に重篤な有害事象である肺炎を発現し、入院を要した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 11 月 26 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者に呼吸器系疾患の病歴及び喫煙歴はなかったことが治験責任医師により確認された。
重篤な有害事象である肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 16 日目に重篤な有害事象である肺炎を発現し、入院を要した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 4 月 14 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「肺炎」から「肺感染（肺炎）」に更新された。
重篤な有害事象である肺感染（肺炎）について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 16 日目に重篤な有害事象である肺感染（肺炎）を発現し、入院を要した。本事象の有力な要因として、被験者の基礎疾患である cGVHD が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 6 月 22 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者は、FMS-like tyrosine kinase 3（FLT3）変異陽性急性骨髄性白血病を有し、微小残存病変測定を伴う同種幹細胞移植後の状態として神経系の疾患が疑われた。
被験者及びドナーは、サイトメガロウイルス陽性、ABO 血液型適合、A 抗原陰性であった。
移植片対宿主病（GVHD）に対する予防薬として、ミニメトトレキサート及びタクロリムスが投与された。
呼吸器ウイルスパネル検査でエンテロウイルス及びヒトパラインフルエンザが陽性であった。
本事象はウイルス性の肺炎であった。
20[redacted]年 1 月 16 日、呼吸器ウイルスパネル検査は陰性であった。
20[redacted]年 1 月 23 日、クロストリジウム・ディフィシレは陰性であった。
20[redacted]年 7 月 9 日、呼吸器ウイルスパネル検査でライノウイルス及びエンテロウイルスが陽性であった。
20[redacted]年 10 月 19 日、呼吸器ウイルスパネル検査は陰性であった。
20[redacted]年 11 月 16 日、cGVHD の症状及び関連する口腔及び皮膚の変化が認められた。嚥下障害も認められた。
20[redacted]年 12 月 12 日、GVHD の徴候及び症状は安定しており、斑点状皮疹及び口内不快感を伴っていた。ただし、潰瘍は認められなかった。
20[redacted]年 1 月 8 日、cGVHD の徴候及び症状が皮膚で悪化し、紅斑が認められた。皮膚の症状は、顔面、上胸部及び上背部に及び、両下肢には色素過剰が認められた。慢性関節痛に変化はなかった。また、口腔粘膜にも症状が見られ、間欠性の口腔粘膜潰瘍が認められた。
20[redacted]年 1 月 13 日、イムブルビカ（イブルチニブ）の投与が開始された。
20[redacted]年 1 月 21 日の時点では、びらん性食道炎の管理のため、Protonix（パントプラゾール）が連日投与されていた。また、特に飲食物の経口摂取時に遠位食道・心窩部痛が認められ、症状は 9～10 日間持続していた。
20[redacted]年 1 月 30 日、主に歯肉・舌に口内不快感が認められた。潰瘍はなかった。被験者は嚥下障害を訴え、消化管内視鏡検査の再実施を希望した。また、胴体上部に極めて軽度の斑状皮疹が認められた。
20[redacted]年 2 月 22 日、内視鏡検査でびらん性食道炎が認められた。ウイルス染色は陰性であった。GVHD の所見は認められなかった。
20[redacted]年 2 月 22 日、主に歯肉で口内不快感が持続していた。潰瘍及び胴体上部の発疹は認められなかった。膣前庭の粘膜に扁平苔癬の症状が見られ、両下肢に色素過剰が認められた。
20[redacted]年 2 月 27 日、口腔内過敏症、悪心及び疲労亢進によりイムブルビカ（イブルチニブ）の投与が中止された。
20[redacted]年 4 月 12 日、cGVHD の症状は安定していた。
20[redacted]年 5 月 3 日、cGVHD の症状は持続・安定していた。この日、Kadmon の臨床試験への登録が予定されていた。
20[redacted]年 5 月 8 日（Cycle 1 Day 1）、直近 1～2 ヶ月と同用量でステロイドが投与され、その後テーパリングが試みられた。
20[redacted]年 5 月 22 日、2 週間の治験薬投与が完了した。毒性は認められなかった。2 週間後に Cycle 2 のため再来院が予定された。
20[redacted]年 5 月 23 日、咽喉痛（4 日前）が発現し、その後、湿性咳嗽を伴う鼻閉が認められた。前日の夜から発熱及び体の痛みが見られていた。
20[redacted]年 5 月 23 日、この時点まで菌培養で増殖は認められていなかった。
20[redacted]年 5 月 24 日、感染の治療中、治験薬の投与が数日間中断された。
20[redacted]年 5 月 24 日、引き続き上述の症状が見られ、体温は 100.2°F まで上昇し、息切れがわずかに悪化していた。
20[redacted]年 5 月 26 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：97.5°F、脈拍数：73 bpm、呼吸数：16 回/min、血圧：130/70 mmHg、平均血圧：90 mmHg、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：92%であった。
20[redacted]年 5 月 27 日、退院後に治験薬の投与が再開される予定であった。

20[redacted]年 5 月 27 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：98.3°F、脈拍数：105 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：141/93 mmHg、平均血圧：109 mmHg、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：95%であった。
20[redacted] 年 5 月 27 日午前 11 時 47 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。酸素飽和度（パルスオキシメーター）：92%、血圧：131/86 mmHg、体温：97.5°F、脈拍数：105 bpm、呼吸数：18 回/分であった。
20[redacted]年 5 月 27 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：2817.00、総排出量：2700、水分出納バランス：117.00 であった。
20[redacted] 年 5 月 27 日、身体検査結果に異状は認められなかった。
20[redacted] 年 5 月 29 日、治験薬の投与が再開された。
被験者は肺炎、ヒトパラインフルエンザ感染及びライノウイルス感染により入院した。肺炎はウイルス性であった。
治療薬にはゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）が含まれた。
退院時の薬剤には、片頭痛に対するマクサルト（リザトリプタン）、栄養補給剤及び手の痙攣に対する治療薬としての酸化マグネシウム及びマグネシウム、咽喉痛及びびらん性食道炎に対する Carafate（スクラルファート）、季節性アレルギーに対する Flovent HFA（フルチカゾンプロピオン酸エステル）及びジルテック（セチリジン）、皮膚感染に対するケフレックス（セファレキシン）、第 11 胸椎骨折及び疼痛に対するオキシコドン・アセトアミノフェン及びロバキシン（メトカルバモール）、不眠症に対する Restoril（テマゼパム）、骨粗鬆症予防及び骨の健康のための Prolia（デノスマブ）、脂漏性湿疹及びそう痒症に対する Olux-E foam（クロベタゾールプロピオン酸エステル）及びトリアムシノロン、上気道感染に対するリバビリン、Medrol dosepak（メチルプレドニゾロン）及びドキシサイクリン塩酸塩水和物、うっ血性心不全に対する Coreg（カルベジロール）、咳嗽に対する Coricidin（デキストロメトルファン臭化水素酸塩・クロルフェニラミンマレイン酸塩）、股関節痛に対するトラマドール、股関節痛及び仙骨骨折に対するオキシコドン、栄養補給剤としてのコラーゲン、左腕の斑状疾患に対するヒドロコルチゾン、皮膚感染に対するセフトリアキソン、全身性関節痛に対するカンナビノイド、コルチゾール低値に対するフロリネフ（フルドロコルチゾン酢酸エステル）、オピオイド誘発性便秘に対する Senokot（センナ配糖体）並びに適応症不明の薬剤としてパキシル（パロキセチン塩酸塩）、ゾビラックス（アシクロビル）、ジアフェニルスルホン、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、プレドニゾン、ジフルカン（フルコナゾール）、Os-Cal（炭酸カルシウム・ビタミン D3）、Prilosec（オメプラゾール）、Restoril（テマゼパム）、K-Dur（塩化カリウム）及び Protonix（パントプラゾール）があった。
被験者の病歴には、びらん性食道炎、うつ病・不安、季節性アレルギー、コルチゾール低値、低カリウム血症、不眠症及び片頭痛があった。
併用薬には、予防的抗真菌薬としてのジフルカン（フルコナゾール）、予防的抗ウイルス薬としてのアシクロビル、予防的抗菌薬としてのジアフェニルスルホン、びらん性食道炎に対するオメプラゾール及びパントプラゾール、うつ病・不安に対するパキシル（パロキセチン塩酸塩）、季節性アレルギーに対する Sudafed（プソイドエフェドリン）、フルナーゼ（フルチカゾン）及びジルテック（セチリジン）、骨の健康のためのビタミン D3、栄養補給剤としてのマグネシウム、カルシム補給剤としての Os-Cal（炭酸カルシウム・ビタミン D3）、コルチゾール低値に対するフロリネフ（フルドロコルチゾン酢酸エステル）、低カリウム血症に対する塩化カリウム、Grade 2 の肺感染に対する Flovent（フルチカゾンプロピオン酸エステル）及びケフレックス（セファレキシン）並びに片頭痛に対するマクサルト（リザトリプタン）があった。
重篤な有害事象である肺感染（肺炎）について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患である cGVHD に起因するものであった。肺感染（肺炎）は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 16 日目に重篤な有害事象である肺感染（肺炎）を発現し、入院を要した。呼吸器ウイルスパネル検査でエンテロウイルス及びヒトパラインフルエンザが陽性であり、これらが本事象の有力な要因と考えられた。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の基礎疾患である cGVHD に起因するものであった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].0 cm／6[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／6 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：子宮摘出、手根管症候群、手根管除圧、片頭痛、脊椎炎、頚部手術、急性骨髄性白血病
合併症：薬物過敏症、季節性アレルギー、腎結石症、不安、うつ病、びらん性食道炎、コルチゾール減少、皮膚色素過剰、不眠症、振戦、低カリウム血症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 8 日～20[redacted] 年 3 月 25 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：うっ血性心不全／うっ血性心不全

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 11 月 19 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：23.29）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted] 年 5 月 8 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 連日経口投与）が開始された。直近の治験薬の投与は 20[redacted] 年 11 月 18 日に行われた。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted]年 10 月 28 日（治験薬投与開始後 173 日目）、重要な医学的事象である中等症のうっ血性心不全が発現した。
被験者（体重：5[redacted].4 kg、身長：15[redacted] cm）は、2 ヶ月間にわたって下肢の浮腫が持続していたため、外部の心臓専門医を受診した。同心臓専門科で行われた心エコー図検査で、拡張型心筋症が示された。また、全体的壁運動低下が認められ、左室駆出率は 43%であったが、弁膜に重大な異常は認められなかった。さらに、右房拡張、右室拡張、わずかな逆流を伴う僧帽弁輪石灰化が示され、収縮期圧は正常であった。脳性ナトリウム利尿ペプチド（基準範囲：100 未満）は 479 であり、容量過負荷及び軽度の心不全の所見に合致した。ストレステスト（詳細不明）で虚血が陰性であったため、非虚血性心筋症と診断された。フロリネフ（フルドロコルチゾン）が 1 日 1 錠に減量された。
重篤な有害事象であるうっ血性心不全に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
20[redacted] 年 12 月 5 日、うっ血性心不全に対するエンレスト（サクビトリルバルサルタン）の投与が開始された。
20[redacted] 年 12 月 26 日、左室駆出率は 46%であり、ストレステスト（詳細不明）で虚血が陰性であった。
被験者の病歴には、cGVHD（関節の腫脹を含む症状）があった。その他の関連する情報は提供されなかった。
併用薬には、コルチゾール低値に対するフロリネフ（フルドロコルチゾン）があった。また、フルダラビン・メルファランを用いた移植前処置が 20[redacted] 年 1 月 13 日から 20[redacted]年 1 月 18 日まで実施されていた。
重篤な有害事象であるうっ血性心不全の臨床転帰は「回復したが後遺症あり（20[redacted] 年 11 月 18 日）」と報告された。
重篤な有害事象であるうっ血性心不全について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ心毒性を有する化学療法（フルダラビン・メルファランを用いた移植前処置）への曝露に関連するものであった。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 173 日目に重要な医学的事象である中等症のうっ血性心不全を発現した。併用薬にはフロリネフ（フルドロコルチゾン）があった。また、骨髄移植の前処置としてフルダラビン・メルファランを用いた化学療法を受けていた。当初、心エコー図による左室駆出率は 43%、脳性ナトリウム利尿ペプチド（基準範囲：100 未満）は 479 であった。2 ヶ月後の心エコー図再検査時の左室駆出率は 46%であった。治療薬としてエンレスト（サクビトリルバルサルタン）が投与された。うっ血性心不全は後遺症を伴って回復し、治験薬ベルモスジルの投与中止及び用量変更には至らなかった。うっ血性心不全は長期間かけて発現し、程度によっては他の臓器にも影響を与え得る。骨髄移植の前処置を含む移植関連の化学療法及びフロリネフ（フルドロコルチゾン）の併用が本事象の要因であった可能性が考えられた。したがって、重篤な有害事象であるうっ血性心不全と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].0 cm／6[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／6 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：子宮摘出、手根管症候群、手根管除圧、片頭痛、脊椎炎、頚部手術、急性骨髄性白血病
合併症：薬物過敏症、季節性アレルギー、腎結石症、不安、うつ病、びらん性食道炎、コルチゾール減少、皮膚色素過剰、不眠症、振戦、低カリウム血症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 8 日～20[redacted] 年 3 月 25 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右股関節部骨折／膝関節部骨折

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 4 月 27 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted]年 5 月 8 日に開始され、20[redacted] 年 3 月 24 日に最終投与が行われた。その後、被験者は追跡不能となった。被験者は盲検下で他の治験薬の投与を受けておらず、過去に同様の事象を発現したこともなかった。
20[redacted] 年 4 月 18 日（治験薬投与開始後 346 日目、最終投与後 25 日目）、重篤な有害事象である右股関節部骨折が発現した。
20[redacted] 年 4 月 18 日、被験者が入院した。
股関節部骨折に対する治療薬には Percocet（アセトアミノフェン・オキシコドン）があった。
被験者の病歴には、骨粗鬆症、コルチコステロイド使用及び cGVHD があった。cGVHD はステロイド減量により再燃し、顕著な症状として両手の筋痙攣及び発疹があった。
併用薬及び前治療薬に関する情報は提供されなかった。
20[redacted] 年 4 月 19 日、MRI で非転位性の右大腿骨転子間骨折が示された。
20[redacted] 年 4 月 27 日、通路でつまずいて転倒したと被験者から電話で連絡があった。被験者は、夫が帰宅するまでその場から動けず、夫に連れられて救急外来を受診した。
重篤な有害事象である右股関節部骨折に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
20[redacted] 年 4 月 19 日、被験者が退院した。重篤な有害事象である右股関節部骨折の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 4 月 19 日）」と報告された。
重篤な有害事象である右股関節部骨折について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はその他の状況（転倒）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：骨粗鬆症及び cGVHD の病歴を有する 5[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 346 日目（最終投与後 25 日目）に重篤な有害事象である右股関節部骨折を発現した。被験者は通路でつまずいて転倒した。被験者の骨粗鬆症の病歴に加えて、コルチコステロイド療法歴が本事象の治験薬以外の要因として考えられた。本報告の時点では、右股関節部骨折の転帰は「回復」と判断された。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。右股関節部骨折は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／10[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 1 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：骨折整復、虫垂炎、虫垂切除、手掌・足底発赤知覚不全症候群、末梢腫脹、中心静脈カテーテル留置、ウイルス性上気道感染、真菌性肺炎、食道胃十二指腸内視鏡検査
合併症：高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、複合アレルギー、便秘、末梢性ニューロパチー、高脂血症、高血圧、深部静脈血栓症、洞性頻脈、痔核、筋痙縮、肥満

治験薬投与期間：20[redacted] 年 11 月 12 日～20[redacted] 年 1 月 11 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺炎／肺炎、再発急性骨髄性白血病／再発急性骨髄性白血病

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 12 月 28 日
4[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：30.80）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）の投与を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted]年 11 月 12 日に行われた。
20[redacted] 年 12 月 27 日（治験薬投与開始後 45 日目）、疲れ（tiredness）、疲労、持続性咳嗽及び息切れの症状のため、被験者が病院を受診した。CT により、右肺上葉の広範囲にすりガラス様陰影、左肺上葉に 1 cm 未満の非特異的な部分充実型混濁が認められ、感染が疑われた。また、右肺には、石灰化を伴わない点状の充実型結節が数点認められた。その後、被験者は入院となり、重症の肺炎に対する経験的治療としてセフェピム及びアジスロマイシンが投与された。臨床検査結果は、WBC：6.6 K/μL（基準範囲：3.6～10.1）、RBC：2.70 M/μL（低値、基準範囲：4.01～5.29）、Hb：8.6 g/dL（低値、基準範囲：12.8～16.1）、Ht：25.7%（低値、基準範囲：37.6～47.2）、赤血球分布幅：18.0%（高値、基準範囲：12.5～15.0）、分葉核好中球：82.0%（高値、基準範囲：42.5～78.2）、リンパ球：7.0%（低値、基準範囲：11.9～46.0）、単球：3.0%（低値、基準範囲：5.0～15.3）、好酸球：0.0%（低値、基準範囲：0.7～7.2）、好塩基球：0.0%（低値、基準範囲：0.2～1.6）、単球絶対数：0.2 K/μL（低値、基準範囲：0.3～0.9）、骨髄球：1.0%（高値、基準値：0）、後骨髄球：5.0%（高値、基準値：0）、骨髄球絶対数：0.1 K/μL（高値、基準値：0）、後骨髄球絶対数：0.3 K/μL（高値、基準値：0）、Na：135 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、GLU（随時）：137 mg/dL（高値、基準範囲：80～128）、CRE：1.35 mg/dL（高値、基準範囲：0.70～1.30）、タクロリムス：2.2 ng/mL（低値、基準範囲：5.0～10.0）、シロリムス：4.9 ng/mL（低値、基準範囲：5.0～10.0）であった。末梢血に芽球が認められ、疾患再発の所見と考えられた。重篤な有害事象である肺炎は、Jakafi（ルキソリチニブ）及びプレドニゾンの投与による続発疾患と治験責任医師は判断した。Jakafi（ルキソリチニブ）は入院日に中止された。プレドニゾンは中止されなかった。
20[redacted] 年 12 月 31 日、末梢血塗抹標本に 8%の芽球が認められ、生命を脅かす再発急性骨髄性白血病と診断された。右肺上葉の気管支肺胞洗浄液検査を実施したところ、真菌及びニューモシスチスは陰性であった。ウイルス性の細胞変性効果は認められなかった。標本背景に血液が認められ、その中に反応性の気管支細胞がクラスターを形成して散在していた。下気道標本と一致して、肺胞マクロファージが存在したが、悪性細胞は認められなかった。
7 日後、再発急性骨髄性白血病に対し、デシタビンとベネトクラクスの 28 日間併用投与が開始された。入院中も引き続き、疲労、疲れ（tiredness）並びに皮膚のつっぱり感を伴う下肢のそう痒及び発疹が見られたが、発熱、悪寒、胸痛及び息切れはいずれも認められなかった。再発急性骨髄性白血病及び化学療法により汎血球減少症が発現したため、輸血が行われた。末梢血のキメリズム解析の結果は完全ドナー型であった。血球数のモニタリングでは引き続き改善が認められた。血球減少症のため、移植片対宿主病（GVHD）に対する体外循環光療法（ECP）は中断された。胸部 X 線撮影で肺浸潤の改善が示された。日付は不明であるが、エリキュース（アピキサバン）が投与され、その後、Hickman カテーテル関連の深部静脈血栓が発現した（詳細不明）。
20[redacted] 年 2 月 6 日（ベネトクラクス及びデシタビン投与開始 31 日目）、末梢血から芽球が検出されず、骨髄の生検（左後腸骨稜、吸引塗抹、捺印細胞診、凝血塊標本及びコア生検）により、血球 3 系統の低形成を伴う骨髄細胞減少（5%）が認められたが、白血病の残存又は再発を示す形態学上及び免疫表現型上のエビデンスは得られなかった。骨髄は著しい低形成を示し、成熟中の赤血球及び形態学的に正常な巨核球がクラスターを形成して散在していた。希少骨髄性細胞及び形質細胞の散在も認められた。全血球算定の結果は、WBC：0.5、RBC：2.87、Hb：8.8、Ht：26.3、MCV：91.8、MCH：30.6、MCHC：33.4、赤血球分布幅：15.1、PLT：270、平均血小板容積：8.7、分葉核好中球：1.3、リンパ球：97.2、単球：1.0、好酸球：0.5、好塩基球：0.0 であった。異型リンパ球及び異形成好中球はいずれも検出されなかった。血小板数は正常で、まれに巨大血小板が認められた。再発急性骨髄性白血病は同日に回復したと判断された。
20[redacted] 年 2 月 7 日、肺炎が回復したと判断され、被験者は安定した状態で同日に退院した。
被験者の病歴には、上部呼吸器感染及び真菌性肺炎、末梢性ニューロパチー、慢性の深部静脈血栓症、高脂血症、両下肢の腫脹、アレルギー、痔核、便秘、筋痙攣並びに cGVHD（関節・筋膜の症状及び強皮症様皮膚硬化あり）があった。治験薬投与開始後日と同日に全血球算定で骨髄球及び後骨髄球が認められた。

併用薬には、肺炎に対するアシクロビル、感染予防薬としてのイサブコナゾニウム硫酸塩及びスルファメトキサゾール･トリメトプリム、末梢性ニューロパチーに対するα-リポ酸、スルファジアジン銀及びLyrica（プレガバリン）、慢性の深部静脈血栓症に対するアピキサバン、栄養補給剤としてのアスコルビン酸、炭酸カルシウム、マグネシウムアミノ酸キレート、リンゴ酸マグネシウム、マルチビタミン及びビタミンB12、高脂血症に対するフェノフィブラート、痔核に対するウィッチヘーゼルワイプ、アレルギーに対するロラタジン、胃腸毒性予防薬としてのオメプラゾール、便秘に対するポリエチレングリコール、筋痙攣に対するチザニジン、コレステロール高値に対するオメガ3脂肪酸及びゲムフィブロジル、悪心に対するアルプラゾラム、cGVHDに対するプレドニゾン、適応症不明のJakafi（ルキソリチニブ）並びにcGVHDに対するタクロリムス及びシロリムスがあった。
前治療薬には、両下肢の腫脹に対するヒドロクロロチアジド及び痔核に対するフェニレフリン・ミネラルオイル・ワセリンがあった。
入院中の使用薬剤には、急性骨髄性白血病に対するデシタビン及びベネトクラクス、肺炎に対するCeftin（セフロキシム）及びCresemba（イサブコナゾール）並びにカテーテル関連血餅に対するエリキュース（アピキサバン）があった。
重篤な有害事象である肺炎及び再発急性骨髄性白血病に対する治験薬の処置は「なし（用量維持）」であった。
治験責任医師は、重篤な有害事象である肺炎について、程度は重症であるが治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断した。重篤な有害事象である再発急性骨髄性白血病については、程度を「生命を脅かす」とし、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、肺炎は被疑薬のプレドニゾン及びJakafi（ルキソリチニブ）に起因するものであり、再発急性骨髄性白血病は先行疾患に起因するものであった。治験責任医師は、急性骨髄性白血病の再発により肺炎に至ったわけではないと報告した。

治験依頼者のコメント：4[redacted]歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後45日目にCTで右肺上葉の広範囲にすりガラス様陰影、左肺上葉に1 cm未満の非特異的な部分充実型混濁が認められ、重症の肺炎により入院した。その4日後、末梢血塗抹標本に8%の芽球が認められ、生命を脅かす再発急性骨髄性白血病と診断された。肺炎についてその他の詳細は得られていない。再発急性骨髄性白血病は骨髄生検により確認された。肺炎に対する治療薬としてCeftin（セフロキシム）及びCresemba（イサブコナゾール）が使用され、急性骨髄性白血病に対する治療としてデシタビン及びベネトクラクスの28日間投与が行われた。被験者は回復し、入院から1ヶ月を過ぎて退院した。病歴には、同種幹細胞移植後の状態としての治療抵抗性急性骨髄性白血病、過去の上部呼吸器感染及び真菌性肺炎があった。治験薬投与開始後日と同日には、末梢血塗抹標本から後骨髄球及び骨髄球が認められた。併用薬には、免疫抑制剤であるタクロリムス、シロリムス、Jakafi（ルキソリチニブ）及びプレドニゾンがあった。急性骨髄性白血病の治療では、一時的な寛解しか得られず、その後ほとんどの場合で再発する。基礎疾患である急性骨髄性白血病と免疫抑制剤の併用投与（プレドニゾン、Jakafi（ルキソリチニブ）、タクロリムス及びシロリムス）による複合的な免疫抑制効果が被験者の易感染性を亢進させた可能性が考えられる。治験依頼者は、重篤な有害事象である再発急性骨髄性白血病及び肺炎と治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判断した。いずれの事象も治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted]歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／12[redacted].5 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／6年3ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA適合／移植ソース：骨髄線維症／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：腹腔鏡検査
合併症：胃食道逆流性疾患、憩室炎、肥満、高尿酸血症、疼痛、高血圧、高脂血症、不安、２型糖尿病、気管支反応性亢進、嚥下障害
治験薬投与期間：20[redacted]年5月1日～投与中（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：急性腎障害／急性腎障害、血尿／血尿、腎結石／腎結石症

【経過】

初回入手日：20[redacted] 年 8 月 8 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：37.25）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted]年 5 月 1 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 連日経口投与）が開始され、20[redacted] 年 8 月 7 日に投与が中断された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 8 月 7 日（治験薬投与開始後 98 日目）、重篤な有害事象である血尿、急性腎障害及び腎結石が発現した。
20[redacted] 年 8 月 6 日、被験者は主治医を受診し、Cipro（シプロフロキサシン）を処方された。20[redacted] 年 8 月 7 日、体調が悪化し、血尿を認め、嘔吐が起きたため、主治医を再受診した。被験者は入院となった。20[redacted] 年 8 月 8 日、被験者が腎結石を訴えたため、腎機能検査を実施したところ、検査値上昇が認められた。前日に治験薬は服用しておらず、その他の薬剤の服用有無も不明であった。
被験者は右側腹部の痛みを訴え、腎結石と診断された。軽度の水腎症が認められた。尿検査及び血液検査の結果は感染の所見と一致しなかった。CRE 上昇が見られたが、電解質は正常であった。20[redacted]年の CRE は 1.9 であった。腎結石が片側性であることを考慮すると、CRE 上昇は腎結石によるものではなく、脱水によるものであると担当医は推測した。腎結石に対する緊急介入は不要と担当医は考えた。CT では、右側の尿管に 5 mm の上部尿管結石及び軽度の水腎水尿管症が認められた。被験者に対し、右側のダブル J ステント留置を伴う膀胱鏡検査が行われた。輸液の静脈内投与が行われ、排尿は良好であった。当初は血尿が認められたが、直近の尿は透明であった。
20[redacted] 年 8 月 7 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：99.1°F、脈拍数：88 bpm、呼吸数：19 回/分、血圧：124/62 mmHg、平均血圧：82 mmHg、酸素飽和度：97%であった。
20[redacted] 年 8 月 7 日の臨床検査結果は次のとおり。好塩基球数：0.0 K/mm^3（基準範囲：0～0.2）、好塩基球：0.3%（基準範囲：0～1）、好酸球数：0.1 K/mm^3 （基準範囲：0～0.8）、好酸球：0.8%（基準範囲：0～7）、リンパ球数：0.9 K/mm^3（基準範囲：0.7～4.3）、リンパ球：10.3%（基準範囲：15～40）、単球数：0.6 K/mm^3（基準範囲：0.1～1.5）、単球：7.1%（基準範囲：0～10）、ALT：34 IU/L（基準範囲：17～63）、ALB：4.1 g/dL（基準範囲：3.5～5.0）、ALP：170 IU/L（基準範囲：32～110）、AST：55 IU/L（基準範囲：15～41）、リパーゼ：137 IU/L（基準範囲：22～51）、TBIL：1.8 mg/dL（基準範囲：0.3～1.2）、TP：7.8 g/dL（基準範囲：6.0～8.0）、赤血球分布幅：15.3%（高値、基準範囲：11.5～14.8）、GLU：172 mg/dL（高値、基準範囲：70～105）、Na：133 mEq/L（低値、基準範囲：136～145）、K：4.4 mEq/L（基準範囲：3.5～5.5）、Cl：96 mEq/L（低値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：23 mEq/L（基準範囲：21～31）、BUN：36 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、Ca：8.9 mg/dL（基準範囲：8.1～10.3）、推算糸球体濾過量：13 mL/min/1.73 m^2（基準範囲：60 超）であった。
20[redacted]年 8 月 8 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：1420 mL、総排出量：1850 mL、水分出納バランス：-430 mL であった。
20[redacted] 年 8 月 8 日の身体検査結果は次のとおり。腹部：正常で柔らかい、圧痛及び腸音あり。
20[redacted]年 8 月 8 日の臨床検査結果は次のとおり。好塩基球数：0.0 K/mm^3（基準範囲：0～0.2）、好塩基球：0.5%（基準範囲：0～1）、好酸球数：0.1 K/mm^3 （基準範囲：0～0.8）、好酸球：1.2%（基準範囲：0～7）、リンパ球数：0.7 K/mm^3（基準範囲：0.7～4.3）、リンパ球：12.4%（基準範囲：15～40）、単球数：0.7 K/mm^3（基準範囲：0.1～1.5）、単球：11.8%（基準範囲：0～10）、ALT：23 IU/L（基準範囲：17～63）、ALB：2.9 g/dL（基準範囲：3.5～5.0）、ALP：128 IU/L（基準範囲：32～110）、AST：27 IU/L（基準範囲：15～41）、リパーゼ：115 IU/L（基準範囲：22～51）、TBIL：1.4 mg/dL（基準範囲：0.3～1.2）、TP：5.9 g/dL（基準範囲：6.0～8.0）、Ht：34.8%（低値、基準範囲：40.0～51.8）、GLU：166 mg/dL（高値、基準範囲：70～105）、Na：134 mEq/L（低値、基準範囲：136～145）、K：4.7 mEq/L（基準範囲：3.5～5.5）、Cl：103 mEq/L（低値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：23 mEq/L（基準範囲：21～31）、BUN：39 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、CRE：5.7 mg/dL（高値、基準範囲：0.7～1.4）、Ca：8.2 mg/dL（基準範囲：8.1～10.3）、DBIL：0.6 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.2）、推算糸球体濾過量：10 mL/min/1.73 m^2（基準範囲：60 超）であった。
20[redacted] 年 8 月 8 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：98.3°F、脈拍数：94 bpm、呼吸数：20 回/分、血圧：110/56 mmHg、平均血圧：74 mmHg、酸素飽和度：91%であった。
20[redacted] 年 8 月 8 日の臨床検査結果は次のとおり。Ht：34.8%（低値、基準範囲：40.0～51.8）、リンパ球：12.4%（基準範囲：15～40）であった。
20[redacted]年 8 月 9 日の臨床検査結果は次のとおり。Ht：35.3%（低値、基準範囲：40.0～51.8）、赤血球分布幅：15.1%（高値、基準範囲：11.5～14.8）、GLU：136 mg/dL（高値、基準範囲：70～105）、Na：138 mEq/L

（低値、基準範囲：136～145）、K：4.7 mEq/L（基準範囲：3.5～5.5）、Cl：107 mEq/L（低値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：22 mEq/L（基準範囲：21～31）、BUN：35 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、CRE：4.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.7～1.4）、Ca：8.3 mg/dL（基準範囲：8.1～10.3）、推算糸球体濾過量：10 mL/min/1.73 m²（基準範囲：60 超）であった。
20[redacted] 年 8 月 9 日の臨床検査結果は次のとおり。Ht：35.3%（低値、基準範囲：40.0～51.8）、単球：12.7%（基準範囲：0～10）、赤血球分布幅：15.1%（高値、基準範囲：11.5～14.8）であった。
20[redacted] 年 9 月 18 日の臨床検査結果は次のとおり。TP：7.3 g/dL（基準範囲：6.3～8.0）、ALB：4.2 g/dL（基準範囲：3.5～5.0）、Ca：9.5 mg/dL（基準範囲：8.6～10.2）、TBIL：0.7 mg/dL（基準範囲：0.2～1.3）、ALP：146 IU/L（基準範囲：38～126）、ALT：24 IU/L（基準範囲：7～56）、AST：29 IU/L（基準範囲：15～46）、Na：138 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、K：4.3 mmol/L（基準範囲：3.5 超 5.1 未満）、Cl：103 mmol/L（低値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：27 mmol/L（基準範囲：22～30）、GLU：133 mg/dL（高値、基準範囲：80～128）、BUN：27 mg/dL（高値、基準範囲：7～25）、CRE：1.64 mg/dL（高値、基準範囲：0.7～1.3）、アニオンギャップ：8（基準範囲：8～14）、ALB/グロブリン比：1.4（基準範囲：1.1～2.1）、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）：43 mL/min/1.73 m²（低値、基準範囲：60 超）であった。
システムレビューで、脱力及び右側腹部疼痛が発現していたことが示された。
20[redacted] 年 8 月 10 日、被験者が退院した。
被験者の病歴・手術歴には、結腸憩室炎、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年 11 月 10 日）、2 型糖尿病（20[redacted] 年 12 月 24 日）、高脂血症（20[redacted] 年 9 月 3 日）、反応性気道疾患（20[redacted]年 6 月 15 日）、インスリン依存性糖尿病、糖尿病に関連した高血圧、糖尿病に関連した高脂血症、睡眠時無呼吸、痛風、不安障害、腎不全、骨髄線維症、貧血、骨髄線維症（20[redacted] 年 9 月 1 日）、間欠性嚥下障害（20[redacted]年 1 月 18 日）、肥満（20[redacted] 年 3 月 14 日）、腹腔鏡検査（20[redacted] 年 5 月 5 日）、高尿酸血症（20[redacted]年 5 月 14 日）、高血圧（20[redacted] 年 9 月 1 日）、間欠性不安（20[redacted] 年 9 月 11 日）、結腸憩室炎による結腸手術、骨髄移植（20[redacted] 年 8 月 10 日）、膀胱鏡検査後の閉塞性腎結石及びダブル J ステント留置があった。
被験者に既知の薬物アレルギーはなかった。被験者は元喫煙者であった。
家族歴には、脳卒中（父）及び 2 型糖尿病（母）があった。
併用薬には、抗生剤治療のための Cipro（シプロフロキサシン）、リシノプリル、Victoza 2-Pak（リラグルチド）、Uloric（フェブキソスタット）、プレドニゾン、ゲムフィブロジル、ブデソニド及び不安に対するアルプラゾラムがあった。
前治療薬には、胸やけに対するネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム）、栄養補給剤としてのビタミン D（コレカルシフェロール）及び葉酸、糖尿病に対するヒューマリン R 注（インスリン ヒト）、疼痛に対するオキシコドン塩酸塩及びクロトリマゾールがあった。
重篤な有害事象である血尿、急性腎障害及び腎結石に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 8 月 7 日）」であった。
これらの重篤な有害事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 8 月 10 日）」と報告された。
重篤な有害事象である血尿、急性腎障害及び腎結石について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師によると、これらの重篤な有害事象の治験薬以外の要因は不明であった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD-025-213）に登録され、治験薬投与開始後 98 日目に重篤な有害事象である血尿、急性腎障害及び腎結石を発現した。腎結石は被験者の脱水状態によるものと考えられた。腎結石により尿流が妨げられた結果、水腎症が発現し、その後血尿及び腎障害（先行疾患である腎不全の増悪）が引き起こされたと考えられる。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。血尿、急性腎障害及び腎結石は、治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／2[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／12[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：トランスアミナーゼ上昇、ウイルス性上気道感染
合併症：肥満、洞性頻脈、口腔カンジダ症、眼乾燥、性器発疹
治験薬投与期間：20[redacted]年 7 月 25 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：上部呼吸器感染／上気道感染

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 12 月 30 日
2[redacted] 歳ヒスパニック又はラテン系白人男性（BMI：33.10）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 7 月 25 日に開始された。治験薬の投与は 20[redacted] 年 1 月 23 日に中断され、20[redacted] 年 1 月 24 日に再開された。その後、20[redacted] 年 1 月 28 日に再び中断され、20[redacted] 年 1 月 29 日に再開、以降継続された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 12 月 28 日（治験薬投与開始後 156 日目）、重篤な有害事象である上部呼吸器感染が発現した。上気道感染の症状及び発熱が認められたため、20[redacted]年 12 月 28 日に観察のため入院した。
好中球減少性発熱は認められなかったが、20[redacted]年 8 月 24 日に Grade 2 の発熱、20[redacted] 年 12 月 28 日から 20[redacted] 年 12 月 29 日にかけて Grade 1 の発熱、20[redacted] 年 1 月 24 日に Grade 2 の発熱、20[redacted]年 8 月 25 日に Grade 1 の発熱が発現した。20[redacted] 年 5 月 20 日及び 20[redacted] 年 8 月 24 日にライノウイルス・エンテロウイルス感染が陽性となった。
20[redacted] 年 12 月 28 日、被験者の姪に風邪・発熱があったことが確認された。
20[redacted] 年 12 月 28 日、臨床検査で B 型インフルエンザウイルス及びコロナウイルスが陽性となった。鼻腔洗浄液からコロナウイルス HKU1 及び B 型インフルエンザウイルスが検出された。
20[redacted] 年 12 月 28 日、胸部 X 線撮影で目立った所見は認められなかった。
20[redacted]年 12 月 29 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧（左腕）：122/74 mmHg、脈拍数：93 bpm、呼吸数：16 回/分、体温：36.8°C、経皮的酸素飽和度：97%であった。
20[redacted] 年 12 月 29 日午前 11 時 30 分のシステムレビュー結果は次のとおり。頭部・眼・耳鼻咽喉：口内乾燥あり（口腔粘膜は乾燥及び平面型）、口の右後方部に食物又は苔癬様変化が認められる。呼吸器：咳嗽あり（改善した）。
20[redacted] 年 12 月 29 日午前 11 時 30 分の身体検査結果は次のとおり。肺：呼吸努力正常、呼吸音正常。
20[redacted]年 12 月 29 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：2.8 K/μL（低値、基準範囲：3.6～10.1）、Hb：13.6 g/dL（基準範囲：12.8～16.1）、Ht：40.7 %（基準範囲：37.6～47.2）、PLT：135 K/μL（低値、基準範囲：150～350）、BUN：10 mg/dL（基準範囲：7～25）、CRE：0.66 mg/dL（低値、基準範囲：0.7～1.3）、AST：48 IU/L（高値、基準範囲：15～46）、ALT：68 IU/L（高値、基準範囲：7～56）、TBIL：0.4 mg/dL（基準範囲：0.2～1.3）、Na：138 mmol/L（基準範囲：137～145）、K：4.0 mmol/L（基準範囲：3.5 超 5.1 未満）、ALB：3.5 g/dL（基準範囲：3.5～5.0）であった。
20[redacted] 年 1 月 24 日、鼻腔洗浄液からアデノウイルス及びメタニューモウイルスが検出された。
被験者の病歴・手術歴には、急性骨髄芽球性白血病（20[redacted] 年 7 月 27 日）、口腔粘膜炎、同種骨髄移植後の cGVHD、喀血を伴う咳嗽、インフルエンザ、痔核、直腸出血、診断用骨髄生検、診断用両側骨髄生検、ヒトライノウイルス及びエンテロウイルスがあった。
被験者の血液学的疾患の病歴は次のとおり。2 週間前から鎖骨上窩の右頚部に圧痛及び発赤を認め、20[redacted] 年 7 月に被験者が来院。血球計数検査で異常が認められたため、血液専門医を受診した。末梢血フローサイトメトリーが行われ、急性白血病の所見に合致した。HLA-DR の発現はなく、CD33 発現が認められたことから、急性前骨髄球性白血病の可能性が高いと診断された。骨髄生検では、芽球比率 67%で単球系への分化を伴う急性骨髄性白血病が確認された。芽球は、CD123、CD16、CD13、CD11c、CD15、CD117、CD33、CD56 及び CD64 が陽性であった。当初は急性骨髄急性白血病が疑われた。PCR 検査及び蛍光 in situ ハイブリダイゼーション検査では、急性骨髄急性白血病は陰性であった。生検結果が判明した後、7+3 レジメンによる寛解導入療法が開始された。化学療法に対する被験者の忍容性は良好であった。化学療法後、

好中球減少性発熱（培養検査は陰性）が合併したが、抗真菌薬による経験的治療が奏効した。Day 15 の生検で無形成性骨髄が示された。血球数回復時の骨髄生検で形態学的寛解が示され、微小残存病変も認められなかった。被験者は地固め化学療法を 1 コース受け、その後、HLA 適合非血縁ドナーからの同種幹細胞移植を受けた。幹細胞の輸注は 20[redacted] 年 11 月 6 日に行われた。非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植も行われたが、合併症はなかった。被験者は、予防的 α1-アンチトリプシンの臨床試験に登録された。Day 7 に MAGIC バイオマーカーの上昇が認められたため、Day 14 に予防的治療が開始された。移植後、好中球減少性発熱が合併した。
被験者がアレルギーを有する物質には、バンコマイシン（発疹）、セフェピム（発疹）、テガダーム（創傷用粘着ドレッシング材、発疹）があった。被験者に喫煙歴はなかった。
併用薬には、ゾビラックス（アシクロビル）、クラリチン（ロラタジン）、MG Plus Protein（マグネシウム・アミノ酸キレート）、タミフル（オセルタミビル）、サラジェン（ピロカルピン）、Klor-Con（塩化カリウム）、Deltasone（プレドニゾン）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、口内洗浄液としての Mycelex（クロトリマゾール）及びデカドロン（デキサメタゾン）、顔面の発疹に対するヒドロコルチゾン、乾燥眼及び刺激に対する Systane（プロピレングリコール）、GVHD 予防薬としての Rapamune（シロリムス）及び Prograf（タクロリムス）並びに発疹に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）があった。
退院時の薬剤には、顔面の発疹に対するヒドロコルチゾン、乾燥眼及び刺激に対する Systane（プロピレングリコール）、発疹に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）並びに適応症不明の薬剤としてゾビラックス（アシクロビル）、Mycelex（クロトリマゾール）、デカドロン（デキサメタゾン）、クラリチン（ロラタジン）、MG Plus Protein（マグネシウム・アミノ酸キレート）、タミフル（オセルタミビル）、サラジェン（ピロカルピン）、Klor-Con（塩化カリウム）、Deltasone（プレドニゾン）、Rapamune（シロリムス）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及び Prograf（タクロリムス）があった。
重篤な有害事象である上部呼吸器感染に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
重篤な有害事象である上部呼吸器感染の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 12 月 29 日）」と報告された。
重篤な有害事象である上部呼吸器感染について、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は臨床試験データで見られ、一般的な有害事象であった。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 156 日目に重篤な有害事象である上部呼吸器感染を発現した。被験者は、cGVHD のため複数の免疫抑制剤を使用していた。20[redacted]年 12 月 28 日に採取された鼻腔洗浄液からは、コロナウイルス HKU1 とともに B 型インフルエンザウイルスが検出された。こうした背景が重篤な有害事象である上部呼吸器感染の有力な要因と考えられた。さらに、被験者の姪が発熱を伴う風邪を引いており、被験者の既往歴には再発性好中球減少性発熱及びヒトライノウイルス・エンテロウイルス感染があった。重篤な有害事象である上部呼吸器感染は 20[redacted]年 12 月 29 日に回復したが、鼻腔洗浄液からアデノウイルス及びメタニューモウイルスが検出されており、被験者の易感染性をさらに裏付けた。これらの事実を考慮し、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意せず、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。上部呼吸器感染は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／2[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／12[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：トランスアミナーゼ上昇、ウイルス性上気道感染
合併症：肥満、洞性頻脈、口腔カンジダ症、眼乾燥、性器発疹
治験薬投与期間：20[redacted] 年 7 月 25 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染／肺感染

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 1 月 27 日
2[redacted]歳ヒスパニック又はラテン系白人男性（BMI：32.74）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 7 月 25 日に行われ、20[redacted] 年 1 月 25 日に中断された。治験薬ベルモスジル 200 mg の 1 日 1 回経口投与が 20[redacted] 年 1 月 29 日に再開された。
20[redacted] 年 1 月 24 日（治験薬投与開始後 183 日目、直近の投与日と同日）、咳嗽、発熱及び悪寒を伴う重症の肺感染のため、被験者が入院した。胸部の単純 CT で、両肺に多巣性気管支中心性結節陰影及び tree-in-bud 状結節が示され、活動性感染及び非定型肺炎の所見に合致した。副鼻腔の単純 CT では、前頭洞には症状のない慢性汎副鼻腔炎の急性増悪が示された。呼吸器パネル再検査でコロナウイルス HKU1 及びメタニューモウイルスが陽性となった。PCR を用いた呼吸器パネル検査では、アデノウイルス及びメタニューモウイルスが陽性となった。被験者がウイルス性肺炎を発症したことが治験責任医師により確認された。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の検査は実施されなかった。
20[redacted] 年 1 月 29 日、被験者が退院した。
被験者の病歴には、B 型インフルエンザウイルス感染及びコロナウイルス HKU1 感染による 1 ヶ月前の入院（20[redacted]年 12 月）があった。
被験者はバンコマイシン、テガダーム（ドレッシング材）及びセフェピムに対してアレルギーがあった。被験者に喫煙歴はなく、直近の旅行歴もなかった。被験者の家族がコロナウイルスに感染していたかは不明であった。
併用薬には、発疹に対する Kenalog（トリアムシノロン）、乾燥眼又は眼刺激に対する Systane（プロピレングリコール・ポリエチレングリコール）、アレルギーに対するクラリチン（ロラタジン）、cGVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）並びに適応症不明の薬剤として Klor-Con M10（塩化カリウム）、Mycelex（クロトリマゾール）、Rapamune（シロリムス）、Prograf（タクロリムス）、ゾビラックス（アシクロビル）、Urecholine（ベタネコール）、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、デカドロン（デキサメタゾン）、マグネシウムアミノ酸キレート、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及び Actigall（ウルソデオキシコール酸）があった。
入院中の使用薬剤には、Albuterol（サルブタモール）、アトロベント（イプラトロピウム）、ソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）、ソル・コーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）、Mycamine（ミカファンギン）、Tessalon（ベンゾナテート）、Robitussin（グアイフェネシン）、Micro-K（塩化カリウム）、Klor-Con（塩化カリウム）、Protonix（パントプラゾール）、Mylicon（シメチコン）、Ocean（塩化ナトリウム）、Ativan（ロラゼパム）、Zofran（オンダンセトロン）、バイオティーン口内洗浄液、Miralax（ポリエチレングリコール）、Colace（ドクサートナトリウム）、Lomotil（アトロピン･ジフェノキシラート）、タイレノール（アセトアミノフェン）、Refresh Tears（カルボキシメチルセルロース）、Vistaril（ヒドロキシジン）、ゾビラックス（アシクロビル）、Urecholine（ベタネコール）、Mycelex（クロトリマゾール）、Rapamune（シロリムス）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Prograf（タクロリムス）、Kenalog（トリアムシノロン）、アザクタム（アズトレオナム）、Zithromax（アジスロマイシン）、塩化ナトリウム、ヒドロコルチゾン、塩化カリウム、リン酸ナトリウム及び硫酸マグネシウムがあった。
重篤な有害事象である肺感染に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 1 月 29 日）」と報告された。
治験薬の投与が 20[redacted] 年 1 月 29 日に再開された。重篤な有害事象である肺感染について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症であり、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と治験責任医師は判断した。本事象の治験薬以外の要因は報告されなかった。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 183 日目（同日の直近の投与後）に咳嗽、発熱及び悪寒のため来院し、肺感染により入院となった。被験者は最終的にウイルス性肺炎と診断され、入院の 5 日後に退院した。被験者の基礎疾患及びそれに対する免疫抑制剤の併用により、被験者の易感染性が亢進したと考えられた。したがって、治験薬概要書では想定されていない事象である肺感染と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／8[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／10 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：胆道仙痛、バニオン手術、ヘルニア修復、冠動脈バイパス、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症、胆嚢切除、失語症、白内障、バレット食道、白内障手術、憩室炎、一過性脳虚血発作
合併症：冠動脈疾患、消化不良、下痢、口内乾燥、高脂血症、呼吸困難、睡眠時無呼吸症候群、高血圧、鉄過剰、２型糖尿病、悪心、嘔吐、不眠症、上気道咳症候群
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 5 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：腸膀胱瘻／腸膀胱瘻、イレウス／イレウス、血腫／血種

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 11 月 26 日に治験責任医師から入手した。
7[redacted] 歳白人男性（身長：17[redacted] cm、体重：8[redacted].4 kg）。本治験に登録され、20[redacted]年 3 月 5 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が開始された。20[redacted]年 3 月 27 日、200 mg の隔日経口投与に減量された。20[redacted] 年 11 月 25 日、手術のため治験薬の投与が中断された。
20[redacted] 年 11 月 26 日（治験薬投与開始後 266 日目）、重篤な有害事象である腸膀胱瘻が発現した。
20[redacted]年 7 月 25 日、腹部及び骨盤の単純 CT で結腸憩室症が示され、S 状結腸中部の近位部前面から膀胱頂部前面へと延びる腸膀胱瘻が認められた。ただし、瘻孔への直腸の関与は確認できなかった。これは、被験者が仰臥位であったことと、当該瘻孔が S 状結腸前壁から起始する比較的狭い瘻孔であったためと考えられた。瘻管及び膀胱内腔内に空気が認められた。瘻孔はおそらく以前の憩室炎に関連しているものと考えられた。
20[redacted] 年 8 月 23 日、胸部及び腹部の単純 CT で異常は認められなかった。ただし、両肺下葉に微小で薄い無気肺が示された。心臓の大きさは正常で、過去に冠動脈バイパス術が行われたことが確認された。微小な憩室が散在した結腸憩室症が認められたが、急性憩室炎のエビデンスは伴っていなかった。
20[redacted] 年 10 月 16 日、結腸内視鏡検査が行われ、肛門周囲に肥大肛門乳頭が認められた。下行結腸、横行結腸、上行結腸及び盲腸に 5～10 mm 大のポリープが 4 個認められ、これらはホットスネアにより切除された。ポリープは切除後に回収された。止血クリップ（MRI 検査可能）が装着された。S 状結腸及び上行結腸の極小ポリープ 3 個はジャンボコールド鉗子で切除された。これらは切除後に回収された。S 状結腸及び下行結腸に憩室症が認められた。直接観察及び反転観察でその他の異常は示されなかった。
20[redacted]年 11 月 20 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 7.44 K/μL（基準範囲 : 4.3～10.0）、RBC : 3.57 M/μL（低値、基準範囲：4.40～5.60）、Hb：12.3 g/dL（低値、基準範囲：13～18）、Ht：37%（低値、基準範囲 : 38～50）、MCV : 104 fL（高値、基準範囲 : 81～98）、MCH : 34.5 pg（高値、基準範囲 : 27.3～33.6）、PLT : 100 K/μL（低値、基準範囲：150～400）、総好中球：58%、リンパ球：31%、単球：10%、未熟顆粒球：1%、LDH : 273 IU/L（基準範囲 : 210 未満）、GLU : 149 mg/dL（高値、基準範囲：62～125）、BUN : 25 mg/dL（高値、基準範囲：8～21）であった。
20[redacted]年 11 月 20 日、サイトメガロウイルスは検出されなかった。
20[redacted] 年 11 月 26 日、腸膀胱瘻の外科的治療を予定していたため、被験者が入院した。外科的処置として、一次吻合及びループ式空置回腸瘻造設を伴うロボット支援下 S 状結腸切除が計画されていた。推定入院期間は 3～5 泊であった。
20[redacted] 年 11 月 26 日の GLU point of care 検査値（基準範囲：62～125）は、150 mg/dL（午前 10 時 6 分、高値）及び 151 mg/dL（午前 9 時 14 分、高値）であった。
20[redacted] 年 11 月 26 日の臨床検査結果は次のとおり。動脈血 pH : 7.4（基準範囲 : 7.35～7.45）、PO_2 : 287 mmHg（高値、基準範囲：63～87）、重炭酸イオン：27 mEq/L（高値、基準範囲：22～26）、Hb：11.6 g/dL（低値、基準範囲：13～18）、Ca：1.17 mmol/L（低値、基準範囲：1.18～1.38）、GLU：194 mg/dL（高値、基準範囲：62～125）、乳酸：1.5 mmol/L（低値、基準範囲：0.4～1.0）であった。
重篤な有害事象である腸膀胱瘻に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 11 月 25 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、憩室炎、大腸菌、尿路感染及び気尿症があった。
被験者は Ativan（ロラゼパム）にアレルギーがあった。

併用薬には、アシクロビル、アスピリン、アトルバスタチン、アトバコン、ベクロメタゾン、ブデソニド・ホルモテロール、カルボキシメチルセルロース、カルベジロール、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、コエンザイム、亜麻仁油、グルカゴン、Novolog（インスリンアスパルト）、ランタス（インスリングラルギン）、ラクトバチルス・ラムノサス、下痢に対するロペラミド、ロサルタンカリウム、ロテプレドノール、メラトニン、モンテルカスト、マルチビタミン、ニトロフラントイン、ニトログリセリン、オメプラゾール、オンダンセトロン、ペニシリン V カリウム、プレドニゾン、プロクロルペラジンマレイン酸塩及びウルソデオキシコール酸があった。
重篤な有害事象である腸膀胱瘻について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 266 日目に重篤な有害事象である腸膀胱瘻を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 12 月 9 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 経口投与）が 20[redacted] 年 12 月 6 日に再開されたと報告された。
20[redacted] 年 12 月 1 日（治験薬投与開始後 272 日目）、重篤な有害事象であるイレウス及び血腫が発現した。被験者には併存疾患として骨髄異形成症候群を有し、骨髄移植を受けた後に移植片対宿主病（GVHD）を合併していた。被験者は慢性免疫抑制の状態にあった。また、気尿症及び治療抵抗性尿路感染のため、膀胱鏡検査が行われた。この検査時に腸膀胱瘻が観察され、CT でも確認された。被験者は夏に食中毒を 1 回発症していたが、振り返ってみれば憩室炎のエピソードであった可能性が考えられる。被験者にはプレドニゾンが投与されており、複数の併存疾患があった。したがって、組織の状態に応じて、単孔式結腸瘻造設を伴う S 状結腸切除ではなく、ループ式空置回腸瘻造設を伴う一次吻合を試みることが決定された。
20[redacted] 年 11 月 26 日、一次吻合、腸膀胱瘻除去、ループ式空置回腸瘻造設及び軟性 S 状結腸鏡検査を伴うロボット支援下 S 状結腸切除が行われた。“インスリン”と誤表示されたヘパリンのバッグが誤って吊るされていた。この事態に気づくまでごく少量しか投与されておらず、数時間後の抗 Xa 活性は正常であった。20[redacted] 年 12 月 1 日（術後 5 日目）、被験者に疲労が認められ、Ht は術後 1 日目の 32 から 23 に減少していた。両側の側腹部には内出血が見られ、その後の CT で、第 5 腰椎体の位置に生じた S 状結腸間膜窩に沿って術後血腫が認められた。また、術後イレウスも発現し、経鼻胃管挿入による減圧及び中心静脈栄養の開始を要した。イレウスは 20[redacted] 年 12 月 4 日（術後 8 日目）に回復した。翌日から数日間にわたり回腸ストーマからの排液量が増加しており、ストーマ排液過多のため、20[redacted] 年 12 月 7 日にロペラミド 2 mg の 1 日 3 回投与が開始された。ロペラミドの投与開始後の排液量は適正（960 cc）であった。さらに、入院中に起立性低血圧が認められ、20[redacted] 年 12 月 2 日に転倒が起きたが、外傷及び意識消失はいずれもなかった。
20[redacted]年 2 月 28 日の臨床検査結果は次のとおり。BUN：11.07 mmol/L（高値、基準範囲：1.79～7.85）、GLU：8.3 mmol/L（高値、基準範囲：3.3～6.4）、TP：59 g/L（低値、基準範囲：60～80）、UA：214 µmol/L（低値、基準範囲：238～506）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ：81 IU/L（高値、基準範囲：6～41）、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ：58 U/L（高値、基準範囲：9～34）、ALP：124 IU/L（高値、基準範囲：37～116）、γ-GTP：826 IU/L（高値、基準範囲：11～52）、グロブリン：21 g/dL（低値、基準範囲：25～40）、LDH：287 IU/L（高値、基準範囲：113～226）、RBC：3.39 × 10^9/L（低値、基準範囲：4.3～6.0）、Hb：118 g/L（低値、基準範囲：136～180）、Ht：0.36 L（低値、基準範囲：0.4～0.52）、MCV：106.1 fL（高値、基準範囲：82～98）、PLT：99 × 10^9（低値、基準範囲）及び 140 × 10^9（低値、基準範囲：140～400）であった。
20[redacted] 年 6 月 1 日、MRI で膵体遠位部に 1.2 cm の嚢胞性病変が認められた。
20[redacted] 年 12 月 1 日の臨床検査結果は次のとおり。176 mg/dL（基準範囲：62～125）、WBC：8.36 K/µL（基準範囲：4.3～10.0）、RBC：2.24 M/µL（基準範囲：4.40～5.60）、Hb：7.6 g/L（基準範囲：13～18）、Ht：23%（38～50）、MCV：102 fL（基準範囲：81～98）、MCH：33.9 pg（基準範囲：27.3～33.6）、PLT：147 K/µL（150～400）、GLU：159 mg/dL（基準範囲：62～125）、Rh 抗体（抗 D）：陽性であった。
20[redacted] 年 12 月 3 日、胸部 X 線撮影で下葉の無気肺の持続が示されたが、気胸及び胸水はいずれも認められなかった。右側横隔膜前部のヘルニアが見られた。心臓の大きさは正常で変化はなかった。末梢挿入中心静脈カテーテル（右側）は上大静脈下部に終結し、ポート（右側）は上大静脈中部に終結していた。
20[redacted] 年 12 月 1 日、腹部 X 線撮影で、腸管減圧チューブが一様に胃体部まで延びており、サイドポートは胃食道接合部付近にあることが分かった。サイドポートは本来約 5～10 cm 先に位置していなければなら

なかった。左側腹部内には、以前と同様、わずかに拡張した小腸ループが認められた。鑑別診断はイレウス又は閉塞であった。気腹及びその他の異所性ガス集積を示す所見はなかった。腫瘤及び異常な石灰化も認められなかった。腹壁に沿って放射線透過性の病巣が見られ、脂肪又は散在性皮下気腫の所見と考えられた。
20[redacted] 年 11 月 30 日、腹部 X 線撮影で、わずかに拡張した小腸ループが数箇所に認められ、下行結腸には少量のガスが存在していた。これらは麻痺性イレウス又は初期・部分閉塞の所見と考えられた。肺底に目立った所見は認められなかった。右上腹部にクリップ、右下腹部に新規オストミーの存在を認めた。
20[redacted] 年 12 月 4 日、腹部及び骨盤の経静脈及び経口造影 CT で、右腹部の回腸瘻造設を伴う S 状結腸吻合により S 状結腸中間部が切除されていることが確認された。隣接する領域には脂肪織の毛羽立ちが見られた。第 5 腰椎体（302/125）の位置に生じた S 状結腸間膜窩に沿って新たな液体貯留が生じていた。大きさは約 8 × 4.4 cm で、CT 値は約 60HU であり、術後血腫の所見と考えられた。左腹部からアプローチされた経皮的ドレナージチューブは S 状結腸の吻合部付近に終結しており、上述の液体貯留の下方に位置していた。右結腸曲（302/80）の結腸内腔に 1.5 cm の線状異物があり、摂取物と考えられた。腹壁の皮下気腫は、鼠径部に沿って代替近位部及び陰嚢の下方へ広がっていた。骨盤内（302/163, 168）には散在性の腹腔外ガス像が認められた。20[redacted]年 1 月 12 日以降、膵体嚢胞性病変（302/51）が増大し、この時点での大きさは 1.3 × 1.1 cm であった。これは主膵管型・分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍の所見であった。腹部又は骨盤において、疑わしい画像診断所見、膵管拡張及びその他の急性又は緊急度の高い所見は認められなかった。2 cm 未満の膵嚢胞が認められたが、被験者は無症候性であった。
その他の CT 検査所見は次のとおり。肺底：両肺下葉に無気肺性変化あり、左肺下肺に石灰化した肉芽腫あり、冠動脈に石灰化が認められる。以降、腹部の検査所見。肝臓：尾状葉肥大及び胆嚢穿孔拡大を伴う線量再分布が認められ、慢性肝疾患による所見と考えられる。1 cm 未満（0.2～0.3 cm）の微小な低吸収域病変が多数散在、微小すぎて正体不明であるが良性と思われる。胆嚢及び胆管：胆嚢は外科的処置により切除済み、胆管拡張なし、脾臓に目立った所見なし。腹部（膵臓）：膵体遠位部（302/51）に 1.2 × 1.0 cm の嚢胞性病変が再び認められたが、膵管拡張は見られない。副腎、腎臓及び尿管に目立った所見なし。両側腎周囲に非特異的な遊離脂肪織の毛羽立ちが認められる。腹部リンパ節及び後腹膜：リンパ節の腫大なし。大動脈に中等度のアテローム動脈硬化性石灰化が認められる。腸：腸管は胃体部に終結。一次吻合及び右下腹部のループ式空置回腸瘻造設を伴う直近の S 状結腸遠位部切除の術後変化が認められる。吻合部は、隣接する小腸（302/145）に近接していることが確認された。腹膜及び腹壁：左下腹部から入り、骨盤右側に終結する外科的ドレナージチューブの留置が確認された。
20[redacted]年 12 月 8 日の臨床検査結果は次のとおり。体温：36.0°C（基準範囲：35.9～36.9）、心拍数：86（基準範囲：70～100）、呼吸数：16（基準範囲：16～18）、拡張期血圧：63 mmHg（基準範囲：45～66）、収縮期血圧：120 mmHg（基準範囲：76～135）、CRE（造影剤使用後）：0.7～3.7 であった。
20[redacted] 年 12 月 9 日、CT で術後血腫が認められた。
20[redacted] 年 12 月 4 日、超音波診断で両腎とも水腎症のエビデンスは得られなかった。腸内ガスに覆われていた影響で、腎臓の評価は限定的であった。
重篤な有害事象である腸膀胱瘻及びイレウスの臨床転帰は「回復」であり、重篤な有害事象である血腫の臨床転帰は「未回復」であった。
被験者は麻薬性鎮痛薬にアレルギーがあった。
20[redacted]年 12 月 8 日、被験者が退院した。
退院時の薬剤には、不眠症に対するメラトニン、胸痛に対するニトログリセリン及び潤滑用点眼液があった。
重篤な有害事象である腸膀胱瘻、イレウス及び血腫について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、腸膀胱瘻はむしろ被験者の先行疾患に関連したものであり、イレウス及び血腫は手術に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 266 日目に重篤な有害事象である腸膀胱瘻を発現し、治験薬投与開始後 272 日目に重篤な有害事象であるイレウス及び血腫を発現した。被験者の病歴には、結腸の憩室性疾患、治療抵抗性尿路感染及び cGVHD があり、これらが腸膀胱瘻の有力な要因と考えられた。また、イレウス及び血腫は腸膀胱瘻に対する手術に関連するものであった。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 12 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手。

CRE 検査値（3.8）は検査過誤であることが治験責任医師により確認された。当該検体を再び検査にかけたところ、CRE は 0.57 mg/dL で安定していた。同日の再測定時では 0.54 mg/dL であった。Ht も安定していた。（無症候性）。
重篤な有害事象である血腫及びイレウスに対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
重篤な有害事象である血腫の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 12 月 18 日に消失）」であった。
重篤な有害事象である腸膀胱瘻、イレウス及び血腫について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、腸膀胱瘻はむしろ被験者の先行疾患に関連したものであり、イレウス及び血腫は手術に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 266 日目に重篤な有害事象である腸膀胱瘻を発現し、治験薬投与開始後 272 日目に重篤な有害事象であるイレウス及び血腫を発現した。被験者の病歴には、結腸の憩室性疾患、治療抵抗性尿路感染及び cGVHD があり、これらが腸膀胱瘻の有力な要因と考えられた。また、イレウス及び血腫は腸膀胱瘻に対する手術に関連するものであった。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性リンパ性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：慢性リンパ性白血病、肺炎、基底細胞癌
合併症：高コレステロール血症、光線角化症、勃起不全、咳嗽、心房細動、アカシジア、貧血、不安、末梢性浮腫、疲労、末梢性運動ニューロパチー、季節性アレルギー、呼吸困難、甲状腺機能低下症、不眠症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 12 日～20[redacted] 年 9 月 4 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：感染症および寄生虫症－右手の蜂巣炎（局所性感染）／蜂巣炎

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 9 月 5 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：27.35）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted]年 3 月 3 日（Cycle 1 Day 1）に開始された。治験薬の投与は 20[redacted] 年 9 月 5 日（Cycle 7）に中止された。
20[redacted] 年 9 月 4 日（治験薬投与開始後 185 日目）、重篤な有害事象である「感染症および寄生虫症－右手の蜂巣炎（局所性感染）」が発現した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。20[redacted] 年 9 月 5 日、右手の蜂巣炎のため、救急センター経由で被験者が入院した。
20[redacted] 年 9 月 2 日、被験者は右手に発赤及び腫脹を認めた。ロセフィン（セフトリアキソン）の静脈内投与及びミノサイクリン・リファンピシンの経口投与を受け、改善が認められた。外傷や咬刺傷はないとのことであった。この時、移植片対宿主病（GVHD）チームから、薬物相互作用のリスクが想定されるため、リファンピシンの投与を中止するよう指示が出された。20[redacted]年 9 月 3 日、発熱（101.5°F）が認められた。右手の感染が疑われたため、20[redacted] 年 9 月 4 日に地域の病院に入院した。入院時の体温は 99.5°F であった。バンコマイシン及びゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）の静脈内投与が開始された。MRI 及び X 線撮影で目立った所見は認められなかった。地域の整形外科医により、手背の小範囲 2 箇所の創傷清拭が行われた。被験者には浮腫の自覚症状があったが、疼痛、悪寒、胸痛、息切れ、腹痛及び腸又は膀胱の変化はいずれも否定された。手背の感染部位と思われる箇所の創傷清拭前と創傷清拭後の写真が被験者から送られてきた。右手には腫脹及び紅斑が見られ、手と腕の全体に皮膚剥離を伴っていた。手背内側には大きな環状の創傷が認められた。創傷清拭が行われた別の箇所には、それより小さな創傷が横方向に伸びていた。被験者の報告によると、抗生剤の静脈内投与は継続されていた。
20[redacted]年 9 月 5 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。心拍数：78～86 bpm、呼吸数：18～20 回/分、血圧：119～128/70～73 mmHg、体温：36.9°C～37.9°C、経皮的酸素飽和度：94%～98%であった。身体検査結果は次のとおり。皮膚に紅斑あり、右手に浮腫及び紅斑あり、神経血管に異常なし、感覚に異常なし、

触知可能な橈骨動脈脈拍あり、手背に皮膚の創傷清拭箇所あり。臨床検査結果は次のとおり。AST：42、ALP：155、Hb：12.8、Ht：37.7%、CRE：0.66、好中球絶対数：3.16 であった。
20[redacted] 年 9 月 5 日、MRI で手首と手の周囲の顕著な浮腫・炎症及び顕著な指伸筋腱鞘炎が認められた。手の尺骨側背側縁に沿って術後変化が認められ、近接する範囲に液体貯留を伴っていた。腹側から母指にかけても中程度の液体貯留が示された。被包化膿瘍はなかった。化膿性関節炎及び骨髄炎・骨粗鬆症のエビデンスはいずれも得られなかった。
20[redacted]年 9 月 6 日、体温：36.3°C～37.9°C、経皮的酸素飽和度：94%～98%であった。臨床検査結果は次のとおり。WBC：6.6、Hb：12.1、Ht：35.5%、二酸化炭素：21、CRE：0.52、GLU：82、無機リン：1.9、BUN：11 であった。
20[redacted] 年 9 月 6 日、筋骨格の検査で右手の腫脹、硬結及び可動域低下（以前より悪化）が認められた。皮膚の検査では全身性硬化症が認められた。
20[redacted]年 9 月 6 日、培養検査でエンテロコッカス・フェカーリスが検出された。
20[redacted] 年 9 月 7 日、発熱はなく、血行動態は安定していた。右手の疼痛に対しトラマドールが投与された。右手の症状は改善し、腫脹及び発赤が減少した。
検査の結果、2 箇所の表在性潰瘍及び手背を含む手の蜂巣炎が明らかになった。手首より遠位の領域（手の近位側を含む）に腫脹が見られたが、波動はなかった。手首周辺に拘縮があり、これによってリンパ液の流れが阻害され、浮腫を増大させているように思われた。グラム陽性菌による細菌感染の可能性が最も高く、グラム陰性菌による細菌感染も考えられた。日和見感染の可能性は低いが、排除できなかった。増悪因子として、免疫抑制、強皮症及びリンパ液排出障害が考えられた。
20[redacted] 年 9 月 8 日、手の X 線撮影で、手首及び手の内側面に軟部組織腫脹が認められたが、骨髄炎の X 線所見は得られなかった。MRI では、手首と手の全体にびまん性浮腫が示された。膿瘍、化膿性関節炎及び骨髄炎はいずれも認められなかった。
20[redacted]年 9 月 9 日、MRI で手背内側の液体貯留の増大が示され、膿瘍の所見に合致した。小指中手骨に脂肪髄への置換を伴わない濃染像及び浮腫が認められ、骨炎の所見に合致した。この時点までに骨髄炎を示唆するエビデンスは得られていなかった。その他の所見には、多巣性指伸筋腱鞘炎、頭骨静脈の血栓性静脈炎の疑い、蜂巣炎並びに前腕遠位部から指にかけての筋膜及び筋肉の浮腫があった。
報告によると、過去に GVHD 治療薬による有害事象は認められていなかった。非黒色腫皮膚病変が本事象の一因になったとは考えられず、両者に関連性はなかった。直近で右手に静脈内投与用カニューレを挿入したことや損傷を負ったことはなく、直近 1 ヶ月の旅行もなかった。
20[redacted] 年 9 月 9 日、形成手術が実施された。右手膿瘍の切除及びドレナージが行われ、排液は培養検査に送られた。全体的に腫脹は改善し、感染症科推奨の現在の抗生剤投与が継続されることとなった。
20[redacted] 年 9 月 9 日、培養検体のグラム染色でわずかな白血球とグラム陽性球菌が認められた。PCR によるサイトメガロウイルス検査は陰性であった。HBs 抗原及び HCV 抗体も陰性であった。
20[redacted] 年 9 月 9 日、身体検査結果は次のとおり。筋骨格：右手に腫脹あり、前腕遠位部からおおむね遠位趾節間関節にかけて紅斑あり、コンパートメントは柔らかく可動域低下を伴う、手背の 2 箇所にドレナージ未施行の開放創あり、夜間に急性症状なし。可動域及び右手腫脹の改善が認められた。
20[redacted] 年 9 月 10 日、アトバコンの投与が開始された。
20[redacted]年 9 月 10 日の身体検査結果は次のとおり。筋骨格：右手に腫脹あり、前腕遠位部からおおむね遠位趾節間関節にかけて紅斑あり（改善中）。膿が認められなかったため、ドレナージは施行されなかった。
20[redacted] 年 9 月 11 日、胸部、腹部及び骨盤の造影 CT でリンパ腫のエビデンスは示されなかった。
20[redacted]年 9 月 11 日のシステムレビュー結果は次のとおり。一般全身状態：活動の変化あり、食欲の変化あり、疲労あり、アレルギー・免疫：免疫抑制状態、精神・行動：神経質・不安。
20[redacted] 年 9 月 11 日の身体検査結果は次のとおり。筋骨格：両下肢 1+、両下肢に小さな潰瘍が 2～3 個あり。他動可動域：手首 2/7（左側 5/7、右側は蜂巣炎・浮腫及び包帯により 2/7）、肘 7/7、肩 7/7、足関節 4/4、蜂巣炎・浮腫及び包帯による右手握力の低下が見られる、左母指を対向させる動作ができない。皮膚：両手・両足の爪の異栄養症+、両上肢（両上腕・上腕三頭筋の範囲を除く）、両下肢の大部分、腰部、側腹部及び腹部下部に紅斑を伴う著しい硬化性病変あり。
20[redacted] 年 9 月 13 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。心拍数：71、呼吸数：17、最低血圧：113/63、最高血圧：125/75、最低体温：36、最高体温：36.8、経皮的酸素飽和度最低値：96%、経皮的酸素飽和度最高値：99%であった。午後 0 時 19 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。心拍数：72、呼吸数：17、血圧：120/74、体温：36.5°C であった。身体検査結果は次のとおり。神経：意識清明、インタラクティブ、局所的障害なし、指示に従う。皮膚：包帯が巻かれた状態、指に腫脹あり、強皮症様 GVHD を伴う

びまん性の慢性皮膚変化を認めるも紅斑なし。Line/Drain/Airway：右側内頚静脈 Port-A-Cath、末梢静脈カテーテル。
培養検査でグラム陽性黄色ブドウ球菌が検出された。
20[redacted] 年 9 月 13 日、被験者が退院。右手創傷のケアのため地域の病院を受診するよう勧告された。
被験者の病歴には、cGVHD、不安、不整脈、慢性リンパ性白血病（発現日：20[redacted] 年 11 月 1 日）、高コレステロール血症（20[redacted] 年から）、発作性心房細動（発現日：20[redacted]年 7 月 20 日）及び化学療法の既往歴があった。手術歴には、痔核手術（20[redacted]年 8 月）、輪部幹細胞移植（20[redacted]年 9 月 29 日）、気管支肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査（20[redacted] 年 10 月 14 日）、蛍光透視誘導下での中心静脈アクセスデバイスの埋込み、交換又は抜去（20[redacted] 年 2 月 25 日）、超音波ガイド下での中心静脈アクセス（20[redacted] 年 2 月 25 日）、副鼻腔手術（20[redacted]年 8 月）及び慢性リンパ性白血病に対する HLA 適合非血縁者間移植（20[redacted] 年 9 月 29 日）があった。移植後に全身性硬化症を伴う重度の cGVHD 及び腹水が合併した。
被験者は元喫煙者（種類：紙巻タバコ、開始日：19[redacted] 年 9 月 14 日、最後に禁煙を試みた時期：19[redacted] 年、喫煙を止めてからの年数：41.4 年）であり、1 日に紙巻タバコを 2～3 本吸っていた。また、元アルコール使用者であり、1 週間にワインを 4～5 杯飲んでいた。家族歴には、結核（母）及び肺癌（父方の祖母）があった。重大な曝露歴として、木材との接触があった。糖尿病及びインスリンの使用はいずれもなかった。
非重篤な事象には、「その他の皮膚および皮下組織障害－皮膚 GVHD」、末梢性運動ニューロパチー、貧血、γ グルタミルトランスペプチダーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、便秘、勃起不全、後鼻漏、四肢の浮腫及び皮膚潰瘍形成があった。
併用薬には、心房細動に対するアミオダロン、感染予防のためのアトバコン、フルコナゾール及びバラシクロビル、炭酸カルシウム・ビタミン D3、セチリジン、リドカイン・プリロカイン、マルチビタミン、塩化カリウム、プレドニゾン、末梢性ニューロパチーに対するプレガバリン、シロリムス、レボチロキシン、トリアムシノロン、グアイフェネシン及びロラタジンがあった。
その他の使用薬剤には、フルコナゾール、バラシクロビル、ミノサイクリン及びアトバコンがあった。被験者に潜伏結核の病歴はなかったが、胸部 X 線撮影で肉芽腫性疾患が疑われたため、幹細胞移植後にイソニコチン酸ヒドラジドが投与された。また、20[redacted] 年 11 月 8 日から 20[redacted] 年 3 月 30 日までリファンピシンが投与された。
入院中の使用薬剤には、アセトアミノフェン、アミオダロン、カラミン・メントール・亜鉛、oxide、フルコナゾール、レボチロキシン、メロペネム、プレドニゾン、プレガバリン、シロリムス、トリアムシノロン、バラシクロビル及びバンコマイシンがあった。
20[redacted]年 9 月 23 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：6.7、Hb：13.2（低値）、AST：49（高値）、ALP：149（高値）、Ca：10.7 であった。血液培養は陰性であった。PCR によるサイトメガロウイルス検査も陰性であった。
20[redacted] 年 9 月 24 日、被験者が来院した。右手の蜂巣炎・膿瘍について定期的フォローアップ検査を行った。被験者によると、退院後の体調は良好であった。発熱や悪寒はなく、再入院もしていないとのことであった。右手の症状は引き続き改善し、腫脹も減少してきていた。指の可動域についても改善が認められた。この日、ミノサイクリンの投与が開始される予定であったが、まだ投与は行われていなかった。
20[redacted] 年 9 月 25 日、被験者がフォローアップ検査のため来院した。体調は良好で、腫脹はほぼ消失していた。前腕遠位部からおおむね遠位趾節間関節にかけての紅斑は引き続き改善し、可動域が拡大していた。創傷は小さくなっていた。パッキング材が交換され、創傷の洗浄が行われた。膿は認められず、ドレナージの必要性はなかった。
20[redacted] 年 10 月 8 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：5.2、RBC：4.79、Hb：13.3（低値）、Ht：40.7%、PLT：187、総細胞数：100、好中球：37.0%（低値）、単球：21.0%（高値）、Na：142、K：3.9、BUN：13、CRE：0.77、推算糸球体濾過量：98 mL/min/1.73 m^2、GLU：115（高値）、Ca：10.4（高値）、Mg：2.0、ALT：27、AST：37、ALP：125、DBIL：0.1、間接ビリルビン：0.5、TBIL：0.6、ALB：4.3、TP：6.9、LDH：242（高値）、甲状腺刺激ホルモン：0.60、免疫グロブリン G：623、25-ヒドロキシビタミン D：29（低値）、ラパマイシン：9.8、UA：2.5（低値）、赤血球分布幅（標準偏差）：47.5（高値）、単球絶対数：1.09（高値）であった。
20[redacted] 年 11 月 18 日の臨床検査結果は次のとおり。Hb：12.8（低値）、Ht：36.5（低値）、好中球絶対数：1.62、好酸球：1.0%、CRE：0.61（低値）、ALT：25、AST：43（高値）、ALP：138（高値）、TBIL：0.5、推算クレアチニンクリアランス：158.8 mL/min であった。
20[redacted] 年 11 月 19 日午後 1 時 17 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：115/65、脈拍数：79、呼吸数：18、体温：36.8°C、経皮的酸素飽和度：96%であった。

20[redacted] 年 11 月 19 日の身体検査結果は次のとおり。四肢：浮腫あり、手首の他動可動域 5/7、両手の握力低下は安定・改善。皮膚：温かい、乾燥、病変（右手手背に 1.5～2 cm の創傷あり、分泌物・紅斑なし）を認めるが発疹なし、びまん性硬化病変を両側の側腹部（比較的柔らかい）、腰部及び腰回り（安定した深在性硬化病変）に認める、両上腕につまみ上げられる程度の硬化病変あり。米国国立衛生研究所（NIH）スコアは、皮膚：3/3（深在性硬化病変）（体表面積の 25%未満、最悪値は 50%超）、筋膜：2/3、グローバル程度スコア：5 であり、全体的程度分類は重度であった。
20[redacted] 年 11 月 19 日のシステムレビュー結果は次のとおり。眼：左眼に安定した視覚障害あり。筋骨格：両手に安定した可動域低下を認める、被験者は QOD 作業療法士から提供されたスプリントを使用している、両肩の可動性に引き続き改善が見られる。皮膚：両手、両腕及び両脚に皮膚のつっぱり感・肥厚あり、胸部の症状は安定・改善。神経：両足に安定したニューロパチーが見られる。
20[redacted] 年 11 月 21 日、神経の検査で、足部のニューロパチーが Lyrica（プレガバリン）投与により数日間コントロールされていることが示された。
20[redacted] 年 12 月 19 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：72、呼吸数：20、体温：36.6°C、経皮的酸素飽和度：96%、血圧：125/78 であった。臨床検査結果は次のとおり。WBC：5.0、Hb：12.7（低値）、Ht：38.9（低値）、PLT：161、好中球絶対数：1.40、ALP：140（高値）であった。
20[redacted] 年 12 月 19 日、感染症専門医の助言により、抗生剤投与を中断した。システムレビュー結果は次のとおり。頭部・眼・耳鼻咽喉：呼吸器系の詰まりあり、呼吸器：咳嗽あり、心血管：下肢に腫脹あり、消化管：腹痛あり、筋骨格：関節痛なし、神経：浮動性めまいあり、血液：内出血・出血が起こりやすい。
重篤な有害事象である「感染症および寄生虫症－右手の蜂巣炎（局所性感染）」に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 9 月 26 日）」と報告された。
重篤な有害事象である「感染症および寄生虫症－右手の蜂巣炎（局所性感染）」について、程度は重症であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象の治験薬以外の要因として、被験者の先行疾患及び併存疾患である皮膚の GVHD が考えられた。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 185 日目に右手の蜂巣炎を発現し、入院した。本事象の治験薬以外の有力な要因として、全身性硬化症を伴う重度の皮膚の cGVHD による免疫抑制状態及び免疫抑制剤（シロリムス及びプレドニゾン）の長期併用が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。右手の蜂巣炎は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／9[redacted].1 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：胆嚢切除
合併症：関節痛、高血圧、肝機能検査値上昇、元タバコ使用者、眼乾燥、高脂血症、筋痙縮、高血糖
治験薬投与期間：20[redacted] 年 7 月 30 日～投与中（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：感染性大腸炎／感染性大腸炎

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 10 月 8 日
4[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：26.12）。急性骨髄性白血病の治療として骨髄移植を受け、慢性移植片対宿主病（cGVHD）を合併した。その他の病歴にはステロイド誘発性糖尿病及び高血圧があった。被験者は米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 7 月 30 日（初回投与時刻：午後 3 時 28 分）に行われた。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。

20[redacted] 年 10 月 2 日（治験薬投与開始後 64 日目）、重篤な有害事象である感染性大腸炎が発現した。被験者は下痢及び腹部痙攣のため、20[redacted]年 10 月 4 日に外部の病院を受診した。感染性大腸炎の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の中等症と報告された。
20[redacted] 年 10 月 4 日、メキシコでの 10 日間のクルーズ後に下痢及び圧痛を伴う腹痛・腹部痙攣（疼痛スケール：10/10）が 2 日間続いたため、被験者が救急治療科を受診した。被験者によると、船外では一切飲食していないとのことであった。びまん性の痙攣性下腹部痛（疼痛スケール:受診時は 4/10、最悪値は 9/10）、少量の下痢、食欲減退及び悪心に続発する経口摂取減少のため、被験者が入院した。直近の入院及び抗生剤使用はいずれもなかった。発熱、悪寒、病人との接触、発疹及び炎症性腸疾患の家族歴はいずれもないとのことであった。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及びその他の胃腸障害の既往歴もなかった。救急治療科で頻脈が認められ、心拍数は 166 bpm であった。
臨床検査結果は次のとおり。乳酸：2.2 mmol/L（高値、基準範囲：0.4～2.0）、PT：15.5 秒（高値、基準範囲：12.1～14.7）、国際標準比：1.3（高値、基準範囲：0.8～1.2）、リパーゼ：58 U/L（低値、基準範囲：73～393）、Na：134 mmol/L（低値、基準範囲：136～145）、K：3.1 mmol/L（低値、基準範囲：3.5～5.1）、Cl：101 mmol/L（基準範囲：98～107）、二酸化炭素（重炭酸塩）：25 mmol/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：8 mmol/L（基準範囲：3～12）、GLU：295 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、BUN：8 mg/dL（基準範囲：6～25）、CRE：0.80 mg/dL（基準範囲：0.50～1.30）、Ca：9.0 mg/dL（基準範囲：8.2～10.2）、TP：7.1 g/dL（基準範囲：6.4～8.2）、ALB：3.1 g/dL（低値、基準範囲：3.2～4.7）、TBIL：0.7 mg/dL（基準範囲：0.1～0.3）、ALP：102 U/L（基準範囲：26～137）、AST：14 U/L（基準範囲：0～37）、ALT：28 U/L（基準範囲：15～65）、リン：2.3 mg/dL（低値、基準範囲：2.5～4.9）、WBC：19.6 K/μL（高値、基準範囲：4.0～11.0）、RBC：5.44 M/μL（基準範囲：4.40～6.00）、Hb：17.3 g/dL（基準範囲：13.5～18.0）、Ht：49.5%（基準範囲：40.0～52.0）、PLT：271 K/μL（基準範囲：150～400）、好中球絶対数：14.7 K/μL（高値、基準範囲：2.0～8.0）、リンパ球絶対数：3.1 K/μL（基準範囲：1.0～5.1）、HbA1c：9.1%（高値、基準範囲：4.0～5.6）であった。
微生物学的検査について、血液培養ではクロストリジウム・ディフィシレ陰性であったが、PCR では陽性であった。便培養では志賀毒素-2 産生性大腸菌が検出された。
治療薬には、血糖値に対するインスリン、疼痛に対する補液及びヒドロコルチゾン・アセトアミノフェン（6 時間ごと随時）並びに大腸炎に対する経験的抗菌薬としてのシプロフロキサシン及びフラジール（メトロニダゾール）（後日バンコマイシン 250 mg の 1 日 4 回 14 日間経口投与に切り替え）があった。被験者の状態は改善し、4 日後に退院（薬剤あり）となった。
20[redacted] 年 10 月 4 日午後 9 時 30 分の尿検査結果は次のとおり。尿中 WBC：0/HPF（基準範囲：0～5）、尿中 RBC：0/HPF（基準範囲：0～2）、尿中上皮細胞：occasional/LPF、尿中上皮細胞：occasional、扁平上皮細胞/LPF、尿中細菌：many/HPF、粘液尿：few/LPF、色：黄色、外観：透明、尿比重：1.030 以上（基準範囲：1.001～1.035）、尿 pH：6.0（基準範囲：5.0～7.0）、尿中白血球エステラーゼ：陰性（基準範囲：陰性）、尿中亜硝酸塩：陽性（基準範囲：陰性）、尿蛋白：100（基準範囲：陰性）、尿糖：500（基準範囲：陰性）、尿中ケトン体：15（基準範囲：陰性）、尿中ウロビリノーゲン：0.2 EU/dL（基準範囲：0.1～1.0）、尿中ビリルビン：small（基準範囲：陰性）、尿潜血：陰性（基準範囲：陰性）であった。尿培養は実施されなかった（記載なし）。
CT で上行結腸及び横行結腸が関与する大腸炎が示された。気腫は認められなかった。胸部 X 線撮影では、20[redacted] 年 11 月 29 日の検査時と比較して、急性の心肺疾患は認められなかった。
経験的抗菌薬としてシプロフロキサシン及びフラジール（メトロニダゾール）の投与が開始され、便検体が培養検査及び寄生虫・寄生虫卵検査に送られた。感染症専門医にコンサルテーションを求めた。20[redacted] 年 10 月 4 日、便培養で志賀毒素-2 が検出された。血液培養が実施された。
20[redacted] 年 10 月 5 日午前 3 時 35 分、便検査（PCR による定期的検査）が陽性となった。クロストリジウム・ディフィシレ毒素・遺伝子に対する酵素免疫測定法の結果は不確定であった。質的便検査ではラクトフェリンが陽性となった。寄生虫・寄生虫卵検査で寄生虫及び寄生虫卵はいずれも認められなかった。バンコマイシンの経口投与が開始され、経験的抗生剤の投与は中止された。
市中感染性クロストリジウム・ディフィシレはメキシコ及び米国を含む全地域に存在することが知られており、被験者から検出されたクロストリジウム・ディフィシレは 10 日間のメキシコクルーズ中に摂取した飲食物に由来する可能性があると治験責任医師は報告した。
被験者の症状が改善した。下痢に大幅な改善が見られ、食事を摂取することができるようになった。
20[redacted] 年 10 月 7 日、重篤な有害事象である感染性大腸炎は良好にコントロールされ、下痢の再発は認められず、WBC は低下した。血液培養 3 日後に増殖は認められなかった。

20[redacted] 年 10 月 7 日の GLU point of care 検査値（基準範囲 : 70～99）は、207 mg/dL（高値、午後 9 時 24 分）、241 mg/dL（高値、午後 5 時 18 分）、146 mg/dL（高値、午後 0 時 34 分）、139 mg/dL（高値、午前 8 時 26 分）及び 130 mg/dL（高値、午前 9 時 6 分）であった。入院中、糖尿病に対するインスリン療法が継続されていた。自宅で服用していたメトホルミンは中断された。
20[redacted] 年 10 月 8 日午後 3 時 57 分の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態 : 急迫症状なし。心臓 : 心拍数・調律正常、心雑音なし。肺 : 呼吸窮迫なし、両肺とも聴診音に異常なし。腹部 : 柔らかい、圧痛なし、膨満なし。四肢 : 下肢に浮腫なし。神経 : AAOx4（覚醒、意識清明、人・場所・時間・状況の見当識良好）、四肢全て均等に動く。バイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧 : 132/79 mmHg、脈拍数 : 96 bpm、体温 : 97.3°F（36.3°C）、呼吸数 : 20 回/分、経皮的酸素飽和度 : 97%であった。
20[redacted]年 10 月 8 日午前 6 時 38 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 12.7 K/μL（高値、基準範囲 : 4.0～11.0）、RBC : 4.55 M/μL（基準範囲 : 4.40～6.00）、Hb : 14.2 g/dL（基準範囲 : 13.5～18.0）、Ht : 42.2%（基準範囲 : 40.0～52.0）、MCV : 93 fL（基準範囲 : 80～100）、MCH : 31.2 pg（基準範囲 : 27.0～ 33.0）、MCHC : 33.6 g/dL（基準範囲 : 31.0～36.0）、赤血球分布幅 : 14.7%（基準範囲 : 16.4 未満）、PLT : 324 K/μL（基準範囲 : 150～400）、好中球 : 55%、リンパ球 : 34%、単球 : 9%、好酸球 : 2%、好塩基球 : 0%、好中球絶対数 : 6.9 K/μL（基準範囲 : 2.0～8.0）、リンパ球絶対数 : 4.3 K/μL（基準範囲 : 1.0～5.1）、単球絶対数 : 1.1 K/μL（高値、基準範囲 : 0.0～0.8）、好酸球絶対数 : 0.2 K/μL（基準範囲 : 0.0～0.5）、好塩基球絶対数 : 0.0 K/μL（基準範囲 : 0.0～0.2）、有核赤血球（自動血球分析）: 0.0（基準範囲 : 0.0/100 WBC）、リン : 3.7 mg/dL（基準範囲 : 2.5～4.9）、Mg : 2.2 mg/dL（基準範囲 : 1.5～2.5）、Na : 137 mmol/L（基準範囲 : 136～145）、K : 3.6 mmol/L（基準範囲 : 3.5～5.1）、Cl : 103 mmol/L（基準範囲 : 98～107）、二酸化炭素（重炭酸塩）: 26 mmol/L（基準範囲 : 21～32）、アニオンギャップ : 8 mmol/L（基準範囲 : 3～12）、GLU : 174 mg/dL（高値、基準範囲 : 70～99）、BUN : 12 mg/dL（基準範囲 : 6～25）、CRE : 0.69 mg/dL（基準範囲 : 0.50～1.30）、推算糸球体濾過量（その他の人種）: 118 mL/min/1.73 m^2（基準範囲 : 60 超）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）: 137 mL/min/1.73 m^2（基準範囲 : 60 超）、Ca : 9.0 mg/dL（基準範囲 : 8.2～10.2）であった。
20[redacted] 年 10 月 8 日、退院時の診断は次のとおり。主な問題 : クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び志賀毒素-2 による重度の敗血症。敗血症は消失。被験者はプレドニゾン使用のため免疫抑制状態にあり、加えて治験薬の投与下にあった。血液培養はこの時点まで陰性。バンコマイシンの経口投与が開始され、合計 14 日間の投与を要した。退院時には通常の食事を摂取することができ、下痢は大幅に改善した。
活動性の問題には、急性骨髄性白血病、20[redacted] 年の骨髄移植後の cGVHD（皮膚、肝臓及び眼）、敗血症（消失）、脱水（消失）、輸液の静脈内投与、クロストリジウム・ディフィシレ、志賀毒素-2 及び若干の血液濃縮による白血球増加症（改善）、低カリウム血症及び低リン酸血症（カリウム及びリン酸補充を実施）並びにステロイド誘発性慢性糖尿病（安定型 HbA1c : 9%）があった。糖尿病については、自宅服用薬のメトホルミンが入院中に中断され、インスリン療法が開始された。メトホルミンは退院時に再開された。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病（20[redacted] 年 10 月 15 日）、20[redacted] 年の骨髄移植後に合併した cGVHD（皮膚、肝臓及び眼）、類白血病反応、脱水、低カリウム血症、高血圧（20[redacted] 年 12 月 29 日）、ステロイド誘発性糖尿病、高脂血症、筋痙攣、関節痛、乾燥眼、角膜炎（20[redacted] 年 3 月 31 日）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、白血球増加症、骨髄無形成、胆石、胆嚢炎（20[redacted] 年 11 月 29 日）、トランスアミナイティス、出血性膀胱炎（20[redacted] 年 7 月 27 日）及び重度の敗血症（20[redacted]年 10 月 15 日）があった。また、移植前処置の化学療法後に好中球減少症が発現したほか、12 月 17 日から右手の小指に爪囲炎が見られるようになった。この爪囲炎からは、クリンダマイシン感受性のストレプトコッカス属菌（第 2 形態型）が多数認められた。
被験者には喫煙歴（1 日 0.5 箱、20[redacted]年 2 月 2 日に禁煙）及びアルコール使用歴（標準的アルコール飲料 2 杯、1.2 oz/週に相当）があった。無煙タバコの使用歴及び既知の薬物アレルギーはなかった。手術歴には、同種骨髄移植（20[redacted]年）及び胆嚢切除があった。
併用薬には、予防的抗ウイルス薬としてのゾビラックス（アシクロビル）、高血圧に対するノルバスク（アムロジピン）、禁煙のための Wellbutrin（ブプロピオン）、栄養補給剤としてのコレカルシフェロール、筋痙攣に対するシクロベンザプリン及びジアゼパム、高脂血症に対するフェノフィブラート、眼の細菌性感染予防のためのポリミキシン B・トリメトプリム、関節痛に対するモルヒネ、胆嚢切除に対するウルソデオキシコール酸、糖尿病に対する Glucophage（メトホルミン）、乾燥眼に対するカルボキシメチルセルロース 0.5%点眼液、並びに cGVHD に対するクロベタゾールクリーム、プレドニゾロン酢酸エステル点眼液、デュロキセチン及びコルチコステロイドのプレドニゾンがあった。cGVHD に対する前治療薬には、チロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブがあった。

予防接種歴には、B 型肝炎ワクチン、ヘモフィルスインフルエンザ B 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）、詳細不明のインフルエンザウイルスワクチン、Fluvirin（インフルエンザウイルスワクチン）、13 価肺炎球菌結合型ワクチン、ニューモバックス（23 価肺炎球菌ワクチン）、不活性化ポリオウイルスワクチン、成人用破傷風・ジフテリアワクチン及び Adacel（破傷風・ジフテリア・百日咳ワクチン）があった。
入院中の使用薬剤は次のとおり。経口 Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）：20[redacted] 年 10 月 7 日に 5 mg/325 mg を 4 時間ごとに投与、20[redacted] 年 10 月 7 日から 20[redacted] 年 10 月 8 日までは 10 mg/325 mg を 4 時間ごとに投与。経静脈モルヒネ：20[redacted] 年 10 月 4 日に 4 mg を 1 回投与、20[redacted] 年 10 月 5 日に 2 mg を 1 回投与。経口プレドニゾン：20[redacted] 年 10 月 8 日に 20 mg を 1 回投与。経口 Vancocin（バンコマイシン）：20[redacted] 年 10 月 5 日に 125 mg を 6 時間ごとに投与、20[redacted] 年 10 月 8 日以降は 250 mg を 6 時間ごとに投与。経静脈セフトリアキソン：20[redacted]年 10 月 5 日に 2000 mg を 1 回投与。経静脈シプロフロキサシン：20[redacted]年 10 月 5 日に 400 mg を 2 回投与。経口 K-Phos Neutral（カリウム・リン酸ナトリウム）：20[redacted] 年 10 月 5 日から 20[redacted] 年 10 月 6 日まで 1 錠を 4 回投与。経静脈ケトロラック：20[redacted] 年 10 月 4 日に 15 mg を 1 回投与。経静脈ラクトリンゲル：20[redacted]年 10 月 6 日に 75 mL/時で持続投与。経静脈メトロニダゾール：20[redacted]年 10 月 5 日に 500 mg を 8 時間ごとに投与。経静脈 0.9%食塩水：20[redacted] 年 10 月 4 日から 20[redacted] 年 10 月 5 日まで 1000 mL を持続投与。経静脈オンダンセトロン：20[redacted] 年 10 月 4 日に 4 mg を 1 回投与。経静脈ピペラシリン・タゾバクタム：20[redacted] 年 10 月 4 日に 3.375 mg を 1 回投与。経口塩化カリウム：20[redacted]年 10 月 6 日から 20[redacted] 年 10 月 7 日まで 40 mEq を 1 日 1 回投与。
退院時の薬剤・指示には、プレドニゾンの自宅服用継続、ゾビラックス（アシクロビル）、高血圧に対するノルバスク（アムロジピン）、Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、Glucophage（メトホルミン）、プレドニゾン、ビタミン A、ビタミン D、Wellbutrin（ブプロピオン）及び Vancocin（バンコマイシン）があった。また、14 日間投与を完了するため、バンコマイシンの服用を 20[redacted] 年 10 月 20 日まで継続するよう指示が出された。
重篤な有害事象である感染性大腸炎に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted]年 10 月 4 日）」であった。直近の投与は 20[redacted] 年 10 月 4 日午後 10 時 0 分に行われた。治験薬の投与は 20[redacted] 年 10 月 8 日に再開された。
本事象の転帰は「回復（20[redacted] 年 10 月 21 日）」と報告された。
重篤な有害事象である感染性大腸炎について、程度は CTCAE の中等症であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。治験責任医師は、本事象の治験薬以外の要因として、併用薬のプレドニゾンを挙げた。治験責任医師の見解では、治験薬ベルモスジルは免疫抑制剤であるため、併用薬のプレドニゾンとともに被験者の免疫システムを抑制し、クロストリジウム・ディフィシレ感染に対して易感染性を引き起こした可能性は排除できない。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 64 日目に重篤な有害事象である感染性大腸炎を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。被験者は直近のメキシコクルーズ旅行中に船上で飲食物を摂取していた。また、併用薬としてプレドニゾンの投与が継続されており、ステロイド誘発性糖尿病の病歴もあった。これらが感染性大腸炎の治験薬以外の要因として考えられた。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／5[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／骨髄
既往歴：基底細胞癌、顕微鏡皮膚手術、結腸癌、扁平上皮癌、盲腸切除、脳血管発作、急性骨髄性白血病、電気乾固、大腸菌性敗血症、水腎症、便秘
合併症：薬物過敏症、閉経、骨減少症、腎結石症、高血圧、筋力低下、脊椎圧迫骨折、高コレステロール血症、疲労、記憶障害、光線角化症、顎関節症候群、神経痛、うつ病、口下顎ジストニア、挫傷、倦怠感、下痢、開口障害
治験薬投与期間：20[redacted]年 12 月 20 日～20[redacted] 年 5 月 8 日
試験の完了／中止：継続中

重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：発熱／発熱、ライノウイルス感染／ライノウイルス感染

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 12 月 26 日に治験責任医師から入手したものであり、20[redacted] 年 12 月 27 日にも追加情報を入手した。
7[redacted] 歳白人女性（体重：5[redacted].8 kg、身長：15[redacted] cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 12 月 20 日に行われた。
20[redacted] 年 12 月 25 日（治験薬投与開始後 5 日目）、重篤な有害事象である発熱が発現した。
20[redacted]年 12 月 25 日、最高体温 102.7°F の非好中球減少性発熱のため、被験者が入院した。発熱のほかにも、関連する“風邪の症状”及び全身性の痛み・疼痛があり、直近には自宅で病人との接触があった。被験者によると、1 週間前から鼻閉の悪化、時々湿性の咳嗽、疲労・脱力及び全身性筋肉痛が見られていた。被験者の夫の報告では、被験者の夫を含め家族全員に同様の症状が 2〜3 週間前に出現していた。また、被験者によると、牙関緊急の症状が長年持続しており、当初は 1 週間で最大 2〜3 回の頻度で発現していたが、毎日見られるまでに進行し、1 日 5〜15 回程度の頻度で生じるようになった。労作時呼吸困難の自覚症状があったが、本人はこれを疲労悪化によるものと考えた。頭痛、視覚変化、嚥下障害、安静時の息切れも認め、腹痛、悪心、嘔吐、下痢、排尿困難、発疹及びその他の局所性感染症状はいずれもないとのことであった。
検査時の被験者の体調はおおむね良好であったが、疲労の外観を呈していた。室内気での血行動態は安定しており、発熱はなく、急迫症状は認められなかった。検査時に疼痛の自覚症状はなかった。被験者とその夫は、今回の発熱により移植片対宿主病（GVHD）の治験薬投与が継続できなくなることを最も心配していた。入院時に、血液培養、尿培養、ライノウイルス検査（陽性）及び胸部 X 線撮影を含む感染検査が実施された。高熱のため、経験的治療としてセフェピムの静脈内投与が行われた。
被験者の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：自宅での最高体温は 102.7°F、全身性脱力あり、疲労あり、全身の痛み・疼痛あり。頭部・眼・耳鼻咽喉：鼻閉あり、粘液分泌あり、牙関緊急の症状の頻度上昇。呼吸器：時々湿性の咳嗽あり、労作時呼吸困難あり。泌尿生殖器：尿意切迫あり。筋骨格：全身性の痛み・筋肉痛あり。皮膚：皮膚 GVHD の病歴あり。
20[redacted] 年 12 月 25 日、PCR による呼吸器病原体パネル検査でライノウイルス・エンテロウイルスが陽性となった。
20[redacted] 年 12 月 25 日、ポータブル胸部 X 線撮影で左中肺野に微細な線状陰影が示され、おそらく亜区域性無気肺の所見と思われた。肺炎を強く示唆するエビデンスは得られなかった。右肺門に人工物が重なって写り込んでおり、これは被験者の体外にある物と思われたが、検査による確認が推奨された。
20[redacted] 年 12 月 26 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.1°C、脈拍数：78 bpm、血圧：126/58 mmHg、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：95%であった。
20[redacted] 年 12 月 26 日の臨床検査結果は次のとおり。Mg：2.7 mg/dL（高値、基準範囲：1.6〜2.6）、二酸化炭素：21 mmol/L（低値、基準範囲：23〜31）、GLU：112 mg/dL（高値、基準範囲：70〜99）、WBC：12.1 × 10^3/μL（高値、基準範囲：3.9〜10.7）、赤血球分布幅（標準偏差）：56.7 fL（高値、基準範囲：37.4〜52.4）、赤血球分布幅（変動係数）：16.1%（高値、基準範囲：11.1〜14.3）、尿比重：1.011（低値、基準範囲：1.015〜1.025）、尿中白血球エステラーゼ：trace（基準値：陰性）、尿中扁平上皮細胞：1/HPF（高値、基準範囲：0 以下）、硝子円柱：1/HPF 未満（高値、基準範囲：0 以下）、単球絶対数：1.37 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.30〜1.10）、未熟顆粒球絶対数（自動分析）：0.04 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.00〜0.03）であった。
入院中の使用薬剤には、マキシピーム（セフェピム）、Lovenox（エノキサパリン）、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、生理食塩水及び塩化ナトリウムがあった。
重篤な有害事象である発熱に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病、cGVHD（Center for Medicare & Medicaid Services/Hierarchical Condition Categories（CMS/HCC））、光線角化症、前腕の皮膚剥脱、血圧高値、皮膚基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌、炎症性脂漏性角化症、帯状疱疹、異形成母斑、尋常性疣贅、糖尿病（CMS/HCC）、心臓弁疾患、男性型多毛症、膿痂疹、感染性肝炎、ケロイド、悪性黒色腫（CMS/HCC）、麻酔によるその他の合併（処置後の発症）、乾癬及びフォンウィルブランド病（CMS/HCC）があった。被験者は元喫煙者・タバコ使用者（種類：紙巻タバコ、1 日 0.25 箱）であり、アルコール使用者（週に 0.6〜1.2 oz、週にワイン 1〜2 杯、時々飲用）であった。被験者がアレルギーを有する薬剤にはアトルバスタチン（筋肉痛）があっ

た。家族歴には、消化管（腸管）の問題及び高脂血症（母）、潰瘍性大腸炎、高血圧、脳卒中（脳血管発作）、2 型糖尿病、冠動脈疾患（冠動脈硬化症）及び高脂血症（父）、事故による外傷又は外傷（兄弟）、関節リウマチ（姉妹）並びに緑内障（陰性所見）があった。
手術歴には、胆嚢切除、モース手術、心臓除細動器植込み、心臓ペースメーカー挿入、臓器移植（骨髄移植）、中心静脈カテーテル挿入、トンネル型中心静脈カテーテル及び皮下埋め込み型ポート（右側）の抜去、コヒーレント高調波発生 X 線を用いた逆行性腎盂造影（両側）、砕石を伴う膀胱・尿管・腎盂鏡検査（両側）、膀胱鏡検査、尿管ステント挿入（両側）、トリプルルーメンカテーテルの挿入、皮膚生検並びに皮膚癌切除があった。
併用薬には、そう痒に対する Kenalog（トリアムシノロン）、皮膚刺激及び皮膚の GVHD に対するプロトピック（タクロリムス）及びヒドロコルチゾン並びに適応症不明の薬剤としてフォサマック（アレンドロン酸）、アスピリン、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、Flexeril（シクロベンザプリン）、デキサメタゾン、サインバルタ（デュロキセチン）、ゼーチア（エゼチミブ）、Folvite（葉酸）、Lotemax（ロテプレドノール）、マルチビタミン、Pravachol（プラバスタチン）、Deltasone（プレドニゾン）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びバルトレックス（バラシクロビル）があった。
重篤な有害事象である発熱について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はおそらくライノウイルスに関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である発熱を発現した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 12 月 28 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted]年 12 月 25 日の血液培養は陰性であった。
20[redacted] 年 12 月 27 日、被験者が自宅退院となり、Tessalon Perles（ベンゾナテート）が処方された。入院中に高血圧が認められたが、急性の症状であったため、介入は不要であった。被験者は、自宅で血圧を測定し、次回来院時に記録を持参するよう指示された。
治療薬には、咳嗽に対するベンゾナテート、経験的抗菌薬（適応症不明）及び静脈内投与用輸液（適応症不明）があった。
重篤な有害事象である発熱の臨床転帰が「回復したが後遺症あり（20[redacted] 年 12 月 27 日）」に更新された。
重篤な有害事象である発熱について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はおそらくライノウイルスに関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である発熱を発現した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 9 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である発熱の程度が重症から中等症に更新された。
重篤な有害事象である発熱について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はおそらくライノウイルスに関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である発熱を発現した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 15 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 12 月 25 日（治験薬投与開始後 5 日目）、別の重篤な有害事象としてライノウイルス感染が発現した。
20[redacted] 年 12 月 25 日の臨床検査結果が次のように更新された。ライノウイルス呼吸器病原体パネル検査：陽性（基準値：陰性）、尿培養：陰性（基準値：陰性）、胸部 X 線撮影：陰性所見。
重篤な有害事象である発熱の臨床転帰が「回復したが後遺症あり」から「回復」に更新された。
重篤な有害事象であるライノウイルス感染の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 12 月 27 日）」と報告された。
重篤な有害事象であるライノウイルス感染に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象であるライノウイルス感染については、程度は重症であるが、治験

薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、発熱はおそらくライノウイルスに関連するものであり、ライノウイルス感染はライノウイルスに起因するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 5 日目に重篤な有害事象である発熱及びライノウイルス感染を発現した。臨床検査でライノウイルス感染陽性が確認され、これが重篤な有害事象の治験薬以外の要因と考えられた。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 6 月 19 日、治験責任医師から追加情報を入手。
cGVHD 進行により 20[redacted] 年 5 月 9 日に治験薬の投与が中止されたと報告された。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象であるライノウイルス感染については、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、発熱はおそらくライノウイルスに関連するものであり、ライノウイルス感染はライノウイルスに起因するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 5 日目に重篤な有害事象である発熱及びライノウイルス感染を発現した。臨床検査でライノウイルス感染陽性が確認され、これが重篤な有害事象の治験薬以外の要因と考えられた。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／7[redacted].1 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性リンパ芽球性白血病／非血縁／適合／骨髄
既往歴：ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、心臓アブレーション、股関節形成、肩関節形成、動悸、頻脈、外科的脊椎固定、急性リンパ性白血病、好中球減少症、肺炎、胃炎、腎不全
合併症：２型糖尿病、低カリウム血症、うつ病、高血圧、変形性関節症、変形性脊椎症、強直性脊椎炎、不眠症、痔核、脂肪肝、便秘、下痢、悪心、頭痛、疲労、無力症、ビタミンＤ欠乏、勃起不全、咳嗽、呼吸困難、低マグネシウム血症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 1 月 21 日～20[redacted]年 10 月 28 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：脱水／脱水

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 4 月 1 日に治験責任医師から初回入手した。
5[redacted] 歳白人男性（体重：7[redacted].2 kg、身長：17[redacted].72 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与を受けた。
20[redacted] 年 3 月 31 日、重篤な有害事象である脱水及び悪心が発現した。
20[redacted] 年 4 月 1 日、被験者が入院した。
重篤な有害事象である脱水及び悪心に対する治験薬の処置は不明であった。
これらの事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、糖尿病、強直性脊椎炎、変形性関節症、痔核、高血圧、間欠性下痢、間欠性便秘、不眠症、息切れ、間欠性悪心、咳嗽、疲労、脱力、ビタミン D 欠乏、間欠性頭痛、低マグネシウム血症、勃起不全及び脂肪肝があった。
手術歴には、HLA 適合非血縁ドナーからの同種移植、左側の人工股関節置換、左肩関節置換、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群に対するアブレーション及び頚部から腰部の脊椎固定があった。
既往歴には、急性リンパ芽球性白血病、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、動悸、頻脈、胃炎及び腎機能不全があった。
併用薬には、頭痛に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、カテーテル開存性確保のためのアルテプラーゼ及びヘパリンナトリウム、予防的抗真菌薬としてのジスロマック（アジスロマイシン）及びボリ

コナゾール、便秘に対する Colace（ドクサート ナトリウム）、不眠症に対する Sinequan（ドキセピン）及び Restoril（テマゼパム）、全体的健康のためのビタミン D2（エルゴカルシフェノール）、糖尿病に対するランタス（インスリングラルギン）及び Humalog（インスリンリスプロ）、息切れに対するレバルブテロール酒石酸塩、Mediport への穿刺のためのリドカイン・プリロカイン、高血圧に対する Prinivil（リシノプリル）、下痢に対する Imodium（ロペラミド）、マグネシウム補充のための SlowMag（塩化マグネシウム）、cGVHD に対するセルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）、Prograf（タクロリムス）、トリアムシノロンアセトニド及びプレドニゾン、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）、予防的抗菌薬としての Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）並びに予防的抗ウイルス薬としての Valtrex（バラシクロビル）があった。
重篤な有害事象である脱水及び悪心の原因及び程度について、治験責任医師の評価は提供されなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人男性。本治験に登録され、入院を要する脱水及び悪心を発現した。これらの事象の転帰は未回復であった。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、これらの事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 5 月 8 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬ベルモスジルの投与の詳細（200 mg 連日経口投与）が追加された。
重篤な有害事象である脱水について、重篤性の判断基準が「初回入院」から「入院期間の延長」に更新された。重篤な有害事象である悪心は本報告から削除された。
被験者は重度の脱水により病院を受診し、生理食塩水 1 L のボーラス投与を受けた。さらに、適切な水分補給とともに追加で生理食塩水 1 L が 150 cc//時で 2 時間かけて持続投与され、症状は翌日までに改善した。被験者の状態は安定し、20[redacted] 年 4 月 3 日に自宅退院となった。
重篤な有害事象である脱水に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 4 月 3 日）」と報告された。
重篤な有害事象である脱水について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である脱水を発現し、入院を要した。本事象は治験薬の処置なしで回復した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 6 月 10 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、20[redacted]年 3 月 18 日に Cycle 3 Day 1 の投与が行われた。20[redacted]年 4 月 16 日、被験者が再来院した際、Cycle 3 の期間中に 2 回の服用忘れがあったと伝えられた。
20[redacted]年 4 月 1 日、心エコー図で頻脈を伴う心室過剰収縮が認められたが、明らかな大動脈狭窄は認められなかった。
当時、被験者は 2 年間にわたってアジスロマイシンを連日服用していた。白い痰を伴う湿性咳嗽及び息切れが 3 週間持続していたが、発熱はなく、胸痛も認められなかった。しかし、3～4 日前から飲食物を摂取できなくなっており、慢性腎臓病がないにもかかわらず CRE が 2.3 であった。被験者は免疫不全状態にあり、タクロリムス並びに予防薬としてボリコナゾール、バラシクロビル、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びアジスロマイシンを使用していた。左胸には、骨髄移植後に移植片対宿主病に対するフォトフェレーシスを受けた際のポートがあった。難治性の悪心及び嘔吐、臨床的胃炎の徴候並びに中等度の脱水が認められた。被験者は救急治療科で生理食塩水 1 L の投与を受けた。水分補給及び胃炎の治療により、被験者は日ごとに著しく改善し、CRE は 1.1 となった。
20[redacted] 年 4 月 1 日、喀痰培養（グラム染色）が実施された。この時点では結果はまだ判明していなかった。
20[redacted] 年 4 月 2 日の身体検査実施時の水分出納は次のとおり。総摂取量：4861、総排出量：700、水分出納バランス：4161 であった。
20[redacted] 年 4 月 2 日の GLU は、384（高値、午後 4 時 56 分）及び 291（高値、午後 8 時 29 分）であった。
20[redacted]年 4 月 3 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：99.0°F、脈拍数：106 bpm（高値）、呼吸数：18 回/分、血圧：140/92 mmHg、酸素飽和度：93%（低値）であった。
20[redacted] 年 4 月 3 日の身体検査実施時の水分出納は次のとおり。総摂取量：2607、総排出量：0、水分出納バランス：2607 であった。
20[redacted]年 4 月 3 日、体重は 7[redacted].48 kg であった。

20[redacted] 年 4 月 3 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：7.1、Hb：10.4（低値）、Ht：31.8（低値）、PLT：358、Na：139、K：3.9、Cl：112（高値）、二酸化炭素：17（低値）、BUN：22（高値）、CRE：1.05、GLU：213（高値、午前 4 時 50 分）、226（高値、午前 7 時 49 分）、299（高値、午前 9 時 28 分）、235（高値、午前 11 時 57 分）、TBIL：0.4 であった。
20[redacted] 年 4 月 3 日、被験者が退院した。退院時の診断には、消化管出血、器質化肺炎を伴う慢性の閉塞性細気管支炎、下痢、洞性頻脈、2 型糖尿病、低ナトリウム血症、免疫抑制状態、失神、異型肺炎、胃炎、QT 延長、脱水、急性腎障害並びに難治性の悪心及び嘔吐があった。
退院時の薬剤には、プレドニゾン、ランタス（インスリングラルギン）、アジスロマイシン、バラシクロビル、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、ミコフェノール酸モフェチル、テマゼパム、リシノプリル、ドキセピン、ビタミン D2、タクロリムス、マグネシウム、ボリコナゾール及び Humalog（インスリンリスプロ）があった。
その他の病歴には、両側白内障、心ラジオ波焼灼療法、生検を伴う気管支鏡検査及び器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎があった。また、ニコチンの使用歴があった。
被験者に既知のアレルギーはなかった。癌の家族歴があった。
重篤な有害事象である脱水について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の基礎疾患に関連するものではなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である脱水を発現し、入院を要した。被験者の病歴には、胃炎、腎機能不全、コントロール不良の糖尿病、間欠性の下痢及び難治性の悪心があり、これらが脱水の原因である可能性が考えられた。本事象は治験薬の処置なしで回復した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 8 月 6 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である脱水について、対象期間の服薬記録が被験者から提供されなかったため、治験責任医師は発現日及び消失日を報告することができなかった。
治験責任医師によると、本事象の発現時、被験者は治験薬の投与下にあった。
20[redacted] 年 4 月 1 日の GLU（基準範囲：74～118）は、422 mg/dL（高値、午後 0 時 51 分）、421 mg/dL（高値、午後 4 時 08 分）、376 mg/dL（高値、午後 6 時 23 分）及び 176 mg/dL（高値、午後 8 時 9 分）であった。
20[redacted] 年 4 月 1 日、喀痰培養（グラム染色）で、非定型のグラム陽性球菌のペアが認められ、白血球がわずかに認められた。
20[redacted] 年 4 月 1 日、便培養で白血球は認められなかった。
20[redacted] 年 4 月 2 日の GLU（基準範囲：74～118）は、131 mg/dL（高値、午前 4 時 26 分）、134 mg/dL（高値、午前 7 時 15 分）、227 mg/dL（高値、午前 11 時 46 分）、384 mg/dL（高値、午後 4 時 56 分）及び 291 mg/dL（高値、午後 8 時 29 分）であった。
20[redacted] 年 4 月 3 日の GLU（基準範囲：74～118）は、226 mg/dL（高値、午前 7 時 49 分）、299 mg/dL（高値、午前 9 時 28 分）及び 235 mg/dL（高値、午前 11 時 57 分）であった。
重篤な有害事象である脱水について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の基礎疾患に関連するものではなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である脱水を発現し、入院を要した。被験者の病歴には、胃炎、腎機能不全、コントロール不良の糖尿病、間欠性の下痢及び難治性の悪心があり、これらが脱水の原因である可能性が考えられた。本事象は治験薬の処置なしで回復した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 8 月 21 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 1 月 8 日、心電図で QT 延長が認められた。
20[redacted] 年 4 月 1 日の BUN（基準範囲：6～20）は、54 mg/dL（高値、午前 8 時 45 分）及び 40 mg/dL（高値、午後 5 時 38 分）であった。20[redacted]年 4 月 2 日の BUN は 36 mg/dL（高値）であった。
重篤な有害事象である脱水について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の基礎疾患に関連するものではなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である脱水を発現し、入院を要した。被験者の病歴には、胃炎、腎機能不全、コントロール不良の糖尿病、間欠性の下痢及び難治性の悪心があり、これらが脱水の原因である可能性が考えられた。本事象は治験薬の処置なしで回復した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 10 月 25 日、治験責任医師から追加情報を入手。
食欲不振及び催吐多発の症状により重篤な有害事象である脱水が引き起こされた。本報告の時点では、間欠性下痢は持続中であった。
重篤な有害事象である脱水について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の基礎疾患に関連するものではなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である脱水を発現し、入院を要した。被験者の病歴には、胃炎、腎機能不全、コントロール不良の糖尿病、間欠性の下痢及び難治性の悪心があり、これらが脱水の原因である可能性が考えられた。本事象は治験薬の処置なしで回復した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 5 月 29 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の投与開始日（20[redacted] 年 1 月 21 日）及び投与終了日（20[redacted]年 10 月 28 日）が提供された。
重篤な有害事象である脱水について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の基礎疾患に関連するものではなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である脱水を発現し、入院を要した。被験者の病歴には、胃炎、腎機能不全、コントロール不良の糖尿病、間欠性の下痢及び難治性の悪心があり、これらが脱水の原因である可能性が考えられた。本事象は治験薬の処置なしで回復した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／男性
身長／体重：19[redacted].0 cm／7[redacted].5 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性骨髄性白血病／血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：慢性骨髄性白血病
合併症：季節性アレルギー、咳嗽、錯感覚、慢性副鼻腔炎、ビタミンD欠乏、器質化肺炎
治験薬投与期間：20[redacted] 年 2 月 6 日～20[redacted] 年 10 月 10 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：急性肺塞栓症／肺塞栓症

【経過】
本報告は 20[redacted]年 4 月 18 日に治験責任医師から初回入手した。
4[redacted] 歳白人男性（身長：19[redacted].04 cm、体重：8[redacted].5 kg）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted]年 2 月 6 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が開始された。直近の投与は 20[redacted]年 4 月 18 日に行われた。
20[redacted] 年 4 月 17 日（治験薬投与開始後 70 日目）、重篤な有害事象である急性肺塞栓症が発現した。
被験者は 20[redacted]年 6 月に慢性骨髄性白血病と診断され、当初はダサチニブでコントロールされていた。しかし、長期投与に対する忍容性が不良となり、重度の血球減少症のため何度も投与中断に至った。20[redacted] 年初め、芽球比率 15%、骨髄線維症及び T315I 変異を伴う移行期症状が発現した。低用量ポナチニブの投与が開始された。移植前には、PCR で検出された Breakpoint cluster region-Abelson（BCR-ABL）変異は約 1%にコントロールされていた。被験者の姉妹が HLA 半合致ドナーになり得ることが判明し、前処置を伴う同種移植のため 20[redacted]年 6 月 15 日に被験者が入院した。幹細胞注入後の最初の数日間は、サイトカイン放出症候群を含む移植に典型的な症状が認められ、極度の発熱が生じた。症状は移植後の Cytoxan（シクロホスファミド）投与により消失した。また、化学療法による粘膜炎及び好中球減少性発熱も出現した。

これらの症状は移植片生着と同時に消失した。被験者は 20[redacted]年 7 月 5 日に退院となり、以降、診療所でフォローアップ検査が継続された。
20[redacted]年 7 月、臨床 Grade II の腸管及び皮膚の移植片対宿主病（GVHD）が発現し、ステロイドの間欠的投与により良好なコントロールが得られた。20[redacted] 年 9 月にステロイドのテーパリングが完了したが、被験者がフォローアップ検査のための再来院した際に、顔面皮疹の再発を報告した。また、被験者は同時期に上部呼吸器感染様の症状も訴えていたが、Levaquin（レボフロキサシン）投与の 1 コース完了後に症状は消失した。上述の発疹のため、プレドニゾンの投与が再開され、その後再発なくテーパリングが完了した。持続性咳嗽及び鼻閉のため、20[redacted] 年 11 月 26 日に副鼻腔の CT が行われ、おそらく新規のものと思われる広範囲に及ぶ副鼻腔炎が認められた。被験者は耳鼻咽喉専門医に紹介され、抗生剤及びステロイドの投与が開始された。その後、20[redacted] 年 12 月 4 日から乾性咳嗽及び軽度の呼吸困難が見られるようになったため診療所を受診し、抗生剤が投与されたが症状は改善しなかった。症状悪化のため、20[redacted] 年 12 月 21 日に胸部 CT が実施され、多巣性肺炎が示された。被験者は気管支鏡検査のため入院となった。20[redacted] 年 12 月 22 日に気管支鏡検査が行われ、問題は検出されなかった。病理学的検査で広範囲のフィブリン沈着及び器質化肺炎が示され、重症の cGVHD の所見に合致した。被験者は 20[redacted] 年 12 月 23 日に自宅退院となり、酸素吸入は必要としなかった。退院後は、診療所でフォローアップ検査が定期的に行われた。
当初は、特発性器質化肺炎に対してステロイド 2 mg/kg の投与が開始され、タクロリムスがシロリムスに切り替えられた。20[redacted] 年 1 月 7 日、ファモチジン投与及び毎週の体外循環光療法（ECP）が開始された。ECP 開始とともにステロイドの速やかなテーパリングが行われ、臨床的に症状はおおむね消失した。また、被験者は本治験（ROCKstar 試験）に登録され、20[redacted]年 2 月 6 日に治験薬ベルモスジルの初回投与を受けた。
20[redacted] 年 4 月 17 日、被験者が定期的 ECP のため来院した際、20[redacted]年 4 月 16 日の午後から右下側腹部に疼痛があることが判明した。この疼痛は、咳や深呼吸をすると悪化した。また、軽度の低酸素症、頻脈及び発熱も認められた。呼吸困難、喀血及びふくらはぎ痛の自覚症状はなかった。更なる評価のため、被験者は救急治療科に送られ、CT 肺血管造影、両下肢の超音波検査（Duplex 法）及び胸部 X 線撮影が行われた。その後、被験者は 20[redacted] 年 4 月 17 日に入院となり、経鼻カニューレによる流量 2 L の酸素吸入及びエノキサパリンの投与が開始された。エノキサパリンはリバーロキサバンに切り替えられた。背部痛のコントロールのためオピオイドが投与され、バンコマイシン及びセフトリアキソンが開始用量で投与された。治験薬ベルモスジルの投与は継続された。
20[redacted]年 4 月 17 日、CT 肺血管造影で、心筋ストレインとともに右肺下葉に大きな肺塞栓症が認められた。
20[redacted] 年 4 月 17 日、両下肢の超音波検査（Duplex 法）で左大伏在静脈に表在性静脈血栓症が認められ、血栓は左総大腿静脈との交叉点まで延びていた。したがって、左総大腿静脈の左大伏在静脈との交叉点に微小な深部静脈血栓症が存在する可能性があった。両下肢の深部静脈血栓症についてその他のエビデンスは認められなかった。
20[redacted] 年 4 月 17 日、2 方向の胸部 X 線撮影で両肺底に軽度の残存性肺浸潤が認められ、両肺に肺水の痕跡と疑われる所見が示された。
20[redacted] 年 4 月 17 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.7°C（基準範囲：36.7～38.0）、脈拍数：85 bpm（基準範囲：85～116）、呼吸数：16 回/分（基準範囲：16～17）、血圧：119/73 mmHg（基準範囲：115～122/68～95）、平均血圧：88 mmHg（基準範囲：83～104）、酸素飽和度：99%（基準範囲：93～99）であった。
20[redacted] 年 4 月 17 日の臨床検査結果は次のとおり。総 CK：29 IU/L（低値、基準範囲：39～308）、PT：12.3 秒（基準範囲：9.4～12.6）、国際標準比：1.11 であった。
20[redacted] 年 4 月 18 日の臨床検査結果は次のとおり。二酸化炭素：25 mEq/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：8（低値、基準範囲：10～20）、GLU：138 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）、Ca：8.1 mg/dL（低値、基準範囲：8.5～10.1）、TP：5.9 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.2）、ALB：2.5 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、TBIL：0.4 mg/dL（基準範囲：0.2～1.0）、AST：54 IU/L（高値、基準範囲：15～37）、ALT：64 IU/L（基準範囲：12～78）、ALP：221 IU/L（高値：43～117）、WBC：7.4 K/mm^3（基準範囲：4.7～10.4）、RBC：4.03 M/mm^3（基準範囲：3.71～5.50）、Hb：11.3 g/dL（基準範囲：11.1～16.6）、Ht：37.0%（基準範囲：34.0～49.4）、MCV：91.8 fL（基準範囲：83.4～97.9）、MCH：28.0 pg（基準範囲：27.0～33.1）、MCHC：30.5 g/dL（低値、基準範囲：31.0～35.4）、赤血球分布幅：15.1%（基準範囲：11.1～15.4）、PLT：106 K/mm^3（低値、基準範囲：134～368）であった。
治療薬には、急性肺塞栓症に対する経皮的エノキサパリン 80 mg（即時投与 1 回）及び経口リバーロキサバン 15 mg（1 日 2 回投与）があった。

入院中の使用薬剤には、アセトアミノフェン、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム・シメチコン、ドクサートナトリウム、グアイフェネシン・デキストロメトルファン、イオパミドール、ロペラミド塩酸塩、水酸化マグネシウム及び硫酸マグネシウムがあった。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、慢性骨髄性白血病、HLA 半合致同種末梢血幹細胞移植後の状態、皮膚、口腔、肝臓及び両肺の cGVHD 並びに透明で黄色の痰を伴う湿性咳嗽があった。また、血小板輸血に対する反応（軽度、蕁麻疹）の既往歴もあった。手術歴には精巣固定があった。
併用薬には、季節性アレルギーに対するフェキソフェナジン、GVHD に関連した発疹に対するトリアムシノロン、骨の健康のためのビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、GVHD に関連した特発性器質化肺炎に対するフルチカゾンプロピオン酸エステル、アジスロマイシン及びモンテルカスト、予防のための塩化カリウム及び酸化マグネシウム、消化性潰瘍疾患予防のためのパントプラゾール、GVHD に対するシロリムス、感染予防のためのバラシクロビル、予防的抗真菌薬としてのボリコナゾール、A 型インフルエンザウイルスに対するオセルタミビル、GVHD に対するプレドニゾン、胸膜性胸痛・背部痛に対するヒドロモルフォン及びモルヒネ硫酸塩並びに特発性器質化肺炎に対するセフトリアキソンナトリウム及びバンコマイシン塩酸塩があった。前治療薬には、GVHD に対するブデソニド及びプレドニゾン並びに RS ウイルスに関連した咳嗽に対するベンゾナテートがあった。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の他の症状に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 70 日目に重篤な有害事象である急性肺塞栓症を発現し、入院を要した。CT 肺血管造影で、心筋ストレインとともに右肺下葉に大きな肺塞栓症が認められた。本事象と治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 4 月 29 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者の体重が 7[redacted].2 kg に更新された。
20[redacted] 年 4 月 18 日、急性肺塞栓症の治療のため、20[redacted] 年 4 月 19 日に組織型プラスミノゲンアクティベーターを用いたカテーテル誘導血栓溶解療法を実施することが決定された。処置前にイグザレルト（リバーロキサバン）からヘパリン静脈内投与への切り替えが行われ、処置後にイグザレルト（リバーロキサバン）15 mg の 1 日 2 回投与に切り替えられた。血栓溶解療法に対する忍容性は良好であったが、右胸壁に疼痛が生じたほか、経鼻カニューレによる流量 2～3 L での酸素吸入を引き続き要した。20[redacted] 年 4 月 20 日、発熱（体温：39.4°C）及び呼吸困難が発現した。胸部 X 線撮影で、おそらく肺炎・上部呼吸器感染・肺塞栓症の新規発症に関連する両肺の胸水が示された。胸水に対する治療として、ラシックス（フロセミド）及び抗生剤（バンコマイシン及びピペラシリン）の静脈内投与が行われた。20[redacted] 年 4 月 23 日、高ビリルビン血症を伴わないトランスアミナイティスの悪化が認められた。鑑別診断として、肺塞栓症を背景とする薬物毒性又は肝臓うっ血が挙げられた。一部の薬剤について調節が行われた（ボリコナゾールが中止され、ミカファンギンの静脈内投与が開始された）。治験薬ベルモスジルの用量に変更はなく、入院期間を通して投与が継続された。被験者の状態が改善し、20[redacted] 年 4 月 25 日に退院となった。退院後も治験薬の投与が継続され、イグザレルト（リバーロキサバン）15 mg の 1 日 2 回が 21 日間行われた後、イグザレルト（リバーロキサバン）の連日投与が 6 ヶ月間継続された。被験者は自宅でも引き続き酸素吸入を要した。
20[redacted] 年 4 月 18 日の臨床検査結果は次のとおり。AST : 54 IU/L（高値、基準範囲 : 15～37）、ALP : 221 IU/L（高値、基準範囲：43～117）であった。
20[redacted]9 年 4 月 19 日の臨床検査結果は次のとおり。AST : 53 IU/L（高値、基準範囲 : 15～37）、ALP : 267 IU/L（高値、基準範囲：43～117）であった。
20[redacted] 年 4 月 20 日の臨床検査結果は次のとおり。AST : 35 IU/L（基準範囲 : 15～37）、ALP : 276 IU/L（高値、基準範囲：43～117）であった。
20[redacted] 年 4 月 20 日、胸部 X 線撮影で両肺に新たな胸水（右側でやや多量）が示された。また、両肺底に新たな異常陰影が認められ、少なくとも部分的には圧迫性無気肺による所見と考えられた。しかし、肺炎（特に右肺）も重大な懸念として存在した。
20[redacted] 年 4 月 21 日の臨床検査結果は次のとおり。AST : 44 IU/L（基準範囲 : 15～37）、ALP : 311 IU/L（高値、基準範囲：43～117）であった。

20[redacted] 年 4 月 22 日の臨床検査結果は次のとおり。AST : 56 IU/L（基準範囲 : 15～37）、ALP : 350 IU/L（高値、基準範囲 : 43～117）であった。
20[redacted] 年 4 月 23 日の臨床検査結果は次のとおり。AST : 192 IU/L（高値、基準範囲 : 15～37）、ALT : 119 IU/L（高値、基準範囲 : 12～78）、ALP : 583 IU/L（高値、基準範囲 : 43～117）であった。
20[redacted] 年 4 月 24 日の臨床検査結果は次のとおり。AST : 159 IU/L（高値、基準範囲 : 15～37）、ALT : 123 IU/L（高値、基準範囲 : 12～78）、ALP : 556 IU/L（高値、基準範囲 : 43～117）であった。
20[redacted] 年 4 月 24 日、胸部 X 線撮影で、以前の検査時と比較して両肺底のコンソリデーション領域でわずかに含気が亢進しているのが示された。
20[redacted]年 4 月 24 日の水分出納は次のとおり。総摂取量 : 500、総排出量 : 1800、水分出納バランス : -1300 であった。体重は 7[redacted].9 kg であった。
20[redacted] 年 4 月 25 日のバイタルサイン測定検査結果は次のとおり。酸素飽和度（パルスオキシメーター）: 94%、酸素投与 : 室内気、脈拍数 : 127 bpm、呼吸数 : 17 回/分、血圧 : 107/71 mmHg、平均血圧 : 83.1 mmHg、体温 : 36.9°C、酸素流量 : 0.500000 であった。
20[redacted] 年 4 月 25 日の水分出納は次のとおり。総摂取量 : 900、総排出量 : 850、水分出納バランス : 50 であった。体重は 7[redacted].2 kg であった。
20[redacted]年 4 月 25 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。Na : 135 mEq/L（低値、基準範囲 136～145）、アニオンギャップ : 5（低値、基準範囲 : 10～20）、AST : 96 IU/L（高値、基準範囲 : 15～37）、ALT : 102 IU/L（高値、基準範囲 : 12～78）、ALP : 527 IU/L（高値、基準範囲 : 43～117）、ALB : 2.1 g/dL（低値、基準範囲 : 3.4～5.0）、Hb : 10.3 g/dL（低値、基準範囲 : 11.1～16.6）、Ht : 33.9%（低値、基準範囲 : 34.0～49.4）、MCHC : 30.4 g/dL（低値、基準範囲 : 31.0～35.4）、リンパ球数 : 0.5 K/mm^3（低値、基準範囲 : 0.6～3.2）、K : 3.7 mEq/L（基準範囲 : 3.5～5.1）、Cl : 101 mEq/L（基準範囲 : 98～107）、二酸化炭素 : 29 mEq/L（基準範囲 : 21～32）、BUN : 16 mg/dL（基準範囲 : 7～18）、CRE : 0.92 mg/dL（基準範囲 : 0.6～1.3）、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 超（基準範囲 : 60 超）、GLU : 99 mg/dL（基準範囲 : 70～110）、Ca : 9.0 mg/dL（基準範囲 : 8.5～10.1）、Mg : 2.3 mg/dL（基準範囲 : 1.6～2.6）、TBIL : 0.3 mg/dL（基準範囲 : 0.2～1.0）、TP : 7.1 g/dL（基準範囲 : 6.4～8.2）、WBC : 5.1 K/mm^3（基準範囲 : 4.7～10.4）、RBC : 3.74 M/mm^3（基準範囲 : 3.71～5.50）、PLT : 190 K/mm^3（基準範囲 : 134～368）、リンパ球 : 9.4%、好酸球 : 0.8%、好塩基球 : 0.2%、有核赤血球 : 0%（基準範囲 : 0～0.2）、好中球数 : 3.8 K/ mm^3（基準範囲 : 1.9～7.6）、単球数 : 0.7 K/ mm^3（基準範囲 : 0.3～1.0）、好酸球数 : 0.0 K/ mm^3（基準範囲 : 0.0～0.5）、好塩基球数 : 0.0 K/ mm^3（基準範囲 : 0.0～0.1）、有核赤血球数 : 0.00（基準範囲 : 0～0.01）であった。
身体検査結果は次のとおり。慢性的な体調不良の外観、意識清明、覚醒、見当識良好、上機嫌、おしゃべり。
退院時の薬剤として、イグザレルト（リバーロキサバン）、ヘパリンナトリウム、コデイン硫酸塩、ビスリン酸ナトリウム、塩化カリウム、免疫グロブリン、ヒドロコルチゾン、エピネフリン、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、重炭酸カリウム、ラシックス（フロセミド）、ゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）、バンコマイシン塩酸塩、Mycamine（ミカファンギンナトリウム）、イオパミドール、リドカイン塩酸塩、トリメトプリム、エノキサパリンナトリウム、シロリムス、プレドニゾン、モンテルカストナトリウム、Pepcid（ファモチジン）、Calciferol（エルゴカルシフェロール）、Zofran（オンダンセトロン）、ロラゼパム、ボリコナゾール、バラシクロビル及び酸化マグネシウムが追加された。
20[redacted] 年 4 月 25 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症の消失日（20[redacted]年 4 月 25 日）が報告された。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の詳細不明の先行疾患に起因するものであった。

治験依頼者のコメント : 4[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 70 日目に重篤な有害事象である急性肺塞栓症を発現し、入院を要した。CT 肺血管造影で、心筋ストレインとともに右肺下葉に大きな肺塞栓症が認められた。本事象の治験薬以外の要因として、被験者の詳細不明の先行疾患が考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 30 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 5 月、培養検査でセラチアが陰性であった。

20[redacted] 年 5 月 15 日、胸部の単純 CT で、右肺下葉の内側面後方にエアブロンコグラムを伴うコンソリデーション増大が示された。これは肺梗塞に関連した症状と考えられ、20[redacted] 年 4 月 17 日の CT 血管造影で同領域に肺塞栓が認められていた。20[redacted] 年 5 月 15 日の非増強 CT では肺塞栓を可視化することはできなかった。また、右肺に少量から中等量の胸水が認められ、胸水の悪化が示された。一方、左肺下葉の軽度のコンソリデーションは改善しており、無気肺の軽快が示唆された。ただし、適切な臨床環境での肺炎又は誤嚥の可能性を排除できなかった。さらに、以前の検査時には認められなかった結節形成が左肺下葉の小範囲に示され、微小な感染又は炎症プロセスの所見と考えられた。少量の心嚢液貯留も認められ、以前の検査時と比較して増大していた。
20[redacted]年 5 月 29 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：35.7°C、脈拍数：99 bpm、呼吸数：99 回/分、血圧：112/72 mmHg、酸素飽和度：97%であった。
20[redacted]年 5 月 29 日の臨床検査結果は次のとおり。Na：141 mEq/L（基準範囲：136～145）、K：3.6 mEq/L（基準範囲：3.5～5.1）、Cl：109 mEq/L（高値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：27 mEq/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：5（低値、基準範囲：10～20）、BUN：8 mg/dL（基準範囲：7～18）、CRE：1.03 mg/dL（基準範囲：0.6～1.3）、推算糸球体濾過量：60 超（基準範囲：60 超）、GLU：88 mg/dL（基準範囲：70～110）、Ca：8.5 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1）、TBIL：0.4 mg/dL（基準範囲：0.2～1.0）、AST：119 IU/L（高値、基準範囲：15～37）、ALT：149（高値、基準範囲：12～78）、ALP：304 IU/L（高値、基準範囲：43～117）、TP：6.5 g/dL（基準範囲：6.4～8.2）、ALB：3.2 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、WBC：3.7 K/mm^3（低値、基準範囲：4.7～10.4）、RBC：4.52 M/mm^3（基準範囲：3.71～5.50）、Hb：12.2 g/dL（基準範囲：11.1～16.6）、Ht：40.2%（基準範囲：34.0～49.4）、MCV：88.9 fL（基準範囲：83.4～97.9）、MCH：27.0 pg（基準範囲：27.0～33.1）、MCHC：30.3 g/dL（基準範囲：31.0～35.4）、赤血球分布幅：15.7%（基準範囲：11.1～15.4）、薬剤濃度（シロリムス）：5.7 ng/mL であった。
被験者の肺 GVHD の評価スコアは 1 であった。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症の臨床転帰は「軽快」と報告された。
被験者の病歴として、慢性汎副鼻腔炎、低マグネシウム血症及び低カリウム血症が追加された。
被験者が抗凝固療法を継続していたことが治験責任医師により報告された。
併用薬として、GVHD 予防のためのシクロホスファミド及びミコフェノール酸モフェチル並びに適応症不明の薬剤としてメトプロロールが追加された。
次の併用薬の商品名が更新された：アレグラ（フェキソフェナジン）、Rapamune（シロリムス）、Flovent（フルチカゾンプロピオン酸エステル）、バルトレックス（バラシクロビル）、Zithromax（アジスロマイシン）、シングレア（モンテルカスト）及び Protonix（パントプラゾール）。
退院時の薬剤であるロラゼパムの商品名（Ativan）が更新された。
併用薬のバルトレックス（バラシクロビル）の適応症が「感染予防」から「帯状疱疹ウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス予防」に更新された。
前治療薬として、骨髄破壊的レジメンとしてのブスルファン及びフルダラビン並びに GVHD 予防のためのタクロリムスが追加された。
退院時の薬剤として、Roxicodone（オキシコドン）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Biotene Moisturizing Spray、バイオティーンオーラルバランスジェル及び Ultram（トラマドール）が追加された。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の悪性疾患（慢性骨髄性白血病）の病歴に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 70 日目に重篤な有害事象である急性肺塞栓症を発現し、入院を要した。CT 肺血管造影で、心筋ストレインとともに右肺下葉に大きな肺塞栓症が認められた。本事象の治験薬以外の要因として、被験者の慢性骨髄性白血病の病歴が考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 4 月 27 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症の発現前、持続期間中及び消失後のいずれの時点でも被験者による治験薬の服用忘れはなかったことが治験責任医師により確認された。
20[redacted] 年 5 月 29 日の脈拍数は 99 bpm であり、呼吸数は記録されなかったことが治験責任医師により確認された。

20[redacted] 年 1 月 30 日、胸部 CT が行われ、20[redacted] 年 4 月 17 日の検査時と比較して改善は見られたが、右肺下葉に肺塞栓症が再び認められた。左肺下葉にも微小な肺塞栓の可能性が示唆されたが、モーションアーチファクトにより評価は限定された。なお、20[redacted]年 4 月 17 日の検査時にも左肺下葉に小さな肺塞栓が疑われていた。右肺下葉の微小残存性コンソリデーションは著しく改善し、肺梗塞又は無気肺がほぼ消失したことが示唆された。20[redacted] 年 5 月 15 日の検査時に認められた左肺下葉の結節形成はほぼ完全に消失しており、感染又は炎症プロセスの軽快が示唆された。20[redacted] 年 1 月 30 日の検査では、急性感染プロセスを強く示すエビデンスは得られなかった。両肺下葉に軽度の無気肺が認められた。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者はリバーロキサバンの服用を継続した。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の悪性疾患（慢性骨髄性白血病）の病歴に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 70 日目に重篤な有害事象である急性肺塞栓症を発現し、入院を要した。20[redacted]年 1 月 30 日、胸部 CT が行われ、20[redacted] 年 4 月 17 日の検査時と比較して改善は見られたが、右肺下葉に肺塞栓症が再び認められた。20[redacted] 年 4 月 17 日の CT 肺血管造影では、心筋ストレインとともに右肺下葉に大きな肺塞栓症が認められていた。被験者の病歴には肺の cGVHD、表在性静脈血栓症及び深部静脈血栓症、慢性骨髄性白血病並びに多巣性肺炎があり、これらが本事象の治験薬以外の要因として考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 19 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted]年、トキソプラズマ免疫グロブリン G（IgG）抗体は 7.20 IU/mL 未満（陰性、基準範囲：7.20 未満）であった。
20[redacted] 年、HIV-1 型・HIV-2 型について陽性反応は認められなかった。
20[redacted] 年、HBs 抗原について陽性反応は認められなかった。
20[redacted] 年、B 型肝炎ウイルスコア抗体について陽性反応は認められなかった。
20[redacted] 年、C 型肝炎ウイルスコア抗体について陽性反応は認められなかった。
20[redacted] 年、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型及び 2 型抗体について陽性反応は認められなかった。
20[redacted]年、サイトメガロウイルス総抗体は陽性であった。
20[redacted] 年、HIV・C 型肝炎ウイルス・B 型肝炎ウイルス核酸増幅検査で陽性反応は認められなかった。
20[redacted] 年、ウエストナイルウイルス核酸増幅検査で陽性反応は認められなかった。
20[redacted] 年、梅毒免疫グロブリンについて陽性反応は認められなかった。
20[redacted] 年、シャーガス病スクリーニングで陽性反応は認められなかった。
20[redacted] 年 4 月 23 日、サイトメガロウイルス総抗体は陽性であった。
20[redacted] 年 4 月 23 日、エプスタイン・バーウイルス外殻抗原 IgG 抗体は 24.80 IU/mL（高値、基準範囲：18.00 未満）であった。
20[redacted] 年 4 月 23 日、エプスタイン・バーウイルス外殻抗原免疫グロブリン M（IgM）抗体は 36.00 IU/mL 未満（陰性、基準範囲：36.00 未満）であった。
20[redacted] 年 4 月 23 日、単純ヘルペスウイルス 2 型 IgG 抗体は 0.90 未満（陰性、基準範囲：0.90 未満）であった。
20[redacted] 年 4 月 23 日、単純ヘルペスウイルス 2 型 IgM 抗体は陰性であった。
20[redacted] 年 4 月 23 日、水痘帯状疱疹ウイルス IgG 抗体は 1902.00（基準範囲：165.00 以上）であった。
20[redacted] 年 1 月 7 日、PCR によるサイトメガロウイルス DNA は 200 未満であった。
20[redacted] 年 1 月 7 日、逆転写 PCR によるサイトメガロウイルス DNA は 200 IU/mL 未満（基準範囲：200 IU/mL 未満）であった。
20[redacted] 年 1 月 7 日、定量 PCR によるサイトメガロウイルス DNA は 2.30 未満（基準範囲：2.30 未満）であった。
20[redacted] 年 1 月 17 日、PCR によるサイトメガロウイルス DNA は 200 未満であった。
20[redacted] 年 6 月 3 日、逆転写 PCR によるサイトメガロウイルス DNA は 200 IU/mL 未満（基準範囲：200 IU/mL 未満）であった。
20[redacted]年 6 月 3 日、定量 PCR によるサイトメガロウイルス DNA は 2.30 未満（基準範囲：2.30 未満）であった。

20[redacted]年 6 月 3 日、B 型肝炎ウイルス DNA 定量は 10 IU 未満であった。
20[redacted]年 6 月 3 日、C 型肝炎ウイルス RNA 定量は 15 IU/mL 未満であった。
20[redacted]年 6 月 3 日、免疫グロブリン値は、IgG：524 mg/dL（低値、基準範囲：700～1600）、免疫グロブリン A：40 mg/dL（低値、基準範囲：70～400）、IgM：63.0 mg/dL（基準範囲：40～230）であった。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症の臨床転帰が「軽快」に更新された。
重篤な有害事象である急性肺塞栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の悪性疾患（慢性骨髄性白血病）の病歴に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted]歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 70 日目に重篤な有害事象である急性肺塞栓症を発現し、入院を要した。20[redacted]年 1 月 30 日、胸部 CT が行われ、20[redacted]年 4 月 17 日の検査時と比較して改善は見られたが、右肺下葉に肺塞栓症が再び認められた。20[redacted]年 4 月 17 日の CT 肺血管造影では、心筋ストレインとともに右肺下葉に大きな肺塞栓症が認められていた。被験者の病歴には肺の cGVHD、表在性静脈血栓症及び深部静脈血栓症、慢性骨髄性白血病並びに多巣性肺炎があり、これらが本事象の治験薬以外の要因として考えられた。また、20[redacted]年にサイトメガロウイルス抗体、エプスタイン・バーウイルス外殻抗原 IgG 抗体及び水痘帯状疱疹ウイルス IgG 抗体が陽性であったことから、過去の感染が示された。これらのウイルスは血栓塞栓症のリスクを増大させることが知られており、急性肺塞栓症の発現に寄与した可能性が考えられる。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted]歳／男性
身長／体重：不明／6[redacted].1 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／6 年
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：混合形質型白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：同種骨髄移植療法、蜂巣炎、肺炎、急性呼吸不全
合併症：末梢性ニューロパチー、喘息、呼吸困難、心雑音、便秘、血清フェリチン増加、アレルギー性鼻炎、疼痛、浮腫、神経痛、性腺機能低下、全身性炎症反応症候群、嚥下障害、筋萎縮、胃食道逆流性疾患
治験薬投与期間：20[redacted]年 7 月 19 日～20[redacted]年 8 月 27 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：小腸閉塞／小腸閉塞

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 10 月 29 日
4[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：19.9）。持続性小腸閉塞を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。報告によると、被験者は治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）開始後 67 日目（最終投与後及び治験中止後 28 日目）に、重症の小腸閉塞の診断として腹痛、悪心及び嘔吐を発現し、入院した。同様の症状は入院前にも見られており、治験開始後 22 日目に悪心、嘔吐、絞扼感の悪化、息切れ、頭痛及び詳細不明の胃腸障害が発現していた。被験者は治験薬の服用を中断し、12 日後に改善が見られると、治験薬の服用を 1 日 1 回ではなく隔日 1 回の頻度で再開した。5 日後、同様の徴候・症状が悪化し、被験者の判断で治験薬の服用が中断された。その後、被験者は治験中止となった。治験中止後、悪心及び嘔吐が 1 週間に複数回の頻度で持続していた。入院前の夜、腹痛が発現したため、翌日に病院を受診。その後、入院となった。
入院中に行われた腹部の CT で、腸液の貯留を伴う十二指腸第 1 部及び第 2 部の拡張が認められ、小腸遠位部は上腸間膜動脈との交叉点方向（胃側）へ虚脱しており、腸管の運動障害を反映した所見と考えられた。急性胆嚢炎の有無を評価するための超音波検査では、わずかな胆嚢胆泥が示されたが、急性胆嚢炎のエビデンスは得られなかった。上部消化管内視鏡検査を試みたが、強皮症様皮膚及び口腔咽頭の変化を伴う移植片対宿主病（GVHD）並びに深鎮静の必要性により成功しなかった。臨床検査結果は次のとおり。Na：136 mmol/L（基準範囲：136～145）、K：3.4 mmol/L（基準範囲：3.4～5.0）、Cl：97 mmol/L（基準範囲：97～108）、総二酸化炭素：28 mmol/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：11 mmol/L（基準範囲：4～11）、ALB による補正アニオンギャップ：11 mmol/L（基準範囲：4～11）、BUN：25 mg/dL

（高値、基準範囲 : 6～20）、血漿中 CRE : 0.55 mg/dL（低値、基準範囲 : 0.70～1.30）、血漿中 GLU : 41 mg/dL（低値、基準範囲：70～99）、WBC：16.46 K/mm³（高値、基準範囲：3.50～10.80）、Hb：13.6 g/dL（基準範囲：13.5～17.5）、Ht：42.6%（基準範囲：41.0～53.0）、好中球数：14.09 K/mm³（高値、基準範囲：1.80～7.70）、リンパ球数：1.19 K/mm³（基準範囲：1.00～4.80）であった。入院中の治療として、支持療法のほか、経鼻胃管挿入による減圧が行われ、悪心及び疼痛が改善した。被験者は回復し、6 日後に退院した。
被験者の病歴には、再発急性リンパ性白血病、骨髄移植後の状態、両肺、皮膚組織、両眼、上部消化管及び関節・筋膜に及ぶ広汎性 cGVHD 並びに持続性小腸閉塞があった。
関連する併用薬には、頚部痛に対する Lidoderm（リドカイン）、麻薬誘発性呼吸抑制に対する Narcan（ナロキソン）、重度の疼痛又は突出痛に対する Roxicodone（オキシコドン）、胃食道逆流性疾患に対する Protonix（パントプラゾール）、GVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）及びプロトピック（タクロリムス）、骨髄移植後の不適合反応に対するルキソリチニブ、便秘に対する Senokot S（センナ・ドクサート）並びに皮膚の GVHD に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）があった。
関連する退院時の臨床検査結果は次のとおり。K : 4.0 mmol/L（基準範囲 : 3.4～5.0）、GLU : 78 mg/dL（基準範囲：70～99）、WBC：8.31 K/mm³（基準範囲：3.50～10.80）、好中球数：5.47 K/mm³（高値、基準範囲：1.80～7.70）、リンパ球数：1.93 K/mm³（基準範囲：1.00～4.80）であった。
関連する退院時の薬剤には、麻薬使用を減らすための Celebrex（セレコキシブ）があった。
重篤な有害事象である小腸閉塞（重症）について、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患（cGVHD）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted]歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 67 日目（最終投与後及び治験中止後 22 日目）に重篤な有害事象である小腸閉塞を発現し、入院した。腹部の CT で、腸液の貯留を伴う十二指腸第 1 部及び第 2 部の拡張が認められ、小腸遠位部は上腸間膜動脈との交叉点方向へ虚脱していた。機械的閉塞は見られないため、本症状は腸管の運動障害（蠕動低下）に起因する可能性が高く、これは突出痛コントロールのためのオキシコドンの使用による既知の副作用であった。基礎疾患である消化管の cGVHD に加えて、この副作用が本事象の治験薬以外の有力な要因と考えられる。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].3 cm／8[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：ヘルニア修復、鎖骨骨折、異物除去、骨髄提供者、急性骨髄性白血病、ブドウ球菌性菌血症
合併症：物質使用、高血圧、低リン酸血症、高脂血症、大球性貧血
治験薬投与期間：20[redacted]年 4 月 11 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：ポート関連感染／医療機器関連感染

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 9 月 12 日に治験責任医師から入手した。
5[redacted] 歳男性（体重：8[redacted]18 kg）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 4 月 11 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）を受けた。
20[redacted] 年 8 月 24 日（治験薬投与開始後 135 日目）、重篤な有害事象であるポート関連感染が発現した。
被験者の既往歴には急性骨髄性白血病があり、20[redacted]年 7 月 22 日に同種幹細胞移植を受けた。その合併症として 20[redacted] 年 3 月から cGVHD が持続していた。被験者は 20[redacted] 年 11 月にポートを留置され、20[redacted] 年 8 月 24 日からポート留置部位の局所的疼痛、不快感及び発赤を訴えていた。被験者は診療看護師の診察を受け、セファレキシン及び随時投与用タイレノール（アセトアミノフェン）を処方された。治験責任医師による診察が行われ、これらの症状と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断された。培養検査で黄色ブ

ドウ球菌の増殖が認められたことから、バンコマイシン（1000 mg 1 日 1 回静脈内投与）が 20[redacted]年 8 月 26 日に開始された。また、ケフレックス（セファレキシン）も投与された。ポート抜去のため被験者が入院し、抗生剤の静脈内投与が継続された。被験者の状態はおおむね良好で、発熱は見られなかった。
被験者は重症の cGVHD に罹患していた。被験者の cGVHD の状態は次のとおり。皮膚：活動性あり、両上肢遠位部に強皮症あり。口腔：活動性あり、軽度、苔癬様変化あり、ただし活動性炎症を示す重大な領域は見られない、歯の状態不良。眼：活動性あり、血清点眼液・シクロスポリン点眼液・人工涙液（1 日約 3 回）を使用、症状安定。消化管：活動性あり、時々の嚥下障害及び悪心あり、ただし症状は安定、上部消化管内視鏡検査の実施歴なし。肝臓：活動性なし、以前の AST/ALT は 700 と高値で TBIL は 1.6 であったが正常化した。肺：評価なし、関節・筋膜：活動性あり、20[redacted]8 年 5 月頃に初回確認、おそらくやや進行性、手首（屈曲：80°、伸展：45°）及び指（伸展制限）で顕著、両側膝屈曲筋深部組織の硬化が見られるが可動制限なし。肺機能検査の結果は次のとおり。20[redacted]年 4 月 9 日の検査値は、一秒量（FEV_1）：98%、努力肺活量（FVC）：95%、一秒率（FEV_1/FVC）：79%、補正一酸化炭素肺拡散機能（DLco）：67%であった。20[redacted] 年 5 月 8 日の検査値は、FEV_1：118%、FVC：117%、FEV_1/FVC：77%であった。20[redacted] 年 6 月 4 日の検査値は、FEV_1：109%、FVC：106%、FEV_1/FVC：79%であった。20[redacted] 年 7 月 3 日の検査値は、FEV_1：116%、FVC：119%、FEV_1/FVC：111%、補正 DLco：65%であった。20[redacted] 年 8 月 27 日の検査値は、FEV_1：105%、FVC：102%、FEV_1/FVC：79%であった。
20[redacted] 年 8 月 19 日及び 20[redacted] 年 8 月 22 日の被験者の体重は 8[redacted].5 kg であった。
20[redacted] 年 8 月 26 日の被験者の体重は 8[redacted].7 kg であった。同日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：7.9、MCV：100.8（高値）、GLU：129（高値）、ALP：146（高値）であった。同日の午前 11 時 15 分に血液培養の結果が確認された。直近 23 時間で増殖は認められていなかったが、午前 11 時 25 分に黄色ブドウ球菌が陽性となった。午前 11 時 30 分の再確認時にはグラム陽性球菌のクラスター形成が認められた。
20[redacted]年 8 月 27 日、直近 1 時間の血液培養で増殖は認められなかったが、午前 7 時 31 分にメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が陽性となった。同日の可動域スコアは次のとおり。肩：7、肘：6、手首・指：4、足部の背屈：2、合計：19 であった。
システムレビューが実施され、筋骨格の検査で両手首の関節緊張が認められた。
バイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：125/85 mmHg、脈拍数：77 bpm、体温：97.7°F（36.5°C）、呼吸数：18 回/分、身長：17[redacted]. 8 cm、体重：8[redacted].2 kg、酸素飽和度：97%、BMI：27.26 kg/m^2 であった。
身体検査結果は次のとおり。口腔：粘膜湿性、歯の状態不良、両側頬粘膜の 50%超に苔癬様変化が見られるが潰瘍なし。心血管：心拍数正常、心音正常、遠位脈拍に異常なし、心渦に硬結及び発赤あり。肺・胸部：全体的に雑音なし、まれに喘鳴あり、右側に Mediport あり。筋骨格：可動域正常、両手をぴったり合わせる動作に著しい障害あり（スコア：2）、両側大腿に肥厚あり、両側腋窩のひだに陥凹あり、右肘関節の伸展スコア 5、左肘関節の伸展スコア 7。皮膚：温かい、乾燥、発疹なし、前腕の皮膚はつまみ上げられるようになった（7/3）、色素過剰あり、胸部前面・後面に多形皮膚萎縮症様変化が見られるが紅斑なし。精神：気分・情動正常、行動・判断・思考内容正常。その他、爪線状隆起が認められた。
20[redacted] 年 4 月 9 日、ベースラインの肺機能検査で正常なスパイロメトリー指標が示された。検査結果は次のとおり。FVC：4.77 L（予測値の 95%）、FEV_1：3.75 L（予測値の 98%、正常）、FEV_1/FVC：79%（正常）、中間呼気流量：3.48 L/秒（予測値の 107%、正常）、全肺気量：7 L（予測値の 98%、正常）、DLco：19.7（予測値の 65%、中程度に減少）、気道抵抗正常、酸素飽和度：95%であった。
20[redacted] 年 9 月、被験者に好中球減少症が認められた。骨髄生検で急性白血病に合致する所見が得られたが、意外にも被験者は自宅退院となった。その後、担当医の診察を受け、軽度の貧血及び血小板減少症を伴う好中球減少症を当初発現していたことが判明した。また、末梢血のフローサイトメトリーで循環骨髄芽球の小集団が認められた。2 回目の骨髄生検では、芽球比率 20%の急性骨髄性白血病が示され、異形成変化、KIT 変異を伴わない肥満細胞凝集及び del(6)の核型が認められた。ダウノマイシン 90 mg/m^2 による 7+3 レジメンでの寛解導入療法が開始された。15 日後、骨髄に白血病は見られず、良好な回復が示された。その後、20[redacted] 年 12 月に高用量シタラビンを用いた地固め療法の 1 コース目が行われ、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症及び持続性汎血球減少症が合併した。Neupogen（フィルグラスチム）の投与を中断してから 6 週間後に行われた骨髄生検では、急性白血病を示す形態学的エビデンスは得られなかった。遺伝子解析では正常な核型が示されたが、次世代シーケンシングでは TP53 変異が陽性であった。完全寛解が得られたことに加え、TP53 変異による薬剤抵抗性及び地固め療法の 1 コース目で発現した持続性汎血球減少症を考慮し、移植の計画を保留することが決定された。しかし、被験者は入院し、地固め療法の 2 コース目（中用量シタラビンを使用）が 4 ヶ月遅れで行われた（20[redacted]年 6 月）。地固め療法の忍容性は良好であった。

20[redacted] 年 7 月 22 日、フルダラビン・ブスルファンによる前処置を伴う HLA 適合同胞（兄弟姉妹）間末梢血幹細胞移植が行われ、CD34 陽性細胞 2.62×10^6 個が注入された。合併症として高血圧が認められた。移植後 1、3、6 及び 11 日目にシクロスポリン及びメトトレキサートによる免疫抑制が行われた。被験者は 20[redacted]年 8 月 5 日まで（合計 21 日間）入院下でフォローアップ検査を受け、移植後 19 日目に生着が認められた。
移植後 30 日目の骨髄生検は陰性であった。制限酵素断片長多型解析の結果、骨髄は 96%ドナー型、末梢血は 92%ドナー型であった。混合キメラが生じていることから、移植後 30 日目にビダーザ（アザシチジン）の投与が開始され、VA Nashville（テネシー州）を退院するまでに 2 コースを完了した。被験者はビダーザ（アザシチジン）100 mg の 3 日間投与を 4 コース受けた。投与期間は、1 コース目：20[redacted]年 9 月 15 日から 20[redacted]年 9 月 17 日まで、2 コース目：20[redacted] 年 10 月 13 日から 20[redacted] 年 10 月 15 日まで、3 コース目：20[redacted]年 11 月 22 日から 20[redacted] 年 11 月 24 日まで、4 コース目：20[redacted]年 12 月 20 日から 20[redacted] 年 12 月 22 日まででであった。
20[redacted]年 10 月、シクロスポリンは当初 250 mg で 1 日 2 回投与されていたが、苔癬様変化を伴う口内乾燥が発現したため、20[redacted] 年 2 月までに 125 mg の 1 日 2 回投与に減量された。デキサメタゾンによる口内洗浄が 1 日 4 回行われた。また、肝機能検査値上昇も認められ、シクロスポリン 125/100 mg 及びウルソデオキシコール酸 250 mg 1 日 3 回投与下でも症状は持続した。20[redacted]年 3 月までに ALP は 168、AST は 581、ALT は 718 となり、プレドニゾン 20 mg の投与が開始され、シクロスポリンの増量も行われた。両眼も乾燥し、砂が入った感じがあったため、Restasis（シクロスポリン）の 1 日 2 回投与が開始された。20[redacted] 年 4 月、肝機能検査値が改善し、AST は 135、ALT は 208、TBIL は 1.6 となった。プレドニゾンは 15 mg にテーパリングされた。ブデソニドの投与も開始され、3 mg にテーパリングされた。20[redacted] 年 5 月までに TBIL は 1.1、AST は 76、ALT は 113 となり、プレドニゾンが 10 mg にテーパリングされた。20[redacted]年 7 月、肝機能検査値はわずかに上昇が見られるものの安定していた。眼の移植片対宿主病（GVHD）が認められ、血清点眼液の使用が開始された。
20[redacted] 年 9 月 4 日、被験者の体調はおおむね良好であったが、上腕屈筋及び指に関節緊張が認められ、5 月からは膝屈曲筋に軽度の緊張が生じていた。関節緊張は進行性であったが、進行は緩徐であった。関節緊張により大工仕事（現在はパートタイム）に支障が出た。被験者は眼科医を受診し、血清点眼液を 1 日 1～2 回とステロイド点眼液を 1 日 2 回使用していた。20[redacted]年 7 月 15 日に最後にメンフィスに行った時から、シクロスポリン 100 mg の 1 日 2 回投与を受けており、加えてプレドニゾン 10 mg が投与されていた。
20[redacted]年 3 月の肺機能検査では、結果は正常と報告された。
20[redacted]年 10 月 8 日、筋膜炎及び可動制限に大きな変化は認められず、むしろやや悪化しているように思われた。食欲減退が見られ、依然として疲労が持続していた。
20[redacted] 年 11 月 5 日、引き続き被験者の体調は良好であったが、上腕屈筋及び指の関節緊張が持続していた。筋膜炎及び可動制限に大きな変化は認められず、疲労が持続していた。
20[redacted]年 12 月 10 日、フォローアップ検査のため被験者が診療所を受診。皮膚の GVHD の評価が行われ、体外循環光療法（ECP）が開始された。被験者の体調はおおむね良好であったが、長時間の立位のため関節緊張が生じていた。可動制限に大きな変化は認められなかった。
20[redacted]年 1 月 7 日、フォローアップ検査のため被験者が来院した。2 週間の ECP が完了し、被験者の状態は良好であった。
20[redacted] 年 4 月 11 日（Cycle 1 Day 1）、新たな自覚症状はなく、手首の動作に改善は見られなかった。まだ 1 日 3 回超の点眼が必要であった。時々、嚥下障害が発現した。
20[redacted]年 5 月 9 日（Cycle 2 Day 1）、被験者の状態は良好であったが、13 日目から右肘関節に軽い接触に対する過敏症が見られた。被験者は、処方どおり治験薬を 1 日 1 回服用していた。
20[redacted] 年 6 月 4 日（Cycle 3 Day 1）、疲労感があったが、3 ヶ月前から変化はなかった。被験者は雑用仕事を続けていた。体内にガスが溜まっていたが、下痢、悪心、嘔吐及び直近の感染はいずれもなかった。
20[redacted] 年 7 月 3 日（Cycle 4 Day 1）、上気道の症状が 20[redacted]年 6 月 20 日から持続していた。20[redacted]年 6 月 24 日に 100.6°F の発熱があり、アジスロマイシン 500 mg の 5 日間投与が 1 回行われた。鼻漏、後鼻漏及び乾性咳嗽が認められた。乾性咳嗽については、改善が見られ、ほぼ消失していた。息切れもなく、ほとんどの GVHD 症状に変化は認められなかった。
20[redacted]年 7 月 3 日の可動域スコアは次のとおり。肩：7、肘：6、手首・指：3、足部の背屈：3、合計：19 であった。
20[redacted] 年 7 月 6 日、骨髄生検が行われた。細胞密度は 20%～50%で、血球 3 系統の異形成が示されたが、芽球の増加は認められなかった。

20[redacted] 年 7 月 31 日（Cycle 5 Day 1）、平衡障害が見られ、左半身に不快感があった。鼻漏及び咳嗽は消失した。20[redacted]年 7 月 5 日、納屋を建設中に嘔吐が発現したが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。
重篤な有害事象であるポート関連感染に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、フルダラビン・ブスルファンによる前処置を伴う HLA 適合同胞（兄弟姉妹）ドナーからの同種幹細胞移植、cGVHD、新生児の時のヘルニア修復及び脚からの金属摘出があった。
被験者に既知のアレルギーはなかった。被験者は元喫煙者（25 年前に禁煙）であった。
家族歴には、詳細不明の癌による死亡（父）及び急性骨髄性白血病（兄弟）があった。
併用薬には、マルチビタミン栄養補給剤としてのビタミン D（コレカルシフェロール）、幹細胞移植後の感染症予防のための Veetids（ペニシリン V カリウム）、ジフルカン（フルコナゾール）及びバルトレックス（バラシクロビル）、関節緊張に対する Deltasone（プレドニゾン）、消化管保護のための Prilosec（オメプラゾール）、便秘に対する Colace（ドクサートナトリウム）、高血圧に対するロプレソール（メトプロロール）、乾燥眼に対する人工涙液（ポリビニルアルコール）、口腔の GVHD に対するデキサメタゾン及びダプソン、マルチビタミン栄養補給剤としての Centrum PO（マルチビタミン・ミネラル）並びに適応症不明の薬剤としてケフレックス（セファレキシン）があった。
前治療薬には、乾燥眼に対するシクロスポリン、低リン血症に対する K-Phos（リン酸カリウム）、高血圧に対するアムロジピン、予防薬としての Actigall（ウルソデオキシコール酸）、高脂血症に対するロスバスタチン及び適応症不明の薬剤としてアジスロマイシンがあった。
重篤な有害事象であるポート関連感染について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろポート部位感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 135 日目に重篤な有害事象であるポート関連感染を発現し、入院を要した。被験者は 20[redacted]年 11 月にポートを留置され、20[redacted]年 8 月 24 日からポート留置部位の局所的疼痛、不快感及び発赤を訴えていた。血液培養で黄色ブドウ球菌が陽性となり、バンコマイシンの投与が開始された。また、ケフレックス（セファレキシン）も投与された。ポート抜去のため被験者が入院し、抗生剤の静脈内投与が継続された。治験薬の投与も継続中であった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 10 月 4 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者の身長は 18[redacted].3 cm で、被験者は白人であった。
20[redacted]年 8 月 26 日、cGVHD に対する ECP のため被験者が来院した。Mediport 留置部位に紅斑及び圧痛が認められた。血液培養が行われ、グラム陰性菌性菌血症（黄色ブドウ球菌）が陽性となった。
20[redacted] 年 8 月 27 日、被験者が入院した。
20[redacted] 年 8 月 29 日、心エコー図で腫瘤及び疣贅のエビデンスはいずれも示されなかった。
メチシリン感受性黄色ブドウ球菌に対する治療には、バンコマイシン 1 g の静脈内投与 1 回（20[redacted] 年 8 月 26 日から 20[redacted] 年 8 月 27 日まで）、Ancef（セファゾリン）2 g の 1 日 1 回静脈内投与（20[redacted] 年 8 月 28 日から 20[redacted]年 9 月 6 日まで）及びキュビシン（ダプトマイシン）500 mg の投与 1 回（20[redacted] 年 9 月 6 日から 20[redacted] 年 9 月 27 日まで）があった。
20[redacted] 年 8 月 29 日､血液培養が初めて陰性となった｡末梢挿入中心静脈カテーテルが左上腕に留置された。
胸部右側のポートポケットの確認及びパッキングが 20[redacted] 年 9 月 3 日に行われた。
20[redacted]年 9 月 6 日、被験者は自宅退院となり、20[redacted] 年 9 月 25 日まで CTU で連日の抗生剤（ダプトマイシン）の静脈内投与が予定された。胸部右側のドレッシング材の交換が CTU で行われた。
退院時に発疹や発熱は認められず、細胞数は安定していた。肺機能検査値及び便通も正常であった。
退院時の診断には、急性骨髄性白血病寛解（Hierarchical Condition Category（HCC））、同種骨髄移植後の状態（HCC）、cGVHD（HCC）、大球性貧血、歯の状態不良、免疫抑制（HCC）、本態性高血圧症、筋膜炎、黄色ブドウ球菌性菌血症及び静脈アクセスポート感染があった。
アデノウイルス DNA 検査、血清・気管支肺胞洗浄液中アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原検査及びエプスタイン・バーウイルス DNA 検査の結果はまだ判明していなかった。
退院時の薬剤には、カルボキシメチルセルロース・ヒプロメロース、ダプソン、デキサメタゾン、ジフルカン（フルコナゾール）、ドクサートナトリウム、メトプロロール、オメプラゾール、ペニシリン V カリ

ウム、プレドニゾン、バラシクロビル、ポリビニルアルコール並びにマルチビタミンとしてミネラル及びビタミン D（コレカルシフェロール）があった。
ケフレックス（セファレキシン）及びシクロスポリンの服用を中止するよう指示が出された。
重篤な有害事象であるポート関連感染について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろポート部位感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 135 日目に重篤な有害事象であるポート関連感染を発現し、入院を要した。被験者は 20[redacted] 年 11 月にポートを留置され、20[redacted]年 8 月 24 日からポート留置部位の局所的疼痛、不快感及び発赤を訴えていた。血液培養で黄色ブドウ球菌が陽性となり、バンコマイシンの投与が開始された。また、ケフレックス（セファレキシン）も投与された。ポート抜去のため被験者が入院し、抗生剤の静脈内投与が継続された。治験薬の投与も継続中であった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 10 月 25 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象であるポート関連感染の臨床転帰が「回復（20[redacted]年 9 月 6 日）」に更新された。
重篤な有害事象であるポート関連感染について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろポート部位感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 135 日目に重篤な有害事象であるポート関連感染を発現し、入院を要した。被験者は 20[redacted] 年 11 月にポートを留置され、20[redacted] 年 8 月 24 日からポート留置部位の局所的疼痛、不快感及び発赤を訴えていた。血液培養で黄色ブドウ球菌が陽性となり、バンコマイシンの投与が開始された。また、ケフレックス（セファレキシン）も投与された。ポート抜去のため被験者が入院し、抗生剤の静脈内投与が継続された。治験薬の投与も継続中であった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

［検査・処置の結果］
肺機能検査結果は次のとおり。FVC：4.77 L（予測値の 98%）、FEV_1：3.75 L（予測値の 98%、正常）、FEV_1/FVC：79%（正常）、中間呼気流量：3.48 L/秒（予測値の 107%、正常）、全肺気量：7 L（予測値の 98%、正常）、DLco：19.7（予測値の 65%、中程度に減少）、気道抵抗正常、酸素飽和度：95%であった。
フローサイトメトリーで循環骨髄芽球の小集団が認められた。
20[redacted]年 8 月 29 日の心エコー図で腫瘤及び疣贅のエビデンスはいずれも示されなかった。
20[redacted]年 8 月 29 日の血液培養は陰性であった。
骨髄生検で急性白血病に合致する所見が得られた。
骨髄生検で芽球比率 20%の急性骨髄性白血病が示され、異形成変化、KIT 変異を伴わない肥満細胞凝集及び染色体欠失の核型が認められた。
骨髄生検で急性白血病を示す形態学的エビデンスは得られなかった。
移植後 30 日目の骨髄生検は陰性であった。
肝機能検査値が上昇し、AST/ALT 比は 700、TBIL は 1.6 であった。
身体検査（システムレビュー）の筋骨格評価で両手首の関節緊張が認められた。
身体検査結果は次のとおり。口腔：粘膜湿性、歯の状態不良、両側頬粘膜の 50%超に苔癬様変化が見られるが潰瘍なし。心血管：心拍数正常、心音正常、遠位脈拍に異常なし、心渦に硬結及び発赤あり。肺・胸部：全体的に雑音なし、まれに喘鳴あり、右側に Mediport あり。筋骨格：可動域正常、両手をぴったり合わせる動作に著しい障害あり（スコア：2）、両側大腿に肥厚あり、両側腋窩のひだに陥凹あり、右肘関節の伸展スコア 5、左肘関節の伸展スコア 7。皮膚：温かい、乾燥、発疹なし、前腕の皮膚はつまみ上げられるようになった（7/3）、色素過剰あり、胸部前面・後面に多形皮膚萎縮症様変化が見られるが紅斑なし。精神：気分・情動正常、行動・判断・思考内容正常。その他、爪線状隆起が認められた。一般全身状態：人・場所・時間の見当識良好、発育良好・栄養良好の外観。頭部・耳鼻咽喉：頭蓋の形状正常、頭部に外傷なし。眼：結膜正常、瞳孔は左右均等で円形、対光反射正常、外眼筋運動に異常なし。頚部：可動域正常、柔軟、甲状腺腫大なし。腹部：柔らかい、腸音正常、圧痛なし、膨満なし。リンパ節症：頚部、鎖骨上、腋窩及び鼠径に触知可能なリンパ節症なし。神経：歩行正常、明らかな傷害なし。
アデノウイルス検査（DNA）の結果はまだ判明していなかった。

アスペルギルス検査（ガラクトマンナン抗原、血清）の結果はまだ判明していなかった。
エプスタイン・バーウイルス検査（DNA、全血）の結果はまだ判明していなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 135 日目に重篤な有害事象であるポート関連感染を発現し、入院を要した。被験者は 20[redacted]年 11 月にポートを留置され、20[redacted]年 8 月 24 日からポート留置部位の局所的疼痛、不快感及び発赤を訴えていた。血液培養で黄色ブドウ球菌が陽性となり、バンコマイシンの投与が開始された。また、ケフレックス（セファレキシン）も投与された。ポート抜去のため被験者が入院し、抗生剤の静脈内投与が継続された。治験薬の投与も継続中であった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。ポート関連感染は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted]歳／男性
身長／体重：18[redacted].3 cm／8[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：ヘルニア修復、鎖骨骨折、異物除去、骨髄提供者、急性骨髄性白血病、ブドウ球菌性菌血症
合併症：物質使用、高血圧、低リン酸血症、高脂血症、大球性貧血
治験薬投与期間：20[redacted]年 4 月 11 日～投与中（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：再発メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症／ブドウ球菌性菌血症

【経過】
初回入手日：201[redacted]年 12 月 10 日
5[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：27.20）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted]年 4 月 11 日に開始された。
20[redacted]年 12 月 7 日（治験薬投与開始後 240 日目）、重篤な有害事象である再発メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症が発現した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。
被験者は急性骨髄性白血病を有し、同種幹細胞移植後に cGVHD を合併した。また、ポート感染の既往歴があり、2 回のポート交換を要した。20[redacted]年 12 月 6 日から発熱を訴え、疲労、悪寒及び頭痛を併発していた。呼吸器症状、悪心・嘔吐及び下痢の自覚症状はいずれもなかった。血液培養でメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が陽性となった。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症の感染源は不明であるが、ポート・ライン感染又は歯の状態不良が疑われた。20[redacted]年 12 月 6 日、発熱のため被験者が入院し、更なる管理及び観察が行われた。ポート感染を伴う再発菌血症の感染源として当初は歯の状態不良が疑われたため、口腔及び顎顔面手術についてコンサルテーションを受けた。
入院時の診断には、頻脈、発熱及びグラム陽性菌血症があった。
被験者には GVHD に対するフォトフェレーシスのためのポートが留置されており、直近のポート交換は 1 ヶ月前に行われた。
本事象発現前の 20[redacted]年 8 月 24 日、右上胸部の Mediport 留置部位に圧痛が認められた。血液培養でメチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症が示された。20[redacted]年 8 月 28 日、Mediport が抜去された。ダプソン 100 mg による治療が行われ、20[redacted]年 9 月 27 日に完了した。8 月には、4 週間にわたってセファゾリンも投与されていた。
20[redacted]年 12 月 6 日、血液培養グラム陽性菌パネルで黄色ブドウ球菌が陽性となった。オキサシリン耐性菌は検出されなかった。ただし、一部の菌株はオキサシリン耐性を有する可能性があった。その他の薬剤耐性については検査対象外であった。
20[redacted]年 12 月 6 日、細菌培養が陽性となった。
20[redacted]年 12 月 7 日、下顎の 4+方向 X 線撮影で、歯以外の構造体が重なって写り込んでいるため評価は限定的であるが、歯の状態不良が示された。
20[redacted]年 12 月 7 日、20[redacted]年 12 月 8 日及び 20[redacted]年 12 月 9 日、細菌培養が陽性であった。

20[redacted] 年 12 月 8 日、血液培養でグラム陽性球菌のクラスター形成が認められた。
20[redacted]年 12 月 10 日、ポート先端部由来の培養が陽性となった。20[redacted]年 12 月 10 日、左胸部のポートが抜去された。
20[redacted] 年 12 月 10 日、20[redacted] 年 12 月 11 日及び 20[redacted] 年 12 月 12 日、細菌培養で増殖は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 19 日、経食道心エコー図及び経胸壁心エコー図で心内膜炎の徴候は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 20 日、PET/CT で敗血症性塞栓及びすりガラス様陰影を伴う肺空洞が 3 箇所に示された。また、歯の状態不良も確認された。
20[redacted] 年 12 月 20 日の臨床検査結果は次のとおり。ヒストプラスマ尿抗原：陰性、アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原：0.03 未満、クリプトコッカス抗原：陰性であった。
20[redacted]年 12 月 20 日、コクシジオイデス抗体は陰性であった。
20[redacted] 年 12 月 23 日の臨床検査結果は次のとおり。呼吸器ウイルスパネル PCR 検査：陰性、ニューモシスチス・カリニ直接蛍光抗体法検査：陰性、結核菌 DNA 検査：陰性、レジオネラ・リアルタイム PCR 検査（気管支肺胞洗浄液）：陰性、アスペルギルス・ガラクトマンナン抗原検査（気管支洗浄液）：0.122（陰性）であった。
20[redacted] 年 12 月 23 日、間欠性背部痛を除き、被験者の外観及び体調は良好であった。
被験者の病歴には、同種幹細胞移植後の急性骨髄性白血病（発現日：20[redacted] 年 9 月、消失日：20[redacted] 年 7 月）、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症（発現日：20[redacted] 年 12 月、消失日：20[redacted] 年 1 月 15 日）、高血圧（発現日：20[redacted] 年 3 月、持続中、Grade 1）、苔癬様変化を伴う口内乾燥（発現日：20[redacted] 年 2 月、持続中、Grade 1）、肝機能検査値上昇（発現日：20[redacted] 年 5 月 4 日、持続中、Grade 1）、乾燥眼（発現日：20[redacted] 年 2 月、持続中、Grade 1）、膝屈曲筋の緊張（発現日：20[redacted] 年 5 月、持続中、Grade 1）、腕屈筋の関節緊張（発現日：20[redacted]年 9 月、持続中、Grade 1）、指の関節緊張（発現日 20[redacted]年 9 月、持続中、Grade 1）、労作時の時々の嚥下障害（発現日：20[redacted]年 9 月、持続中、Grade 1）、時々のマリファナ使用（開始日：19[redacted] 年、持続中、Grade 1）、口腔の移植片対宿主病（GVHD）（発現日：20[redacted]年 2 月、持続中、Grade 1）、背部の皮膚のつっぱり感（発現日：20[redacted] 年 9 月、持続中、Grade 1）、骨髄生検（開始日：20[redacted] 年、終了日：20[redacted]年）、ヘルニア修復（19[redacted] 年）、鎖骨骨折（19[redacted]年）、高脂血症（発現日：20[redacted]年 7 月 13 日、持続中、Grade 1）、cGVHD（発現日：20[redacted] 年 3 月 28 日、持続中、Grade 1）、低リン酸血症（発現日：20[redacted] 年、持続中、Grade 1）、大球性貧血、歯の状態不良、免疫抑制、筋膜炎、及び感染性病原体による左肺上葉の肺炎があった。被験者は骨髄ドナーであった。
被験者の手術歴には、脚からの金属摘出（開始日：19[redacted]年、終了日：19[redacted]年）、ポート留置（開始日：20[redacted] 年 11 月 9 日、終了日：20[redacted]年 11 月 9 日）及び結腸内視鏡検査（開始日：20[redacted] 年、終了日：20[redacted]年）があった。
併用薬には、関節緊張に対する Deltasone（プレドニゾン）、高血圧に対するメトプロロール、幹細胞感染症予防のためのフルコナゾール及びバルトレックス（バラシクロビル）、ビタミン補給剤としての Centrum（マルチビタミン）及びビタミン D、消化管保護のためのオメプラゾール、乾燥眼に対する人工涙液（ポリビニルアルコール）、シクロスポリン 0.5%及び血清点眼液、口腔の GVHD に対するダプソン、適応症不明の薬剤としてタイレノール（アセトアミノフェン）及び Neosporin（ネオマイシン）並びに Genteal（カルボキシメチルセルロース・ヒプロメロース）があった。
前治療薬には、感染予防のためのダプトマイシン、高脂血症に対するロスバスタチン、高血圧に対するアムロジピン、幹細胞感染症予防のためのペニシリン V カリウム、低リン酸血症に対する K-Phos（リン酸カリウム）、予防のための Actigall（ウルソデオキシコール酸）、便秘に対する Colace（ドクサートナトリウム）、上気道感染に対するデキサメタゾン及びアジスロマイシン並びにポート関連感染に対するケフレックス（セファレキシン）、バンコマイシン、リドカイン・プリロカイン及び塩化ナトリウムがあった。
治療薬には、水分補給用輸液（静脈内投与）及びオキサシリン（2 g を 4 時間ごとに静脈内投与）があった。
退院時の薬剤には、ジフルカン（フルコナゾール）、Centrum（マルチビタミン）、Genteal（カルボキシメチルセルロース・ヒプロメロース）、デキサメタゾン、ダプソン、ドクサートナトリウム、ロプレソール（メトプロロール）、Prilosec（オメプラゾール）、人工涙液（ポリビニルアルコール点眼液）、Deltasone（プレドニゾン）、バルトレックス（バラシクロビル）及びビタミン D があった。被験者は退院後、他院に転院した。
退院時の診断には、寛解期急性骨髄性白血病、同種幹細胞移植後の状態、cGVHD、大球性貧血、歯の状態不良、免疫抑制、本態性高血圧症、筋膜炎、黄色ブドウ球菌性菌血症、静脈アクセスポート感染、成人の発熱、グラム陽性菌性菌血症及び感染性病原体による左肺上葉の肺炎があった。

重篤な有害事象である再発メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 12 月 10 日）」と報告された。
重篤な有害事象である再発メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症について、程度は CTCAE の重症であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の先行疾患に起因する可能性も考えられた。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 240 日目に重篤な有害事象である再発メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症を発現した。ポート先端部由来の培養は陽性で、過去にもポート感染が発現していた。さらに、歯の状態不良及び cGVHD に対するステロイド療法による免疫抑制状態が本事象の治験薬以外の要因として考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／7[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病、ＢＫウイルス感染、クロストリジウム・ディフィシレ感染、ＲＳウイルス感染、急性腎障害
合併症：痔核、トランスアミナーゼ上昇、鉄過剰、低マグネシウム血症、うつ病、心臓弁疣贅、ビタミンＤ欠乏、悪心、食欲減退、振戦、味覚消失、下痢、勃起不全、骨粗鬆症、低γグロブリン血症、疼痛、高血圧、貧血、末梢性浮腫、ミオパチー、自己免疫性大腸炎、疲労、不眠症、低ナトリウム血症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 11 月 8 日～20[redacted]年 12 月 7 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：結腸気腫／腸壁気腫症、血胸／血胸

【経過】
本報告は 20[redacted]年 12 月 5 日に治験責任医師から入手した。
4[redacted]歳白人男性（体重：7[redacted].80 kg、身長：17[redacted].2 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 11 月 8 日に行われた。
20[redacted]年 12 月 4 日（治験薬投与開始後 26 日目）、重篤な有害事象である結腸気腫が発現した。
被験者には既知の病歴として急性骨髄性白血病があり、4 年前の同種移植後に消化管の移植片対宿主病（GVHD）を合併し、ステロイド剤が投与されていた。被験者は肺臓炎を発現し、2 ヶ月間にわたる持続性咳嗽を伴う息切れを訴え、救急治療科を受診した。
1 週間前から咳嗽及び息切れの増加が認められた。20[redacted] 年 12 月 4 日、外来で胸部 CT が行われ、肺結節及び肺臓炎が示された。胸痛及び腹痛の自覚症状はいずれもなかった。被験者には慢性下痢があったが、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、尿路感染の症状・尿路痛及び下肢の腫脹・外傷はいずれもないとのことであった。20[redacted] 年 12 月 4 日、経静脈造影剤を用いた腹部及び骨盤の CT で、上行結腸及び横行結腸の広範囲に新たな気腫が生じているのが示された。空胞は前腎傍腔（後腹膜）内へと延びていた。気腹及び門脈近位部のガス貯留は認められなかった。腸間膜の微小血管内に少量のガスが認められた。小腸の大部分に軽度のびまん性肥厚が見られた。腹骨盤部に少量から中等量の腹水が示され、右肺下葉に 2.4 × 2.6 cm の新たな肺結節が認められた。この腫瘤は以前のものとは異なる新規の病変であることから、新生物の可能性は排除できないものの、感染の可能性が引き続き考慮された。同日、気腫及び右肺下葉の肺結節の更なる評価のため、被験者が入院した。被験者の第二印象は血小板減少症であった。
20[redacted]年12月4日午後7時24分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温:97.2°F、血圧:134/103 mmHg、平均血圧：113 mmHg、脈拍数：81 bpm、呼吸数：16 回/分、酸素飽和度（室内気）：99%であった。
20[redacted]年12月4日午後7時52分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温:97.2°F、血圧:147/104 mmHg、平均血圧：118 mmHg、脈拍数：75 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度（室内気）：98%であった。

20[redacted] 年 12 月 4 日の臨床検査結果は次のとおり。乳酸 point of care 検査値 : 2.32 mmol/L（高値、基準範囲 : 0.36～1.70）、トロポニン point of care 検査値 : 0.14 ng/mL（高値、基準範囲 : 0.00～0.08）、Na : 130 mmol/L（低値、基準範囲 : 137～145）、アニオンギャップ : 6（低値、基準範囲 : 7～16）、BUN : 28 mg/dL（高値、基準範囲 : 8～20）、GLU（随時）: 136 mg/dL（高値、基準範囲 : 65～110）、Ca : 8.2 mg/dL（低値、基準範囲 : 8.4～10.2）、AST : 84 IU/L（高値、基準範囲 : 17～59）、ALT : 97 IU/L（高値、基準範囲 : 21～72）、ALP : 372 IU/L（高値、基準範囲 : 38～126）、TP : 5.5 g/dL（低値、基準範囲 : 6.3～8.2）、ALB : 3.0 g/dL（低値、基準範囲 : 3.9～5.0）、RBC : 3.04 M/mm^3（低値、基準範囲 : 4.4～6.0）、Hb : 10.6 g/dL（低値、基準範囲 : 14.2～18.0）、Ht : 33.6%（低値、基準範囲 : 40～54）、MCV : 110.5 fL（高値、基準範囲 : 79～101）、MCH : 34.9 pg（高値、基準範囲 : 28～34）、MCHC : 31.5 g/dL（低値、基準範囲 : 32～37）、赤血球分布幅（標準偏差）: 77.4 fL（高値、基準範囲 : 36～46）、赤血球分布幅（変動係数）: 19.2%（高値、基準範囲 : 11.5～14.7）、PLT : 45 K/mm^3（低値、基準範囲 : 150～400）、リンパ球 : 0.10 K/mm^3（低値、基準範囲 : 1.00～4.00）、単球 : 0.24 K/mm^3（低値、基準範囲 : 0.30～1.00）、後骨髄球 : 0.05 K/mm^3（高値、基準値 : 0.00）、前骨髄球 : 0.05 K/mm^3（高値、基準値 : 0.00）、有核赤血球 : 0.18 K/mm^3（高値、基準値 : 0.00）、芽球 : 0.05 K/mm^3（高値、基準値 : 0.00）、WBC : 4.8 K/mm^3（基準範囲 : 4.50～11.0）であった。
20[redacted]年 12 月 4 日、心電図で急性虚血を伴わない異常が示された。その他の心電図所見は次のとおり。脈拍数 : 70 bpm、調律 : 洞性、軸 : 正常、間隔 : PR 間隔正常、QRS 幅正常、QT 間隔正常、補正 QT 間隔正常、P 波 : 正常、Q 波 : 発症時期不明の前側壁梗塞、ST/T 波 : ST 波正常、T 波正常。
同日の午後 7 時 25 分及び午後 7 時 42 分に血液培養が開始され、PCR による A 型インフルエンザウイルス及び B 型インフルエンザウイルス検査が行われた。
20[redacted]年 12 月 4 日、呼吸器の検査で咳嗽、労作性呼吸困難及び息切れが認められた。消化管の検査で下痢が示された。筋骨格の検査では両下肢の慢性腫脹（全身性脱力）が認められた。
重篤な有害事象である結腸気腫に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病及び GVHD（消化管スコア : 2）があった。
手術歴には、左肺生検、膝手術及び同種移植（4 年前）があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤には、セフェピム（発疹の可能性）及びメロペネム（重度の発疹）があった。
併用薬には、帯状疱疹予防のためのゾビラックス（アシクロビル）、GVHD 予防のためのベクロメタゾン及びセルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）、潰瘍性大腸炎に対する Entocort（ブデソニド）及び Prograf（タクロリムス）、ビタミン D 低値に対するビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、全体的健康のための亜麻仁油（オメガ 3、6、及び 9 脂肪酸）、眼の GVHD に対するフルオロメトロン、全身性浮腫に対するラシックス（フロセミド）、悪心及び不安に対する Ativan（ロラゼパム）、低マグネシウム血症に対するマグネシウム・カリウム、高血圧に対するメトプロロール、抗真菌薬に対するノクサフィル（ポソコナゾール）、悪心及び嘔吐に対するオンダンセトロン、感染予防のためのペンタミジン、GVHD に対するラシックス（フロセミド）使用中のカリウム値低下を予防するための塩化カリウム、眼の GVHD に対する Restasis（シクロスポリン）、GVHD に対する Sirolimus（シロリムス）及びタクロリムス、ナトリウム低値に対する炭酸水素ナトリウム、不眠症及びうつ病に対するテマゼパム、乾燥眼に対する人工涙液並びに適応症不明の薬剤としてヘパリン、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Protonix（パントプラゾール）、Systane 潤滑点眼液（ポリエチレングリコール）及び塩化ナトリウムがあった。
入院中の使用薬剤には、アズトレオナム、フラジール（メトロニダゾール）、バンコマイシン、アスピリン及び塩化ナトリウムがあった。
重篤な有害事象である結腸気腫について、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント : 4[redacted]歳被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である結腸気腫を発現した。本事象と治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 12 月 10 日、治験責任医師から追加情報を入手。20[redacted]年 3 月 7 日にも追加情報を入手した。
20[redacted] 年 12 月 7 日（治験薬投与開始後 29 日目）、別の重篤な有害事象として血胸が発現した。

重篤性の判断基準：
初回入院：結腸気腫
死亡：血胸
20[redacted] 年 12 月 4 日、CT で明らかになった腹部気腫について更なる検査及び管理を行うため、被験者が入院した。被験者は腸管安静下に置かれ、中心静脈栄養が開始された。全ての薬剤が経静脈的に投与された。その後、感染症科でフォローアップを受け、アズトレオナム、バンコマイシン及びフラジール（メトロニダゾール）を含む抗生剤により広域カバーが行われた。凝固検査では、PT：12.9 秒（高値、基準範囲：9.6～12.5）、国際標準比：1.1（基準範囲：0.9～1.2）であった。また、CT で右肺下葉に腫瘤が認められた。真菌感染が疑われたため、ポサコナゾールが Cresemba（イサブコナゾニウム硫酸塩）に切り替えられた。被験者の状態は安定していた。Radiology Rounds で本症例に関するレビューが 20[redacted] 年 12 月 6 日に行われた。この時点では、肺の腫瘤は悪性疾患（続発性悪性疾患又は緑色腫）の所見により合致すると判断された。当該病変は肺周辺に位置していたため、外側からのアプローチによる生検を行うことが決定された。
20[redacted] 年 12 月 7 日、右肺下葉の生検のため、被験者がインターベンショナルラジオロジー科に送られた。その後、出血していることが判明し、血胸及び喀血に至った。続いて心肺停止が認められ、緊急事態がコールされた。その後、心静止に至り、心拍再開は得られなかった。
20[redacted] 年 12 月 7 日、右肺生検に続発した血胸により被験者が死亡した。死因は、右肺生検に続発した出血及び血胸と報告された。
重篤な有害事象である血胸に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「死亡」と報告された。
重篤な有害事象である結腸気腫と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。血胸については、程度は死亡であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、結腸気腫はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであり、血胸は右肺生検に続発した事象であった。

治験依頼者のコメント：4[redacted]歳被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である結腸気腫及び血胸を発現した。治験依頼者は、結腸気腫と治験薬の因果関係を「多分関連なし」とし、血胸と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。結腸気腫の治験薬以外の要因としては GVHD が考えられ、血胸は右肺生検に続発した事象であった。

20[redacted] 年 5 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者が 20[redacted] 年 12 月 7 日午後 8 時 12 分に死亡したことが治験責任医師により報告された。
20[redacted] 年 12 月 11 日午後 1 時 0 分、剖検が実施された。剖検で確認された被験者の病歴には、急性骨髄性白血病、非血縁ドナーからの幹細胞移植（20[redacted] 年）後の状態、再発後の再寛解導入療法及びドナーリンパ球輸注（20[redacted] 年）、その後の GVHD 合併及び消化管気腫による当該入院、胃、大網、腸間膜、大腸及び小腸の気腫、右肺下葉の壊死を伴う瘢痕性器質化肺炎があった。肺組織培養ではノカルジア・シリアシゲオルジカが陽性となった。生検部位からの出血（右胸腔に 560 mL の液状血液及び凝固血）が認められた。喀血が臨床で報告された。骨髄検体からは急性骨髄性白血病の再発は示されなかった。軽度の心肥大（心臓重量：450 g）が認められた。蘇生処置による胸骨及び肋骨の骨折が認められた。
重篤な有害事象である結腸気腫と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。血胸については、程度は死亡であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、結腸気腫はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであり、血胸は右肺生検に続発した事象であった。

治験依頼者のコメント：4[redacted]歳白人男性。消化管の cGVHD（スコア：2）を有し、本治験に登録された。治験薬投与開始後 26 日目に結腸気腫のため入院し、その後、CT ガイド下生検中に血胸を発現し、死亡に至った。治験依頼者は、結腸気腫と治験薬の因果関係を「多分関連なし」とし、血胸と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 7 月 18 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である結腸気腫の程度（重症）が追加された。
重篤な有害事象である結腸気腫について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。血胸については、程度は死亡であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断

した。治験責任医師の見解では、結腸気腫はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであり、血胸は右肺生検に続発した事象であった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。消化管の cGVHD（スコア：2）を有し、本治験に登録された。治験薬投与開始後 26 日目に結腸気腫のため入院し、その後、CT ガイド下生検中に血胸を発現し、死亡に至った。治験依頼者は、結腸気腫と治験薬の因果関係を「多分関連なし」とし、血胸と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 8 月 21 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の投与は 20[redacted] 年 12 月 4 日から被験者の死亡日（20[redacted] 年 12 月 7 日）まで再開されていなかった。
重篤な有害事象である結腸気腫について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。血胸については、程度は死亡であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、結腸気腫はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであり、血胸は右肺生検に続発した事象であった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。消化管の cGVHD（スコア：2）を有し、本治験に登録された。治験薬投与開始後 26 日目に結腸気腫のため入院し、その後、CT ガイド下生検中に血胸を発現し、死亡に至った。治験依頼者は、結腸気腫と治験薬の因果関係を「多分関連なし」とし、血胸と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted]年 1 月 24 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である結腸気腫に対する治験薬の処置が「用量維持」に更新された。
重篤な有害事象である結腸気腫について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。血胸については、程度は死亡であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、結腸気腫はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであり、血胸は右肺生検に続発した事象であった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。潰瘍性大腸炎及び消化管の cGVHD（スコア：2）を有し、治験薬投与開始後 26 日目に結腸気腫のため入院した。CT で右肺下葉に腫瘤が認められ、CT ガイド下生検が行われた。その後、血胸が発現し、死亡に至った。したがって、結腸気腫及び血胸と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 1 月 31 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 11 月 2 日、生検で Grade 3/4 の腸管 GVHD が示された。
20[redacted] 年 7 月 20 日、生検及び結腸内視鏡検査で Grade 3/4 の腸管 GVHD が示された。
被験者のベースラインの CRE は 1.0 であった。
報告の時点では、ドナーリンパ球輸注後 14 ヶ月が経過していた。20[redacted] 年 7 月 20 日の生検で Grade 3/4 の腸管 GVHD が認められた。その後、ステロイド剤による治療が行われ、免疫抑制剤（タクロリムス及びシロリムス）が増量された。その後、被験者は BMT 33 試験に登録された。
これらの治療により、著しい脱力と体調不良が認められた。下痢を伴う消化管症状は治験参加中に改善した。しかし、1 週間前から膨満感が増大していた。また、脱力の亢進及び労作時の息切れも認められた。
被験者の病歴には、A 型インフルエンザ、直腸周囲膿瘍、蜂巣炎、皮膚の GVHD、腸管及び口腔粘膜の急性移植片対宿主病、うつ病、タクロリムス誘発性低マグネシウム血症、BK ウイルス血症、右無名静脈の深部静脈血栓症（カテーテル関連）、鉄過剰、ビタミン D 欠乏、右肺下葉の肺結節、勃起不全、急性線維素性器質化肺炎、ストレプトコッカス・ミティス菌血症、急性腎障害、薬剤投与に続発したトランスアミナイティス、微量の三尖弁疣贅、僧帽弁疣贅の可能性、気管支肺胞洗浄液中の微量ヒトヘルペスウイルス 6、ドナーリンパ球輸注後に発現した GVHD、クロストリジウム・ディフィシレ性下痢、ガラクトマンナン抗原陰性の Fungitell 検査値（1,3-β-D-グルカン）上昇、骨粗鬆症及び高血圧があった。
被験者の死因は血液量減少性ショックと報告された。
オンダンセトロンの商品名として Zofran が追加された。
併用薬として Percocet（オキシコドン・アセトアミノフェン）及びデソニドが追加された。
重篤な有害事象である結腸気腫について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象である血胸については、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）

の Grade 5（死亡）であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、結腸気腫はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであり、血胸は右肺生検に続発した事象であった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。潰瘍性大腸炎及び消化管の cGVHD（Grade 3/4）を有し、治験薬投与開始後 26 日目に結腸気腫のため入院した。CT で右肺下葉に腫瘤が認められ、CT ガイド下生検が行われた。その後、血胸が発現し、血液量減少性ショックにより死亡に至った。したがって、結腸気腫及び血胸と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 4 月 6 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者が最後の治験薬を服用したのは、判明している限りでは 20[redacted]年 12 月 3 日であった。
重篤な有害事象である結腸気腫に対する治験薬の処置は「該当なし」と報告された。
重篤な有害事象である結腸気腫について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象である血胸については、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、結腸気腫はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであり、血胸は右肺生検に続発した事象であった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。潰瘍性大腸炎、慢性下痢及び消化管の cGVHD（Grade 3/4）を有し、治験薬投与開始後 26 日目に結腸気腫のため入院した。CT で右肺下葉に腫瘤が認められ、CT ガイド下生検が行われた。その後、血胸が発現し、血液量減少性ショックにより死亡に至った。これらの事実を踏まえ、結腸気腫及び血胸と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 5 月 6 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の投与が 20[redacted] 年 12 月 4 日に中断された。
重篤な有害事象である結腸気腫に対する治験薬の処置が「投与中断」に更新された。
重篤な有害事象である結腸気腫について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象である血胸については、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、結腸気腫はむしろ本治験の対象疾患に関連する GVHD に起因するものであり、血胸は右肺生検に続発した事象であった。
治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。潰瘍性大腸炎、慢性下痢及び消化管の cGVHD（Grade 3/4）を有し、治験薬投与開始後 26 日目に結腸気腫のため入院した。CT で右肺下葉に腫瘤が認められ、CT ガイド下生検が行われた。その後、血胸が発現し、血液量減少性ショックにより死亡に至った。これらの事実を踏まえ、結腸気腫及び血胸と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／女性
身長／体重：不明／5[redacted].1 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性リンパ芽球性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：直腸瘤修復、扁桃摘出、バニオン手術、片頭痛、副鼻腔手術、良性乳房腫瘤除去、腹壁形成、胆嚢切除、子宮摘出、直腸瘤修復、神経根切断、椎間板手術、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影、膀胱瘤修復、脊椎炎、単クローン性Ｂ細胞リンパ球増加症、副鼻腔炎、Ｂ細胞型急性白血病、鉄過剰、肺塞栓症、肺梗塞、腹水
合併症：慢性副鼻腔炎、不安、便秘、胃食道逆流性疾患、甲状腺機能低下症、複合アレルギー、不眠症、骨粗鬆症、貧血、悪心、口唇乾燥、ビタミンD欠乏、高トリグリセリド血症、頭痛、外陰腟痛、うつ病、低γグロブリン血症、疲労、萎縮性外陰腟炎、外陰腟不快感、浮腫
治験薬投与期間：20[redacted]年 12 月 14 日～20[redacted] 年 7 月 10 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：敗血症／敗血症

【経過】

初回入手日：20[redacted]年 2 月 15 日
6[redacted] 歳白人女性（BMI：23.38）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）（20[redacted]年 10 月 18 日から）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 連日経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 12 月 14 日に行われ、重篤な有害事象である敗血症のため 20[redacted]年 2 月 15 日に中断された。その後、同じ用量で 20[redacted]年 2 月 19 日に投与が再開された。
20[redacted] 年 7 月 20 日の cGVHD の評価は次のとおり。皮膚スコア：3（体表面積の 50%超）、皮膚特徴スコア：2（表面の硬化が見られるが“hidebound”ではない）、口腔スコア：1（疾患の徴候を伴う軽度の症状が認められるが経口摂取に著しい制限なし）、眼スコア：0（症状なし）、消化管スコア：0（症状なし）、肝臓スコア：0（症状なし、TBIL 正常かつ ALT 又は ALP が基準値上限の 3 倍未満）、肺（症状）スコア：0（症状なし）、関節及び筋膜スコア：2（腕若しくは脚の緊張又は関節拘縮あり、筋膜炎に起因すると思われる紅斑あり、中等度の可動域減少、軽度から中等度の日常生活活動の制限あり）、生殖器スコア：2（中等度の徴候あり、検査時に不快感を示唆する徴候あり）、cGVHD の全体的重症度：重症（治療が行われているが徴候及び症状により機能が制限されている、あるいは二次療法中も徴候及び症状が進行）。
20[redacted] 年 2 月 14 日（治験薬投与開始後 62 日目）、重篤な有害事象である敗血症が発現した。
被験者はリンパ球増加症のため 20[redacted]年 6 月に初来院し、前慢性リンパ性白血病タイプの B 細胞リンパ球増加症と診断された。2[redacted] 歳くらいから慢性副鼻腔炎を伴う免疫不全症を有し、過去数年間にわたって複数回の治療を受けていた。細菌性副鼻腔炎に対する Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）の長期投与を受けており、マイコバクテリウム・ケロナエ定着が見られていた。血液検査値異常のため、Cancer Institute に紹介された。被験者は寛解導入療法を受け、Hyper-CVAD（シクロホスファミド・ビンクリスチン・ドキソルビシン・デキサメタゾン）療法を Cycle 2B まで完了した。ダサチニブ投与により発疹が出現したため、グリベック（イマチニブ）の投与が開始された。グリベック（イマチニブ）に対する忍容性は良好で、移植時まで投与が継続された。
被験者は合計 4 コースの Hyper-CVAD 療法を完了し、フルダラビンによる高用量化学療法及び 400 cGy での全身放射線照射による前処置が行われた後、HLA 適合非血縁者間同種幹細胞移植を受けた。移植の詳細は次のとおり。細胞ソース：末梢血幹細胞、ABO 式血液型/Rh 血液型（レシピエント）：B 型/陽性、サイトメガロウイルス（レシピエント）：陽性反応あり、ABO 式血液型/Rh 血液型（ドナー）：B 型/陽性、サイトメガロウイルス（ドナー）：陽性反応あり、注入細胞数：CD34 10.61×10^6/kg 及び CD3 5.81×10^8/kg。
20[redacted] 年 2 月 23 日にサイトメガロウイルス検査が行われ、結果は陽性であった。20[redacted]年 3 月 28 日、同種幹細胞移植が実施された。被験者は、フルダラビン及び 400 cGy での全身放射線照射による骨髄破壊的レジメンを受けた。また、移植片対宿主病（GVHD）予防レジメンとして、ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス及びタクロリムスの投与が行われた。末梢血幹細胞移植のドナーは B 型 Rh 陽性の女性であった。移植後に合併症はなかったが、生着まで時間がかかり、退院時に PLT 増加が認められた。
20[redacted] 年 8 月の被験者の補正 QT 間隔は 495（延長）であった。
20[redacted] 年 4 月 12 日、血液培養で大腸菌が陽性となり、エルタペネムの静脈内投与が 7 日間行われた。投与完了後、被験者の体調は回復した。腹痛、悪心及び嘔吐のエピソードが短時間出現したが、しばらくして消失した。胸部 X 線撮影及び尿検査で目立った所見は認められなかった。20[redacted] 年 4 月 12 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体重：5[redacted].9 kg、血圧：103/57、脈拍数：86、呼吸数：18、体温：36.3℃、酸素飽和度（室内気）：94%であった。20[redacted] 年 4 月 12 日の身体検査結果は次のとおり。皮膚：重大な発疹及び皮膚病変はいずれもなし、cGVHD の所見に合致する散在性の斑状色素過剰あり、強皮症様変化なし。中心静脈カテーテル：カテーテル感染のエビデンスなし。頭部・眼・耳鼻咽喉：外傷なし、無黄疸性、結膜充血なし、PERL（瞳孔は左右均等、対光反射正常）、EOMI（外眼筋運動に異常なし）、中咽頭に重大な病変なし。リンパ：触知可能なリンパ節症なし。呼吸器：両肺とも聴診音に雑音なし。消化管：腹部は柔らかく圧痛なし、膨満なし、腫瘤及び肝脾腫大はいずれもなし。筋骨格：骨、関節及び筋肉に圧痛なし。神経：意識清明、発語流暢、局所的傷害なし。精神：情動正常。20[redacted] 年 4 月 12 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：12.2、Hb：13.9、PLT：347,000、好中球絶対数：9.66（末梢血芽球のエビデンスなし）、Na：147、K：4.5、BUN：21、CRE：0.6、TBIL：5.5、Ca：7.8、AST：35、ALT：43、γ-GTP：238、ALP：195、LDH：454、Mg：2.6 であった。
20[redacted] 年 4 月 26 日のシロリムス値は 2.1 であった。
20[redacted] 年 5 月 10 日、移植後に免疫抑制剤のテーパリングが行われたが、Breakpoint cluster region-Abelson（BCR-ABL）変異陽性の微小残存病変が末梢血及び骨髄に存在する可能性があった。その後、ブリナツモマブの投与が 20[redacted] 年 11 月 8 日（Cycle 1 Day 1）に開始され、2 コースが完了した。BCR-ABL 変異は陰性となった。

20[redacted] 年 5 月 10 日、被験者が疲労を訴えた。症状はやや改善したが、睡眠不足のため持続した。軽度の口内乾燥及び嘔吐のエピソード1回を伴う再発性悪心が認められた。下痢及び痙攣はなく、食欲は改善した。大腸菌に対するエルタペネムの静脈内投与が継続された。
20[redacted] 年 5 月 10 日午後 1 時 25 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。身長：15[redacted] cm、体重：5[redacted].8 kg、体温：36.4°C、脈拍数：85、呼吸数：16、収縮期血圧：113、拡張期血圧：55、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：95%であった。身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：体調良好の外観、栄養良好、急迫症状なし。頭部・眼・耳鼻咽喉：頭蓋の形状正常、外傷なし、強膜は無黄疸性、充血なし、口腔粘膜は湿性で病変・潰瘍なし。皮膚：両上肢に散在性の斑状出血あり、散在性で斑状の慢性色素過剰も認められる、その他の発疹・病変なし。呼吸器：両肺とも聴診音に雑音なし、呼吸努力正常、喘鳴・ラ音・低音性連続性ラ音なし。心血管：心拍数・調律正常、S1・S2 正常、心雑音・摩擦音・ギャロップリズムなし。消化管：腹部は柔らかく圧痛なし、膨満なし、正常活動性腸音あり。四肢：全て均等に動く、チアノーゼ・ばち状指なし。左下肢に足関節にまで及ぶ圧痕性浮腫（スケール：1+）あり、右下肢に足関節にまで及ぶ浮腫（スケール：trace）あり。アクセス：右腕に末梢静脈カテーテルの留置あり、留置部位周囲に紅斑・触知可能な圧痛なし、右胸部の以前の中心静脈カテーテル留置部位は感染を認めず治癒良好。神経：意識清明、見当識良好、局所的傷害なし。精神：調和の取れた気分・情動、中心静脈カテーテル留置部位及び末梢挿入中心静脈カテーテル留置部位に紅斑・滲出液・圧痛なし。
20[redacted]年 5 月 10 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：7.43 K/mm^3（基準範囲：4.5～11）、RBC：4.29 M/mm^3（基準範囲：4.1～5.5）、Hb：13.7 g/dL（基準範囲：13～16）、Ht：43.1%（基準範囲：38～48）、MCV：100.5 fL（基準範囲：79～101）、MCH：31 .9 pg（基準範囲：28～34）、MCHC：31.8 g/dL（基準範囲：32～37）、赤血球分布幅（変動係数）：13.5%（基準範囲：11.5～14.7）、赤血球分布幅（標準偏差）：50.1 fL（基準範囲：36～46）、PLT：367 K/mm^3（基準範囲：150～400）、MPV：9.3 fL（基準範囲：7.2～11.1）、好中球：71.0%、未熟顆粒球：0.5%、リンパ球：19.8%、単球：7.8%、好酸球：0.4%、好塩基球：0.5%、有核赤血球：0%、好中球数：5.27 K/mm^3（基準範囲：1.5～7.5）、未熟顆粒球数：0.04 K/mm^3（基準範囲：0～0.0.5）、リンパ球数：1.47 K/mm^3（基準範囲：1～4）、単球数：0.58 K/mm^3（基準範囲：0～1）、好酸球数：0.03 K/mm^3（基準範囲：0～0.8）、好塩基球数：0.04 K/mm^3（基準範囲：0～0.3）、有核赤血球数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0～0）、Na：136 mmol/L（基準範囲：137～145）、K：4.7 mmol/L（基準範囲：3.5～5）、Cl：104 mmol/L（基準範囲：98～107）、二酸化炭素：27 mmol/L（基準範囲：22～31）、アニオンギャップ：3.4（基準範囲：7～16）、GLU：83 mg/dL（基準範囲：65～110）、BUN：11 mg/dL（基準範囲：8～20）、CRE：0.6 mg/dL（基準範囲：0.7～1.5）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：60 Units 超、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）：60 Units 超、TP：5.9 gm/dL（基準範囲：6.3～8.3）、ALB：3.1 g/dL（基準範囲：3.9～5）、Ca：8.2 mg/dL（基準範囲：8.4～10.2）、リン：2.7 mg/dL（基準範囲：2.5～4.5.）、UA：2.9 mg/dL（基準範囲：2.5～7.5.）、TBIL：0.2 mg/dL（基準範囲：0.2～1.3）、AST：17 Units/L（基準範囲：14～36）、ALT：55 Units/L（基準範囲：9～52）、γ-GTP：197 Units/L（基準範囲：12～43）、ALP：297 IU/L（基準範囲：38～126）、LDH：500 Units/L（基準範囲:297～650）、Mg：2.1 mg/dL（基準範囲：1.5～2.4）であった。
被験者のシロリムス値は 4.8（20[redacted] 年 5 月 21 日）及び 2.8（20[redacted]年 7 月 2 日）であった。
20[redacted]年 7 月 9 日、低γグロブリン血症のため免疫グロブリンの静脈内投与が行われた。
20[redacted]年 7 月 20 日、引き続き皮膚のつっぱり感が増大し、特に両手に厄介なこわばり感があった。頭皮に色素過剰及びそう痒が認められ、膣乾燥及び性行為時の疼痛が持続していた。膣感染に対するフラジール（メトロニダゾール）500 mg の 1 日 2 回投与及び急性副鼻腔感染に対するオーグメンチン（クラブラン酸・アモキシシリン）875 mg の 1 日 2 回 2 週間投与が行われた。被験者によると、オーグメンチン（クラブラン酸・アモキシシリン）投与開始後 1 日以内に下痢の症状が見られるようになった。また、軽度ではあるが、疲労が持続していた。20[redacted] 年 7 月 20 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体重：5[redacted].7 kg、体温：97.2°F、脈拍数：92、呼吸数：18、収縮期血圧：141、拡張期血圧：70、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：96%であった。Karnofsky パフォーマンススケールは 80%（努力すれば正常に活動できる。多少の疾患の徴候又は症状がある）であった。
20[redacted]年 7 月 20 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：栄養良好、急迫症状なし。頭部・眼・耳鼻咽喉：頭蓋の形状正常、外傷なし、強膜は無黄疸性、結膜充血なし、口腔粘膜は湿性、紅斑性病変・白斑なし。呼吸器：両肺とも聴診音に雑音なし、呼吸努力正常。心血管：心拍数・調律正常、S1・S2 正常、心雑音・ギャロップリズム・摩擦音なし。消化管：腹部は柔らかく圧痛なし、膨満なし、全領域で正常活動性腸音あり。四肢：チアノーゼ・ばち状指なし、全て均等に動く。神経：意識清明、見当識良好、局所的傷害なし。精神：GVHD の状態について相当な不安あり。皮膚：全身にびまん性色素過剰が散在、両大

腿部、腹部、胸部及び背部に斑状の色素過剰が見られ頚部及び耳垂で増大、体幹下部、両上腕及び両大腿部に軽度の肥厚あり。筋骨格：手関節伸展及び肩関節外転時の関節可動域がやや減少。アクセス：右胸部の肺動脈カテーテル留置部位に紅斑・滲出液・触知可能な圧痛なし、中心静脈カテーテル留置部位及び末梢挿入中心静脈カテーテル留置部位に紅斑・滲出液・圧痛なし。
20[redacted] 年 7 月 20 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 8.40 K/mm^3（基準範囲 : 4.5～11）、RBC : 4.16 M/mm^3（基準範囲 : 4.1～5.5）、Hb : 12.6 g/dL（基準範囲 : 13～16）、Ht : 39.4%（基準範囲 : 38～48）、MCV : 94.7 fL（基準範囲 : 79～101）、MCH : 30.3 pg（基準範囲 : 28～34）、MCHC : 32.0 g/dL（基準範囲 : 32～37）、赤血球分布幅（変動係数）: 14.6%（基準範囲 : 11.5～14.7）、赤血球分布幅（標準偏差）: 50.9 fL（基準範囲 : 36～46）、PLT : 264 K/mm^3（基準範囲 : 150～400）、MPV : 9.1 fL（基準範囲 : 7.2～11.1）、好中球 : 72.1%、未熟顆粒球 : 0.4%、リンパ球 : 22.1%、単球 : 4.9%、好酸球 : 0.1%、好塩基球 : 0.4%、有核赤血球 : 0%、好中球数 : 6.06 K/mm^3（基準範囲 : 1.5～7.5）、未熟顆粒球数 : 0.03 K/mm^3（基準範囲 : 0～0.0.5）、リンパ球数 : 1.86 K/mm^3（基準範囲 : 1～4）、単球数 : 0.41 K/mm^3（基準範囲 : 0～1）、好酸球数 : 0.01 K/mm^3（基準範囲 : 0～0.8）、好塩基球数 : 0.03 K/mm^3（基準範囲 : 0～0.3）、有核赤血球数 : 0.00 K/mm^3（基準範囲 : 0～0）、Na : 138 mmol/L（基準範囲 : 137～145）、K : 4.1 mmol/L（基準範囲 : 3.5～5）、Cl : 105 mmol/L（基準範囲 : 98～107）、二酸化炭素 : 24 mmol/L（基準範囲 : 22～31）、アニオンギャップ : 3.9（基準範囲 : 7～16）、GLU : 144 mg/dL（基準範囲 : 65～110）、BUN : 14（基準範囲 : 8～20）、CRE : 0.6 mg/dL（基準範囲 : 0.7～1.5）、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 Units 超、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）: 60 Units 超、TP : 6.0 gm/dL（基準範囲 : 6.3～8.3）、ALB : 3.2 g/dL（基準範囲 : 3.9～5）、Ca : 8.3 mg/dL（基準範囲 : 8.4～10.2）、リン : 3.9 mg/dL（基準範囲 : 2.5～4.5.）、UA : 3.2 mg/dL（基準範囲 : 2.5～7.5.）、TBIL : 0.3 mg/dL（基準範囲 : 0.2～1.3）、AST : 79 Units/L（基準範囲 : 14～36）、ALT : 73 Units/L（基準範囲 : 9～52）、γ-GTP : 310 Units/L（基準範囲 : 12～43）、ALP : 214 IU/L（基準範囲 : 38～126）、LDH : 573 Units/L（基準範囲 : 297～650）、Mg : 1.9 mg/dL（基準範囲 : 1.5～2.4）、心電図 : 基準範囲内、補正 QT 間隔 : 437 であった。
20[redacted]年 9 月 5 日のフェリチン値は 692 であった。20[redacted]年 1 月 17 日、Smart Port が新しいものに交換された。20[redacted] 年 1 月 21 日、フィラデルフィア染色体（BCR-ABL 変異）は陰性であった。トロポニンも陰性であった。QT 間隔は 453 であった。
日付は不明であるが、Bazett 法による補正 QT 間隔は 473 であった。
20[redacted] 年 2 月 14 日、再発性悪心、嘔吐、発熱及び低血圧のため被験者が救急治療科を受診した。検査で肺浸潤及び乳酸値上昇が認められ、同日に入院となった。
被験者によると、前日の 20[redacted] 年 2 月 13 日に腹部痙攣及び悪心が見られるようになった。20[redacted]年 2 月 13 日の夜に嘔吐が出現し、20[redacted] 年 2 月 14 日の日中にかけて悪化する一方であった。腹痛、圧痛、悪心及び嘔吐が持続した。下痢はなく、朝に少量の便通があったとのことであった。診察後、被験者は敗血症と診断され、バンコマイシンの投与が開始された。また、酸素吸入も行われた。入院時の被験者の体重は 5[redacted].5 kg であった。
20[redacted]年 2 月 14 日、PCR 検査でアデノウイルスが検出された。乳酸値は 2.55 であった。輸液の静脈内投与後の乳酸値は 0.82 であった。
20[redacted]年 2 月 14 日に血液培養が開始され、20[redacted]年 2 月 15 日及び 5 日後に増殖は認められなかった。20[redacted] 年 2 月 14 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温 : 37.1°C、脈拍数 : 100～135 bpm、呼吸数 : 16 回/分、血圧 : 106～147/51～73 mmHg、平均血圧 : 69～97 mmHg、酸素飽和度（パルスオキシメーター）: 94%～99%であった。午後 1 時 19 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧 : 114/58 mmHg、平均血圧 : 76 mmHg、呼吸数 : 16 回/分、脈拍数 : 100 bpm、室内気での酸素飽和度（パルスオキシメーター）: 99%であった。午後 7 時 0 分の体重は 5[redacted].545 kg であった。その他の身体検査結果は次のとおり。頭部・眼・耳鼻咽喉 : 口腔粘膜は湿性。心血管 : 頻脈。腹部 : 腸音異常（低活動性）、圧痛あり（心窩部）。筋骨格 : 可動域減少あり（2/2 強皮症様 GVHD）。
20[redacted]年 2 月 14 日の臨床検査結果は次のとおり。乳酸 : 2.44 mmol/L（高値、基準範囲 : 0.36～1.70）、Na : 135 mmol/L（低値、基準範囲 : 137～145）、BUN : 20 mg/dL（基準範囲 : 8～20）、CRE : 0.7 mg/dL（基準範囲 : 0.7～1.5）、GLU（随時）: 165 mg/dL（高値、基準範囲 : 65～110）、AST : 75 IU/L（高値、基準範囲 : 14～36）、ALT : 74 IU/L（高値、9～52）、ALP : 330 IU/L（高値、基準範囲 : 38～126）、LDH : 725 IU/L（高値、基準範囲 : 297～650）、TP : 6.2 g/dL（低値、基準範囲 : 6.3～8.2）、ALB : 3.8 g/dL（低値、基準範囲 : 3.9～5.0）、リパーゼ : 10 IU/L 未満（低値、基準範囲 : 23～208）、プロカルシトニン : 0.99 ng/mL（高値、基準範囲 : 0～0.50）、WBC : 12.28 K/mm^3（高値、基準範囲 : 4.50～11.00）、MCH : 27.9 pg（低値、基準範囲 : 28.0～34.0）、赤血球分布幅（標準偏差）: 46.8 fL（高値、基準範囲 : 36.0～46.0）、

赤血球分布幅（変動係数）：15.0%（高値、基準範囲：11.5～14.7）、未熟顆粒球数：0.06 K/mm³（高値、基準範囲：0.00～0.05）、好中球数：9.37 K/mm³（高値、基準範囲：1.50～7.50）、リンパ球数：0.48 K/mm³（低値、基準範囲：1.00～4.00）、単球数：2.27 K/mm³（高値、基準範囲：0.00～1.00）であった。20[redacted] 年 2 月 24 日､腹部及び骨盤の CT で､おそらく感染性の小腸炎による液体貯留を伴う小腸の拡張が示された。そのほか、軽度の腹水及び軽度の肝脂肪浸潤が認められ、胆嚢切除の手術歴が確認された。
治験責任医師の報告によると、20[redacted]年 2 月 14 日の臨床検査は抗生剤治療開始前に行われた。
20[redacted]年 2 月 15 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。酸素飽和度（パルスオキシメーター）：91%、血圧：97/55 mmHg、平均血圧：69 mmHg、酸素流量：2.000000 L/min、体温：100.8°F、脈拍数：135 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素投与方式：経鼻カニューレ、総摂取量：1495、総排出量：1000、水分出納バランス：495（経静脈摂取量：1195、経口摂取量：300、嘔吐量：600、尿量：400）であった。身体検査結果は次のとおり。心血管：頻脈あり。呼吸器：ラ音（左肺底）あり、全身性拡張あり。腹部：膨満（硬化症）あり、圧痛あり（中等度）。
20[redacted]年 2 月 15 日の臨床検査結果は次のとおり。PCO_2：27 mmHg（低値、基準範囲：35～45）、PCO_2（温度）：28 mmHg（低値、基準範囲：32～40）、総二酸化炭素：19.0 mmol/L（低値、基準範囲：22～31）、塩基過剰：-5.0 mmol/L（低値、基準範囲：-2.0～2.0）、Cl：108 mmol/L（高値、基準範囲：98～107）、CRE：0.6 mg/dL（低値、基準範囲：0.7～1.5）、GLU（随時）：120 mg/dL（高値、基準範囲：65～110）、Ca：6.8 mg/dL（低値、基準範囲：8.4～10.2）、γ-GTP：269 IU/L（高値、基準範囲：12～43）、AST：59 IU/L（高値、基準範囲：14～36）、ALT：53 IU/L（高値、9～52）、ALP：234 IU/L（高値、基準範囲：38～126）、TP：5.6 g/dL（低値、基準範囲：6.3～8.2）、ALB：3.2 g/dL（低値、基準範囲：3.9～5.0）、PT：14.8 秒（高値、基準範囲：9.6～12.5）、国際標準比：1.3（高値、基準範囲：0.9～1.2）、フィブリノゲン：592 mg/dL（高値、基準範囲：150～450）、D ダイマー：1276 ng/mL（高値、基準範囲：215～500）、WBC：1.60 K/mm³（低値、基準範囲：4.50～11.00）、Hb：11.6 g/dL（低値、基準範囲：13.0～16.0）、Ht：35.8%（低値、基準範囲：38.0～48.0）、赤血球分布幅（標準偏差）：47.5 fL（午前 7 時 50 分、高値、基準範囲：36.0～46.0）及び 48.7 fL（午前 0 時 45 分、高値、基準範囲：36.0～46.0）、赤血球分布幅（変動係数）：15.1%（午前 7 時 50 分、高値、基準範囲：11.5～14.7）及び 15.2%（午前 0 時 45 分、高値、基準範囲：11.5～14.7）、リンパ球数：0.45 K/mm³（低値、1.00～4.00）、単球数：2.01 K/mm³（高値、0.00～1.00）であった。
日付は不明であるが、肝機能検査値上昇が認められた。Karnofsky パフォーマンススケールは 80（努力すれば正常に活動できる）であった。日付は不明であるが、心電図で正常な QT 間隔及び ST 間隔が示された。
治験責任医師の報告によると、重篤な有害事象である敗血症は次の臨床検査結果に基づいて確定された。プロカルシトニン（20[redacted] 年 2 月 15 日）：8.23 ng/mL（高値、基準範囲：0～0.50）、乳酸（20[redacted]年 2 月 14 日）：2.44 mmol/L（高値、基準範囲：0.36～1.70）。
20[redacted]年 2 月 21 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.0°C、脈拍数：76 bpm、呼吸数：14 回/分、血圧：104/53 mmHg、平均血圧：74 mmHg、酸素飽和度：86%、吸気中酸素分画：1 であった。水分出納は次のとおり。総摂取量：1287（経口摂取量：480、経静脈摂取量：807）、総排出量：1850（尿量）、水分出納バランス：-563 であった。
20[redacted] 年2月22日の被験者の体重は5[redacted].1 kg であった。バイタルサイン測定結果は次のとおり。体温:36.8°C、脈拍数：108 bpm、呼吸数：20 回/分、血圧：123/70 mmHg、平均血圧：87 mmHg、酸素飽和度：98%、吸気中酸素分画：2 であった。午前 6 時 13 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。酸素飽和度：95%、血圧：123/69 mmHg、平均血圧：87 mmHg、体温：36.8°C、脈拍数：76 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素流量：1.000000 であった。
酸素療法のため被験者には経鼻カニューレが装着されていた。水分出納は次のとおり、総摂取量：690.00（経口摂取量：400、経静脈摂取量：290）、総排出量：1800（尿量）、水分出納バランス：-1110 であった。
20[redacted]年 2 月 22 日の臨床検査結果は次のとおり。Na：135 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、アニオンギャップ：3（低値、基準範囲：7～16）、CRE：0.5 mg/dL（低値、基準範囲：0.7～1.5）、GLU（随時）：138 mg/dL（高値、65～110）、UA：1.8 mg/dL（低値、基準範囲：2.5～7.5）、Ca：8.1 mg/dL（低値、基準範囲：8.4～10.2）、TBIL：0.1 mg/dL 未満（低値、基準範囲：0.2～1.3）、γ-GTP：160 IU/L（高値、基準範囲：12～43）、ALP：144 IU/L（高値、基準範囲：38～126）、TP：5.0 g/dL（低値、基準範囲：6.3～8.2）、ALB：2.8 g/dL（低値、基準範囲：3.9～5.0）、WBC：8.24 K/mm³（基準範囲：4.50～11.00）、RBC：3.47 M/mm³（低値、基準範囲：4.10～5.5）、Hb：9.5 g/dL（低値、基準範囲：低値、13.0～16.0）、Ht：29.9%（低値、基準範囲：38.0～48.0）、二酸化炭素：27 mmol/L（基準範囲：22～31）、MCH：27.4 pg（低値、

基準範囲 ：28.0～34.0）、MCHC : 31.8 g/dL（低値、基準範囲 : 32.0～37.0）、赤血球分布幅（標準偏差）：48.6 fL（高値、基準範囲 : 36.0～46.0）、赤血球分布幅（変動係数）: 15.7%（高値、基準範囲 : 11.5～14.7）、PLT : 426 K/mm^3（高値、基準範囲 : 150～400）、未熟顆粒球数 : 0.35 K/mm^3（高値、基準範囲 : 0.00～0.05）、リンパ球数：0.81 K/mm^3（低値、基準範囲：1.00～4.00）、単球数：1.02 K/mm^3（高値、基準範囲：0.00～1.00）であった。
入院中の使用薬剤には、ゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）、バンコマイシン、アズトレオナム及びフラジール（メトロニダゾール）があった。入院中、被験者は酸素投与下に置かれていた。腹部痙攣及び疼痛に対して、Bentyl（ジサイクロミン）及び Levsin（ヒヨスチアミン）が投与された。
重篤な有害事象である敗血症は 20[redacted] 年 2 月 22 日に消失し、20[redacted]年 2 月 23 日に退院した。
被験者の病歴・手術歴には、同種幹細胞移植（20[redacted] 年 3 月 28 日）後のフィラデルフィア染色体陽性 B 細胞急性リンパ性白血病、単クローン性 B 細胞リンパ球増加症（20[redacted] 年）、マイコバクテリウム・ケロナエ副鼻腔感染・定着、頚部及び背部の慢性関節炎、化学療法に続発した悪心、直腸瘤を伴う便秘、化学療法に関連する汎血球減少症、持続性好中球減少症、肺塞栓に続発した肺梗塞（20[redacted] 年 8 月 29 日）、高トリグリセリド血症、右眼網膜出血（Colorado Blood Cancer Institute 受診前）、眼浮遊物・視界不明瞭、強皮症の原因となる GVHD、肺塞栓症、慢性副鼻腔炎、甲状腺機能低下症、関節炎、ビタミン D 欠乏、扁桃摘出、副鼻腔手術（3 回）、胆嚢切除、直腸瘤修復（3 回）、乳房縮小術、腹壁形成、前方切除、腰椎神経根切断術（複数回）、部分的子宮摘出、頚椎固定（20[redacted]年）、右上胸部のポート留置、白血球増加症、好中球増加症、胃食道逆流性疾患、補正 QT 間隔延長、膣部不快感、不安、不眠症、低γグロブリン血症、骨粗鬆症、鉄過剰、アルコール使用（まれ）、その他の長期薬物治療（20[redacted]年 6 月 6 日）、口内乾燥（20[redacted]年 6 月 20 日）、全般性不安障害（20[redacted] 年 8 月 16 日）、詳細不明のトランスアミナーゼ上昇及び乳酸脱水素酵素増加（20[redacted] 年 8 月 23 日）、詳細不明の貧血（20[redacted] 年 10 月 3 日）、その他の詳細不明な皮疹を伴う発疹（20[redacted] 年 11 月 8 日）、肝機能検査値異常（20[redacted] 年 12 月 22 日）、外陰部及び会陰のその他の非炎症性障害（20[redacted]年 1 月 5 日）、詳細不明の急性副鼻腔炎（20[redacted]年 3 月 5 日）、血管人工デバイスによる血栓症、インプラント・グラフト、抗血栓薬・抗血小板物質の長期使用（20[redacted]年 4 月 17 日）、非家族性低γグロブリン血症（20[redacted] 年 4 月 30 日）及び予防接種（20[redacted] 年 4 月 30 日）があった。被験者にこの時点での喫煙はなく、娯楽薬の使用もなかった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、セファロスポリン（軽度の振戦及び牙関緊急）、環境アレルギー物質（軽度の副鼻腔炎）、ダサチニブ（軽度の隆起性発疹）及びリネゾリド（軽度の不眠症及び高血圧・頻脈）があった。幹細胞移植後に感染の既往歴（感染の種類は不明）があった。家族歴は次のとおり。母：喫煙歴あり、肺癌（被験者によると早期）、母方のおじにも喫煙歴・肺癌あり、母は 8[redacted] 歳で生存中。父：8[redacted] 歳で死亡、死因は心臓の問題。両親を同じくする兄弟：6[redacted]歳で生存中。両親を同じくする姉妹：6[redacted]歳で生存中。被験者には 2 名の子供があり、いずれも生存中であった。社会歴には、社交目的の過去のアルコール使用及び過去の喫煙歴又はマリファナ使用があった。就労ステータスは引退、前職は教師、結婚ステータスは既婚、最終学歴は大学院であった。
前治療薬には、GVHD 予防のためのバルトレックス（バラシクロビル）、GVHD に対するリツキシマブ、骨粗鬆症に対する Reclast（ゾレドロン酸）、適応症不明の薬剤としてブリナツモマブ、尿路感染に対する Lotrisone（クロトリマゾール・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル）、Mucinex（グアイフェネシン）及び Levaquin（レボフロキサシン）並びにラシックス（フロセミド）、塩化カリウム及びフルオロメトロンがあった。
併用薬には、GVHD に対するフォトフェレーシス、プレドニゾン、デソニド、プロトピック軟膏（タクロリムス）及び Lidex（フルオシノニド）、脚の浮腫に対するラシックス（フロセミド）、不安・不眠症に対する Klonopin（クロナゼパム）、甲状腺機能低下症に対する Armour Thyroid（レボチロキシン・リオチロニン）、胃食道逆流性疾患に対する Pepcid（ファモチジン）、膣不快感に対するプレマリン（結合型エストロゲン）、低γグロブリン血症に対する経静脈免疫グロブリン、cGVHD 予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール･トリメトプリム）､GVHD 及び肺塞栓症に対するイグザレルト（リバーロキサバン）、悪心及び不安に対する Ativan（ロラゼパム）、便秘に対する Miralax（ポリエチレングリコール）、悪心及び嘔吐に対する Zofran（オンダンセトロン）並びに適応症不明の薬剤としてビタミン D、ジルテック（セチリジン塩酸塩）、リドカイン塩酸塩、パントプラゾールナトリウム、塩化ナトリウム、モンテルカストナトリウム、オキシコドン塩酸塩、Ursodiol（ウルソデオキシコール酸）、バラシクロビル塩酸塩、アセトアミノフェン、アルテプラーゼ（遺伝子組換え）、カルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、エルゴカルシフェロール、フェンタニルパッチ、フェンタニルクエン酸塩、Porcine（ヘパリンナトリウム）、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、レボフロキサシン、リドカインパッチ、ロペラミド塩酸塩、マグネシウム、水酸化マグネシウム、リン、カリウム、プロクロ

ルペラジンエディシレート、プロクロルペラジンマレイン酸塩、スコポラミン臭化水素酸塩、シロリムス、バンコマイシン塩酸塩、酸化亜鉛、ナイスタチン、ワセリン、イオパミドール、ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム、ヒドロモルフォン塩酸塩、ジサイクロミン塩酸塩、ニロチニブ、Aquaphor（ミネラルオイル・親水ワセリン）、ベンゾナテート、グアイフェネシン・デキストロメトルファン、サルブタモール、グアイフェネシン、アシクロビルナトリウム、センナ、ドクサートナトリウム、メロペネム、代用唾液、ビオチン、クリンダマイシン、リドカイン・プリロカインクリーム、コレカルシフェロール、Milk of Magnesia（水酸化マグネシウム）及びゾメタ（ゾレドロン酸）があった。
重篤な有害事象である敗血症に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted]年 2 月 15 日）」であった。その後、20[redacted]年 2 月 19 日に治験薬の投与が再開された。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 2 月 22 日）」と報告された。被験者は 20[redacted] 年 2 月 23 日に退院した。
20[redacted]年 3 月 8 日の心電図所見で、QT 間隔正常と記載された。
20[redacted] 年 5 月 28 日、肝機能検査値に臨床的に重要な結果は認められず、いずれも基準範囲内であった。
20[redacted]年 8 月 3 日、炎症のためイグザレルト（リバーロキサバン）の投与が開始され、継続された。
治験責任医師の報告によると、ポート周辺部の感染は、ポート関連感染の可能性もあるが、おそらく GVHD に関連した症状であった。ポートの抜去が要請された。
重篤な有害事象である敗血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の他の状況（消化管を感染源とする感染又は左肺下葉の肺炎）に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 62 日目に重篤な有害事象である敗血症を発現し、入院を要した。本事象の発現日が 20[redacted]年 2 月 14 日あったことを踏まえると、20[redacted]年 1 月 17 日に新しく挿入されたポートが本事象の主因と考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。敗血症は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted]歳／男性
身長／体重：19[redacted].0 cm／7[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：幽門拡張術、精巣摘除、精管切除、半月板手術、腱断裂、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、ヘルペスウイルス感染、心膜炎、口内炎、心嚢液貯留、心房細動、カテーテル留置部位蜂巣炎
合併症：副腎機能不全、トランスアミナーゼ上昇、低マグネシウム血症、胃食道逆流性疾患、悪心、不眠症、薬物過敏症、サイトメガロウイルス検査陽性、高トリグリセリド血症、関節痛、低γグロブリン血症、嚥下障害、下痢、粘膜の炎症、筋萎縮、心筋症、鉄過剰、視神経炎、血中乳酸脱水素酵素増加、過小食、蜂巣炎、ビタミンD欠乏、貧血、胃瘻造設術、創傷、関節拘縮、高血圧、栄養障害、高カリウム血症、疲労、うつ病、脱水、勃起不全、咳嗽
治験薬投与期間：20[redacted]年 1 月 31 日～20[redacted] 年 7 月 18 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：ライノウイルス／ライノウイルス感染、非好中球減少性発熱／発熱、右肺中葉気管支肺炎／肺炎、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症／ブドウ球菌性菌血症

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 2 月 5 日
慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有する 4[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：21.13）。治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われ、投与開始後 4 日目（同日の直近の投与後）に 101.7°F の発熱と咳嗽のため、救急治療科を受診した。翌日、体温が 102°F まで上昇したため入院となり、鼻腔洗浄液がライノウイルス陽性となった。救急治療科で胸部 X 線撮影及び血液培養が行われ、いずれも陰性であった。治療薬には、発熱に対する抗生剤及びアセトアミノフェン並びに咳嗽に対する Tussionex（クロルフェニラミン・ヒドロコドン）があった。被験者には経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）チューブ及び中心静脈カテーテルが留置されており、留置部位に蜂巣炎が出現しているように思われた。

被験者によると、2 週間前に抗生剤を投与されてから蜂巣炎は改善したとのことであった。発熱に対しバンコマイシン 2000 mg の 1 日 2 回静脈内投与及びセフェピム 2 g の 8 時間ごとの静脈内投与が行われ、深部静脈血栓症予防として Lovenox（エノキサパリンナトリウム）の 1 日 1 回皮下投与が行われた。また、必要に応じてバンコマイシン及び経口アセトアミノフェン 650 mg が投与された。発熱が治まり、翌日に被験者が退院した。
1 ヶ月後、非好中球減少性発熱のため、被験者が再入院した。中心静脈カテーテル留置部位に化膿性分泌物を伴う紅斑が認められたため、カテーテルが抜去された。中心静脈カテーテル先端部由来の培養及び血液培養で黄色ブドウ球菌が陽性となった。さらに、胸部 CT で右肺中葉及び下葉に多巣性気管支肺炎が示された。Ancef（セファゾリン）の投与が開始された。更なる症状は認められず、被験者の体調が回復し始めた。その後の血液培養は陰性であった。被験者は入院の 5 日後に退院し、自宅で薬剤使用が継続された。
治験薬治療は 1 回目の入院期間中（20[redacted] 年 2 月 4 日から 20[redacted] 年 2 月 6 日まで）に中断され、退院時の 20[redacted] 年 2 月 7 日に再開された。さらに、2 回目の入院期間中（20[redacted] 年 3 月 7 日から 20[redacted] 年 3 月 10 日まで）に再び中断され、退院時の 20[redacted]年 3 月 26 日に再開された。
1 回目の入院時の臨床検査結果及び画像診断結果は次のとおり。心電図所見：正常洞調律、急性虚血及び律動異常のエビデンスなし。ポータブル胸部 X 線撮影（前後（AP）像及び後前（PA）像）：急性心肺異常なし。血液培養：この時点まで陰性。WBC：7.99 K/mm^3（基準範囲：4.50～11.00）、RBC：3.13 M/mm^3（低値、基準範囲：4.4～6.0）、Hb：10.8 g/dL（低値、基準範囲：14.2～18.0）、Ht：32.9%（低値、基準範囲：40.0～54.0）、MCV：105.1 fL（高値、基準範囲：79～101）、MCH：34.5 pg（高値、28.0～34.0）、PLT：373 K/mm^3（基準範囲：150～400）、赤血球分布幅（標準偏差）：55.7 fL（高値、基準範囲：36.0～46.0）、リンパ球：5.5%、免疫グロブリン：0.19 K/mm^3（高値、基準範囲：0.00～0.05）、リンパ球数：0.44 K/mm^3（低値、基準範囲：1.00～4.00）、単球数：1.30 K/mm^3（高値、0.00～1.00）、PT：14.9 秒（高値、基準範囲：9.6～12.5）、国際標準比：1.3（高値、基準範囲：0.9～1.2）、Na：13.6 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、K：5.2 mmol/L（高値、基準範囲：3.5～5.0）、二酸化炭素：21 mmol/L（低値、22～31）、GLU（随時）：114 mg/dL（高値、基準範囲：65～110）、BUN：49 mg/dL（高値、基準範囲：8～20）、ALP：127 IU/L（高値、基準範囲：38～126）であった。
2 回目の入院時には、A 型インフルエンザウイルス及び B 型インフルエンザウイルスに対する PCR 検査及び呼吸器ウイルスパネル検査が行われた。ポータブル胸部 X 線撮影（AP 像及び PA 像）では、多巣性肺胞性陰影を伴う気管支壁肥厚が示され、関連する肺小葉間中隔の肥厚が見られることから、気管支肺炎又は肺水腫に起因する症状と思われた。その他の臨床検査結果は次のとおり。乳酸 point of care 検査値：0.79 mmol/L（高値、基準範囲：0.36～1.70）、Na：137 mmol/L（基準範囲：137～145）、K：4.5 mmol/L（基準範囲：3.5～5.0）、Cl：101 mmol/L（基準範囲：98～107）、二酸化炭素：22 mmol/L（基準範囲：22～31）、アニオンギャップ：14（基準範囲：7～16）、BUN：44 mg/dL（高値、基準範囲：8～20）、GLU（随時）：120 mg/dL（高値、基準範囲：65～110）、Ca：9.0 mg/dL（基準範囲：8.4～10.2）、Mg：1.4 mg/dL（低値、基準範囲：1.5～2.4）、TBIL：1.2 mg/dL（基準範囲：0.2～1.3）、DBIL：0.6 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.3）、AST：40 IU/L（基準範囲：17～59）、ALT：39 IU/L（基準範囲：21～72）、ALP：141 IU/L（高値、基準範囲：38～126）、LDH：1072 IU/L（高値、基準範囲：297～650）、PT：15.9 秒（高値、基準範囲：9.6～12.5）、国際標準比：1.4（高値、基準範囲：0.9～1.2）、APTT：32.2 秒（基準範囲：23.0～35.0）、WBC：12.38 K/mm^3（高値、基準範囲：4.50～11.00）、RBC：2.87 M/mm^3（低値、基準範囲：4.4～6.0）、Hb：9.6 g/dL（低値、基準範囲：14.2～18.0）、Ht：28.9%（低値、基準範囲：40.0～54.0）、MCV：100.7 fL（基準範囲：79～101）、MCH：33.4 pg（基準範囲：28.0～34.0 pg）、MCHC：33.2 g/dL（基準範囲：32.0～37.0）、赤血球分布幅（標準偏差）：56.3 fL（高値、基準範囲：36.0～46.0）、赤血球分布幅（変動係数）：15.7%（高値、基準範囲：11.5～14.7）、好中球数：10.52 K/mm^3（高値、基準範囲：1.50～7.00）、リンパ球数：0.00 K/mm^3（低値、基準範囲：1.00～4.00）、単球数：1.11 K/mm^3（高値、基準範囲：0.30～1.00）、後骨髄球数：0.25 K/mm^3（高値、基準値：0.00）、有核赤血球数：0.07 K/mm^3（高値、基準値：0.00）であった。
被験者の病歴には、微小残存病変測定を伴う末梢血幹細胞移植（20[redacted] 年）後の急性骨髄性白血病、ベースラインの cGVHD（食道、上部消化管、下部消化管、両肺、関節・筋膜、皮膚及び口腔）、高血圧（20[redacted] 年）、不眠症（20[redacted] 年）、悪心（20[redacted]年）、咳嗽（20[redacted] 年）、関節の全身性疼痛（20[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（20[redacted]年）、勃起不全（20[redacted] 年）、うつ病（20[redacted]年）、トリプルルーメンポートのブドウ球菌感染、化学療法による貧血（20[redacted] 年）、鉄過剰（20[redacted] 年）、低 γ グロブリン血症、慢性高カリウム血症、高カリウム血症（20[redacted] 年）、嚥下障害（20[redacted] 年）、頻回心室応答を伴う心房細動（20[redacted] 年）、心嚢液貯

留（20[redacted] 年）、視神経炎（20[redacted] 年）、視神経乳頭浮腫、ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年）、高トリグリセリド血症（20[redacted] 年）、副腎機能不全（20[redacted]年）、胸水及び心嚢液貯留の病歴を含む漿膜炎、大量の繊維素性周囲性心嚢液貯留、化学療法に続発した非虚血性心筋症、栄養障害、単純ヘルペスウイルス粘膜炎、心内膜炎、血液培養でエンテロコッカス・フェカーリス陽性の僧帽弁疣贅、急性胆嚢炎、胆嚢切除、シクロスポリン投与に続発した低マグネシウム血症、食欲減退並びに食道狭窄があった。被験者はペニシリンにアレルギーがあった。家族歴には、甲状腺癌、多発性硬化症及びセリアック病（姉妹）があった。薬物嗜癖、アルコール嗜癖、不正薬剤・娯楽薬使用、喫煙及びマリファナ使用はいずれもないとのことであった。
併用薬には、不眠症に対する Ambien（ゾルピデム）、鉄過剰に対するデスフェラール（デフェロキサミン）、栄養補給剤としてのビタミン D3（コレカルシフェロール）、ビタミン B12（シアノコバラミン）及び葉酸、高血圧に対する Coreg（カルベジロール）、抗真菌薬としてのノクサフィル（ポソコナゾール）、抗ウイルス薬としてのバルトレックス（バラシクロビル）、関節の全身性疼痛に対するオキシコドン及びオキシコンチン（オキシコドン）、胃食道逆流性疾患に対する Protonix（パントプラゾール）、咳嗽に対する Tussionex（クロルフェニラミン・ヒドロコドン）、勃起不全に対するバイアグラ（シルデナフィル）、うつ病に対する Wellbutrin（ブプロピオン）、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）、cGVHD に対するベクロメタゾン、シクロスポリン、デソニド、フォトフェレーシス及びリツキサン（リツキシマブ）、予防的抗生剤・抗真菌薬としてのペンタミジン、トリプルルーメンポートのブドウ球菌感染に対するバンコマイシン並びに急性骨髄性白血病に対するビダーザ（アザシチジン）があった。前治療薬には、ビタミン B12（シアノコバラミン）及びタクロリムスがあった。
重篤な有害事象であるライノウイルスに対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。非好中球減少性発熱により被験者が入院したため、治験薬の投与が中断された。入院時にライノウイルス陽性と判明した。
治験薬が奏効しなかったため、担当医の判断で 20[redacted] 年 7 月 19 日に投与が中止された。被験者が最後に治験薬を服用したのは 20[redacted] 年 8 月 15 日であった。
重篤な有害事象であるライノウイルス（程度：有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症）、非好中球減少性発熱（程度：CTCAE の重症）、右肺中葉気管支肺炎（程度：CTCAE の重症）及びメチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症（程度：CTCAE の中等症）について、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、非好中球減少性発熱は肺炎及びカテーテル感染に起因し、ライノウイルスは Grade 3 の上気道感染に起因し、右肺中葉気管支肺炎は細菌性肺炎に起因し、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症はカテーテル感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：再発急性骨髄性白血病、末梢血幹細胞移植後の状態、再発ライノウイルス感染、肺炎及び免疫抑制療法の病歴を有する 4[redacted] 歳男性。治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われ、投与開始後 4 日目（同日の直近の投与後）にライノウイルス感染（鼻腔洗浄液により確定）及び発熱が生じ、入院した。約 1 ヶ月後、カテーテル感染（先端部由来培養で黄色ブドウ球菌が陽性、創傷培養で黄色ブドウ球菌及び緑膿菌が陽性）による右肺中葉気管支肺炎及びメチシリン感受性黄色ブドウ球菌性菌血症のため、再入院した。急性骨髄性白血病及び cGVHD に対する治療で免疫抑制状態にあったことを踏まえ、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。これらの有害事象は、いずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／男性
身長／体重：19[redacted].0 cm／7[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：幽門拡張術、精巣摘除、精管切除、半月板手術、腱断裂、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、ヘルペスウイルス感染、心膜炎、口内炎、心嚢液貯留、心房細動、カテーテル留置部位蜂巣炎
合併症：副腎機能不全、トランスアミナーゼ上昇、低マグネシウム血症、胃食道逆流性疾患、悪心、不眠症、薬物過敏症、サイトメガロウイルス検査陽性、高トリグリセリド血症、関節痛、低γグロブリン血症、嚥下障害、下痢、粘膜の炎症、筋萎縮、心筋症、鉄過剰、視神経炎、血中乳酸脱水素酵素増加、過小食、

蜂巣炎、ビタミンD欠乏、貧血、胃瘻造設術、創傷、関節拘縮、高血圧、栄養障害、高カリウム血症、疲労、うつ病、脱水、勃起不全、咳嗽
治験薬投与期間：20[redacted]年 1 月 31 日～20[redacted] 年 7 月 18 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）菌血症／ブドウ球菌性菌血症

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 6 月 17 日に治験責任医師から入手した。
4[redacted] 歳白人男性。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 1 月 31 日に開始された。
20[redacted] 年 6 月 11 日（治験薬投与開始後 131 日目）、重篤な有害事象である MSSA 菌血症が発現した。
被験者は自宅で発熱、悪寒及び悪寒戦慄を認め、入院した。中心静脈カテーテル血及び末梢血のいずれについても、血液培養で MSSA 菌血症が陽性であった。中心静脈カテーテルを抜去し、末梢静脈カテーテルを 48 時間使用した。この時点での血液培養はいずれも陰性であった。MSSA 菌血症に対し、バンコマイシン（250 mL 連日静脈内投与、投与期間：20[redacted]年 6 月 11 日から 20[redacted] 年 6 月 12 日まで）及び Ancef（セファゾリン、開始日：20[redacted] 年 6 月 13 日）が投与された。
肝機能検査結果は基準範囲内であった。
日付は不明であるが、食道生検で移植片対宿主病（GVHD）の所見は認められなかった。
20[redacted] 年 3 月、日付は不明であるが、血液培養で MSSA が陽性であった。
20[redacted] 年 6 月 11 日、血液培養で MSSA が陽性であった。
20[redacted]年 6 月 11 日、胸部 X 線撮影で異常は認められなかった。
20[redacted]年 6 月 12 日、酸素流量は 1.000 であった。
20[redacted] 年 6 月 12 日、サイトメガロウイルス及びエプスタイン・バーウイルス検査が陰性であった。
20[redacted]年 6 月 12 日､経胸壁心エコー図で心臓弁疣贅のエビデンスは認められなかった｡駆出率は 46%であった。
20[redacted]年 3 月 12 日､経胸壁心エコー図で心臓弁疣贅のエビデンスは認められなかった｡駆出率は 51%であった。
20[redacted] 年 6 月 13 日、この時点まで血液培養で増殖は認められていなかった。
20[redacted] 年 6 月 14 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.4°C、脈拍数：74 bpm、呼吸数： 16 回/分、血圧：127/77 mmHg、平均血圧：93 mmHg、吸気中酸素分画：95%、体重：7[redacted].3 kg であった。
20[redacted]年 6 月 14 日の身体検査結果は次のとおり｡総摂取量:1157､総排出量:2050､水分出納バランス:-893､経口摂取量：350、経管摂取量：807、排尿回数：3 回、尿量：2050 であった。
20[redacted] 年 6 月 14 日の身体検査結果は次のとおり｡総摂取量:740､総排出量:1100､水分出納バランス:-360､経口摂取量：740、尿量：1100 であった。
20[redacted] 年 6 月 15 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温:36.6°C､脈拍数:82 bpm 及び 77 bpm（午前 10 時 49 分）、呼吸数： 16 回/分、血圧：140/80 mmHg、平均血圧：99 mmHg 及び 93 mmHg（午前 10 時 49 分）、酸素飽和度：97%、吸気中酸素分画：100%であった。
身体検査では、四肢の動きは良好で、浮腫はなかったが、強皮症様皮膚のため可動域が低下していた。皮膚検査では、脊椎上の皮膚の異常及び痂皮が認められた。
20[redacted]年 6 月 15 日、被験者が退院した。末梢挿入中心静脈カテーテルが留置された。発話検査を伴う嚥下検査が行われた。退院時の薬剤には、Ativan（ロラゼパム）、ヒドロコルチゾン、オキシコドン、シクロスポリン、ヘパリン、Ambien（ゾルピデム）、バルトレックス（バラシクロビル）、Protonix（パントプラゾール）、葉酸、ビタミン B12、デスフェラール（デフェロキサミンメシル酸塩）、コレカルシフェロール、Coreg（カルベジロール）、Tussionex（クロルフェニラミン・ヒドロコドン）、ペンタミジン、ベクロメタゾン、Compazine（プロクロルペラジン）、バイアグラ（シルデナフィルクエン酸塩）、Wellbutrin（ブプロピオン）、ジフルカン（フルコナゾール）、ピロカルピン、Mucinex（グアイフェネシン）、Ancef（セファゾリン）及び Zofran（オンダンセトロン）があった。
重篤な有害事象である MSSA 菌血症に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、皮膚、顔面及び腸管の広汎性 cGVHD、再発 MSSA 菌血症、微小残存病変測定を伴う、急性骨髄性白血病、トリプルルーメン中心静脈カテーテル感染、貧血、鉄過剰、右側中心静脈カテーテル留置に関連する再発蜂巣炎、低γグロブリン血症、嚥下障害、頻回心室応答を伴う心房細動、心嚢液貯留、

タクロリムス投与に続発する視神経炎、ビタミン D 欠乏、高トリグリセリド血症、副腎機能不全、うつ病、勃起不全、不眠症、化学療法に続発する非虚血性心筋症、右肺中葉及び右肺下葉の多発性気管支肺炎、胸水、高カリウム血症、慢性咳嗽及び低マグネシウム血症があった。
被験者はペニシリンにアレルギーがあった。
併用薬には、低マグネシウム血症に対するマグネシウム、不眠症に対する Ambien（ゾルピデム）、鉄過剰に対するデスフェラール（デフェロキサミンメシル酸塩）、ビタミン D（コレカルシフェロール）欠乏に対する栄養補給剤としてのビタミン D（コレカルシフェロール）、非虚血性心筋症に対する Coreg（カルベジロール）、栄養補給剤としてのビタミン B12 及び葉酸、予防的抗真菌薬としてのノクサフィル（ポソコナゾール）、全身性の関節痛に対するオキシコンチン（オキシコドン）、胃食道逆流性疾患に対する Protonix（パントプラゾール）、咳嗽に対する Tussionex（クロルフェニラミン・ヒドロコドン）、予防的抗ウイルス薬としてのバルトレックス（バラシクロビル）、勃起不全に対するバイアグラ（シルデナフィル）、うつ病に対する Wellbutrin（ブプロピオン）、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）、cGVHD に対するベクロメタゾン、デソニド、リツキサン（リツキシマブ）、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン及びシクロスポリン、予防的抗真菌・ウイルス薬としてのペンタミジン、免疫グロブリン G 静脈内投与の前投薬としてのアセトアミノフェン、予防的抗真菌薬としてのジフルカン（フルコナゾール）並びに適応症不明の薬剤としてポリスチレンスルホン酸ナトリウムがあった。
前治療薬には、トリプルルーメン中心静脈カテーテルのブドウ球菌感染に対するバンコマイシン、深部静脈血栓症予防のための Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、水分補給のための生理食塩水、発熱に対するセフェピム、骨髄移植の際の電解質補充のための硫酸マグネシウム、免疫グロブリン G 低値に対する経静脈免疫グロブリン、咳嗽に対するピロカルピン及び Mucinex（グアイフェネシン）、高カリウム血症に対するケイキサレート（ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）、MSSA 菌血症に対する Ancef（セファゾリン）、GVHD 予防のためのメトトレキサート及びタクロリムス並びに適応症不明の薬剤としてブスルファン、シクロホスファミド及びビダーザ（アザシチジン）があった。
重篤な有害事象である MSSA 菌血症について、程度は重症であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象の治験薬以外の要因としてカテーテル感染が考えられた。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 131 日目に重篤な有害事象である MSSA 菌血症を発現し、入院を要した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意しない。被験者は移植後に cGVHD を発現しており、病歴に再発 MSSA 感染及びカテーテル感染があったことから、これらが本事象の治験薬以外の要因として考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 6 月 19 日、治験責任医師から追加情報を入手。さらに、20[redacted]年 6 月 26 日及び 20[redacted]年 7 月 4 日にも追加情報を入手した。
被験者背景として、身長（19[redacted].3 cm）及び体重（7[redacted] kg）が追加された。
治験薬の投与開始日が 20[redacted] 年 1 月 31 日であったことが治験責任医師により確認された。
報告によると、被験者は 20[redacted] 年 6 月 11 日にカテーテル感染を発現し、その結果、重篤な有害事象である MSSA 菌血症に至った。
重篤な有害事象である MSSA 菌血症に対する治験薬の処置が「投与中断」に更新された。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 6 月 20 日）」と報告された。
重篤な有害事象である MSSA 菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患であるカテーテル感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 131 日目に、カテーテル感染に起因する重篤な有害事象である MSSA 菌血症を発現し、入院に至った。治験薬の投与中断後も本事象は回復しなかった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 8 月 1 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、本事象の発現時点では再発 MSSA 菌血症は消失していた。

重篤な有害事象である MSSA 菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患であるカテーテル感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 131 日目に、カテーテル感染に起因する重篤な有害事象である MSSA 菌血症を発現し、入院に至った。治験薬の投与中断後も本事象は回復しなかった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 8 月 9 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、20[redacted]年 6 月 11 日に治験薬の投与が 1 回中断され、20[redacted] 年 6 月 12 日に再開された。
重篤な有害事象である MSSA 菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患であるカテーテル感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 131 日目に、カテーテル感染に起因する重篤な有害事象である MSSA 菌血症を発現し、入院に至った。治験薬の投与中断後も本事象は回復しなかった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 8 月 21 日、治験責任医師から追加情報を入手。
過去の MSSA 感染の発現日（20[redacted] 年 3 月 7 日）が報告された。
重篤な有害事象である MSSA 菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患であるカテーテル感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 131 日目に、カテーテル感染に起因する重篤な有害事象である MSSA 菌血症を発現し、入院に至った。治験薬の投与中断後も本事象は回復しなかった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 6 日、治験責任医師から追加情報を入手。
MSSA 菌血症の消失日（20[redacted] 年 6 月 15 日）が更新された。
重篤な有害事象である MSSA 菌血症について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患であるカテーテル感染に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 131 日目に、重篤な有害事象である MSSA 菌血症を発現し、入院した。中心静脈カテーテル血及び末梢血のいずれについても血液培養で MSSA 菌血症が陽性であり、これが本事象の有力な要因として考えられた。さらに、基礎疾患として、再発 MSSA 菌血症、右側中心静脈カテーテル留置に関連する再発蜂巣炎、慢性免疫抑制を伴う広汎性 GVHD 及び多発性気管支肺炎があり、これら全てが本事象の要因として考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted]0 cm／8[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：非ホジキンリンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：足関節手術、結腸内視鏡検査、精巣上体摘除、肩関節手術、腱断裂、腱形成、ヘルニア、鼠径部ヘルニア修復、疲労、倦怠感、不安、体重減少、寝汗、精液瘤、骨減少症、医療機器関連血栓症、無力症、脂肪肝、医療機器関連感染、インフルエンザ、血栓症、褥瘡性潰瘍、続発性副腎皮質機能不全、ミオパチー、

胃瘻造設術、尿閉、低酸素症、サイトメガロウイルス性肺炎、呼吸不全、心室性頻脈、性腺機能低下、痔核、気管切開、肛門潰瘍、胃腸出血、瘻孔、栄養障害、肺腫瘤、蜂巣炎、副鼻腔炎
合併症：関節炎、良性前立腺肥大症、リンパ節症、マントル細胞リンパ腫、冠動脈疾患、糖尿病、ビタミンD欠乏、トランスアミナーゼ上昇、低γグロブリン血症、粘膜の炎症、低マグネシウム血症、関節痛、高脂血症、膵不全、季節性アレルギー、嚥下障害、筋痙縮、咳嗽
治験薬投与期間：20[redacted] 年 4 月 26 日～20[redacted] 年 8 月 5 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：心筋梗塞／心筋梗塞

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 5 月 13 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（体重：8[redacted].8 kg、身長：17[redacted].7 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 4 月 26 日に開始された。
20[redacted] 年 5 月 5 日（治験薬投与開始後 9 日目）、重篤な有害事象である心筋梗塞が発現した。
20[redacted]年 5 月 5 日、被験者は週末にかけて外部施設に入院していた。心筋梗塞と診断され、ステントが留置された。被験者は来院時に胸部不快感を訴えた。この症状は入院日の朝に突発的に出現していた。胸部中心に重度の圧迫感があり、飼い猫を怒鳴りつけた後に生じたとのことであった。救急治療科での心電図検査で下壁 ST 上昇が示され、V4～V6 誘導での軽度の上昇を伴っていた。また、心室期外収縮も認められた。心臓アラートがコールされ、被験者が別の病院に搬送された。救急治療科に到着後、速やかに診断が行われ、緊急で心カテーテル検査及び経皮的冠インターベンションが行われた。救急治療科で、経静脈ヘパリン、経口ブリリンタ（チカグレロル）及び経口アスピリンを含む適切な薬物療法が行われた。
右橈骨動脈を介した冠動脈血管造影が行われ、右冠動脈の画像診断からは重大な疾患は認められなかった。大動脈が蛇口していたため、橈骨動脈からは左冠動脈にアプローチすることが難しく、アクセス部位を右大腿動脈に変更しなければならなかった。シースを挿入し、ガイドカテーテルを左冠動脈へ進めると、心筋梗塞の原因と思われる左前下行枝遠位部の血栓性 100%閉塞が明らかになった。これは、先細りした小口径血管の遠位部での病変であった。バルーン拡張術によりガイドカテーテルを病変の先へ進め、順行性血流を回復した。救急治療科到着からバルーン拡張術施行までの経過時間は 58 分であった。大動脈に蛇口が見られ、適切なガイドサポートを得るためにアクセス部位の変更を要したことから、処置に若干の遅延が見られた。バルーン拡張術後、2.0 × 15 mm の薬剤溶出性ステント装着を伴う経皮的冠インターベンションが行われ、残存狭窄は 0%となり、良好な血管造影結果が得られた。Thrombolysis In Myocardial Infarction（TIMI）分類は Grade 3 であり、心電図で見られた下壁 ST 上昇の発生部位と考えられる心尖部下壁領域を含むへの心尖部への再灌流が認められた。処置完了後、被験者の胸痛は消失した。
被験者は一晩入院し、血行動態は安定していた。右橈骨動脈及び鼡径部のアクセス部位に血腫及び排液はいずれも認められなかった。胸痛、息切れ、動悸、頭部ふらふら感及び浮動性めまいはいずれもなく、病棟内を歩き回ることができた。
20[redacted] 年 6 月 17 日、心電図で左脚前枝ブロック並びに非特異的 T 波異常及び洞調律が示され、心拍数：69 bpm、PR 間隔：154 msec、QT 間隔：440 msec、補正 QT 間隔：455 msec、QRST 間隔：106 msec、P 軸：65、QRS 軸：-16、T 軸：37 であった。
20[redacted] 年 2 月 27 日の臨床検査結果は次のとおり。TG：208 mg/dL（高値、基準範囲：150 未満）、総コレステロール：124 mg/dL（基準範囲：200 未満）、HDL コレステロール：34 mg/dL（低値、基準範囲：40 超）、非 HDL コレステロール計算値：90（基準範囲：130 未満）、LDL コレステロール：63（基準範囲：100 未満）、総コレステロール/HDL コレステロール比：3.6（基準範囲：5.0 未満）であった。
20[redacted]年 4 月 22 日、心電図で異常所見が認められた。心電図検査結果は次のとおり。心室レート：95 bpm、QT 間隔：338 msec、補正 QT 間隔：424 msec、P 軸：14、QRS 軸：-31、T 軸：17、PR 間隔：118 msec、QRS 幅：Fridericia 法による補正 QT 間隔：394 msec であり、正常洞調律、左軸偏位、発症時期不明な下壁心筋梗塞が示された。臨床検査結果は次のとおり。甲状腺刺激ホルモン：1.990 μIU/mL（基準範囲：0.450～4.500）、遊離サイロキシンインデックス：0.95 ng/dL（基準範囲：0.82～1.77）、総コレステロール：196 mg/dL（基準範囲：100～199）、TG：290 mg/dL（高値、基準範囲：0～149）、HDL コレステロール：47 mg/dL（基準範囲：>39）、VLDL コレステロール計算値：58 mg/dL（高値、基準範囲：5～40）、LDL コレステロール：91 mg/dL（基準範囲：0～99）、黄体形成ホルモン LH：14.0 mIU/mL（高値、基準範囲：1.7～8.6）、卵胞刺激ホルモン：24.8 mIU/mL（高値、基準範囲：1.5～12.4）、テストステロン（血清）：349 ng/dL（基準範囲：264～916）、遊離型テストステロン（直接）：5.5 pg/mL（低値、基準範囲：6.6～18.1）、HbA1c：

6.1%（高値、基準範囲：4.8～5.6）、25-ヒドロキシビタミン D：28.7 ng/mL（低値、基準範囲：30～100）、DBIL：0.08 mg/dL（基準範囲：0～0.40）、CK：73 U/L（基準範囲：24～204）であった。
20[redacted]年 5 月 5 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：9.0（午後 2 時 32 分）及び 10.5（午前 8 時 55 分）、Hb：13.8（午後 2 時 32 分）及び 15.2（午前 8 時 55 分）、Ht：40.8（午後 2 時 32 分）及び 45.2（午前 8 時 55 分）、PLT：302（午後 2 時 32 分）及び 328（午前 8 時 55 分）、Na：133（午後 2 時 32 分）及び 135（午前 8 時 55 分）、K：4.5（午後 2 時 32 分）及び 4.9（午前 8 時 55 分）、Cl：103（午後 2 時 32 分）及び 101（午前 8 時 55 分）、BUN：17（午後 2 時 32 分）及び 21（午前 8 時 55 分）、CRE：0.80（午後 2 時 32 分）及び 1.00（午前 8 時 55 分）、GLU：175（午後 2 時 32 分）及び 141（午前 8 時 55 分）、Ca：8.4（午後 2 時 32 分）及び 9.3（午前 8 時 55 分）であった。
20[redacted] 年 5 月 6 日、心電図で洞調律の下壁心筋梗塞及び発症時期不明の陳旧性前側壁心筋梗塞が示された。左心カテーテル検査の結果は次のとおり。左冠動脈：狭窄 0%、左前下行枝：遠位部に心筋梗塞の原因と考えられる血栓性 100%閉塞あり、左回旋枝及び右冠動脈：狭窄 0%、左前下行枝への薬剤溶出性ステント装着を伴う経皮的インターベンションあり、左室収縮機能：40%、壁運動異常：心尖部の壁運動低下あり。2 次元心エコー図及びパラメータ計算の結果は次のとおり。左室駆出率：60%～65%、心尖部の壁運動消失あり、左室内血栓のエビデンスなし、軽度の求心性左室肥大あり、右室収縮期圧：25～30 mmHg であった。
20[redacted]年 5 月 6 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：7.4、Hb：12.5、Ht：37.8、PLT：307、Na：134、K：4.3、Cl：104、BUN：15、CRE：0.80、GLU：120、Ca：8.1、TP：5.6、ALB：3.2、TBIL：0.3、AST：105、ALT：48 であった。
20[redacted] 年 5 月 7 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：98/65 mmHg（午前 7 時 57 分）及び 123/74 mmHg（午前 10 時 8 分）、脈拍数：88 bpm（午前 5 時 31 分）、101 bpm（午前 7 時 37 分）、104 bpm（午前 7 時 57 分）及び 111 bpm（午前 10 時 8 分）、呼吸数：18 回/分（午前 7 時 57 分）、体温：37.2°C（98.9°F）、酸素飽和度：95%（午前 7 時 57 分）、Na：134、K：4.3、Cl：105、BUN：17、CRE：0.90、GLU：104、Ca：8.0 であった。
被験者の最終診断には、冠動脈疾患、ST 上昇型前壁心筋梗塞、左前下行枝遠位部の血栓性 100%閉塞（治療成功、2.0 × 15 mm の薬剤溶出性ステント装着により残存狭窄は 0%）、トロポニン最高値：22.4、本態性高血圧症、マントル細胞リンパ腫を伴う非ホジキンリンパ腫（リツキサン（リツキシマブ）及び 1 ヶ月ごとの免疫グロブリン静脈内投与により治療済み）、虚血性心筋症、左室駆出率：40%～50%（左心カテーテル検査で心尖部前壁・心尖部下壁に重度の壁運動低下を認める）及び脂質異常症があった。
入院中の使用薬剤には、アトルバスタチン、クロピドグレル、リシノプリル、メトロプロロール、ニトログリセリン及びアスピリンがあった。退院時の薬剤には、ST 上昇型前壁心筋梗塞に対するアスピリン、心筋梗塞予防のためのリピトール（アトルバスタチン）、経皮的冠インターベンション後の血栓症予防のためのプラビックス（クロピドグレル）、急性心筋梗塞のための Prinivil（リシノプリル）、高血圧及び心筋再梗塞予防のための Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、胸痛－狭心症急性発作に対する Nitrostat（ニトログリセリン）、乾燥眼に対する自己血清点眼液及び Refresh Plus（カルボキシメチルセルロース）、皮膚の炎症に対する炭酸カルシウム・ビタミン D3、ジルテック（セチリジン）及び Temovate（クロベタゾール）、筋痙縮に対する Creon（パンクレリパーゼ）、Cresemba（イサブコナゾニウム）及び Flexeril（シクロベンザプリン）、発疹に対するデキサメタゾン及び Lidex（フルオシノニド）、落ち着きのなさに対する Ativan（ロラゼパム）、眼の炎症に対する Lotemax（エタボン酸ロテプレドノール）があり、その他の薬剤として Centrum Silver（マルチビタミン）、Prilosec（オメプラゾール）、Deltasone（プレドニゾン）、Prograf（タクロリムス）、Actigall（ウルソデオキシコール酸）、バルトレックス（バラシクロビル）、Ocuvite PreserVision PO（眼科用サプリメント）、グルコン酸亜鉛、Drisdol（エルゴカルシフェロール・ビタミン D2）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎予防のための Nebupent（ペンタミジン）があった。
重篤な有害事象である心筋梗塞の消失日は 20[redacted] 年 5 月 7 日であった。被験者は 20[redacted]年 5 月 7 日に退院した。退院時の体重は 8[redacted].8 kg であった。
被験者の病歴には、リンパ腫、移植片対宿主病、冠動脈疾患（20[redacted] 年 6 月 15 日）、間欠性非持続性心室性頻脈（20[redacted] 年 9 月 30 日から 20[redacted] 年 10 月 24 日まで）及び高脂血症（20[redacted] 年 2 月 27 日）があった。また、治験責任医師の報告によると、ステント装着歴はなく、高血圧の有害事象が 20[redacted] 年 4 月 27 日に認められていた。電子医療記録では、本事象の発現前に高血圧は報告されていなかった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、Dapsone（ジアフェニルスルホン、そう痒）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びその他の芳香性化合物（そう痒及び紅斑のアレルギー症状）があった。

併用薬には、cGVHD による乾燥眼に対する Refresh Plus（カルボキシメチルセルロースナトリウム）、血清点眼液、Lotemax（エタボン酸ロテプレドノール）、Muro 128（塩化ナトリウム）、PreserVision（眼科用サプリメント）及びプロトピック（タクロリムス）、cGVHD に対するタクロリムス、Temovate（クロベタゾール）及びプレドニゾン、予防薬としてのバラシクロビル及びペンタミジン、栄養補給剤としてのカルシウム及び Centrum Silver（マルチビタミン）、膵外分泌機能不全に対する Creon（パンクレリパーゼ）、筋痙縮に対するシクロベンザプリン、粘膜炎に対するデキサメタゾンエリキシル（デキサメタゾン）並びに適応症不明の薬剤として亜鉛、ジルテック（セチリジン）、ビタミン D、フルオシノニド、オメプラゾール、Cresemba（イサブコナゾニウム）、アトルバスタチン、クロピドグレル、リシノプリル、メトプロロール、ニトログリセリン及びアスピリンがった。
重篤な有害事象である心筋梗塞に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復」と報告された。
重篤な有害事象である心筋梗塞について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 9 日目に重篤な有害事象である心筋梗塞を発現した。被験者の先行疾患には、陳旧性前側壁心筋梗塞、複数の併存心疾患、cGVHD、本態性高血圧症及び脂質異常症があり、これらが本事象の治験薬以外の要因と考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。心筋梗塞は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted]歳／女性
身長／体重：15[redacted].9 cm／7[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：足関節部骨折、細菌性疾患キャリアー、低ナトリウム血症、高カリウム血症
合併症：閉経、高血圧、不安、睡眠時無呼吸症候群、胃食道逆流性疾患、末梢性浮腫、うつ病、発疹、副腎機能不全、肩回旋筋腱板症候群、骨粗鬆症、血中乳酸脱水素酵素増加、高マグネシウム血症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 7 月 16 日～20[redacted] 年 12 月 3 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺炎／肺炎

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 12 月 10 日
7[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：33.94）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。被験者は 20[redacted] 年 7 月 16 日（Cycle 1 Day 1）に無作為化され、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）を受けた。5 コース後の 20[redacted] 年 12 月 4 日、移植片対宿主病（GVHD）の症状に改善が認められなかったため、治験薬の投与が中止された。
20[redacted] 年 12 月 9 日（治験薬投与開始後 146 日目、最終投与後 5 日目）、発熱（体温：100.5°F～103.8°F）が 4 日間持続したため被験者が来院した。随伴症状として、疲労、身体痛、夜間の乾性咳嗽、透明の鼻汁を伴う鼻漏、呼吸器系の詰まり、軽度の悪心及び食欲減退が見られた。セフトリアキソン（のちにセフェピムに切り替えられた）及びアジスロマイシンの静脈内投与が開始された。胸部 CT で右肺上葉末梢部外側にコンソリデーションを伴う肺胞性陰影が示され、肺炎陰影の所見に最も合致した。また、左肺下葉の上下葉区に境界不明瞭な結節のクラスター形成が認められ、左肺でも感染性・炎症性の要因が考えられた。これらの所見により重度の右肺上葉肺炎と診断され、被験者は入院となった。胸部 X 線撮影（後前像及び側面像）でも右肺上葉にコンソリデーションが認められ、右肺に少量の胸水を伴う肺炎が疑われた。
入院時の臨床検査結果は次のとおり。WBC：16.89 K/μL（高値）、Hb：9.6 g/dL（低値）、Ht：29.4%（低値）、PLT：410 K/μL（高値）、好中球絶対数：13.74 K/μL（高値）、単球絶対数：1.37 K/μL（高値）、リンパ球絶対数：1.54 k/uL、有核赤血球数：0.01 K/uL、好中球：81.4%、未熟顆粒球数：0.17 K/μL（高値）であった。生化学検査結果は次のとおり。Na：132 mmol/L（低値）、K：3.1 mmol/L（低値）、Cl：90 mmol/L

（低値）、総二酸化炭素：24 mmol/L、GLU：139 mg/dL（高値）、BUN：12 mg/dL、CRE：1.0 mg/dL、Ca：8.8 mg/dL、補正 Ca：9.0 mg/dL、リン：1.6 mg/dL（低値）であった。基準範囲は提供されなかった。
息切れのため、被験者に対し酸素吸入が行われた。その後、下痢が発現した（原因として抗生剤が疑われた）。血液培養でクロストリジウム・ディフィシレが陰性であった。呼吸器ウイルスパネル検査では、呼吸器感染を引き起こす次の一般的な病原体について陰性であった：アデノウイルス、百日咳菌、肺炎クラミジア、ヒトコロナウイルス 229E、ヒトコロナウイルス HKU1、ヒトコロナウイルス NL63、ヒトコロナウイルス OC43、ヒトメタニューモウイルス、ヒトライノウイルス・エンテロウイルス、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、肺炎マイコプラズマ、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型。さらに、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、HBs 抗体、B 型肝炎ウイルスコア抗体及び C 型肝炎ウイルスも陰性であった。
20[redacted] 年 12 月 11 日、発熱が治まり、被験者は室内気に戻された。気管支鏡検査が行われたが、急性の所見は認められなかった。腹部のドップラー超音波検査で肝臓にエコー増強が示され、脂肪肝などのびまん性肝疾患に関連した所見と考えられた。肝内胆管拡張は認められなかった。肝静脈内の開存血流並びに門脈及び固有肝動脈内の流速上昇が検出された。また、肝動脈の血流抵抗指数の増大も認められた。これらの画像所見は炎症によるものと考えられた。
20[redacted]年 12 月 12 日、ノカルジア放線菌培養は陰性であった。シロリムス値は入院時の 11.5 ng/mL から 9.5 ng/mL に低下した。20[redacted]年 12 月 13 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。心拍数：86 bpm、経皮的酸素飽和度：94%、呼吸数：16 回/分、収縮期血圧：165 mmHg、拡張期血圧：81 mmHg、平均動脈血圧：109 mmHg、体重：8[redacted].6 kg、BMI：33.9、体表面積：1.86 であった。身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：意識清明、見当識良好、急迫症状なし。眼：瞳孔は左右均等で円形、対光反射正常、結膜正常。頭部・耳鼻咽喉：頭蓋の形状正常、口腔粘膜は湿性、咽頭紅斑なし。頚部：柔軟、圧痛なし。心血管：心拍数正常、調律正常、心雑音なし、末梢灌流正常、浮腫なし。肺：努力呼吸なし、呼吸音は左右均等、胸壁は左右対称に拡張。呼吸音：右肺底にクラックルあり（わずか）。消化管：柔らかい、圧痛なし、膨満なし、腸音正常。筋骨格：可動域正常、強度正常、腫脹なし、変形なし。皮膚：温かい、乾燥、損傷なし、発疹なし。神経：意識清明、見当識良好、局所的傷害なし。認識及び発語：見当識良好、明瞭かつ理路整然と発話。精神：協調的、気分・情動適切。ライン・チューブ：中心静脈カテーテル留置、左腕に末梢挿入中心静脈カテーテル留置。
臨床検査結果は次のとおり。WBC：12.18 K/μL（高値）、予備的好中球絶対数：1.5K/μL 超、RBC：3.26 M/μL（低値）、Hb：8.0 g/dL（低値）、Ht：24.3%（低値）、MCV：74.5 fL（低値）、MCH：24.5 pg（低値）、MCHC：32.9 g/dL、PLT：389 K/μL（高値）、未熟顆粒球数：0.29 k/μL（高値）、リンパ球絶対数：3.02 k/uL、有核赤血球数：0.02 k/uL、好中球：61.9%、未熟顆粒球：2.4%、リンパ球：24.8%、有核赤血球：0.2%/100 WBC、Na：137 mmol/L、K：3.8 mmol/L、Cl：102 mmol/L、総二酸化炭素：22 mmol/L、GLU：109 mg/dL、BUN：9 mg/dL、CRE：0.8 mg/dL、Ca：8.5 mg/dL（低値）、補正 Ca：9.2 mg/dL、TP：6.1 g/dL（低値）、ALB：3.1 g/dL、TBIL：0.20 mg/dL 未満、ALP：89 U/L、AST：144 U/L（高値）、ALT：110 U/L（高値）、Mg：1.9 mg/dL であった。尿検査結果は次のとおり。外観：透明、色：麦わら色、尿比重：1.005、尿糖：陰性、尿中ビリルビン：陰性、尿中ケトン体：陰性、尿潜血：中等量（異常）、尿 pH：5.0、尿蛋白：陰性、ウロビリノーゲン：陰性、尿中亜硝酸塩：陰性、白血球エステラーゼ：陰性、尿中 WBC：0～2/HPF、尿中 RBC：3～5/HPF、尿中細菌：trace/HPF、粘液尿：1+/HPF、扁平上皮細胞：1～5/HPF であった。抗酸性桿菌は陰性であった。右肺の気管支肺胞洗浄液からの塗抹検査を伴う真菌培養で真菌成分は検出されなかった。右肺の気管支肺胞洗浄液からのグラム染色を伴う呼吸器培養で 4+の WBC が示されたが、病原体は検出されず、1 日目に増殖は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 13 日（入院後 5 日目）、歩行時の酸素飽和度は 90 台半ばに維持された。咳嗽が著しく改善し、全体的に呼吸が改善したと被験者は述べた。血液培養が陰性となり、肺炎が消失したと判断された。被験者は自宅退院となり、肺炎に対する 7 日間の抗生剤治療を完了するため、残りの Levaquin（レボフロキサシン）が処方された。主な診断には、発熱（詳細不明）、骨髄異形成症候群及び肺炎があった。
入院中の使用薬剤には、呼吸困難に対するレクサプロ（エスシタロプラム）、アシクロビル及びサルブタモール・イプラトロピウム並びに適応症不明の薬剤としてアムロジピン、フルドロコルチゾン、ヒドララジン、ヒドロコルチゾン、Losartan Potassium（ロサルタンカリウム）、コハク酸メトプロロール、ミルタザピン、オンダンセトロン、シロリムス及び塩化ナトリウムがあった。
被験者の病歴には、発疹、骨髄異形成症候群、肺炎、肺結節、睡眠時無呼吸、副腎機能不全、胃食道逆流性疾患、不安、浮腫、高血圧性障害、ビタミン D 欠乏、肺炎桿菌尿路感染及び骨減少症があった。被験者

がアレルギーを有する薬剤には、Benadryl（ジフェンヒドラミン・フェニレフリン、副鼻腔）及び Sudafed（プソイドエフェドリン）があった。
併用薬には、GVHD に対するシロリムス、ウイルス感染予防のためのアシクロビル、発疹に対するトリアムシノロン、副腎機能不全に対するソル・コーテフ（ヒドロコルチゾン）及びフルドロコルチゾン、不安に対するレクサプロ（エスシタロプラム）、浮腫に対するブメタニド、高血圧に対するアムロジピン、骨粗鬆症治療及びカルシウム補給のためのプラリア（デノスマブ）並びに適応症不明の薬剤としてビタミン D2、コハク酸メトプロロール及びミルタザピンがあった。
前治療薬には、骨粗鬆症に対する Reclast（ゾレドロン酸）があった。
退院時の薬剤には、アシクロビル、アムロジピン、ブメタニド、カルシウム・ビタミン D、エルゴカルシフェロール・ビタミン D2、レクサプロ（エスシタロプラム）、ソル・コーテフ（ヒドロコルチゾン）、Levaquin（レボフロキサシン）、コハク酸メトプロロール、ミルタザピン、シロリムス及びトリアムシノロンがあった。
重篤な有害事象である肺炎に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
重篤な有害事象である肺炎について、程度は重症であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。治験責任医師によると、これは治験薬によるこの種の合併症の臨床的要因として最も可能性が高いとのことであった。一方で、治験責任医師の見解では、本事象はむしろその他の投与中の免疫抑制剤又は基礎疾患である cGVHD に関連するものである可能性も考えられた。
ヒドロコルチゾン及びフルドロコルチゾンは副腎機能不全を生理的に補充するものであり、感染を増大させるとは考えられないと治験責任医師は判断した。治験薬以外の被疑薬としてシロリムスが追加された。

治験依頼者のコメント：骨髄異形成症候群の病歴を有する 7[redacted] 歳白人女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 146 日目（投与中止後 5 日目）に 5 日間持続する発熱（体温：100.5°F～103.8°F）のため来院した。なお、GVHD 症状に改善が認められないため、治験薬の投与は中止されていた。胸部 CT 及び X 線撮影で肺炎が示され、被験者は入院となった。セフトリアキソン（のちにセフェピムに切り替えられた）及びアジスロマイシンの静脈内投与が行われた。入院時の WBC は 16.9 K/μL、好中球絶対数は 13.7 K/μL であった（基準範囲は不明であるが高値と報告された）。微生物検査及び呼吸器ウイルス検査はいずれも陰性であった。気管支鏡検査で急性の所見は認められなかった。入院時のシロリムス値は 11.6 ng/mL であったが、9.5 ng/mL に低下した後、被験者の状態に改善が認められた。被験者は回復し、入院後 4 日目に退院となった。基礎疾患の cGVHD 及び骨髄異形成症候群とシロリムス併用による複合的な免疫抑制効果により感染リスクが増大したと考えられた。これらの事実を踏まえ、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意せず、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。肺炎は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted]歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／7[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／骨髄
既往歴：食道拡張術、高ビリルビン血症、脂漏性角化症、洞性頻脈、心電図ＱＴ延長、好中球減少性敗血症、肝機能検査値上昇、帯状疱疹、転倒、心嚢液貯留、心タンポナーデ、発熱
合併症：高脂血症、眼痛、高血圧、性腺機能低下、勃起不全、洞結節機能不全、心房細動、心房粗動、心臓ペースメーカー挿入、睡眠時無呼吸症候群、好中球減少症、血小板減少症、貧血、急性骨髄性白血病、不眠症、眼乾燥、２型糖尿病、鉄過剰、骨粗鬆症、副腎機能不全、起立性低血圧、ヘルペス後神経痛、口内乾燥、抗核抗体陽性、慢性心不全、強皮症、末梢性浮腫、関節炎
治験薬投与期間：20[redacted] 年 2 月 20 日～20[redacted]年 4 月 6 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：力学的要因による転倒／転倒

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 3 月 28 日

7[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：23.66）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted] 年 2 月 20 日に治験薬ベルモスジルの初回投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）を受けた。直近の投与は 20[redacted] 年 3 月 25 日に行われた。
20[redacted] 年 3 月 25 日（治験薬投与開始後 33 日目）、重篤な有害事象である力学的要因による転倒（程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症）が発現。ふらついて後方に倒れ、堅木の床に頭を打ち付けた。検査のため、20[redacted]年 3 月 25 日に外部施設に入院した。
頭部の CT で出血のエビデンスは認められなかった。
入院時のバイタルサイン測定結果は次のとおり。酸素飽和度：93%、血圧：111/78 mmHg、平均血圧：89 mmHg、体温：98.4°F、脈拍数：70、呼吸数：20 であった。身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：悪液質・るいそうの所見、慢性的な体調不良の外観、意識清明、覚醒、見当識良好、急迫症状なし。頭部・眼：外傷なし、EOMI（外眼筋運動に異常なし）、頭蓋の形状正常、PERRLA（瞳孔は左右均等で円形、対光反射及び輻輳反射正常）。耳鼻咽喉：口腔粘膜は湿性、歯の状態正常、両眼・両耳・鼻・咽頭・副鼻腔はいずれも正常。頚部：可動域正常、圧痛なし、頚静脈圧上昇・リンパ節症・腫瘤・腫脹なし。心血管：心音正常、心拍数・調律正常、異所性興奮・心雑音なし。呼吸器：通気良好、聴診音に雑音なし、左右対称に拡張、窮迫・圧痛なし。消化管：圧痛なし、柔らかい、肋骨脊柱角圧痛なし、膨満なし、腹壁反跳及び防御なし。四肢：全て動く、運動機能性・可動域・筋緊張性正常、ふくらはぎの圧痛・深部静脈血栓症のエビデンスなし。筋骨格：可動域正常、肋骨脊柱角圧痛・椎骨正中線圧痛・筋痙攣・傍脊椎圧痛なし。神経・中枢神経系：意識清明、歩行正常、発語正常、orientedx3（人・場所・時間の見当識良好）、左右均等反射、運動神経・感覚神経に異常なし。リンパ系：腋窩・鼠径・頚部正常、リンパ節症なし。精神：情動正常、判断・識見正常、気分正常、殺人念慮・自殺念慮なし、幻覚なし。
20[redacted] 年 3 月 25 日午前 11 時 2 分の臨床検査結果は次のとおり。総 Hb：10.0 g/dL（基準範囲：14.0～18.0）、Na：133 mmol/L（低値、基準範囲：138～145）、K：4.0 mmol/L（基準範囲：3.6～6.1）、Cl：81 mmol/L（低値、基準範囲：88～107）、総二酸化炭素：28 mmol/L（基準範囲：21～32）、BUN：25 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、CRE：0.7 mg/dL（基準範囲：0.70～1.30）、推算糸球体濾過量：85、GLU：214 mg/dL（高値、基準範囲：74～90）、Ca：4.8 mg/dL（基準範囲：4.5～5.3）、Ht：44.0%（基準範囲：42～52）であった。
20[redacted]年 3 月 25 日午前 11 時 3 分の重要な臨床検査結果は次のとおり。Na：130 mmol/L（低値、基準範囲：138～145）、Ka：4.8 mmol/L（基準範囲：3.6～6.1）、Cl：84 mmol/L（低値、基準範囲：88～107）、二酸化炭素：28 mmol/L（基準範囲：21～32）、BUN：24 mg/dL（基準範囲：7～18）、CRE：0.9 mg/dL（基準範囲：0.70～1.30）、推算糸球体濾過量：85、GLU：203 mg/dL（高値、基準範囲：74～99）、Ca：8.1 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1）、TBIL：0.8 mg/dL（基準範囲：0.2～1.0）、DBIL：0.3 mg/dL（高値、基準範囲：0.2 未満）、AST：28 IU/L（基準範囲：10～37）、ALT：24 IU/L（基準範囲：10～61）、トロポニン：0.018 ng/mL（基準範囲：0～0.046）、血清 TP：8.1 g/dL（基準範囲：6.4～8.2）、ALB：3.2 g/dL（低値、基準範囲：3.4～6.0）、グロブリン：4.8 g/dL（高値、基準範囲：2.6～4.0）、国際標準比：1.61、PT：60 秒（高値、基準範囲：25～30）、WBC：6.0 × 10^3/μL（基準範囲：4.0～11.0）、RBC：4.01× 10^6/μL（低値、基準範囲：4.4～6.0）、Hb：13.8 g/dL（基準範囲：13.6～17.7）、Ht：40.8%（低値、基準範囲：42.0～52.0）、MCV：102 fL（高値）、MCH：34.4 pg（高値、基準範囲：27.0～34.0）、MCHC：33.8 g/dL（基準範囲：32.0～38.0）、PLT：133 × 10^3/μL（低値、基準範囲：150～400）、好中球：40.0%（基準範囲：40.0～70.0）、リンパ球：35.4%（基準範囲：20～40）、脳性ナトリウム利尿ペプチド：210 pg/mL（高値）であった。
20[redacted] 年 3 月 25 日、骨盤 X 線撮影で骨盤に外傷は認められなかった。胸部 X 線撮影で胸郭に外傷は認められなかった。
頚椎の単純 CT では、骨折及び脱臼のエビデンスは得られなかったが、頚椎に中等度の変性が認められた。頭部の単純 CT では、頭蓋内に急性病変のエビデンスは得られなかったが、右後部の頭皮に血腫が認められた。
8 時間後に頭部の単純 CT を再実施。頭蓋内に急性の異常は認められなかったが、中等度の脳室拡大が確認され、これは 20[redacted]年から安定していた。
被験者の病歴には、副腎機能不全及び起立性低血圧があった。また、アセチルサリチル酸及びヒドロクロロチアジドにアレルギーがあった。
20[redacted]年 3 月 25 日、被験者は退院となった。
退院時の薬剤には、ロイコボリン、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Cortef（ヒドロコルチゾン）、Valtrex（バラシクロビル）、Neurontin（ガバペンチン）、Roxicodone（オキシコドン）、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、Lanoxin（ジゴキシン）、ラシックス（フロセミド）、Depo-Testosterone

（シピオン酸テストステロン）、Refresh Liquigel（カルボキシメチルセルロース）、Prograf（タクロリムス）、Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、Skelaxin（メタキサロン）、Novolog（インスリンアスパルト）及び Pradaxa（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）があった。
重篤な有害事象である力学的要因による転倒に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 3 月 25 日）」と報告された。
重篤な有害事象である力学的要因による転倒について、程度は CTCAE の重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ副腎機能不全及び起立性低血圧の先行疾患に関連する浮動性めまいに起因するものであった。治験責任医師によると、被験者は過去にも複数回、非偶発的な転倒を経験していた。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 33 日目に重篤な有害事象である力学的要因による転倒を発現し、入院を要した。本事象は、被験者の副腎機能不全及び起立性低血圧の先行疾患に関連する浮動性めまいに起因するものと考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted]歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／7[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／骨髄
既往歴：食道拡張術、高ビリルビン血症、脂漏性角化症、洞性頻脈、心電図ＱＴ延長、好中球減少性敗血症、肝機能検査値上昇、帯状疱疹、転倒、心嚢液貯留、心タンポナーデ、発熱
合併症：高脂血症、眼痛、高血圧、性腺機能低下、勃起不全、洞結節機能不全、心房細動、心房粗動、心臓ペースメーカー挿入、睡眠時無呼吸症候群、好中球減少症、血小板減少症、貧血、急性骨髄性白血病、不眠症、眼乾燥、２型糖尿病、鉄過剰、骨粗鬆症、副腎機能不全、起立性低血圧、ヘルペス後神経痛、口内乾燥、抗核抗体陽性、慢性心不全、強皮症、末梢性浮腫、関節炎
治験薬投与期間：20[redacted]年 2 月 20 日～20[redacted] 年 4 月 6 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：誤嚥／誤嚥、呼吸不全／呼吸不全

【経過】
本報告は 20[redacted]年 4 月 8 日に治験責任医師から初回入手した。
7[redacted]歳白人男性（体重：9[redacted].8 kg、身長：19[redacted] cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted]年 2 月 20 日に行われた。
20[redacted]年 4 月 7 日（治験薬投与開始後 46 日目）、重篤な有害事象である呼吸不全が発現した。
20[redacted] 年 4 月 7 日、呼吸不全及び精神状態変化のため、外部施設に入院し、挿管された。被験者の妻によると、被験者は誤嚥性肺炎を発現していた。
その他の詳細は不明であった。
重篤な有害事象である呼吸不全に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 4 月 7 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者はアスピリン及びヒドロクロロチアジドに対してアレルギーがあった。
重篤な有害事象である呼吸不全について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である呼吸不全を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 4 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手。

重篤な有害事象の事象名が「呼吸不全」から「呼吸不全（死亡）」に更新された。
重篤な有害事象である呼吸不全（死亡）の重篤性の判断基準が「死亡」に更新された。
被験者は 20[redacted]年 4 月 16 日に本治験を中止し、呼吸不全発現後にホスピスケアに移行した。20[redacted]年 4 月 17 日、院内ホスピス中に被験者が死亡した。剖検は実施されなかった。
重篤な有害事象である呼吸不全（死亡）の臨床転帰が「死亡」に更新された。
重篤な有害事象である呼吸不全（死亡）の程度は「未報告」に更新された。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患及び併存疾患（呼吸不全）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である呼吸不全（死亡）を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 7 月 11 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、被験者は 20[redacted] 年 4 月 7 日に誤嚥性肺炎と診断された。誤嚥性肺炎の発現前に入院したことはなかった。被験者は、誤嚥性肺炎に関連すると考えられる急性低酸素血症性呼吸不全及び敗血症性ショックの懸念から外部施設に入院した。入院は長期化し、挿管、昇圧剤投与、誤嚥の再発、胸腔チューブ留置を要する左肺の気胸及び需要増加型虚血による非 ST 上昇型心筋梗塞により経過は悪化した。
20[redacted] 年 4 月 7 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。吸気中酸素分画：80%、酸素飽和度：91%、血圧：132/104 mmHg、平均血圧：113 mmHg、脈拍数：123 bpm、呼吸数：27 回/min、体温：100.4°F、酸素流量：15.0000 であった。
20[redacted] 年 4 月 7 日の体重は 7[redacted].636 kg であった。
20[redacted]年 4 月 7 日の臨床検査結果は次のとおり。血液 pH：7.23（基準範囲：7.35～7.45）、酸素飽和度：89%（低値、基準範囲：95～98）、PCO_2：75.5 mmHg（基準範囲：35～45）、PO_2：68 mmHg（低値、基準範囲：80～105）、重炭酸イオン：31.8 mmol/L（高値、基準範囲：18～23）、総二酸化炭素：34 mmol/L（高値、基準範囲：19～24）、塩基過剰：1 mmol/L（基準範囲：-2～3）、GLU：286 mg/dL（高値、午前 8 時 4 分）、243 mg/dL（高値、午前 5 時 49 分）（基準範囲：74～99）、乳酸：2.1 mmol/L（基準範囲：0.4～2.0）、脳性ナトリウム利尿ペプチド：261 pg/mL（高値、基準範囲：0～99）、Na：127 mmol/L（低値、基準範囲：136～145）、K：4.8 mmol/L（基準範囲：3.6～5.1）、Cl：89 mmol/L（低値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：31 mmol/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：7（基準範囲：5～15）、BUN：38 mg/dL（高値、基準範囲：7～18）、GLU：261 mg/dL（高値、基準範囲：74～99）、乳酸：1.6 mmol/L（午前 5 時 32 分）、3.3 mmol/L（午前 3 時 40 分）（基準範囲：0.4～2.0）、Ca：9.1 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1）、ALB による補正 Ca：9.8 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1）、Mg：1.4 mg/dL（低値、基準範囲：1.6～2.6）、TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.2～1.0）、AST：27 IU/L（基準範囲：10～37）、ALT：25 IU/L（基準範囲：16～61）、総 ALP：111 IU/L（基準範囲：45～117）、ALB：3.1 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、グロブリン：4.9 g/dL（高値、基準範囲：2.5～4.0）、プロカルシトニン：0.45 ng/mL（高値、基準範囲：0.00～0.05）、PT：19.2 秒（高値、基準範囲：9.8～12.8）、国際標準比：1.71、WBC：8.3 × 10^3/μL（基準範囲：4.0～11.0）、RBC：3.89 × 10^6/μL（低値、基準範囲：82～98）、MCH：34.5 pg（高値、基準範囲：27～34）、赤血球分布幅：15.8%（高値、基準範囲：11.5～14.5）、PLT：141 × 10^3/μL（低値、基準範囲：150～400）、好中球：58.3%（基準範囲：40～70）、リンパ球：21.3%（基準範囲：20～40）、単球：20.1%（高値、基準範囲：0～11）、好酸球：0.0%（基準範囲：0～8）、好塩基球：0.3%（基準範囲：0～2）であった。
20[redacted]年 4 月 7 日の血清検査で、アデノウイルス、百日咳菌 DNA、パラ百日咳菌、肺炎クラミジア、コロナウイルス OC43、コロナウイルス HKU1、コロナウイルス 229E、コロナウイルス NL63、ヒトメタニューモウイルス、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、肺炎マイコプラズマ DNA、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型、RS ウイルス及びエンテロウイルス・ライノウイルスはいずれも検出されなかった。
20[redacted] 年 4 月 7 日、胸部 X 線撮影で右肺底に浸潤影が新たに認められ、右肺下葉の肺炎が疑われた。
20[redacted] 年 4 月 11 日の平均血圧は 106.1 mmHg であった。
20[redacted] 年 4 月 16 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。酸素飽和度：96%、血圧：103/74 mmHg、酸素流量：4.000、体温：98°F、脈拍数：57 bpm、呼吸数：19 回/分、吸気中酸素分画：30%であった。

20[redacted] 年 4 月 16 日、身体検査結果は次のとおり。悪液質・るいそうの所見、慢性的な体調不良の外観、意識清明、覚醒、見当識良好。
20[redacted]年 4 月 16 日、被験者は本治験を中止した。
20[redacted]年 4 月 16 日、被験者は院内ホスピスケアに移行した。退院時の診断には、急性低酸素血症性呼吸不全、敗血症性ショック、誤嚥性肺炎、心房細動、急性骨髄性白血病及び気胸があった。
20[redacted] 年 4 月 17 日、被験者が死亡した。
被験者の死因が「呼吸不全」から「誤嚥性肺炎」に更新された。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病、心房細動、気胸、洞不全症候群、幹細胞移植、脂質異常症、2 型糖尿病（インスリン非依存型）、汎血球減少症、拡張期心不全、下肢の慢性静脈うっ血、食道狭窄、続発性低アルドステロン症、性腺機能低下、肺炎、脚の慢性静脈うっ血及び胸水があった。
手術歴には、脊髄神経刺激装置埋込み、骨髄移植、ペースメーカー留置及び Hickman カテーテル留置があった。
被験者はアスピリン（アセチルサリチル酸）に対してアレルギー（中程度の腫脹）があった。
家族歴には、乳癌（母）、冠動脈疾患（父）、癌（兄弟）及び関節リウマチ（姉妹）があった。
併用薬には、適応症不明の薬剤として Ambien（ゾルピデム）、Lanoxin（ジゴキシン）、ラシックス（フロセミド）、Neurontin（ガバペンチン）、Cortef（ヒドロコルチゾン）、ロイコボリン、Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、Pradaxa（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Prograf（タクロリムス）、Depo-Testosterone（シピオン酸テストステロン）、Toujeo（インスリングラルギン）、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、Subutex（ブプレノルフィン）、ブプレノルフィン塩酸塩・ナロキソン塩酸塩及び Novolog（インスリンアスパルト）並びに乾燥眼に対する Systane（プロピレングリコール・ポリエチレングリコール）があった。
重篤な有害事象である呼吸不全（死亡）について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患及び併存疾患（呼吸不全）に関連するものであった。
治験依頼者による因果関係の評価：7[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 46 日目に誤嚥性肺炎を発現し、その後呼吸不全により入院した。リスク因子として、(a) 脚の慢性静脈うっ血、(b) 胸水、(c) 肺炎及び (d) 食道狭窄があった。被験者の入院経過は挿管により悪化した。剖検は実施されなかった。治験依頼者は、重篤な有害事象である呼吸不全（死亡）と治験薬の因果関係を「関連なし」とし、上記のリスク因子及び cGVHD と「関連あるかもしれない」と判断した。
20[redacted] 年 8 月 9 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「呼吸不全（死亡）」から「誤嚥性肺炎」に更新された。
20[redacted] 年 4 月 7 日から 20[redacted]年 4 月 16 日まで治験薬の投与は再開されなかったと報告された。
本事象に対する治験薬の処置が「投与中止」に更新された。
重篤な有害事象である誤嚥性肺炎について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患及び併存疾患（呼吸不全）に関連するものであった。

治験依頼者による因果関係の評価：7[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 46 日目に誤嚥性肺炎を発現し、入院した。リスク因子として、(a) 脚の慢性静脈うっ血、(b) 胸水、(c) 肺炎及び (d) 食道狭窄があった。被験者の入院経過は挿管により悪化した。剖検は実施されなかった。治験依頼者は、重篤な有害事象である誤嚥性肺炎と治験薬の因果関係を「関連なし」とし、上記のリスク因子及び cGVHD と「関連あるかもしれない」と判断した。

20[redacted] 年 10 月 29 日、治験責任医師から追加情報を入手。
誤嚥性肺炎の重篤性の判断基準として「初回入院」が追加された。
重篤な有害事象である誤嚥性肺炎について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患及び併存疾患（呼吸不全）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 46 日目に誤嚥性肺炎を発現し、入院した。リスク因子として、(a) 脚の慢性静脈うっ血、(b) 胸水、(c) 肺炎及び (d) 食道狭窄があった。被験者の入院経過は挿管により悪化した。剖検は実施されなかった。治験依頼者は、重篤な有害事象である誤嚥性肺炎

と治験薬の因果関係を「関連なし」とし、上記のリスク因子及び cGVHD と「関連あるかもしれない」と判断した。

20[redacted] 年 4 月 17 日、治験責任医師から追加情報を入手。さらに、20[redacted]年 4 月 22 日にも追加情報を入手した。
重篤な有害事象の事象名が「呼吸不全及び誤嚥」に更新された。
重篤性の判断基準：
初回入院、生命を脅かす及び死亡：呼吸不全
生命を脅かす：誤嚥
20[redacted]年 4 月 7 日（治験薬投与開始後 46 日目）、重篤な有害事象である呼吸不全及び誤嚥が発現した。
重篤な有害事象である呼吸不全及び誤嚥に対する治験薬の処置は「投与中止（20[redacted]年 4 月 7 日）」であった。
これらの事象の臨床転帰は「死亡」と報告された。
重篤な有害事象である呼吸不全について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。重篤な有害事象である誤嚥については、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、誤嚥はむしろ本治験の対象疾患及び併存疾患（呼吸不全）に関連するものであり、呼吸不全は本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。治験薬投与開始後 46 日目に呼吸不全及び誤嚥のため入院し、死亡に至った。重篤な有害事象である誤嚥の有力な要因として、基礎疾患の食道狭窄が考えられた。重篤な有害事象である呼吸不全については、治験薬以外の要因として cGVHD、胸水及び誤嚥性肺炎が考えられた。さらに、被験者の入院経過は、誤嚥の再発、左肺の気胸及び非 ST 上昇型心筋梗塞により悪化した。被験者は院内ホスピスケアに移行し、翌日に死亡した。剖検は実施されなかった。したがって、治験依頼者は、重篤な有害事象である呼吸不全及び誤嚥と治験薬の因果関係を「関連なし」とし、関連するリスク因子及び cGVHD と「関連あるかもしれない」と判断した。

20[redacted] 年 5 月 20 日、治験責任医師から追加情報を入手。
誤嚥の重篤性の判断基準が「初回入院、生命を脅かす及び死亡」に更新された。
重篤な有害事象である誤嚥の程度が Grade 5（死亡）に更新された。
治験責任医師は、重篤な有害事象である呼吸不全及び誤嚥について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、誤嚥はむしろ本治験の対象疾患及び併存疾患（呼吸不全）に関連するものであり、呼吸不全は本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted]歳白人男性。治験薬投与開始後 46 日目に呼吸不全及び誤嚥のため入院し、死亡に至った。重篤な有害事象である誤嚥の有力な要因として、基礎疾患の食道狭窄が考えられた。重篤な有害事象である呼吸不全については、治験薬以外の要因として cGVHD、胸水及び誤嚥性肺炎が考えられた。さらに、被験者の入院経過は、誤嚥の再発、左肺の気胸及び非 ST 上昇型心筋梗塞により悪化した。被験者は院内ホスピスケアに移行し、翌日に死亡した。剖検は実施されなかった。したがって、治験依頼者は、重篤な有害事象である呼吸不全及び誤嚥と治験薬の因果関係を「関連なし」とし、関連するリスク因子及び cGVHD と「関連あるかもしれない」と判断した。
追加情報（20[redacted] 年 4 月 21 日）：被験者の民族情報（非ヒスパニック・非ラテン系）が更新された。旧版から身体検査に関する情報が追加された。
治験責任医師は、重篤な有害事象である呼吸不全及び誤嚥について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、誤嚥はむしろ本治験の対象疾患及び併存疾患（呼吸不全）に関連するものであり、呼吸不全は本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 46 日目に呼吸不全及び誤嚥のため入院し、死亡に至った。重篤な有害事象である誤嚥の有力な要因として、基礎疾患の食道狭窄が考えられた。重篤な有害事象である呼吸不全については、治験薬以外の要因として cGVHD、胸水及び誤嚥性肺炎が考えられた。さらに、被験者の入院経過は、誤嚥の

再発、左肺の気胸及び非 ST 上昇型心筋梗塞により悪化した。被験者は院内ホスピスケアに移行し、翌日に死亡した。剖検は実施されなかった。したがって、治験依頼者は、重篤な有害事象である呼吸不全及び誤嚥と治験薬の因果関係を「関連なし」とし、関連するリスク因子及び cGVHD と「関連あるかもしれない」と判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：不明／4[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／3[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性リンパ芽球性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：喉頭炎、帝王切開、臍帯血管障害、急性リンパ性白血病、高血圧、肺塞栓症、眼痛
合併症：上気道咳症候群、恥骨骨折、洞性頻脈、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐、不安、神経痛、血小板増加症、低カルシウム血症、涙液分泌低下、嚥下障害、疲労、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、低カリウム血症、坐骨神経痛、季節性アレルギー、糖尿病、血中アルカリホスファターゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、低リン酸血症、低マグネシウム血症、角膜炎、血管穿刺部位疼痛、副鼻腔炎、発疹、便秘、四肢損傷、咳嗽
治験薬投与期間：20[redacted]年 5 月 7 日～20[redacted]年 7 月 17 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：呼吸困難／呼吸困難

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 5 月 16 日
4[redacted] 歳ヒスパニック・ラテン系女性（BMI：15.62）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 連日経口投与）が 20[redacted] 年 5 月 7 日に開始された。治験薬の投与は、救急外来滞在中の 20[redacted] 年 5 月 16 日に中断され、一般病棟に移った 20[redacted] 年 5 月 17 日に再開された。
20[redacted]年 5 月 15 日（治験薬投与開始後 8 日目）、重篤な有害事象である呼吸困難が発現し、被験者は同日に入院となった。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 5 月 14 日、被験者が診療所を受診した。コントロール不良の疼痛及び不安を訴え、1 日に 2～3 回の排便があるとのことであった。ベースライン時には頻脈が認められていた（心臓専門科で確認）。疼痛コントロールのため、帰宅してからの直接入院を当初予定していたが、重度の不安により、息切れが発現した。その後、被験者は Emergency Medical Services に連絡し、20[redacted] 年 5 月 15 日に救急治療科に搬送され、同日に入院となった。
20[redacted] 年 5 月 15 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.6°C、血圧：121/104 mmHg、心拍数：129 bpm、酸素飽和度：97%であった。
20[redacted] 年 5 月 15 日のシステムレビュー結果は次のとおり。一般全身状態：発熱・悪寒・体重減少・食欲の変化なし。眼：直近で霧視・複視・視覚の変化なし。耳鼻咽喉：直近で副鼻腔痛・副鼻腔うっ血なし、咽喉痛・口腔痛なし。頚部：頸部痛・こわばり感なし。心血管：胸痛・胸部圧迫感なし、動悸なし。肺：息切れなし、咳嗽・喘鳴なし。自己調節鎮痛法が開始された。なお、PLT の増加傾向が見られ、この時点では 1000 K を超えていた。頭痛及び新規の神経学的脱力の自覚症状はなかった。
被験者の PLT は 455（20[redacted]年 3 月 20 日）、502（20[redacted]年 5 月 3 日）、910（20[redacted]年 5 月 14 日）及び 1093（20[redacted]年 5 月 15 日）であった。この“増加傾向（up trending）”の血小板増加症は、20[redacted] 年 5 月 16 日の初回発現時（骨髄生検予定日）から再発が懸念されていた。
被験者の低酸素症は改善したが、労作時に悪化した。自宅での酸素飽和度は 86%～88%であった。胸部 X 線撮影で肺炎の改善が示された（被験者は 2 週間前に気管支肺炎を発現し、抗生剤治療を完了しつつあった）。直近の肺機能検査では、重度の拘束性換気障害及び中等度の拡散障害（一酸化炭素肺拡散機能：37%）が示された。これらの症状の要因として、移植片対宿主病（GVHD）管理のためのステロイドの慢性使用に起因すると思われる筋力低下・衰弱の持続、GVHD による皮膚のつっぱり感及び運動性低下並びに肺線維症などの実質性疾患の可能性が考えられた。さらに、20[redacted] 年 2 月 4 日にライノウイルスが検出され、その後の 20[redacted]年 2 月 27 日に気管支肺炎を発症していることから、感染性の病因も疑われ、これが低酸素症

悪化の状態へと“被験者を傾けた（tip her over）”。3 月 14 日の気管支肺胞洗浄液からマイコバクテリウム・アビウムコンプレックスが検出されたが、気道分泌物の不十分なクリアランスによる定着である可能性が高く、この時点では治療の必要はなかった。
播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス症と同時に ALP 増加が認められた。前後方向の CT では、安定した良性嚢胞以外に肝病変は認められなかった。
cGVHD に続発した症状として、疼痛を伴う下肢の創傷があった。これは蜂巣炎の合併による症状と思われ、著しい疼痛と運動性低下をもたらした。MS コンチン（モルヒネ）及びガバペンチンの投与が継続された。左肩、仙骨及び臀部の創傷並びに両足部の病変のケアとして、毎日の清拭、必要に応じたドレナージ及びドレッシング材交換が行われた。
日付不明の臨床検査結果は次のとおり。単球絶対数：1.23 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.20～0.80）、未熟顆粒球絶対数：0.13 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.00～0.04）、好酸球絶対数：0.20 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.00～0.50）、好塩基球絶対数：0.06 × 10^3/μL（高値、基準範囲：0.00～0.10）であった。Breakpoint cluster region-Abelson（BCR-ABL）変異解析が 2 ヶ月ごとに実施されたが、引き続き変異は検出されなかった。
20[redacted] 年 6 月 7 日、被験者が退院した。
被験者の病歴には、皮膚及び肺の cGVHD（重症）、急性リンパ芽球性白血病、右腕の静脈内血塊、気管支炎、癌、恥骨閉鎖性骨折（20[redacted]年 5 月 30 日）、眼痛、胃食道逆流性疾患、頭痛、高血圧、輸血、ステロイド誘発性糖尿病（20[redacted] 年 2 月 27 日）、咽頭炎、白血病（20[redacted] 年）、後鼻漏、肺塞栓症、坐骨神経痛、涙液層障害、血小板増加症（20[redacted]年 8 月 5 日）並びに二血管臍帯ー分娩前（連続発育検査時）（20[redacted] 年 4 月 6 日）があった。手術歴には、中心静脈カテーテル留置、恥骨骨折（20[redacted] 年、手術なし）、皮膚生検、膀胱手術、骨髄移植、同種幹細胞移植及び帝王切開（20[redacted] 年及び 20[redacted]年）があった。被験者はバンコマイシンにアレルギーがあった。被験者に喫煙歴はなく、無煙タバコ及びアルコールの使用歴もなかった。家族歴には、高血圧（母）、心臓発作及び高脂血症（父）並びに心疾患（母方の祖父）があった。20[redacted] 年 8 月、血小板増加症（PLT：600 K）が認められた。Janus kinase 2（JAK2）変異は陰性であった。20[redacted] 年 9 月、骨髄生検で芽球比率は 75%であり、t(9;22)陽性であることが示された。augmented Berlin-Frankfurt-Munster（aBFM）レジメン及びダサチニブの投与が行われた。20[redacted]年 12 月、骨髄生検で完全寛解が示され、微小残存病変は検出されなかった。20[redacted] 年 1 月 17 日、骨髄破壊的全身放射線照射・シクロホスファミドによる前処置を伴う HLA 適合非血縁者間移植（末梢血ソース：男性、レシピエント：サイトメガロウイルス陽性、ドナー：サイトメガロウイルス陰性）が行われた。20[redacted] 年 4 月 4 日、骨髄生検で完全寛解が示された。レシピエント由来 DNA は検出感度（5%）以下であった。BCR-ABL 変異は検出されなかった。20[redacted]年 8 月、胸部 CT で新たに小葉中心性結節が示され、喀痰培養ではマイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラレが陽性となった。20[redacted]年 9 月、気管支鏡検査でマイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラレが認められ、気管支肺胞洗浄液からは RS ウイルスが検出された。20[redacted] 年 7 月 31 日、気管支鏡検査でアスペルギルス・フミガーツス及びヒトパラインフルエンザウイルスが認められたが、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラレは検出されなかった。20[redacted]年 1 月 31 日、臨床検査で末梢血の BCR-ABL 変異は陰性、PLT は 341 であった。20[redacted] 年 2 月 27 日、低酸素症及び肺炎のため被験者が入院した。20[redacted]年 2 月 28 日、培養検査でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックスが陽性となった。
併用薬・併用療法には、GVHD に対するタクロリムス、セルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）、メトトレキサート、経静脈免疫グロブリン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、イブルチニブ、ルキソリチニブ及びフォトフェレーシス、疼痛コントロールのためのモルヒネ及びヒドロモルフォン、下肢の疼痛に対するリネゾリド及びガバペンチン、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染に対するアジスロマイシン、エタンブトール及びリファンピシン、洞性頻脈に対する Coreg（カルベジロール）、脱力に対するリタリン（メチルフェニデート）、感染予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びロイコボリン（ホリナート）、抗ウイルス薬としてのバラシクロビル、抗真菌薬としてのイサブコナゾニウム硫酸塩並びに肺塞栓症に対するイグザレルト（リバーロキサバン）があった。予防接種歴には、メナクトラ（髄膜炎菌結合型ワクチン）、Engerix B（B 型肝炎ワクチン）及びプレベナー（7 価肺炎球菌結合型ワクチン）があった。
重篤な有害事象である呼吸困難に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。治験薬の投与は、救急外来滞在中の 20[redacted]年 5 月 16 日に中断され、一般病棟に移った 20[redacted] 年 5 月 17 日に再開された。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 5 月 16 日）」と報告された。

20[redacted]年 1 月 19 日に入手した情報によると、被験者は 20[redacted] 年 11 月 20 日に死亡していた。被験者の死亡は重篤な有害事象である呼吸困難とは無関係であると治験責任医師は報告した。
重篤な有害事象である呼吸困難について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の併存疾患（不安及び疼痛）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 8 日目に重篤な有害事象である呼吸困難を発現した。治験責任医師によると、本事象は被験者の基礎疾患及びコントロール不良の下肢の疼痛に起因する不安に続発した症状であった。本事象に対する治療として、モルヒネ徐放錠 60 mg の 8 時間ごとの投与及び自己調節鎮痛用ヒドロモルフォン 0.5 mg の 15 時間ごとの随時投与（緩和治療）が行われた。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。呼吸困難は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：不明／4[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／3[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性リンパ芽球性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：喉頭炎、帝王切開、臍帯血管障害、急性リンパ性白血病、高血圧、肺塞栓症、眼痛
合併症：上気道咳症候群、恥骨骨折、洞性頻脈、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐、不安、神経痛、血小板増加症、低カルシウム血症、涙液分泌低下、嚥下障害、疲労、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、低カリウム血症、坐骨神経痛、季節性アレルギー、糖尿病、血中アルカリホスファターゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、低リン酸血症、低マグネシウム血症、角膜炎、血管穿刺部位疼痛、副鼻腔炎、発疹、便秘、四肢損傷、咳嗽
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 7 日～20[redacted]年 7 月 17 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：下痢／下痢、全身性脱力／無力症

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 6 月 11 日
4[redacted] 歳ヒスパニック又はラテン系白人女性（BMI：14.22）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 5 月 7 日に行われ、直近の投与は 20[redacted]年 5 月 15 日に行われた。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted]年 6 月 10 日（治験薬投与開始後 34 日目）、重篤な有害事象である下痢及び全身性脱力が発現した。これらの重篤な有害事象の程度は重症（有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 3）と報告された。治験薬の投与開始前に同様の事象は発現していなかった。
20[redacted] 年 6 月 10 日、被験者はゆるい便及び虚弱を訴え、救急治療科を受診し、全身性脱力及び下痢のため一晩入院した。
被験者は少し前にも創傷ケア及び疼痛コントロールのため 3 週間超にわたって入院しており、自宅退院して在宅ケアを続けていた。また、入院中には尿路感染症に対する治療としてセフトリアキソンが投与され、鉄欠乏性貧血に対して鉄剤の静脈内投与が行われた。嚥下障害に対し食道造影による検査が行われ、結果は正常であったが、食事内容は軟食とされた。そのほか、移植片対宿主病（GVHD）におそらく関連すると思われる ALP 増加及び Coreg（カルベジロール）投与下での持続性洞性頻脈も認められた。
20[redacted] 年 6 月 10 日、全身性脱力、持続性嚥下障害及び 3～4 日間続く下痢のため、被験者が来院した。1 日に 3～4 回のゆるい便（約 1/2 L）があり、腹部痙攣が認められたが、メレナ・血便排泄はなかった。皮膚潰瘍（慢性症状）により全身性疼痛が持続しており、ゆるい便及び経口摂取困難により脱水症状を覚えていた。被験者の咽喉は非常に乾燥しており、錠剤を飲み込むことができなかった。被験者によると、錠剤が喉に引っかかるとのことであった。悪心、嘔吐、発熱、悪寒、排尿困難、頭痛、胸痛及び咳嗽はいずれもなかった。
20[redacted] 年 6 月 10 日午後 0 時 55 分の体重は 3[redacted].6 kg（8[redacted] lb）であった。

20[redacted] 年 6 月 10 日午後 0 時 57 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：107/88 mmHg、脈拍数：136 bpm、呼吸数：16 回/分、口腔体温：36.6°C、酸素飽和度：93%であった。
20[redacted]年 6 月 10 日午後 2 時 0 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：104/84 mmHg、脈拍数：129 bpm、呼吸数：22 回/分、酸素飽和度：95%であった。
20[redacted] 年 6 月 10 日午後 3 時 0 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：108/88 mmHg、脈拍数：127 bpm、呼吸数：22 回/分、酸素飽和度：98%であった。
20[redacted] 年 6 月 10 日の身体検査結果は次のとおり。米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス：4。一般全身状態：悪液質の外観、年齢より老けて見える、非常に弱々しい。頭部：頭蓋の形状正常、外傷なし、数箇所に皮膚病変あり。眼：PERRL（瞳孔は左右均等で円形、対光反射正常）、黄疸なし。耳鼻咽喉：中咽頭に異常なし、口腔粘膜は湿性、口内潰瘍なし、歯の状態良好。頚部：柔軟、気管は正中に位置。心血管：心拍数・調律正常、心雑音・ギャロップリズムなし、最大拍動点のずれなし。胸部：両肺とも聴診音に雑音なし、喘鳴・低音性連続性ラ音なし、クラックルなし、呼吸努力正常。腹部：柔らかい、圧痛なし、膨満なし、正常活動性腸音あり、臓器肥大なし。筋骨格：浮腫なし、チアノーゼなし、四肢は温かく潅流良好。神経：四肢全て軽い接触に対する感覚に異常なし、人・場所・時間の見当識良好。血液：内出血・紫斑・点状出血なし。皮膚：乾皮症あり、著しい色素過剰あり、部分的に肥厚したびらんが複数見られ、創傷面は赤く、中等量から大量の無臭漿液の滲出あり、強皮症様変化及び角化性プラークを伴うびまん性色素沈着異常あり。リンパ：頚部、鎖骨上、腋窩及び鼠径に触診可能なリンパ節症なし。精神：情動は適切、上機嫌、おしゃべり（conversant）。アクセス部位：右胸部に新たな肺動脈カテーテルあり（5 月 28 日に留置）、感染の徴候なし。
20[redacted] 年 6 月 10 日午後 1 時 44 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：10.10 × 10^3/μL（高値、基準範囲：4.16～9.95）、RBC：3.94 × 10^6/μL（低値、基準範囲：3.96～5.09）、Hb：10.9 g/dL（低値、基準範囲：11.6～15.2）、Ht：35.1%（基準範囲：34.9～45.2）、MCV：89.1 fL（基準範囲：79.3～98.6）、MCH：27.7 pg（基準範囲：26.4～33.4）、MCHC：31.1 g/dL（低値、基準範囲：31.5～35.5）、赤血球分布幅（標準偏差）：69.7 fL（高値、基準範囲：36.9～48.3）、赤血球分布幅（変動係数）：22.0%（高値、基準範囲：11.1～15.5）、PLT：655 × 10^3/μL（高値、基準範囲：143～398）、平均血小板容積：8.7 fL（低値、基準範囲：9.3～13.0）、有核赤血球比率：0.0%、有核赤血球絶対数：0.00 × 10^3/μL（基準範囲：0.00～0.00）であった。
20[redacted]年 6 月 10 日午後 1 時 45 分の臨床検査結果は次のとおり。尿素窒素：13 mg/dL（基準範囲：7～22 mg/dL）、リン：3.0 mg/dL（基準範囲：2.3～4.4）、Ca：8.7 mg/dL（8.6～104 mg/dL）、Mg：1.3 mg/dL（低値; 1.4～1.9 mEq/L）、TP：6.3 g/dL（基準範囲：6.1～8.2）、ALB：2.4 g/dL（低値、基準範囲：3.9～5.0）、TBIL：0.3 mg/dL（基準範囲：0.1～1.2）、抱合型ビリルビン：0.2 mg/dL（基準範囲：0.3 以下）、ALP：1067 U/L（高値、基準範囲：37～113）、AST：88 U/L（高値; 基準範囲：13～47）、ALT：30 U/L（基準範囲：8～64）、リパーゼ：18 U/L（基準範囲：9～63）であった。
20[redacted] 年 6 月 10 日午後 1 時 46 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：138 mmol/L（基準範囲：135～146）、K：3.6 mmol/L（基準範囲：3.6～5.3）、Cl：102 mmol/L（基準範囲：96～106）、総二酸化炭素：21 mmol/L（基準範囲：20～30）、アニオンギャップ：15（基準範囲：8～19）、CRE：0.17 mg/dL（低値, 基準範囲：0.60～1.30）、GLU：77 mg/dL（基準範囲：65～99）であった。
20[redacted]年 6 月 10 日午後 1 時 54 分の臨床検査結果（静脈血液ガス分析）は次のとおり。pH（血中）：7.39、PCO_2：44 mmHg、PO_2：39 mmHg、重炭酸イオン：25.4 mmol/L、塩基過剰：1 mmol/L、酸素飽和度：69.8%であった。
20[redacted] 年 6 月 10 日午後 4 時 17 分及び午後 4 時 22 分の血液培養は陰性であった。
20[redacted]年 6 月 10 日、胸部 X 線撮影で右胸部に Port-A-Cath の留置が確認された。心縦隔陰影は正常であった。左下肺にエアブロンコグラム及び気管支拡張症を伴う部分的虚脱が認められた。既知の非定型マイコバクテリア感染が確認されたが、大きな変化はなかった。肺尖部実質に瘢痕が認められた。胸水はなかった。左上胸部に外科用クリップが確認された。
20[redacted] 年 6 月 13 日、バリウム飲み込み検査で誤嚥が認められた。
20[redacted]年 6 月 20 日、腹部 X 線撮影で下行結腸及び直腸 S 状結腸内に造影剤残留が示され、中等量の便塊が認められた。気腹及び気腫のエビデンスはいずれも得られなかった。左上腹部の胃内部又は下行結腸内に止血クリップが確認された。
鼻咽頭鏡検査で、両側声帯の可動性に問題はなく、分泌物の貯留も認められなかった。上気道及び上部消化管粘膜炎のエビデンスは得られなかった。
20[redacted] 年 7 月 8 日、腹部の超音波検査で、急性胆嚢炎のエビデンスを伴わない胆石症が示された。重大な胆管拡張は認められなかった。

20[redacted]年 7 月 9 日、エプスタイン・バーウイルス検査でウイルスコピー数は+18,973 コピーであった。
20[redacted]年 7 月 11 日、エプスタイン・バーウイルス検査でウイルスは検出されなかった。
20[redacted]年 7 月 15 日、エプスタイン・バーウイルス検査でウイルスコピー数は 500 コピー未満であった。
20[redacted]年 7 月 24 日、胸部 X 線撮影で過去のマイコバクテリア感染が確認された。右胸部の Port-A-Cath 中心静脈カテーテルの先端は上大静脈と右心房の接合部に安定して留置されていた。心臓の大きさ及び縦隔輪郭は正常範囲内であった。左下肺のエアブロンコグラム及び気管支拡張症を伴う部分的無気肺に変化はなかった。間質性隆起は減少しており、おそらく非定型感染・リンパ浮腫が軽快しているものと考えられた。胸水及び顕著な気胸はいずれも認められなかった。
20[redacted]年 7 月 31 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.2°C（基準範囲：36.2～37.4）、心拍数：131 bpm（基準範囲：66～137）、呼吸数：18 回/分（基準範囲：16～18）、血圧：113/91 mmHg（基準範囲：113/88～144/109）、平均血圧：99 mmHg（基準範囲：98～120）、酸素飽和度：95%（基準範囲：94～98）、総摂取量：3235（経静脈摂取量：1200）、総排出量：3600（尿量：3600）であった。
20[redacted] 年 7 月 31 日、被験者が退院した。退院時の診断には、フィラデルフィア染色体陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、GVHD、高用量化学療法に続発した汎血球減少症、粘膜炎に続発した好中球減少性発熱、好中球減少症に続発した粘膜炎、高用量化学療法に続発した悪心及び水分過負荷があった。
被験者の病歴には、同種幹細胞移植（20[redacted]年 1 月 7 日）後の急性リンパ芽球性白血病（発現日：20[redacted]年、消失日：20[redacted]年 10 月）、同種幹細胞移植後に合併した重症の皮膚・肺の GVHD 及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス定着、粘膜炎、両下肢に限局する小水疱、血小板減少症（20[redacted] 年 8 月 5 日から）、涙液層障害、ステロイド誘発性糖尿病（20[redacted]年 2 月 27 日から）、坐骨神経痛（20[redacted] 年）、後鼻漏（20[redacted]年）、咽頭炎、胃食道逆流性疾患、恥骨閉鎖性骨折（20[redacted]年 5 月 30 日）、乾性角結膜炎（20[redacted]年 1 月から）、嚥下障害、洞性頻脈（20[redacted] 年から）、二血管臍帯ー分娩前（連続発育検査時）（20[redacted]年 4 月 6 日）、肺塞栓症（20[redacted] 年 2 月から 20[redacted] 年 7 月まで）、高血圧（発現日：20[redacted]年 9 月、消失日：20[redacted] 年）、帝王切開（20[redacted]年 2 月 17 日）、眼痛（発現日：20[redacted]年 2 月 28 日、消失日：20[redacted]年 5 月）、右腕の静脈内血塊、気管支炎、癌、頭痛並びに輸血があった。
20[redacted] 年 12 月、骨髄生検で完全寛解が示され、微小残存病変は検出されなかった。20[redacted]年 1 月 17 日、骨髄破壊的全身放射線照射・シクロホスファミドによる前処置を伴う HLA 適合非血縁者間移植（末梢血ソース：男性、レシピエント：サイトメガロウイルス陽性、ドナー：サイトメガロウイルス陰性）が行われた。
20[redacted] 年 4 月 4 日、骨髄生検で完全寛解が示された。レシピエント由来 DNA は検出感度（5%）以下であった。Breakpoint cluster region-Abelson（BCR-ABL）変異は検出されなかった。20[redacted] 年 5 月 22 日、病理学的検査で検体中にドナー由来 DNA が検出され、レシピエント由来 DNA は検出感度（約 5%）以下であった。
20[redacted]年 1 月 31 日、臨床検査で末梢血の BCR-ABL 変異は陰性、PLT は 341 であった。20[redacted] 年 2 月 28 日、培養検査でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックスが陽性となった。喀痰培養及び気管支肺胞洗浄液検査でもマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染が確認された。20[redacted] 年 2 月 28 日、気管支培養でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックスが陽性となった。PLT は 455（20[redacted]年 3 月 20 日）、502（20[redacted] 年 5 月 3 日）、910（20[redacted]年 5 月 14 日）及び 1093（20[redacted] 年 5 月 15 日）であった。20[redacted]年 5 月 17 日、BCR-ABL 変異は検出されなかった。造血器腫瘍遺伝子検査で、Janus kinase 2（JAK2）変異、calreticulin（CALR）変異及び myeloproliferative leukemia（MPL）変異はいずれも検出されなかった。20[redacted] 年 5 月 20 日、バリウム飲み込み検査で、正常な円柱状の食道造影像が得られた。
被験者がアレルギーを有する薬剤にはバンコマイシン（潮紅）があった。
併用薬には、GVHD に対するタクロリムス、セルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）、メトトレキサート、経静脈免疫グロブリン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、イブルチニブ、ルキソリチニブ及びフォトフェレーシス、下肢の疼痛に対するガバペンチン、慢性疼痛の急性増悪に対するモルヒネ及びメサドン、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染に対するアジスロマイシン、エタンブトール及びリファンピシン、鉄欠乏性貧血に対するグルコン酸第二鉄、不安に対するセルトラリン及びロラゼパム、洞性頻脈に対する Coreg（カルベジロール）、脱力に対するリタリン（メチルフェニデート）、感染予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びロイコボリン（ホリナート）、抗ウイルス薬としてのバラシクロビル、抗真菌薬としてのイサブコナゾニウム硫酸塩、消化管症状予防のためのパントプラゾール並びに深部静脈血栓症に対するエノキサパリンがあった。
予防接種歴には、メナクトラ（髄膜炎菌結合型ワクチン）、Engerix B（B 型肝炎ワクチン）及びプレベナー（7 価肺炎球菌結合型ワクチン）があった。
入院中の活動性の問題には、恥骨炎、爪真菌症、フィラデルフィア染色体陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、HLA 適合非血縁者間末梢血幹細胞移植、同種骨髄移植後の状態、季節性アレルギー、排尿困難、

詳細不明の発作性頻脈、腹痛、眼浮遊物、膵炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、エンテロコッカス尿路感染、水痘帯状疱疹、貧血、アルカリホスファターゼ増加、CT スキャン異常（胸部）、マイコバクテリア感染、RS ウイルス感染、肝生検、体重減少、アレルギー性結膜炎、両眼の眼瞼炎、年齢に関連する右眼の後嚢下白内障、上肢痛、上肢関節のこわばり感、重度の皮膚 GVHD・強皮症及びコントロール不良の疼痛、胃瘻チューブ留置後の嚥下障害、悪液質、慢性咳嗽、播種性マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラレコンプレックス、歩行困難、疼痛、中心静脈カテーテル浸潤、蜂巣炎、輸血歴、詳細不明の表層角膜炎（左眼）、乾性角結膜炎（シェーグレン症候群の明記なし）、発熱、肺炎、治療による疲労、神経障害性疼痛、高眼圧症、胸痛、低酸素症、体調不良、角膜上皮欠損、皮膚 GVHD 及び下痢があった。
入院中の使用薬剤には、静脈内投与用輸液、モルヒネ、オンダンセトロン、メロペネム、左眼の化学熱傷の可能性に対するエリスロマイシン軟膏、再発性尿路感染に対するバンコマイシン、シプロフロキサシン、エルタペネム及びゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）、エプスタイン・バーウイルス血症に対するガンシクロビル、便秘に対する Miralax（ポリエチレングリコール）及びセンナ・ドクサート、慢性疼痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）及びオキシコドン並びに適応症不明の薬剤として Coreg（カルベジロール）、アムロジピン、カルバミド、メクリジン、オキシブチニン、グルコン酸第二鉄、フェリチン、リタリン（メチルフェニデート）、ポソコナゾール及びボリコナゾールがあった。
退院時の薬剤には、バシトラシン、デキサメタゾン、ドクサート、エノキサパリン、エリスロマイシン、Eucerin（皮膚ケア剤）、ガバペンチン、グリセリン、ヒドロモルフォン、ロイコボリン、ロラタジン、メクリジン、メロペネム、メトクロプラミド、マルチビタミン、オンダンセトロン、オキシブチニン、ポリエチレングリコール、センノシド、シメチコン、ボリコナゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ロラゼパム、メチルフェニデート、プレドニゾン、アスコルビン酸、カルボキシメチルセルロース、カルベジロール、セチリジン、クロベタゾール、エルゴカルシフェロール、フルオシノロン、メサドン、ミネラルオイル・親水ワセリン、ムピロシン、ナロキソン、オロパタジン、パントプラゾール、ピリドキシン、Santyl（コラゲナーゼ）、セルトラリン、バラシクロビル、ビタミン A 及び硫酸亜鉛があった。
重篤な有害事象である下痢及び全身性脱力に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
重篤な有害事象である下痢の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 6 月 16 日）」、全身性脱力の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 7 月 31 日）」と報告された。
20[redacted]年 1 月 26 日に入手した情報によると、被験者は 20[redacted]年 11 月 20 日に死亡していた。被験者の死亡日は、重篤な有害事象である下痢及び全身性脱力とは無関係であると治験責任医師は報告した。
重篤な有害事象である下痢及び全身性脱力について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の先行疾患に起因するものであった。

［検査・処置の結果］
胸部 X 線撮影（20[redacted] 年 6 月 10 日）：右胸部に Port-A-Cath の留置が確認された。心縦隔陰影は正常であった。左下肺にエアブロンコグラム及び気管支拡張症を伴う部分的虚脱が認められた。既知の非定型マイコバクテリア感染が確認されたが、大きな変化はなかった。肺尖部実質に瘢痕が認められた。胸水はなかった。左上胸部に外科用クリップが確認された。
腹部 X 線撮影（20[redacted]年 6 月 20 日）：下行結腸及び直腸 S 状結腸内に造影剤残留が示され、中等量の便塊が認められた。気腹及び気腫のエビデンスはいずれも得られなかった。左上腹部の胃内部又は下行結腸内に止血クリップが確認された。
腹部超音波検査（20[redacted]年 7 月 8 日）：急性胆嚢炎のエビデンスを伴わない胆石症が示された。重大な胆管拡張は認められなかった。
胸部 X 線撮影（20[redacted]年 7 月 24 日）：過去のマイコバクテリア感染が確認された。右胸部の Port-A-Cath 中心静脈カテーテルの先端は上大静脈と右心房の接合部に安定して留置されていた。心臓の大きさ及び縦隔輪郭は正常範囲内であった。左下肺のエアブロンコグラム及び気管支拡張症を伴う部分的無気肺に変化はなかった。間質性隆起は減少しており、おそらく非定型感染・リンパ浮腫が軽快しているものと考えられた。胸水及び顕著な気胸はいずれも認められなかった。
BCR-ABL 変異（20[redacted] 年 5 月 17 日）：検出されなかった。
鼻咽頭鏡検査：両側声帯の可動性に問題はなく、分泌物の貯留も認められなかった。上気道及び上部消化管粘膜炎のエビデンスは得られなかった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳ヒスパニック・ラテン系女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 34 日目に重症の下痢及び全身性脱力のため入院した。被験者は経口摂取困難をきたしていた。また、被験者に対し高用量化学療法が行われていた。気管支肺胞洗浄液検査・培養ではマイコバクテリウム・アビウムコンプレックスが検出され、エタンブトール及びリファンピシンによる治療を要した。これら全てが全身性脱力の治験薬以外の要因と考えられた。さらに、クロストリジウム・ディフィシレ感染及び RS ウイルス感染の病歴が重篤な有害事象である下痢の有力な要因と考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。下痢及び全身性脱力は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／7[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：肩関節形成、急性骨髄性白血病
合併症：高血圧、貧血、体重減少、慢性腎臓病、血小板減少症、急性腎障害、ビタミンＤ欠乏、疲労、食欲減退、末梢性浮腫、眼瞼炎、霧視、苔癬様角化症、斑、腹痛
治験薬投与期間：20[redacted] 年 6 月 13 日～20[redacted] 年 6 月 26 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：下痢／下痢、悪心／悪心、嘔吐／嘔吐、急性腎障害／急性腎障害、多臓器不全／多臓器機能不全症候群、好中球減少性敗血症性ショック／敗血症性ショック

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 6 月 28 日
7[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：21.21）。20[redacted]年 6 月 13 日（Cycle 1 Day 1）に米国の実施医療機関で本治験（KD025-213）に登録され、治験薬ベルモスジル 200 mg 1 日 1 回経口投与群に無作為化された。重篤な有害事象報告書によると、治験薬の最終投与（200 mg 経口投与）は 20[redacted]年 6 月 26 日（Cycle 1 Day 14）に行われ、20[redacted]年 6 月 27 日に Grade 2 の下痢及び Grade 3 の嘔吐のため投与中止に至った。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 6 月 27 日、悪心（3 日間）、嘔吐（3 日間）及び下痢（8～9 日間、非血性のゆるい便が 1 日 2～3 回）のため、被験者が入院した。また、被験者によると、腹部中央に軽度の腹痛が 2～3 週間にわたって見られていた。発熱及び下痢の既往歴はいずれもなかった。入院記録には、直近の体重減少も記載されていた。
急性腎障害は 20[redacted]年 9 月に認められた。被験者は 20[redacted] 年に慢性腎臓病を発症し、地域の腎臓専門医によるフォローアップ検査で 20[redacted] 年 10 月に軽度の蛋白尿及び高カリウム血症が認められた。20[redacted] 年 11 月 5 日には血小板減少症が確認された。
治験登録時の情報によると、被験者は 20[redacted]年 2 月に cGVHD と診断された。20[redacted] 年 2 月 4 日にタクロリムス 0.5 mg の経口投与が開始され、20[redacted]年 3 月 25 日に 0.5 mg の隔日投与に減量された。腎機能障害及び高カリウム血症の病歴を踏まえ、タクロリムスの投与量が低用量で維持されたが、タクロリムスのテーパリングによる CRE の改善は認められなかった。
その後、20[redacted] 年 4 月の cGVHD の評価では、症状が皮膚（スコア：1）、両眼（スコア：1～2）、口腔（スコア：1）及び消化管（Grade 1 の無食欲症）に認められた。なお、被験者の医療記録には体重減少の記載もあり、17[redacted] lb（20[redacted] 年 4 月）から 16[redacted] lb（20[redacted] 年 5 月）及び 16[redacted] lb（20[redacted]年 6 月）に減少していた。
本治験（KD025-213）のスクリーニング期間中の cGVHD の評価では、症状が皮膚（スコア：1）、消化管（スコア：1）、両眼（スコア：2）及び口腔（スコア：1）に認められた。20[redacted] 年 5 月 30 日のスクリーニング時の CRE は 1.6 mg/dL（高値、基準範囲：0.62～1.44）であった。
被験者が本治験（KD025-213）に登録され、治験薬ベルモスジル 200 mg 1 日 1 回投与群に無作為化された。治験薬の投与は 20[redacted] 年 6 月 13 日（Cycle 1 Day 1）に開始された。この日のバイタルサイン測定結果は、血圧が 125/60 mmHg、心拍数が 73 bpm であった。ベースラインの BUN は 31 mg/dL（高値、基準範囲：5～22）、CRE は 1.8 mg/dL（高値、基準範囲：0.62～1.44）であり、2 週間前のスクリーニング時から増加傾向が示された。推算糸球体濾過量は 37 mL/min/1.73 m^2（低値、基準範囲：49 超）であった。リンパ球

は 5.9%（低値、基準範囲：15～45）、リンパ球絶対数は 0.49 × 10^3/μL（低値、基準範囲：1.0～5.0）で基準範囲下限より約 30%少なかった。好中球絶対数は 7.36 × 10^3/μL（基準範囲：1.0～8.0）であった。
臨床データベースによると、有害事象には Grade 2 の下痢（発現日：20[redacted] 年 6 月 18 日）、Grade 2 の悪心（発現日：20[redacted] 年 6 月 25 日）及び Grade 3 の嘔吐（発現日：20[redacted] 年 6 月 26 日）があった。
入院時のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.4℃、心拍数：136 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：121/78 mmHg であった。身体検査では、脱水症状が認められた。医療記録には“虚弱”と記載されていた。腹部に軽度の圧痛が認められたが、反跳痛はなかった。腸音が存在し、正常活動性であった。臓器肥大は認められなかった。指示された検査には、血液培養、便中白血球検査、サイトメガロウイルス検査、腸内病原体に対する PCR 検査、クロストリジウム・ディフィシレ検査及び詳細不明の腹部検査があった。
20[redacted]年 6 月 27 日の臨床検査結果は次のとおり。CRE：2.29（高値）、BUN：39（高値）、推算糸球体濾過量：27（低値）であった。血液培養の途中結果は陰性であった。鑑別診断として、敗血症、ショック、血液量減少症、誤嚥、肺塞栓症及び副腎機能不全が挙げられた。関連する事象には、慢性腎臓病、急性腎障害及び代謝性アシドーシスがあった。血液量減少症はおそらく嘔吐及び下痢によるものと治験責任医師は判断した。
20[redacted] 年 6 月 28 日、頻脈の悪化、低血圧及び呼吸窮迫の増加により、被験者に挿管が行われ、急性低酸素血症性呼吸不全のため集中治療室に転室となった。
胸部 X 線撮影で気胸は示されなかった。肺炎・誤嚥を示唆する肺胞性陰影のほか、左肺に少量の胸水が認められた。拡張して空気が充満した腸ループも認められた。同日の超音波検査（Duplex 法）で、両下肢とも深部静脈血栓症を示すエビデンスは得られなかった。腹部（腎臓、尿管及び膀胱）の X 線撮影では、中心に位置する小腸ループの著しい拡張が示され、複数箇所に空気と液体の貯留を伴っていた。これはおそらく進行中の小腸閉塞の所見と思われるが、診断は確定していなかった。
被験者は好中球減少性敗血症による代償不全に陥ったと思われ、ショック状態にあり、多臓器不全をきたしていた。アシドーシスの悪化に対し、昇圧剤投与（4 種類を最高用量で投与）、重炭酸点滴投与及び持続的腎代替療法が開始された。被験者の状態は引き続き下降し、低血圧の悪化、低体温、低血糖及び神経学的機能喪失が認められた。
20[redacted]年 6 月 28 日、細菌培養（呼吸器）で乳糖分解性グラム陰性桿菌がわずかに認められ、気道からは中等量の常在菌が検出された。細菌培養（血液）及び真菌培養（血液・呼吸器）は陰性であった。
20[redacted] 年 6 月 29 日、被験者が心静止に至った。ベッドサイドでの診断で、心音及び肺音の消失が確認され、脳幹反射は見られなかった。午後 1 時 50 分、被験者の死亡が宣告された。
20[redacted] 年 7 月 1 日に実施された剖検の予備報告書（20[redacted] 年 7 月 11 日入手）での診断は次のとおり。急性骨髄性白血病（同種骨髄移植後に移植片対宿主病（GVHD）を合併）、多発性表在性小腸潰瘍、胸部、上腕及び脚の融合性紅斑（顕微鏡検査の結果は未定）、骨髄の症状（顕微鏡検査の結果は未定）、好中球減少性敗血症性ショック、両肺の重苦しさ（顕微鏡検査の結果は未定）、右肺小血管の散在性血栓（顕微鏡検査の結果は未定）、急性肺損傷に類似した左肺のまだら模様（顕微鏡検査の結果は未定）、死亡後の真菌及び細菌培養の結果は未定、慢性腎臓病及び高血圧（陥凹性瘢痕化腎臓）、左腎皮質の黄色病変、両腎の単純性嚢胞、重大な狭窄を伴わない左前下行枝の石灰化、中等度の僧帽弁逸脱、三尖弁弁葉の線維化及び腱索の短縮、卵円窩動脈瘤、卵円孔開存並びに軽度の大動脈アテローム硬化症。
剖検の最終報告書（20[redacted]年 8 月 7 日入手）での最終診断は次のとおり。急性骨髄性白血病（同種骨髄移植後に皮膚、消化管及び両眼の GVHD を合併）、骨髄での芽球過剰を伴わない血球 3 系統の造血低下、多巣性急性肺損傷を伴う急性肺炎（培養検査で両肺ともクレブシエラ・オキシトカ陽性）、好中球減少性敗血症性ショック（心臓、腸、胃、腎臓、副腎、膵臓及び脳を含む臓器の青色～緑色の変色あり）、右肺小血管の散在性血栓、ショック肝、慢性腎臓病及び高血圧（陥凹性瘢痕化腎臓、動脈・細動脈性腎硬化症及び軽度の心拡大（420 g））、重要性不明な皮膚及び腸の多巣性紅斑及び右室肥大（壁厚：0.5）、軽度のアテローム動脈硬化性冠動脈疾患、中等度の僧帽弁逸脱、三尖弁弁葉の線維化及び腱索の短縮、卵円窩動脈瘤、卵円孔開存（左腎及び右腎にそれぞれ 1.5 cm 及び 0.4 cm の単純性嚢胞）、小腸に多発した 2～5 mm の表在性紅斑性病変。神経病理学的検査に関する情報はなかった。剖検レポートによる原死因は、急性骨髄性白血病に合併した急性肺炎に続発する好中球減少性敗血症であった。原因となった病原体はクレブシエラ・オキシトカであった。敗血症性ショックの臨床診断は、肝臓の小葉中心性壊死（ショック肝）、急性肺損傷及び急性肺炎の組織学的エビデンスによって支持された。著しい骨髄細胞減少は、急性骨髄性白血病に対する前治療及び循環白血球減少と矛盾しなかった。なお、明らかな紅斑性病変が存在したにもかかわらず、腸及び皮膚に活動性 GVHD の診断的病理学的特徴は見られなかった。腎臓の動脈硬化症及び細動脈硬化症並びに心拡大が、長期間持続する高血圧の要因となる。被験者の体重等の測定結果は次のと

おり。体重：7[redacted] kg、身長：18[redacted] cm、右瞳孔径：6 mm、左瞳孔径：6 mm、心臓：420 g、三尖弁：14.8 cm、肺動脈弁：9.1 cm、僧帽弁：9.7 cm、大動脈弁：6.9 cm、左室：2 cm、心室中隔：1.4 cm、右室：0.6 cm、右肺：1130 g、左肺：1040 g、脾臓：180 g、肝臓：1440 g、右腎：140 g、左腎：140 g、甲状腺：20 g、脳：1560 g であった。20[redacted] 年 7 月 1 日、死亡後に肺組織及び脾臓組織の検体を採取し、細菌培養及び真菌培養を実施した。好気性細菌培養で、右肺組織からは中等量のクレブシエラ・オキシトカ、左肺組織からはわずかなクレブシエラ・オキシトカ、脾臓組織からは希少なコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。両肺組織及び脾臓組織の真菌培養はいずれも陰性であった。
被験者の最終診断は、多臓器機能不全症候群、急性低酸素血症性呼吸不全、慢性腎機能障害の急性増悪及びトロポニン血症を伴う好中球減少性敗血症性ショックであった。
臨床入院日の 20[redacted]年 6 月 27 日より前の時点に当たる 20[redacted]年 5 月 30 日（スクリーニング時）の臨床検査結果は次のとおり。Na：139 mmol/L（基準範囲内）、K：5.2 mmol/L（高値）、CRE：1.61 mg/dL（高値）、推算糸球体濾過量：42 mL/min/1.73 m^2（低値）、Hb：12.3 g/dL（低値）、PLT：160 × 10^3/μL（基準範囲内）、好中球絶対数：7.33 × 10^3/μL（基準範囲内）、リンパ球絶対数：0.47 × 10^3/μL（低値）、WBC：8.0 × 10^3/μL（基準範囲内）であった。
入院 2 週間前の 20[redacted]年 6 月 13 日（Cycle 1 Day 1、ベースライン）の臨床検査結果は次のとおり。Na：141 mmol/L（基準範囲内）、K：4.5 mmol/L（基準範囲内）、BUN：31 mg/L（高値）、CRE：1.81 mg/dL（高値）、推算糸球体濾過量：37 mL/min/1.73 m^2（低値）、Hb：12.2 g/dL（低値）、PLT：140 × 10^3/μL（基準範囲内）、好中球絶対数：7.36 × 10^3/μL（基準範囲内）、リンパ球絶対数：0.49 × 10^3/μL（低値）、WBC：8.3 × 10^3/μL（基準範囲内）であった。
入院日の 20[redacted] 年 6 月 27 日（Cycle 1 Day 15）の臨床検査結果は次のとおり。Na：138（基準範囲内）、K：5.1（基準範囲内）、CRE：2.29（高値）、推算糸球体濾過量：27（低値）、Hb：13.3（低値）、PLT：164 × 10^3（基準範囲内）、好中球絶対数：3.47 × 10^3（基準範囲内）、リンパ球絶対数：0.50 × 10^3（低値）、尿中 WBC：3/HPF（基準範囲内）であった。
20[redacted] 年 6 月 28 日（Cycle 1 Day 16）の臨床検査結果は次のとおり。好中球絶対数：0.7 × 10^3/μL（低値）であった。
20[redacted] 年 6 月 29 日（Cycle 1 Day 17）の臨床検査結果は次のとおり。Na：137（基準範囲内）、K：6.3（高値）、BUN：10（基準範囲内）、CRE：0.73（基準範囲内）、推算糸球体濾過量：26（低値）、Hb：10.1（低値）、PLT：22 × 10^3（低値）、WBC：0.91 × 10^3（低値）であった。
悪心及び下痢は治験薬ベルモスジルによって誘発されたと治験責任医師は報告した。被験者は、誤嚥、呼吸不全、菌血症及び敗血症性ショックといった一連の想定外の事象を発現した後に死亡した。多臓器不全が直接の死因であり、死亡の引き金となった最初の事象の最終結果であった。さらに、急性腎障害は悪心、嘔吐及び下痢によって引き起こされたが、治験薬とは直接の因果関係はなかった。入院時には敗血症は認められていなかった。したがって、敗血症性ショックは入院後の誤嚥性肺炎及び菌血症に起因するものと考えられた。
被験者の病歴・手術歴・生活歴には、高脂血症、ヘルニア手術、肩関節手術、喫煙（19[redacted] 年 8 月 1 日に禁煙）及び高血圧（20[redacted] 年 5 月 8 日）があった。20[redacted]年 9 月に症候性貧血を発現し、鉄剤のみで治療された。貧血は悪化し、血小板減少症が発現したため、20[redacted] 年 4 月 5 日に骨髄生検を受け、ASXL transcriptional regulator 1（ASXL1）、enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit（EZH2）及び U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1（U2AF1）に変異（ただし、FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication（FLT3-ITD）変異及び FMS-like tyrosine kinase 3- tyrosine kinase domain（FLT3-TKD）変異はいずれもなし）を有する急性骨髄性白血病が明らかになった。その後、20[redacted] 年 5 月 8 日に汎血球減少症が発現した。被験者は 20[redacted]年 5 月 9 日から 20[redacted]年 5 月 15 日にかけて 7 + 3 レジメン（シタラビン＋アントラサイクリン）による標準治療を受け、14 日目の 20[redacted] 年 5 月 22 日に骨髄検査で白血病の持続が示された。芽球比率は 30%であった。その後、被験者にデシタビン及びベネトクラクスが投与された。20[redacted]年 6 月 21 日の骨髄生検で急性骨髄性白血病の完全寛解が示された。20[redacted] 年 8 月 6 日、強度減弱前処置を伴う HLA 適合非血縁者間幹細胞移植が行われた。GVHD の予防のため、メトトレキサート及び経静脈免疫グロブリンが投与された。
併用薬には、ウイルス感染予防のためのアシクロビル、高血圧に対するノルバスク（アムロジピン）、真菌感染予防のためのポサコナゾール・フルコナゾール、感染予防のためのアトバコン、高カリウム血症に対するフロリネフ（フルドロコルチゾン）、消化管疾患予防のためのパントプラゾール並びに適応症不明の薬剤としてシクロスポリン、葉酸、プレドニゾロン酢酸エステル、プレドニゾン、トリアムシノロン及びビタミン D（コレカルシフェロール）があった。

重篤な有害事象報告書によると、重篤な有害事象である急性腎障害、悪心、嘔吐及び下痢に対する治験薬の処置は「投与中止（20[redacted] 年 6 月 27 日）」であり、最終投与は 20[redacted] 年 6 月 26 日に行われた。被験者は治験薬ベルモスジルを 20[redacted] 年 6 月 18 日から 20[redacted] 年 6 月 26 日にかけて服用しており、この間投与中断はなかったことが治験責任医師により確認された。
重篤な有害事象報告書によると、重篤な有害事象である急性腎障害、悪心、嘔吐及び下痢の臨床転帰は「未回復」と報告され、好中球減少性敗血症性ショック及び多臓器不全の臨床転帰は「死亡」と報告された。重篤な有害事象である嘔吐、悪心、下痢及びその後の多臓器不全について、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。好中球減少性敗血症性ショック及び急性腎障害については、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。治験責任医師の見解では、これらの事象は被験者の併存疾患である慢性腎臓病及び小腸閉塞に起因するものであった。また、多臓器不全を伴う好中球減少性敗血症性ショックはおそらく下痢と関連した事象と治験責任医師は評価した。治験責任医師による有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 判定は、好中球減少性敗血症性ショック及び多臓器不全が Grade 5（死亡）、急性腎障害が Grade 4、嘔吐が Grade 3、悪心及び下痢が Grade 2 であった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性。本治験（KD025-213）に登録され、20[redacted] 年 6 月 13 日に治験薬ベルモスジルの投与が開始された。投与開始時の症状として無食欲症及び体重減少の記載があり、臨床検査で直近 2 週間にわたる CRE 増加が示された。20[redacted]年 6 月 27 日、腹痛（数週間）、下痢（8～9 日間）並びに嘔吐及び悪心（3 日間）を訴え、被験者が入院した。重篤な有害事象報告書によると、入院日の 20[redacted] 年 6 月 27 日に治験薬の投与が中止された。最終投与は 20[redacted] 年 6 月 26 日に行われた。被験者は治験薬を 20[redacted]年 6 月 18 日から 20[redacted] 年 6 月 26 日にかけて服用しており、この間投与中断はなかったことが治験責任医師により確認された。
治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、重篤な有害事象である下痢、悪心及び嘔吐と治験薬の因果関係を「関連あるかもしれない」と判断した。治験責任医師は重篤な有害事象である多臓器不全と治験薬の因果関係も「関連あるかもしれない」としたが、治験依頼者はこの見解に同意しない。また、多臓器不全を伴う好中球減少性敗血症性ショックがおそらく下痢と関連した事象であるという見解にも治験依頼者は同意しない。これは、剖検レポートで原死因は急性骨髄性白血病に合併した急性肺炎に続発する好中球減少性敗血症と報告されたことからも支持される。
治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、重篤な有害事象である急性腎障害及び好中球減少性敗血症性ショックと治験薬の因果関係を「多分関連なし」と判断した。血液量減少症の有力な要因として、被験者の基礎疾患（腎機能障害）、小腸閉塞及び重度の脱水（8 L 超の輸液投与を要する持続性の下痢及び嘔吐に起因）が考えられた。剖検の最終報告書では、急性骨髄性白血病に対する前治療による著しい骨髄細胞減少及び極度の白血球数減少が確認され、入院後の好中球絶対数を裏付けるものであった。さらに、剖検の最終報告書に記載された広汎な腎臓の異常・慢性腎臓病（陥凹性瘢痕化腎臓、動脈・細動脈性腎硬化症）は、入院前（スクリーニング時）及び入院時の臨床検査異常・悪化とともに、腎機能障害の病歴及び臨床像と合致する。
また、治験薬の投与開始前には、CRE 増加（1.81 mg/dL、基準範囲：0.62～1.44、測定日：20[redacted] 年 6 月 13 日、増加傾向）、推算糸球体濾過量低値（37 mL/min/1.73 m^2、基準範囲：49 以下、測定日：20[redacted]年 6 月 13 日）及びリンパ球低値（0.49 × 10^3/μL、比率：30%、基準範囲：1～5、測定日：20[redacted] 年 6 月 13 日）が認められていた。
重篤な有害事象である多臓器不全と治験薬の因果関係について、治験依頼者は治験責任医師の見解には同意しない。多臓器不全は好中球減少性敗血症性ショック及びおそらく誤嚥に関連する肺炎に続発した事象であり、その合併症として急性腎障害が発現したと治験依頼者は考えた。
重篤な有害事象である急性腎障害、悪心、嘔吐、下痢、好中球減少性敗血症性ショック及び多臓器不全は、いずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／8[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞

既往歴：骨髄異形成症候群、幹細胞移植
合併症：閉経後、腫脹、無力症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 4 月 10 日～20[redacted] 年 1 月 25 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：敗血症（肺炎に続発）／敗血症、肺炎／肺炎

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 1 月 8 日
7[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：28.40）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 隔日経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted]年 4 月 10 日に行われ、20[redacted]年 1 月 26 日に投与が中止された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted]年 12 月 31 日、徐々に息切れ及び喘鳴の症状が見られるようになり、被験者は 3 日後の 20[redacted]年 1 月 3 日に救急治療科を受診した。救急治療科で、低酸素症が認められ、室内気での酸素飽和度は 85%であった。胸部 X 線撮影で肺炎（左肺下葉に浸潤影）の所見が示され、左中肺野に小さな結節が疑われたため、肺炎及び敗血症（肺炎に続発）により被験者は入院となった。心電図では洞性頻脈が認められた。翌日、喀痰培養で混合細菌叢が検出された。
直近の休日に、被験者は上部呼吸器感染を有する孫たちと接触していた。このため、感染予防として、血液専門医から処方されたアジスロマイシン（用量不明）を服用していた。予防的薬剤を使用していたにもかかわらず、入院 2 日前にウイルス性上気道感染を発現した。随伴症状には、透明から白色の痰を伴う湿性咳嗽及び鼻漏があった。
20[redacted] 年 1 月 8 日、嚥下障害が発現したため、頚部の CT が行われた。CT では、中咽頭が口蓋垂の位置で著しく狭まっていることが示された。被験者は外部病院の耳鼻咽喉科を受診した。
20[redacted]年 1 月 9 日、RS ウイルス PCR 検査が陽性であった。サイトメガロウイルス PCR 検査は陰性であった。心エコー図での左室駆出率は 51%であった。
20[redacted] 年 1 月 13 日の時点では、被験者の嚥下障害は改善し、経口摂取は良好であった。喘鳴は認められず、経口薬の嚥下検査でも異常は認められなかった。
20[redacted]年 1 月 13 日、ウイルス検査を再実施。RS ウイルスが陽性であった。
20[redacted] 年 1 月 13 日、重大な皮膚の移植片対宿主病（GVHD）に対し治療を継続するため、Stanford に被験者が転院した。治療中、呼吸不全が合併し、20[redacted]年 1 月 17 日まで集中治療室での治療を要した。
重篤な有害事象である肺炎及び敗血症（肺炎に続発）に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted]年 1 月 3 日から 20[redacted] 年 1 月 16 日まで）」であった。肺炎及び敗血症が消失後、20[redacted]年 1 月 17 日に治験薬の投与（200 mg 隔日投与）が再開された。その後、20[redacted] 年 1 月 26 日に治験薬の投与が中止された。
20[redacted]年 2 月 28 日、Jakafi（ルキソリチニブ）の投与（5 mg 1 日 2 回）が開始された。体調不良が持続していたため、被験者は 20[redacted] 年 3 月 19 日まで骨髄移植室に在室した。外来の骨髄移植科で担当医によるフォローアップ検査が予定された。被験者は過去に同様の事象を発現したことはなかった。
報告によると、深部静脈血栓症に対する抗凝固療法により出血が合併したため、入院期間が延長された。治験責任医師の見解では、出血と治験薬の因果関係は「関連なし」と考えられた。
20[redacted]年 3 月 19 日、被験者が退院した。
被験者の病歴には、苔癬様皮膚症状を伴う皮膚及び関節・筋膜の GVHD、骨髄異形成症候群（20[redacted] 年 11 月 14 日から 20[redacted]年 6 月 27 日まで）、間欠性腫脹（20[redacted]年 8 月 5 日）、体調不良（20[redacted] 年 12 月 30 日）並びに同種造血幹細胞移植（20[redacted] 年 6 月 27 日）があった。被験者はペニシリンにアレルギーがあった。
呼吸器ウイルス PCR 検査は、20[redacted] 年 7 月 2 日、20[redacted] 年 7 月 27 日、20[redacted] 年 12 月 7 日、20[redacted] 年 12 月 9 日、20[redacted]年 1 月 9 日、20[redacted] 年 1 月 14 日、20[redacted]年 7 月 16 日及び 20[redacted] 年 8 月 20 日に陰性であった。
併用薬には、肺炎に対するメロペネム、リネゾリド、Zithromax（アジスロマイシン）、セフトリアキソン及びイプラトロピウム・サルブタモール、支持療法薬としてのアセトアミノフェン、免疫抑制剤としてのプレドニゾン並びにガバペンチン、グリメピリド（必要に応じて）、ラシックス（フロセミド）、Lovenox（エノキサパリン）アミオダロン、アトバコン及びリバビリンがあった。また、被験者はベーポサーム社製医療機器を使用していた。
治療薬には、肺炎に対するメロペネム、リネゾリド、Zithromax（アジスロマイシン）、セフトリアキソン及びイプラトロピウム・サルブタモールがあった。
入院中、体外循環光療法が 1 週間に 2 回の頻度で開始され、支持療法薬としてアセトアミノフェンが投与された。

重篤な有害事象である肺炎及び敗血症（肺炎に続発）の転帰は「回復（20[redacted]年 1 月 16 日）」と報告された。
重篤な有害事象である肺炎及び敗血症（肺炎に続発）について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、敗血症（肺炎に続発）は肺炎に起因するものであり、肺炎は本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。息切れによる低酸素症（室内気での酸素飽和度：85%）が認められた後、治験薬投与開始後 268 日目に重症の肺炎及び敗血症（肺炎に続発）のため入院した。被験者は、基礎疾患及び免疫抑制剤（プレドニゾン）の併用による免疫抑制効果により易感染性をきたしており、上気道感染を有する孫たちと接触後、予防的抗生剤を使用していたにもかかわらず、肺炎を発現した。この免疫抑制状態のため、肺炎を容易にコントロールすることができず、敗血症に至った。抗生剤投与及び支持療法が行われ、13 日後に被験者は回復した。したがって、重篤な有害事象である肺炎及び敗血症（肺炎に続発）と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：アジア系インド人／5[redacted]歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／6[redacted].1 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：急性骨髄性白血病
合併症：なし
治験薬投与期間：20[redacted]年 5 月 29 日～20[redacted]年 7 月 7 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：基礎悪性疾患の再発／再発急性骨髄性白血病、基礎悪性疾患の再発／再発急性骨髄性白血病

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 7 月 26 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系アジア人男性（BMI : 20.44）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 連日経口投与）が 20[redacted] 年 5 月 29 日に開始された。20[redacted]年 7 月 8 日、基礎悪性疾患の再発により治験薬の投与が中止された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted]年 7 月 6 日（治験薬投与開始後 38 日目）、フローサイトメトリーを実施。芽球が 15%を占めており、基礎疾患である急性骨髄性白血病の再発が示唆された。数日後、被験者は治験中止に至った。翌日の骨髄生検では芽球が 87%を占めており、前日の再発の所見及び急性骨髄性白血病の急速な進行が確認された。
20[redacted] 年 7 月 17 日、急性骨髄性白血病の治療として輸血が行われた（詳細不明）。
20[redacted]年 7 月 23 日（治験薬投与中止後 15 日目）、被験者は自宅で反応しないところを発見された。積極的に何度も蘇生が試みられたが、被験者は死亡した（その他の詳細は不明）。
治験責任医師によると、被験者は再発急性骨髄性白血病の急速な進行により死亡した。剖検は実施されなかった。
併用薬には、移植片対宿主病に対するプレドニゾン及びタクロリムス、悪心・嘔吐に対する Zofran（オンダンセトロン）並びに尿酸降下薬としてのアロプリノールがあった。
重篤な有害事象である基礎悪性疾患の再発に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
死亡の転帰を伴った重篤な有害事象である基礎悪性疾患（急性骨髄性白血病）の再発について、基礎疾患である急性骨髄性白血病の進行によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳アジア人男性（被験者番号：[redacted]）。急性骨髄性白血病を有し、本治験（KD025-213）に登録された。治験薬投与開始後 55 日目（投与中止後 15 日目）に、基礎疾患である急性

骨髄性白血病の再発のため死亡した。治験薬投与開始後 8 日目に行われたフローサイトメトリーで芽球が 15%を占めていたため、その 2 日後に治験薬の投与が中止された。フローサイトメトリーの 3 日後に行われた骨髄生検で芽球が 87%を占めていたため、基礎疾患である急性骨髄性白血病の急速な進行が確認された。その 14 日後に被験者は自宅で反応しないところを発見され、蘇生が何度も試みられたが死亡に至った。基礎疾患である急性骨髄性白血病の急速な進行及び治験薬の投与期間の短さ（8 日間）を踏まえ、致死的転帰を伴った本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。基礎悪性疾患（急性骨髄性白血病）の致死的再発は、治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／7[redacted].5 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：幹細胞移植
合併症：腎結石症、冠動脈疾患、高脂血症、良性前立腺肥大症、耳鳴、不安、深部静脈血栓症、高血圧、光線角化症、副腎機能不全、疼痛、疲労、ビタミンD欠乏、頻尿
治験薬投与期間：20[redacted]年 6 月 18 日～20[redacted] 年 8 月 20 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：錯乱／錯乱状態

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 8 月 28 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：26.02）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 連日経口投与）が 20[redacted] 年 6 月 18 日午前 11 時 56 分に開始され、20[redacted]年 8 月 21 日に中断された。担当医は cGVHD が悪化していると考え、重篤な有害事象である錯乱が発現する前の 20[redacted] 年 8 月 21 日に治験薬の投与を中止した。投与終了日は 20[redacted]年 8 月 21 日、治験終了日は 20[redacted]年 3 月 24 日であった。
20[redacted] 年 8 月 28 日（治験薬投与開始後 71 日目、投与中止後 8 日目）、重篤な有害事象である錯乱が発現した。本事象の程度は、有害事象共通用語基準（CTCAE）の軽症と報告された。
20[redacted]年 8 月 28 日、治験責任医師の判断で、被験者は治験中止となり、新たな cGVHD 治療が開始された。同日、精神状態変化のため、娘に救急治療科へ連れて来られ、入院となった。被験者によると、同時期に被験者の妻も脳動脈瘤のため入院していた。また、直近では、フォトフェレーシスを開始するために Port-A-Cath の留置術を受けており、その影響で相当な疼痛が生じていた。いつもは被験者の妻が自宅で被験者の世話をしてくれていたが、妻が病気なので助けてもらえないとのことであった。少し前に外来で腫瘍専門医を受診し、移植片対宿主病（GVHD）を対象とする ROCK 阻害剤試験から外された。Jakafi（ルキソリチニブ）の投与が再開され、シロリムスの投与が開始された。プレドニゾン 20 mg の 1 日 2 回投与は継続された。シロリムス投与開始日の翌日、頚部腫脹が発現した。被験者はこれをシロリムスによる症状と考え、外来チームに連絡し、シロリムスの投与を中断するよう指示を受けた。また、腫脹が発現してから 4 日間、シロリムス以外の薬剤も服用していなかった。看護師である被験者の娘が被験者に会い、精神状態変化を認めたため、被験者を救急治療科に連れて来た。到着時には精神状態変化は見られなくなっていたが、被験者はポート部位及び左足に重度の疼痛を訴えた。左足に関しては、入院 2 日前に足の甲が黒くなり、痛みが生じるようになったと被験者は述べた。足部の外傷はないとのことであった。その後、足部の変色は足指にまで広がった。発熱の自覚症状はなかった。頚部腫脹については、当初は若干の息切れが認められたが改善したと被験者は述べた。嚥下障害はなかった。頚部の疼痛及び腫脹により、頚部の動作が制限された。
20[redacted] 年 8 月 28 日の PCO_2（静脈血）は 52 mmHg（高値、基準範囲：40～50）であった。身体検査で精神状態変化の原因は特定できなかった。譫妄はおそらく多因子性で、薬理学的要因と疾患による精神的負担の増大が考えられた。Vortex ポート留置の際、鎮痛剤が投与された。
20[redacted] 年 8 月 31 日、退院時のバイタルサイン測定結果は次のとおり。心拍数：76 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：124/79 mmHg、体温：36.4°C、体重：8[redacted].1 kg であった。
入院経過は以下のとおり。

精神状態変化：入院時には回復。外部病院での頭部の CT に異常なし。精神状態変化は、Port-A-Cath 留置の際に投与された鎮痛剤と関連がある可能性が考えられた。敗血症に対し、当初はバンコマイシン及びセフェピムによる経験的治療が行われていた。外部病院の血液培養でバチルスが陽性であったが、コンタミネーションと思われた。バンコマイシン及びセフェピムの投与が中断された。
頚部腫脹：身体検査で認められた頚部腫脹の明らかな原因を特定するため、頚部 CT を実施。頚部不快感は入院中に改善した。
左足の疼痛及び腫脹：入院時、左足背に紫色の変色及び激しい圧痛が認められた。CT で軟部組織腫瘤の濃染像が認められ、8 月 29 日に生検を実施した。グラム染色で好中球及び病原体は検出されず、病理検査では血液のみ示された。
急性骨髄性白血病：持続性血小板減少症に対し、20[redacted]年 2 月 27 日に幹細胞ブーストが行われた。完全生着を伴う完全寛解が得られており、日和見感染予防としてフルコナゾール、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びバラシクロビルが投与された。
皮膚の cGVHD：プレドニゾン及びシロリムスの投与を再開した（排泄に時間がかかるようなので低用量とした）。入院中は Jakafi（ルキソリチニブ）の持ち合わせがなかったため、自宅で投与を再開することになった。将来的にフォトフェレーシスを開始することが予定された。Vortex ポートは、留置されたばかりであったため、まだ使用されていなかった。フォトフェレーシス専門医にコンサルテーションを求めたが、Port-A-Cath を留置したばかりであったため、フォトフェレーシスを開始することができなかった。直近に ROCK 試験の投与を受けたが、改善が認められなかったため治験中止となった。
良性前立腺肥大：タムスロシンが投与された。
脂質異常症：アトルバスタチンが投与された。
深部静脈血栓症：入院中、足部の生検のため抗凝固療法が一時中断されたが、退院時に再開された。
20[redacted] 年 8 月 31 日、被験者が退院した。
被験者の病歴には、同種同胞（兄弟姉妹）間移植（20[redacted]年 4 月 26 日）後の急性骨髄性白血病、その後の再発（クロファラビン・シタラビン・ミトキサントロン投与＋ドナーリンパ球輸注療法を実施）及び持続性血小板減少症に対する幹細胞ブースト（20[redacted] 年 2 月）後の状態、副腎機能不全（20[redacted] 年から）、深部静脈血栓症（20[redacted] 年から）、冠動脈疾患（20[redacted]年から）、不安（20[redacted]年から）、耳鳴（20[redacted]年 1 月 31 年から）、良性前立腺肥大（20[redacted]年から）、高脂血症（20[redacted] 年から）、詳細不明の慢性疼痛（20[redacted] 年から）、ビタミン D 欠乏（20[redacted]年 10 月 26 日）、光線角化症（20[redacted] 年 3 月 17 日から）、腎結石（19[redacted] 年から）並びに頻尿（20[redacted] 年 3 月から）があった。慢性閉塞性肺疾患はなかった。
併用薬には、疼痛コントロールのためのオキシコンチン（オキシコドン）、良性前立腺肥大に対するタムスロシン及び cGVHD に対するプレドニゾンがあった。
退院時の薬剤には、アピキサバン、リピトール（アトルバスタチン）、クエン酸カルシウム、ビタミン D（コレカルシフェロール）、Temovate（クロベタゾール）、Valium（ジアゼパム）、ジフルカン（フルコナゾール）、Folvite（葉酸）、Nitrostat（ニトログリセリン）、オキシコンチン（オキシコドン）、Roxicodone（オキシコドン）、Deltasone（プレドニゾン）、Jakafi（ルキソリチニブ）、Senna Plus（センナ・ドクサート）、Rapamune（シロリムス）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Septra DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Flomax（タムスロシン）、バルトレックス（バラシクロビル）及びビタミン B 複合体があった。
重篤な有害事象である錯乱に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 8 月 28 日）」と報告された。治験責任医師によると、被験者は治験薬投与開始後から 6 ヶ月超経過後に死亡（日付不明）。治験実施計画書の規定により、当該死亡について報告は行っていない。死亡診断書を入手できなかったため、剖検が実施されたかは不明である。
重篤な有害事象である錯乱について、程度は CTCAE の軽症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ疼痛コントロールのための併用薬に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 63 日目（最終投与後及び投与中止後 8 日目）に錯乱のため病院に連れて来られた。病院到着時には錯乱の症状は消失していたが、管理のため入院となった。報告によると、Port-A-Cath の挿入の際に投与された鎮痛剤が本事象を引き起こした可能性があった。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。錯乱は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：白人／3[redacted] 歳／男性
身長／体重：19[redacted].0 cm／8[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性骨髄性白血病／非血縁／適合／不明
既往歴：なし
合併症：胃食道逆流性疾患、疼痛、低γグロブリン血症、背部痛、関節痛、喘息、高血圧、貧血、不安、拘束性心筋症、うつ病、痙攣発作、末梢性浮腫、疲労、ＢＫウイルス感染、排尿困難
治験薬投与期間：20[redacted]年 7 月 10 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：発熱／発熱

【経過】
本報告は 20[redacted]年 9 月 23 日に治験責任医師から入手した。
3[redacted] 歳白人男性（体重：8[redacted].1 kg、身長：19[redacted].1 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted]年 7 月 10 日、治験薬の投与（200 mg 連日経口投与）が開始された。
20[redacted] 年 9 月 21 日（治験薬投与開始後 73 日目）、重篤な有害事象である発熱が発現した。
被験者は嘔吐及び発熱を訴え、外部の病院に入院した。被験者によると最高体温は 101.7°F であり、救急治療科での 1 回目の体温は 101.2°F であった。救急治療科で低血圧が見られたため、輸液の静脈内投与が行われた。その後、Levophed（ノルエピネフリン）の点滴投与が開始された。
同様の事象は治験開始前に認められていなかった。
20[redacted] 年 9 月 21 日の臨床検査結果は次のとおり。CRE：2.59（基準範囲：0.67～1.17）、インフルエンザウイルス：陰性（基準値：陰性）であった。
20[redacted] 年 9 月 21 日、血液培養（基準値：陰性）及びサイトメガロウイルス検査（基準値：陰性）が実施された。この時点では結果はまだ判明していなかった。
20[redacted]年 9 月 21 日、胸部 X 線及び腹部 CT が実施された。明らかな浸潤は認められなかった。
20[redacted] 年 9 月 21 日、尿検査は陰性であった。
重篤な有害事象である発熱に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、慢性骨髄性白血病及び幹細胞移植後の状態があった。
併用薬には、移植片対宿主病に対するプレドニゾン及びブデソニド並びにニューモシスチス肺炎予防薬としての Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患及び被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 73 日目に重篤な有害事象である発熱を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD 及び慢性骨髄性白血病を含む被験者の基礎疾患が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 10 月 1 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 9 月 23 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患及び被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 73 日目に重篤な有害事象である発熱を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD 及び慢性骨髄性白血病を含む基礎疾患が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 10 月 15 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者のベースラインの CRE は 0.92 mg/dL であった。

20[redacted] 年 9 月 21 日､血液培養及びサイトメガロウイルス検査が実施された｡結果はいずれも陰性であった。外部の病院に入院したため、退院サマリーは入手できなかった。
重篤な有害事象である発熱の臨床転帰が「回復（20[redacted] 年 9 月 26 日）」に更新された。
被験者の病歴には、貧血、不安、喘息、うつ病、高血圧、拘束性心筋症、痙攣発作、胃食道逆流性疾患、股関節痛、背部痛、詳細不明の疼痛、排尿困難及び BK ウイルス感染があった。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した｡治験責任医師の見解では､本事象はむしろ本治験の対象疾患及び被験者の先行疾患（詳細不明）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 73 日目に重篤な有害事象である発熱を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD 含む基礎疾患及び先行疾患が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg QD 群）

人種／年齢／性別：黒人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：17[redacted].0 cm／9[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 11 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：続発性骨髄線維症／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：脾摘
合併症：閉経、疲労、光線過敏性反応、背部痛、斑状丘疹状皮疹、浮動性めまい、嚥下障害、悪心、眼乾燥、関節痛、末梢性感覚ニューロパチー、関節可動域低下、うつ病、胃食道逆流性疾患、腟出血、外陰腟痛、呼吸困難、霧視、下痢
治験薬投与期間：20[redacted] 年 8 月 15 日～20[redacted] 年 6 月 30 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：低血圧／低血圧

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 1 月 14 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック･非ラテン系アフリカ系アメリカ人女性（BMI：30.52）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted]年 8 月 15 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が開始され、20[redacted]年 1 月 10 日に投与が中断された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted]年 1 月 10 日（治験薬投与開始後 148 日目）、重篤な有害事象である低血圧が発現した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。
20[redacted] 年 8 月 1 日（スクリーニング時）の血圧は 108/52 mmHg であった。20[redacted]年 8 月 15 日（Cycle 1 Day 1）の治験薬投与前の血圧は 114/74 mmHg であった。
20[redacted] 年 8 月 15 日午前 7 時 56 分の臨床検査結果は次のとおり。TB：0.5、ALP：94、ALT：21、ASP：17、TP：7.8、ALB：4.4、Na：140、K：4.1、アニオンギャップ：9、BUN：17、CRE：0.96、推算糸球体濾過量：72.9、クレアチニンクリアランス：73.6、Ca：9.8、GLU：105、Cl：107、二酸化炭素：24 であった。
20[redacted] 年 12 月 17 日、Cycle 6 Day 1 の治験薬投与開始前に低血圧のエピソードが発現した。投与開始前の血圧は 93/66 mmHg であった。輸液投与（生理食塩水 1000 cc、開始時間：午前 11 時 50 分、終了時間：午後 1 時 15 分）が 1 回行われた。CRE は 1.20 であった。治験責任医師によると、低血圧のエピソードが見られたものの、20[redacted]年 12 月 17 日の時点では被験者は入院していなかった。バイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.4°C、脈拍数：87 bpm、呼吸数：18 回/分、疼痛スケール：7 であった。血圧は、97/49 mm/Hg（午前 10 時 52 分）、103/67 mm/Hg（午前 10 時 53 分）、110/73 mm/Hg（午前 11 時 35 分）及び 93/66 mm/Hg（午前 11 時 36 分）であった。
20[redacted] 年 1 月 9 日午前 10 時 17 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：5.7、RBC：3.75、MCV：99.9、Hb：12.3、Ht：37.4、PLT：332、好中球：56.7%、リンパ球：33.4%、単球：7.4%であった。
20[redacted]年 1 月 10 日の朝、体外循環光療法（ECP）が行われた。血圧が 99/66 となったため、被験者は腫瘍専門診療所に搬送され、生理食塩水 3 L の投与を受けた。生理食塩水の投与により血圧は 127/71 にまで改善したが、その後 90 台にまで低下し、救急治療科を受診するよう勧告された。救急治療科でのその他の

バイタルサインは安定しており、脈拍数は 70 bpm、酸素飽和度（室内気）は 99%であった。発熱も見られなかった。
救急治療科で輸液 2 L の投与が行われ、血圧が 120 台にまで改善した。その後、更なる治療のため、20[redacted]年 1 月 10 日に被験者が入院した。被験者によると、2 週間前から低血圧、背部痛、頭部ふらふら感、呼吸困難及び疲労が認められていた。特に、階段を上っている時に息切れを伴う重度の疲労が生じたとのことであった。数ヶ月前から、食物を飲み込もうとすると喉に引っかかる感覚があり、持続性の悪心及び経口摂取減少も見られていた。メレナ、血便排泄、吐血及び嘔吐はいずれも報告されなかった。被験者の推定では、直近 6 ヶ月間で体重が約 10 kg 減少しており、悪心及び経口摂取減少によるものと被験者は判断した。また、2 週間前から腰痛も生じており、痛みは両脚に放散し、左脚で右脚より顕著であった。それでも歩行は可能であったが、両脚が「とても重い」と感じており、背部から放散する疼痛のため、両脚をなるべく動かさないようにしていた。同様の疼痛は幹細胞移植前にも発現しており、移植後に消失したが、今回再発が認められた。発熱、悪寒、しびれ感、両下肢のピリピリ感及び生殖器周辺の無感覚はいずれもなかった。尿失禁や排便・排尿困難もなかった。数ヶ月前から排尿困難を伴わない頻尿が認められていたが、睡眠時に目が覚めることはなく、夜尿も一切なかった。外傷、転落及び力仕事はいずれもないとのことで、過去に椎間板ヘルニアを指摘されたこともなかった。さらに、階段を駆け上がっている時に呼吸困難が認められたほか、前週から重度の疲労を訴えていた。原因は不明とのことで、過去に経験したことのない症状であった。胸痛、胸部圧迫感及び動悸の自覚症状もなかった。ベースライン時の臨床検査結果は正常で、WBC、PLT、Hb、CRE 及び肝機能検査値に異常は認められなかった。
20[redacted]年 1 月 10 日午後 10 時 39 分のシステムレビュー結果は次のとおり。一般全身状態：悪寒あり、体重減少あり、発熱なし、寝汗なし。眼：眼痛あり（安定）、左眼の視力低下あり、視覚に新規変化なし、複視なし。耳鼻咽喉：鼻漏なし、咽喉痛なし。呼吸器：階段を上る際に息切れあり、咳嗽なし。心血管：胸痛なし、動悸なし、下肢の浮腫なし。消化管：悪心あり、嘔吐なし、下痢なし、腹痛なし。泌尿生殖器：頻尿あり、排尿困難なし、尿失禁なし、尿閉なし。筋骨格：両脚に放散する腰痛あり（左脚で右脚より顕著）。内分泌系：多尿なし、多飲症なし。血液：異常な出血なし、易内出血性なし。神経：頭部ふらふら感あり、脱力あり、疲労あり、頭痛なし、しびれ感なし、ピリピリ感なし。皮膚：両腕及び腹部に発疹あり。
20[redacted]年 1 月 10 日午後 10 時 39 分の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：A&O（意識清明、（人・場所・時間・状況の）見当識良好）、明らかな窮迫なし、年齢相応の外観。頭部・眼・耳鼻咽喉：頭蓋の形状正常、外傷なし、口腔粘膜は乾燥、左眼は眼瞼に粘液膿性分泌物を伴い閉じた状態、右眼の眼球運動に異常なし。心臓：RRR（心拍数及び調律正常）、m/r/g（心雑音・摩擦音・ギャロップリズム）なし、両下肢に圧痕性浮腫（trace）あり。呼吸器：両肺とも聴診音に雑音なし、喘鳴なし、ラ音なし、呼吸努力正常。腹部：柔らかい、圧痛なし、膨満なし、4 区分全てに腸音あり。筋骨格：両上肢の屈曲伸展強度は 5 段階中 5、両下肢の強度評価は疼痛のため限定されたが、重力に逆らった股関節及び膝関節の屈曲伸展は可能（強度は 5 段階中 4）、外力が加わると不可能。神経：評価のため眼を開けるよう指示したが拒絶。その他の脳神経（V、VII～XII）に異常なし、両上肢及び両下肢とも感覚は左右均等で異常なし、両側ともバビンスキー反応陰性。四肢：脈拍 2+、触ると温かい、両側に圧痕性浮腫（trace）あり。皮膚：温かい、乾燥、左上肢及び腹部に粗い丘疹・局面あり。精神：協調的、不安。
20[redacted]年 1 月 10 日、入院前の血圧は 99/66 mmHg、127/71 mmHg 及び 121/73 mmHg であった。
20[redacted]年 1 月 10 日午前 11 時 42 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：93、呼吸数：18、血圧：121/73、酸素飽和度：100、全般的疼痛スコア：9 であった。
20[redacted]年 1 月 10 日午後 3 時 38 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：76、呼吸数：18、血圧：122/86、酸素飽和度：100 であった。
20[redacted]年1月10日午後5時11分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.6°C、血圧：112/51 mmHg、脈拍数：70 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted]年1月10日午後8時26分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.7°C、血圧：106/61 mmHg、脈拍数：77 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：98%であった。
20[redacted]年 1 月 10 日午後 9 時 42 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：112/52 mmHg、脈拍数：68 bpm、呼吸数：20 回/分、酸素飽和度：99%であった。
20[redacted]年 1 月 10 日午後 9 時 45 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：110/61 mmHg、脈拍数：70 bpm であった。
20[redacted]年 1 月 10 日午後 5 時 53 分の臨床検査結果は次のとおり。国際標準比：1.1、PT：13.7、部分トロンボプラスチン時間：21 であった。

20[redacted] 年 1 月 10 日午後 11 時 24 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：71、呼吸数：20、血圧：113/75 mmHg、酸素飽和度：99%、全般的疼痛スコア：8 であった。
20[redacted] 年 1 月 10 日午後 0 時 49 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：5.4、RBC：3.65（低値）、MCV：99.6（高値）、MCH：32.5、MCHC：32.6、赤血球分布幅：14.2、Hb：11.8、Ht：36.3、PLT：217、平均血小板容積：7.7、好中球：48.1%、リンパ球：40.9%、単球：8.2%、好酸球：2.0、好塩基球：0.8、好中球絶対数：2.6、リンパ球絶対数：2.2、単球絶対数：0.4、好酸球絶対数：0.1、好塩基球絶対数：0.0、Na：139、K：4.2、アニオンギャップ：6、BUN：14、CRE：0.78、BUN/CRE 比：17.9、推算糸球体濾過量：92.3、クレアチニンクリアランス：80.2、Ca：9.0、Mg：2.1、GLU：94、TBIL：0.5、ビリルビン：0.1、ALP：90、ALT：16、ASP：20、TP：7.3、ALB：4.2、トロポニン I：0.01 未満、脳性ナトリウム利尿ペプチド：10 未満、Cl：111（高値）、二酸化炭素：22（低値）であった。
20[redacted] 年 1 月 10 日、PLT が 332（20[redacted] 年 1 月 9 日）から 217 に急減した。これは、昇圧を目的として水分補給用の輸液を希釈して静脈内投与したことによるものであった。
20[redacted] 年 1 月 10 日、腰椎の CT で、腰椎に軽度から中等度の多椎間退行性変化が認められ、L3-L4 から L5-S1 にかけて後方椎間板の膨隆を伴っており、軽度の両側椎間孔狭窄を引き起こしていた。
20[redacted]年 1 月 10 日午後 1 時 9 分、2 方向（前面・側面）の胸部 X 線撮影では胸腔内に急性症状は認められなかった。
20[redacted] 年 1 月 10 日、心電図で正常な洞調律が示されたが、非特異的 T 波異常が認められた。20[redacted] 年 8 月 8 日の検査時と比較して心電図所見は異常であった。非特異的 T 波異常は側壁で顕著であった。
20[redacted] 年 1 月 11 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：69 bpm（最低値）及び 91 bpm（最高値）、呼吸数：18 回/分（最低値）及び 20 回/分（最高値）、収縮期血圧：102 mmHg（最低値）及び 119 mmHg（最高値）、拡張期血圧：59 mmHg（最低値）及び 81 mmHg（最高値）、酸素飽和度：94%（最低値）及び 99%（最高値）、全般的疼痛スコア：3（最低値）及び 6（最高値）であった。
20[redacted] 年 1 月 11 日午前 3 時 21 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：72、呼吸数：18、血圧：106/70 mmHg、酸素飽和度：99%、全般的疼痛スコア：3 であった。
20[redacted] 年 1 月 11 日の臨床検査結果は次のとおり。甲状腺検査値は、総トリヨードサイロニン（T3）：85、遊離 T3：2.8、遊離サイロキシン（T4）：0.7 であった。内分泌系検査値は、卵胞刺激ホルモン（FSH）：57.2、黄体形成ホルモン（LH）：6.3、ヒト成長ホルモン（hGH）：0.16、アルドステロン：3.4、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：11.3、インスリン様成長因子-1（IGF-1）：123、IGF-1 Z スコア：0.2、レニン：0.4、エストラジオール：15 未満であった。尿検査結果は次のとおり。白血球エステラーゼ：a small、扁平上皮細胞：2、粘液：rare、尿中赤血球：1、尿中白血球：15（高値）、尿中細菌：陰性であった。
20[redacted]年 1 月 11 日午前 5 時 0 分の臨床検査結果は次のとおり。甲状腺刺激ホルモン（TSH）：1.77、コルチゾール：4.4 であった。午前 8 時 19 分のコルチゾールは 5.4、午後 4 時 3 分のコルチゾールは 101 であった。
20[redacted]年 1 月 11 日午前 10 時 59 分、腰椎の単純・造影 MRI で、腰部椎間板に多椎間脊椎症が認められ、L4-L5 及び L5-S1 の後方に最も顕著な変性を伴っていた。
20[redacted] 年 1 月 11 日午後 3 時 56 分の臨床検査結果は次のとおり。HbA1c：4.9、免疫グロブリン G：1076、総 T3：85、遊離 T4：0.7、FSH：57.2、LH：6.3、プロラクチン：11.8、エストラジオール：15 未満であった。
20[redacted] 年 1 月 12 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：72 bpm（最低値）及び 82 bpm（最高値）、呼吸数：16 回/分（最低値）及び 18 回/分（最高値）、収縮期血圧：91 mmHg（最低値）及び 107 mmHg（最高値）、拡張期血圧：46 mmHg（最低値）及び 75 mmHg（最高値）、酸素飽和度：93%（最低値）及び 98%（最高値）、全般的疼痛スコア：4（最低値）及び 8（最高値）であった。
20[redacted] 年 1 月 12 日午前 4 時 24 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：139、K：4.2、Cl：108、二酸化炭素：26、アニオンギャップ：5、Ca：9.0、イオン化 Ca：5.4、Mg：2.1、リン：3.5、BUN：11、CRE：0.88、BUN/CRE 比：12.5、推算クレアチニンクリアランス：75.1、推算糸球体濾過量：80.3、GLU：91、尿酸：4.6、TBIL：0.4、ALP：74、AST：13、ALT：13、TP：6.2、ALB：3.6、WBC：4.1、RBC：3.19（低値）、Hb：10.6（低値）、Ht：32.5（低値）、MCV：101.9（高値）、MCH：33.1、MCHC：32.5、赤血球分布幅：14.1、PLT：226、平均血小板容積：8.3、好中球：46.1、リンパ球：39.9、単球：11.5、好酸球：1.7、好塩基球：0.8、好中球絶対数：1.9、リンパ球絶対数：1.6、単球絶対数：0.5、好酸球絶対数：0.1、好塩基球絶対数：0.0、PT：13.6、国際標準比：1.0、部分トロンボプラスチン時間：27、D ダイマー：0.7（高値）、フィブリノゲン：368 であった。

20[redacted] 年 1 月 13 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：76 bpm（最低値）及び 98 bpm（最高値）、呼吸数 : 10 回/分（最低値）及び 23 回/分（最高値）、収縮期血圧 : 99 mmHg（最低値）及び 175 mmHg（最高値）、拡張期血圧：53 mmHg（最低値）及び 84 mmHg（最高値）、酸素飽和度：93%（最低値）及び 99%（最高値）、呼気終末炭酸ガス：0（低値）及び 46（高値）、全般的疼痛スコア：0（最低値）及び 9（最高値）であった。
20[redacted] 年 1 月 13 日午前 4 時 24 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：141、K：4.3、Cl：109（高値）、二酸化炭素：26、アニオンギャップ：6、Ca：8.7、イオン化 Ca：5.0、Mg：1.9、リン：4.2、BUN：17、CRE：0.80、BUN/CRE 比：21.3（高値）、推算クレアチニンクリアランス：81.2、推算糸球体濾過量：89.6、GLU：86、尿酸：4.8、TBIL：0.3、ALP：63、AST：15、ALT：13、TP：5.8（低値）、ALB：3.3、LDH：118、WBC：4.3、RBC：2.97（低値）、Hb：9.9（低値）、Ht：30.6（低値）、MCV：102.8（高値）、MCH：33.3、MCHC：32.4、赤血球分布幅：14.2、PLT：205、平均血小板容積：7.9、好中球：49.0、リンパ球：44.0、単球：3.0、好酸球：4.0、好中球絶対数：2.1、リンパ球絶対数：1.9、単球絶対数：0.1、好酸球絶対数：0.2、PT：13.5、国際標準比：1.0、部分トロンボプラスチン時間：25 であった。
20[redacted] 年 1 月 13 日、上部消化管内視鏡検査が行われ、食道の上部 3 分の 1、中部 3 分の 1 及び下部 3 分の 1 は正常であることが示された。キャメロン潰瘍を伴う大きな裂孔ヘルニアが認められた。キャメロン潰瘍は生検及びウイルス検査に回された。Z-line は正常で、切歯から 30 cm の位置にあり、大きく開存した非閉塞性のシャッキ輪が認められた。胃体部、角切痕及び幽門洞に紅斑性の粘膜が認められ、これらの生検も行われた。紅斑性十二指腸症も確認された。十二指腸潰瘍が多発しており、これらの生検が行われた。生検の結果は次のとおり。十二指腸：ウイルス性細胞傷害なし。胃：腸上皮化生なし、異型性なし、新生物なし、ウイルス性細胞傷害なし、形態学的にヘリコバクター・ピロリを示唆する病原体なし、裂孔ヘルニアあり、病理学的変化なし。食道：移植片対宿主病（GVHD）の変化なし、ウイルス性細胞傷害なし、腸上皮化生なし、異型性なし、好酸球なし。
20[redacted]年 1 月 14 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：WDWN（発育良好・栄養良好）、NAD（急迫症状なし）。皮膚：温かい、乾燥。頭部：頭蓋の形状正常、外傷なし。頚部：柔軟、圧痛なし。眼：外眼筋運動に異常なし、結膜正常。耳鼻口腔咽喉：口腔粘膜は湿性、咽頭紅斑・咽頭滲出液なし、滲出液なし、擦過傷なし。心血管：心拍数・調律正常、心雑音なし、両上肢の橈骨動脈拍動 2+、両上肢の毛細血管再充満時間 2 秒未満。呼吸器：両肺とも聴診音に雑音なし、努力呼吸なし、呼吸音一定。消化管：柔らかい、触知可能な圧痛なし、膨満なし。背部：正中線に圧痛あり、腫脹なし、変形なし、左右差あり、両側 L4-5 部位に腰痛あり、正中線に圧痛なし、伸展時に両側に疼痛あり。神経：意識清明、人・場所・時間・状況の見当識良好、発語正常、顔面下垂なし。精神：協調的、気分・情動は適切、判断正常。
20[redacted]年 1 月 14 日午前 3 時 41 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：77 bpm、呼吸数：18 回/分、収縮期血圧：105 mmHg、拡張期血圧：61 mmHg、酸素飽和度：94%であった。
20[redacted] 年 1 月 14 日午前 7 時 18 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：78 bpm、呼吸数：18 回/分、収縮期血圧：102 mmHg、拡張期血圧：67 mmHg、酸素飽和度：96%、全般的疼痛スコア：4 であった。
20[redacted]年 1 月 14 日午前 5 時 39 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：141、K：4.4、Cl：106（高値）、二酸化炭素：29、アニオンギャップ：6、Mg：1.9、Ca：9.1、リン：3.9、BUN：13、CRE：0.79、BUN/CRE 比：16.5、推算クレアチニンクリアランス：86.5、推算糸球体濾過量：90.9、GLU：78、TBIL：0.3、ALP：72、AST：19、ALT：18、TP：5.8（低値）、ALB：3.4、WBC：5.5、RBC：3.0（低値）、Hb：10.1（低値）、Ht：30.6（低値）、MCV：102.1（高値）、MCH：33.8、MCHC：33.1、赤血球分布幅：14.1、PLT：219、平均血小板容積：8.4、好中球：50.5、リンパ球：35.1、単球：11.0、好酸球：2.6、好塩基球：0.8、好中球絶対数：2.8、リンパ球絶対数：1.9、単球絶対数：0.6、好酸球絶対数：0.1、好塩基球絶対数：0.0 であった。
被験者の病院で経過は次のとおり。立位でのバイタルサイン測定が 2 回実施され、2 回とも異常は認められなかった。複数回の輸液ボーラス静脈内投与及び維持静脈内投与による輸液蘇生が行われた。血圧は 90 台から 100 台の間で推移した。被験者に発熱はなく、頻脈も認められなかった。感染症検査は陰性であった。立位でのバイタルサインに異常は認められなかったが、被験者は特に座位から立ち上がる際に浮動性めまいを訴えた。内分泌系の総合検査が実施され、TSH、T3、遊離型 T4、HbA1c、FSH・LH、エストラジオール及びプロラクチンは正常であることが示された。午前中のコルチゾールが低値であったが、コルチゾール負荷試験の結果は正常であったことから、副腎機能不全の可能性は除外された。最終的に、浮動性めまいの原因は、複数の鎮静剤（ガバペンチン、トラマドール及び Flexeril（シクロベンザプリン））の副作用によるものと考えられた。したがって、退院時にガバペンチンの用量が減量され、トラマドール

及び Flexeril（シクロベンザプリン）の投与は中止された。疼痛コントロールのための薬剤がモルヒネ経口剤に切り替えられた。慢性腰痛に対し腰椎の MRI 及び CT が行われた。その結果、急性の神経学的損傷又は脊髄損傷のエビデンスは示されず、腰痛は慢性神経根障害又は筋骨格痛に続発した症状と考えられた。腰痛に対し、シクロベンザプリン、モルヒネ及びトラマドールが投与され、症状が消失した。胸部痛については、胸部 X 線撮影、心電図、トロポニン検査及び ACTH（コルチゾール）負荷試験を含む総合的心臓検査が行われた。急性冠症候群の急性期症状は示されず、特に問題となる所見は認められなかった。被験者は消化管専門医を受診し、退院時に高用量のプロトンポンプ阻害薬の使用を推奨された。これを受け、被験者はオメプラゾール投与下で退院となり、非ステロイド性抗炎症薬の使用を避けるよう指示が出された。退院前の経口摂取に問題はなかった。
検査後、外来理学療法を受けることを前提に自宅退院が許可された（被験者はマッサージセラピーを拒否した）。退院前に様々な指示が出された。慢性疼痛を外来で管理するため、ペインクリニックへの紹介状が出された。
20[redacted] 年 1 月 14 日、被験者が退院した。退院時の一次診断には、低血圧及び血液量減少症があった。
20[redacted] 年 4 月 29 日、被験者と電話で話したところ、20[redacted]年 1 月 14 日に退院してから、いつ治験薬の服用を再開したか正確な日付が分からないとのことであった。治験責任医師によると、服用を再開したのは退院 2～3 日後だったと思うと被験者は述べていた。再開時の治験薬の用量は、治験実施計画書どおり 200 mg の 1 日 1 回投与であった。
被験者の病歴には、本態性血小板血症（20[redacted] 年診断）からの続発性骨髄線維症（20[redacted]年に診断）、HLA 適合非血縁ドナーからの同種幹細胞移植（20[redacted] 年 3 月）後に合併した皮膚（両上肢・腹部）、膣・外陰部、食道、両眼及び口腔粘膜の GVHD 並びに B 型肝炎感染症があった。被験者は元喫煙者で、アセチルサリチル酸にアレルギーがあった。家族歴には、息子の心疾患（心突然死のため 3[redacted]歳で死亡）及び母方のおじの心突然死の疑い（19[redacted] 年代に 1[redacted]歳で死亡）があった。
手術歴には、HLA 適合非血縁ドナーからの同種幹細胞移植（20[redacted]年 3 月 7 日）、脾臓摘出（19[redacted]年）及び両眼の涙点プラグ挿入があった。
併用薬には、疼痛に対する Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、喘鳴に対する Ventolin HFA（サルブタモール）、緑内障に対するブリモニジン、角膜潰瘍に対する Zirgan（ガンシクロビル）、Diamox Sequels（アセタゾラミド）、アシクロビル、アルテプラーゼ、アジスロマイシン、プレマリン（結合型エストロゲン）、ドルゾラミド、デュロキセチン、エンテカビル、エリスロマイシン、Estrace（エストラジオール）、ガバペンチン、リドカイン・プリロカイン、血清点眼液、経静脈免疫グロブリン、ビタミン B 複合体、ナイスタチン、オフロキサシン、オメプラゾール、Pred Forte（プレドニゾン）、レキップ（ロピニロール）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、チモロール（チモロールマレイン酸塩）及びトラマドールがあった。
退院時の薬剤には、アシクロビル、Mylanta（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム・シメチコン）、Ventolin HFA（サルブタモール）、ブリモニジン、プレマリン（結合型エストロゲン）、ドルゾラミド、デュロキセチン、エンテカビル、エリスロマイシン、Estrace（エストラジオール）、ガバペンチン、Zirgan（ガンシクロビル）、リドカイン・プリロカイン、血清点眼液、経静脈免疫グロブリン、点眼液、モルヒネ、ナイスタチン、オフロキサシン、オメプラゾール、Miralax（ポリエチレングリコール）、Pred Forte（プレドニゾン）、サイリウム及びロピニロールがあった。
重篤な有害事象である低血圧に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 1 月 14 日）」と報告された。
重篤な有害事象である低血圧について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はおそらく ECP に起因したものであった。治験責任医師によると、経口摂取減少は本事象と無関係であった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 148 日目に重篤な有害事象である低血圧を発現した。被験者は 20[redacted] 年 1 月 10 日の朝に ECP を受け、その直後に本事象を発現した。また、スクリーニング時及び Cycle 6 Day 1 の治験薬投与前にも低血圧が見られており、直近では 20[redacted]年 12 月 17 日に低血圧のエピソードが発現していた。その他、基礎疾患である cGVHD 及び B 型肝炎感染症とともに、経口摂取減少、排尿回数増加及び著しい体重減少（6 ヶ月で 10 kg 減）が生じていた。さらに、複数の鎮静剤（ガバペンチン、トラマドール及び Flexeril（シクロベンザプリン））による浮動性めまいも発現した。これら全ての事実を考慮し、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。低血圧は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：中国人／5[redacted]歳／男性
身長／体重：16[redacted].0 cm／5[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫
合併症：歩行補助用具使用者、疲労、高血圧、肺炎、労作性呼吸困難、嚥下障害、頻脈、血中アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
治験薬投与期間：20[redacted] 年 2 月 13 日～20[redacted]年 8 月 29 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：急性冠動脈症候群／急性冠動脈症候群、上行性胆管炎／胆管炎

【経過】
本報告は 20[redacted]年 9 月 10 日治験責任医師から入手した。
5[redacted] 歳男性（体重：4[redacted].4 kg、身長：16[redacted] cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験薬の投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 2 月 13 日に開始され、20[redacted] 年 8 月 30 日に中断された。
20[redacted] 年 9 月 9 日（治験薬投与開始後 208 日目、投与中断後 10 日目）、重篤な有害事象である上行性胆管炎が発現した。
20[redacted] 年 9 月 9 日、右上腹部に疼痛を訴え、被験者が緊急来院した。肝機能検査値上昇が認められた。Grade 4 の上行性胆管炎と診断されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、心臓関連の検査値も上昇しており、精密検査を要した。被験者は 20[redacted] 年 9 月 9 日に入院となった。
20[redacted] 年 9 月 9 日の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.9 g/dL（基準範囲：3.3～5.0）、TBIL：15 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：503 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、AST：509 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：556 IU/L（高値、基準範囲：10～55）であった。
20[redacted] 年 9 月 10 日の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.2 g/dL（基準範囲：3.3～5.0）、TBIL：5.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：361 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、AST：217 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：358 IU/L（高値、基準範囲：10～55）であった。
入院中の使用薬剤には、便秘に対する Senokot（センナ）及びポリエチレングリコール、抗生剤としてのピペラシリン、エリスロマイシン及びバクトロバン（ムピロシン）、抗凝固薬としてのヘパリン及びアスピリン、ステロイドであるプレドニゾン、血圧高値に対するメトプロロール酒石酸塩、予防的抗ウイルス薬としてのファムシクロビル並びにニューモシスチス肺炎予防のためのアトバコンがあった。
重篤な有害事象である上行性胆管炎に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、造血幹細胞移植後の cGVHD を伴うびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫があった。
被験者はスルファメトキサゾール・トリメトプリムにアレルギー（そう痒、発疹及び腫脹）があった。
重篤な有害事象である上行性胆管炎について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患である胆石に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与中断後 10 日目に重篤な有害事象である上行性胆管炎を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、併存疾患である胆石が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 9 月 27 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者はまだ入院中であった。上行性胆管炎に対し胆嚢造瘻術が実施され、炎症部位のドレナージが行われた。
肝機能検査値上昇が認められたため、担当医の判断で、重篤な有害事象が発現する前に治験薬の投与が中断されていた。
実施医療機関はメディカルモニターから治験薬投与開始の承認を得ていたが、被験者が嚥下困難により治験薬を水に溶かして服用していたことが判明したため、治験薬の投与が再開されなかった。被験者には過

去にも同様の嚥下困難があり、その際は食道拡張術によって部分的改善が認められた。したがって、被験者は本治験の適格基準をもはや満たさないと担当医により判断された。
20[redacted]年 7 月 23 日の臨床検査結果は次のとおり。赤血球分布幅：15.9%（高値、基準範囲：11.5～14.5）、リンパ球：20.5%（低値、基準範囲：22～44）、単球：11.5%（高値、基準範囲：4-～11）、GLU：131 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）、ALP：118 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、TBIL：0.7 mg/dL（基準範囲：0.0～1.0）、AST：44 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：21 IU/L（基準範囲：10～55）、免疫グロブリン：1354 mg/dL（高値、基準範囲：614～1295）、LDH：278 IU/L（高値、基準範囲：110～120）であった。
20[redacted] 年 8 月 2 日の臨床検査結果は次のとおり。赤血球分布幅：15.4%（高値、基準範囲：11.5～14.5）、リンパ球：16.5%（低値、基準範囲：22～44）、BUN：30 mg/dL（高値、基準範囲：8～25）、ALP：129 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、TBIL：0.6 mg/dL（基準範囲：0.0～1.0）、AST：42 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：22 IU/L（基準範囲：10～55）、免疫グロブリン：1301 mg/dL（高値、基準範囲：614～1295）、LDH：281 IU/L（高値、基準範囲：110～120）であった。
20[redacted] 年 8 月 30 日の臨床検査結果は次のとおり。赤血球分布幅：15.1%（高値、基準範囲：11.5～14.5）、リンパ球：12.7%（低値、基準範囲：22～44）、単球：16.8%（高値、基準範囲：4-～11）、単球絶対数：165 K/μL（高値、基準範囲：0.1～1.2）、BUN：22 mg/dL（基準範囲：8～25）、ALP：115 IU/L（基準範囲：45～115）、TBIL：0.9 mg/dL（基準範囲：0.0～1.0）、AST：159 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：38 IU/L（基準範囲：10～55）、免疫グロブリン：1286 mg/dL（基準範囲：614～1295）、LDH：494 IU/L（高値、基準範囲：110～120）であった。
Mg（基準範囲：1.7～2.4）は、2.2 mg/dL（20[redacted]年 7 月 16 日）、2.3 mg/dL（20[redacted] 年 8 月 2 日）及び 2.1 mg/dL（20[redacted] 年 8 月 30 日）であった。
サイトメガロウイルスは 20[redacted]年 7 月 23 日、20[redacted] 年 8 月 2 日及び 20[redacted]年 8 月 30 日のいずれの検査でも検出されなかった。
重篤な有害事象である上行性胆管炎について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患である胆石に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与中断後 10 日目に重篤な有害事象である上行性胆管炎を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、併存疾患である胆石が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 10 月 15 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者の人種・民族情報（アジア人・中国人）が追加された。
いずれ胆管炎による著しい肝炎が生じ、LDH が増加することが予想された。
被験者にアルコール症の病歴はなかった。
担当医によると、被験者は過去にインターベンショナルラジオロジーを数回受けていたが、側腹部の手術歴はなかった。上行性胆管炎に対する手術は未定であった。
20[redacted] 年 8 月 30 日の LDH は、494 IU/L（高値、基準範囲：110～210）であった。
20[redacted]年 9 月 6 日の LDH は、641 IU/L（高値、基準範囲：110～210）であった。
20[redacted] 年 9 月 9 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。LDH：575 IU/L（高値、基準範囲：110～210）、DBIL：15.3 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、総 ALB：15.0 g/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：503 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、AST：509 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：556 IU/L（高値、基準範囲：10～55）であった。
20[redacted] 年 9 月 10 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.2 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：3.6 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：5.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：361 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、AST：217 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：358 IU/L（高値、基準範囲：10～55）であった。
20[redacted]年 9 月 11 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。DBIL：1.8 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：3.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：314 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、AST：133 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：281 IU/L（高値、基準範囲：10～55）であった。
20[redacted] 年 9 月 12 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：2.5 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：1.0 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.9 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：

154 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、AST：64 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：146 IU/L（高値、基準範囲：10～55）、TP：5.2 g/dL（低値、基準範囲：6.0～8.3）であった。
20[redacted]年 9 月 13 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：2.5 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.8 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：117 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、ALT：107 IU/L（高値、基準範囲：10～55）、TP：5.4 g/dL（低値、基準範囲：6.0～8.3）であった。
20[redacted]年 9 月 14 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：2.9 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.9 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALT：85 IU/L（高値、基準範囲：10～55）、TP：5.9 g/dL（低値、基準範囲：6.0～8.3）であった。
20[redacted]年 9 月 15 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.1 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.8 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.4 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALT：68 IU/L（高値、基準範囲：10～55）、TP：5.7 g/dL（低値、基準範囲：6.0～8.3）であった。
20[redacted]年 9 月 16 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.2 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.8 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.3 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：117 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、ALT：61 IU/L（高値、基準範囲：10～55）、TP：5.7 g/dL（低値、基準範囲：6.0～8.3）であった。
20[redacted]年 9 月 17 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。DBIL：0.7 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.3 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：136 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、AST：44 IU/L（高値、基準範囲：10～40）、ALT：62 IU/L（高値、基準範囲：10～55）であった。
20[redacted]年 9 月 18 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.1 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.6 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.2 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：139 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted]年 9 月 19 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。DBIL：0.6 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：162 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、AST：46 IU/L（高値、基準範囲：10～40）であった。
20[redacted]年 9 月 20 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。DBIL：0.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：162 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted]年 9 月 21 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。DBIL：0.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.2 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：131 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted]年 9 月 22 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.2 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.2 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：132 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted]年 9 月 22 日午後 6 時 30 分のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.2 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.6 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：126 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted]年 9 月 23 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。DBIL：0.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：119 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted]年 9 月 24 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.2 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）であった。
20[redacted]年 9 月 25 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：2.7 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）であった。
20[redacted]年 9 月 26 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：2.9 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）であった。
20[redacted]年 9 月 27 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.2 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、DBIL：0.5 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～0.4）、TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：134 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted]年 9 月 28 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：2.7 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、ALP：118 IU/L（高値、基準範囲：45～115）、TP：5.8 g/dL（低値、基準範囲：6.0～8.3）であった。
20[redacted]年 9 月 29 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.0 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、ALP：131 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted]年 9 月 30 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.1 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、ALP：136 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。

20[redacted] 年 10 月 1 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：2.9 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、ALP：129 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted] 年 10 月 2 日の ALP は 140 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted] 年 10 月 3 日の ALP は 139 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted] 年 10 月 4 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。ALB：3.2 IU/L（低値、基準範囲：3.3～5.0）、ALP：123 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted] 年 10 月 5 日の ALP は 149 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted] 年 10 月 6 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。TBIL：1.1 mg/dL（高値、基準範囲：0.0～1.0）、ALP：179 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
20[redacted] 年 10 月 7 日の ALP は 130 IU/L（高値、基準範囲：45～115）であった。
重篤な有害事象である上行性胆管炎について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患である胆石に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与中断後 10 日目に重篤な有害事象である上行性胆管炎を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、併存疾患である胆石が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 1 月 14 日、治験責任医師から追加情報を入手。
上行性胆管炎の重篤性の判断基準が「初回入院及び生命を脅かす」に更新された。
重篤な有害事象である上行性胆管炎について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ併存疾患である胆石に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与中断後 10 日目に重篤な有害事象である上行性胆管炎を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、併存疾患である胆石が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 2 月 11 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted]年 9 月 9 日（治験薬投与開始後 208 日目、投与中断後 10 日目）、重篤な有害事象である冠動脈症候群が発現した。
重篤性の判断基準：生命を脅かす（冠動脈症候群）
20[redacted] 年 8 月 30 日、肝機能検査値（LDH、AST（159）及び TBIL（0.9））のわずかな上昇が認められた。これらの検査値上昇はおそらく治験薬によるものと考えられたため、治験薬の投与を中断し、1 週間後に肝機能検査値を再測定した。再測定時の肝機能検査値はさらに上昇しており、AST は 141、ALP は 162、TBIL は前回と同じ 0.9 であった。同日の夜から、右上腹部痛、食欲減退、脱力及び悪寒が出現していた。被験者は眠られず、ベッドにじっと横たわることしかできなかった。動こうとすると気分が悪くなった。催吐のエピソードが 3 回発現した。尿は紅茶色であった。便秘が認められたほか、疼痛に続発する息切れが増加していた。悪寒が認められたが、発熱はなかった。疼痛は、程度は低下したものの、週末を通して持続した。心房細動、“寒気（chills）”及び軽度の頻脈が認められた。室内気で血圧は正常であった。検査時、被験者は脱水状態の外観を呈し、経口摂取量が著しく低かったため、生理食塩水 1 L が投与された。肝機能検査値は 3 日前の 5 倍に上昇しており、AST/ALT は 500 台、ALP は 500 台、TBIL は 15、DBIL は 15.3、LDH は 575 であった。疼痛はごくわずかであった。腹部に圧痛及び膨満はなく、腹膜の徴候は認められなかった。
来院時、被験者は安定しており、空腹であった。直近では錯乱の悪化はないとのことであった。2 日前から皮膚と両眼が黄変していた。胆石、腎結石及び肝胆道系疾患の既往歴はいずれもなかった。移植片対宿主病（GVHD）の症状は安定しており、主に両眼、咽喉及び皮膚に症状が見られた。被験者は少し前に、食道ウェッブ拡張術のため入院していた。背部に対する Mepron（アトバコン）及びムピロシンクリームの長期使用を除くと、直近での抗生剤使用はなかった。1 ヶ月前に中断したマルチビタミン注射剤を除き、市販薬及び栄養補給剤の投与はいずれもなかった。下痢、病人との接触及び直近の旅行はいずれも報告されなかった。被験者は静脈注射薬使用者ではなかった。
発熱のほか、胆管炎を示す臨床・検査所見が認められた。経動脈性門脈造影下 CT で壊疽性胆嚢炎が示された。経皮的胆嚢造瘻術を実施するためインターベンショナルラジオロジー専門医による検査が行われ、

輸液の静脈内投与及びピペラシリン・タゾバクタムの投与が開始された。インターベンショナルラジオロジーの際、総胆管のドレナージも行われた。拡張術後の高度の食道狭窄のため、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影は実施不可能であった。ただし、被験者が口を大きく開けることができず、十分な大きさのバイトブロックを使用することができなかったため、拡張術の効果は限定的であった。胆汁培養でアンピシリン感受性エンテロコッカス・フェカーリスが検出された。感染源コントロールが行われてから 5 日後にゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）の投与 1 コースが完了し、解熱が認められた。その後、胆管ドレナージ部位に一過性の閉塞が生じ、洗浄の際に疼痛を伴った。20[redacted] 年 9 月 21 日、敗血症が再発した。ゾシン（タゾバクタム･ピペラシリン）の投与が再開され、ドレナージチューブが再び正常に機能するようになった。腹部・骨盤の CT では重要な変化は示されなかった。胆嚢造瘻術時のドレナージチューブからエンテロバクター・クロアカエコンプレックスの増殖が認められた。細菌培養検査でも同様の結果であった。抗生剤がゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）からセフェピム・フラジール（メトロニダゾール）に切り替えられたが、さらに発熱が生じ、C チューブからエンテロコッカス・フェカーリスが検出された。抗生剤がフラジール（メトロニダゾール）からクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物に切り替えられた。インターベンショナルラジオロジー専門医により、胆管ドレナージ用の体外・体内チューブの 10 mm へのサイズアップ及び膨大部形成術が行われ、合併症はなかった。
持続性の好酸球増加症はβ-ラクタム系抗生剤による影響と考えられた。抗生剤投与が、シプロフロキサシン 500 mg の 12 時間ごとの経口投与及びメトロニダゾール 500 mg の 12 時間ごとの経口投与に切り替えられた。左室にエンテロバクター感染が疑われたため、左室内血栓に対するシプロフロキサシンの長期投与を要した。シプロフロキサシン及びフラジール（メトロニダゾール）の投与開始後、両腕及び両脚に軽度のそう痒性紅斑性斑状皮疹が発現した。この症状はシプロフロキサシンによる影響と考えられ、ヒドロコルチゾンクリームにより改善した。
夜間、在院中に胸痛が発現した。心電図で、V2/V3 誘導での前方 ST 部分上昇、V3 誘導での T 波逆転、下壁誘導の安定した 1 mm 未満の ST 部分上昇及び V4～V6 誘導での T 波逆転が認められた。トロポニンは 4280->3813 であった。経胸壁心エコー図で下壁・下側壁・心尖部の運動低下及び大きな非石灰化左室内血栓が認められ、最近の心筋梗塞の所見に合致した。冠動脈造影では、微小血管性冠動脈疾患（左冠動脈、左前下行枝、左回旋枝及び鋭角枝）が示された。アセチルサリチル酸 81 mg 及びアトルバスタチン 80 mg の連日投与が継続され、エノキサパリンによる抗凝固療法が開始された。関連する低血圧のため、β 遮断薬の投与は保留された。メトロプロロールの投与が開始され、アピキサバンが追加された。非 ST 部分上昇型心筋梗塞及び左室内血栓に対する抗凝固療法により、更なる食道拡張術及び括約筋切開を伴う内視鏡的逆行性胆道膵管撮影はいずれも不可能となった。
20[redacted]年 9 月 10 日、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影が行われた。
20[redacted] 年 9 月 11 日及び 20[redacted]年 9 月 19 日、急性冠動脈症候群に対する介入の可能性を伴う冠動脈造影が行われた。
20[redacted] 年 9 月 24 日、赤血球成分及び二重濾過血漿成分の培養検査で 7 日間にわたり増殖は認められなかった。
20[redacted]年 10 月 2 日の部分トロンボプラスチン時間は 53.4（高値）であった。
20[redacted]年 10 月 8 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温:36.1°C、呼吸数:16 回/分、心拍数:86 bpm、血圧：98/58 mmHg、酸素飽和度：99%、体重：4[redacted].7 kg であった。
20[redacted] 年 10 月 8 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：6.13、RBC：3.84（低値）、Hb：12.2（低値）、Ht：37.9（低値）、PLT：658（高値）、赤血球分布幅：15.1（高値）、Na：136、K：3.9、Cl：96（低値）、二酸化炭素：26、BUN：29（高値）、CRE：0.79、GLU：70、PT：18.3（高値）、国際標準比：1.5（高値）であった。
入院中の処置には、蛍光透視鏡下胆道インターベンション（既存のアクセスルート使用）、蛍光透視鏡下胆道インターベンション（詳細不明）及び胆嚢ドレナージ（胆嚢造瘻術）があった。
20[redacted] 年 10 月 8 日、被験者が退院した。
退院時の薬剤には、腕の発疹に対するヒドロコルチゾンクリーム、乾燥眼に対する人工涙液、便秘に対するセンナ並びに適応症不明の薬剤としてエリキュース（アピキサバン）、メトプロロール酒石酸塩、リピトール（アトルバスタチン）、Mepron（アトバコン）、自己血清点眼液、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、Cipro（シプロフロキサシン塩酸塩）、デカドロン（デキサメタゾン）、ファムビル（ファムシクロビル）、ヒドロコルチゾン、Eucerin（ラノリンアルコール・ミネラルオイル・ワセリン・セレシン）、ロプレソール（メトプロロール酒石酸塩）、フラジール（メトロニダゾール）、Miralax（ポリエチレング

リコール）、Deltasone（プレドニゾン）、治療用マルチビタミン及び白ワセリン・ミネラルオイルがあった。
重篤な有害事象である冠動脈症候群に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
併用薬には、乾燥眼に対する人工涙液（デキストラン 70・ヒプロメロース）並びに適応症不明の薬剤として Mepron（アトバコン）、自己血清点眼液 20%、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、Romycin（エリスロマイシン）、ファムビル（ファムシクロビル）、ジフルカン（フルコナゾール）、Ultravate（ハロベタソール）、バクトロバン（ムピロシン）、Deltasone（プレドニゾン）、プロトピック（タクロリムス）及び Theravite（治療用マルチビタミン）があった。
重篤な有害事象である上行性胆管炎及び冠動脈症候群について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、上行性胆管炎はむしろ併存疾患である胆石に関連したものであり、冠動脈症候群は被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 208 日目（投与中断後 10 日目）に重篤な有害事象である上行性胆管炎及び冠動脈症候群を発現した。被験者には併存疾患として胆石があり、胆汁培養でエンテロコッカス・フェカーリスが検出されたほか、胆嚢造瘻術時のドレナージチューブからエンテロバクター・クロアカエコンプレックスの増殖が認められており、これらが上行性胆管炎の有力な要因として考えられた。また、冠動脈症候群の有力な要因として、基礎疾患である冠動脈疾患が考えられた。これらの事実を踏まえ、重篤な有害事象である上行性胆管炎及び冠動脈症候群と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 3 月 3 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 9 月 10 日、内視鏡検査が行われ、以前の放射線治療による高度の食道狭窄が 13 mm にまで拡張されていることが示された。
治験責任医師の報告によると、入院中に重篤な有害事象に関する脂質パネル検査は行われなかった。したがって、高脂血症のエビデンスはなかった。
重篤な有害事象である上行性胆管炎及び冠動脈症候群の臨床転帰は「回復したが後遺症あり（20[redacted] 年 10 月 8 日）」と報告された。
被験者の病歴には、頻脈及び高血圧性障害があった。
重篤な有害事象である上行性胆管炎及び冠動脈症候群について、程度は「生命を脅かす（Grade 4）」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、上行性胆管炎はむしろ併存疾患である胆石に関連したものであり、冠動脈症候群は被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 208 日目（投与中断後 10 日目）に重篤な有害事象である上行性胆管炎及び冠動脈症候群を発現した。被験者には併存疾患として胆石があり、胆汁培養でエンテロコッカス・フェカーリスが検出されたほか、胆嚢造瘻術時のドレナージチューブからエンテロバクター・クロアカエコンプレックスの増殖が認められており、これらが上行性胆管炎の有力な要因として考えられた。また、冠動脈症候群の有力な要因として、基礎疾患である高血圧を伴う冠動脈疾患が考えられた。これらの事実を踏まえ、重篤な有害事象である上行性胆管炎及び冠動脈症候群と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 4 月 30 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「冠動脈症候群」から「急性冠動脈症候群」に更新された。
重篤な有害事象である上行性胆管炎及び急性冠動脈症候群について、程度は「生命を脅かす（Grade 4）」であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、上行性胆管炎はむしろ併存疾患である胆石に関連したものであり、急性冠動脈症候群は被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 208 日目（投与中断後 10 日目）に重篤な有害事象である上行性胆管炎及び急性冠動脈症候群を発現した。被験者には併存疾患として胆石があり、胆汁培養でエンテロコッカス・フェカーリスが検出されたほか、胆嚢造瘻術時のドレナージチューブからエンテロバクター・クロアカエコンプレックスの増殖が認められており、これらが上行性胆管炎の有力な要因として考えられた。また、急性冠動脈症候群の有力な要因として、基礎疾患である高血圧を伴

う冠動脈疾患が考えられた。これらの事実を踏まえ、重篤な有害事象である上行性胆管炎及び急性冠動脈症候群と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／女性
身長／体重：14[redacted].0 cm／6[redacted].5 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／12 年 1 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：非ホジキンリンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：子宮摘出、末梢性浮腫
合併症：複合アレルギー、歩行補助用具使用者、閉経後、慢性閉塞性肺疾患、低γグロブリン血症、高血圧、冠動脈硬化症、胃食道逆流性疾患、糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症、糖尿病性ニューロパチー、背部痛、心房細動、脊椎すべり症、脊椎癒合不全、誤嚥性肺炎、うっ血性心不全、うつ病、足変形
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 13 日～20[redacted] 年 1 月 18 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：虫垂炎／虫垂炎

【経過】
本報告は 20[redacted]年 5 月 10 日に治験責任医師から入手したものであり、20[redacted] 年 5 月 14 日に追加情報を入手した。
7[redacted] 歳白人女性（身長：14[redacted].9 cm、体重：6[redacted]86 kg）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）を受けた。
20[redacted]年 5 月 10 日、重篤な有害事象である虫垂炎が発現した。
20[redacted] 年 5 月 10 日、虫垂炎により外部の病院に一晩入院し、そこで虫垂切除を受けたと思われる。
重篤な有害事象である虫垂炎に対する治験薬の処置は不明であった。
本事象の転帰は不明であった。
併用薬には、適応症不明の薬剤としてアスピリン（アセチルサリチル酸）、Zebeta（ビソプロロール）、Wellbutrin SR（ブプロピオン）、Caltrate 600+D（炭酸カルシウム・ビタミン D3）、ビタミン D3（コレカルシフェロール）、Lofibra（フェノフィブラート）、アドエアディスカス（サルメテロール・フルチカゾン）、ラシックス（フロセミド）、Prinivil／ゼストリル（リシノプリル）、Mag-Ox（酸化マグネシウム）、シングレア（モンテルカスト）、マルチビタミン、Micro-K（塩化カリウム）、Pravachol（プラバスタチン）、Deltasone（プレドニゾン）、Bactrim／Septra（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Reclast（ゾレドロン酸）及びゾビラックス（アシクロビル）があった。
重篤な有害事象である虫垂炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろその他の状況に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted]歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である虫垂炎を発現した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 6 月 12 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である虫垂炎の臨床転帰が「回復（20[redacted] 年 5 月 12 日）」に更新された。
治験責任医師の報告によると、被験者は他州の外部施設に入院したため、まだ診療記録を入手できていなかった。
被験者の病歴に、強度減弱前処置を伴う非血縁者間幹細胞移植後の非ホジキンリンパ腫が追加された。
重篤な有害事象である虫垂炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ虫垂切除を要する虫垂破裂に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳の白人女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である虫垂炎を発現し、入院を要した。本事象の治験薬以外の要因として、虫垂切除を要する虫垂破裂が考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 6 月 28 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬ベルモスジルの初回投与は 20[redacted]年 3 月 13 日に行われた。
重篤な有害事象である虫垂炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ虫垂切除を要する虫垂破裂に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳の白人女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である虫垂炎を発現し、入院を要した。本事象の治験薬以外の要因として、虫垂切除を要する虫垂破裂が考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 7 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である虫垂炎に対する治験薬の処置が「用量維持」に更新された。
重篤な有害事象である虫垂炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ虫垂切除を要する虫垂破裂に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳の白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 58 日目に重篤な有害事象である虫垂炎を発現し、入院を要した。本事象の治験薬以外の要因として、虫垂切除を要する虫垂破裂が考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 11 月 13 日、治験責任医師から追加情報を入手。
報告によると、20[redacted]年 5 月 10 日に治験薬の投与が中断され、被験者が外部の病院に入院中も 4 日間中断された。投与再開は 20[redacted] 年 5 月 15 日であった。
重篤な有害事象である虫垂炎に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted]年 5 月 10 日）」に更新された。
重篤な有害事象である虫垂炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ虫垂切除を要する虫垂破裂に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted]歳の白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 58 日目に重篤な有害事象である虫垂炎を発現し、入院を要した。本事象の治験薬以外の要因として、虫垂切除を要する虫垂破裂が考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：16[redacted].0 cm／6[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／11 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：心筋梗塞
合併症：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高尿酸血症、呼吸困難、高血圧、強皮症、高コレステロール血症、眼乾燥、不眠症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 4 月 24 日～20[redacted]年 5 月 5 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：貧血／貧血、上肢浮腫－右腕／末梢性浮腫、呼吸困難／呼吸困難、胸水／胸水、上部消化管出血／上部消化管出血、心停止／心停止

【経過】
6[redacted] 歳白人男性（身長：16[redacted].9 cm、体重：6[redacted].7 kg）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted]年 4 月 24 日に治験薬ベルモスジルの初回投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。
治験薬の投与は、重篤な有害事象発現前の 20[redacted] 年 5 月 5 日に中断された。
20[redacted]年 5 月 12 日（治験薬投与開始後 18 日目）、被験者は 7 日前に発現した息切れの悪化により外部の病院を受診し、重度の上部消化管出血、呼吸困難及び貧血、中等度の胸水並びに軽度の上肢浮腫－右腕のため入院した。治験薬の投与は、息切れが発現した治験薬投与開始後 11 日目（入院 7 日前）に中断された。

入院時、被験者は慢性的な体調不良の外観を呈していた。身体検査の結果、左肺下葉に呼吸音の減弱、両肺に吸気性の低音性連続性ラ音が認められた。四肢については、左上肢に 2+の橈骨動脈脈拍が認められた。さらに、足部及び右上肢（肘まで）にスケール 2+及び 3+の浮腫が認められ、毛細血管再充満時間は 3～5 秒であった。CT では、肺塞栓の所見は得られなかったが、軽度の肺水腫、胸水（左肺：大量、右肺：trace）及び両肺に無数の小葉中心性すりガラス様結節が認められた。
臨床検査結果は次のとおり。WBC：13.4 × 10^9/L、Hb：6.7 g/dL、Ht：21.3%、PLT：245 × 10^9/L、MCV：92.5 fL、MCH：29.2 pg、MCHC：31.6 g/dL、赤血球分布幅：25%、Na：142 mEq/L、K：4.4 mEq/L、Cl：105 mEq/L、二酸化炭素：25 mEq/L、TBIL：0.3 mg/dL、DBIL：0.1 mg/dL、AST：18 IU/L、ALT：11 IU/L、BUN：51 mg/dL、CRE：1.51 mg/dL、GLU：110 mg/dL、TP：4.9 g/dL、ALB：2.6 g/dL、ALP：126 IU/L、部分トロンボプラスチン時間：25 秒、国際標準比：1、トロポニン I：0.080 ng/mL であった。
20[redacted]年 5 月 5 日、息切れの悪化により治験薬の投与が中断された。治験チームは、症状が改善次第、投与再開について再評価を行う計画であった。
入院中の使用薬剤には、ゾビラックス（アシクロビル）、リピトール（アトルバスタチン）、Pulmicort（ブデソニド）、Bumex（ブメタニド）、Toprol XL（メトプロロール）、シングレア（モンテルカスト）、Protonix（パントプラゾール）、Deltasone（プレドニゾン）及び Bactrim SS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
20[redacted] 年 5 月 18 日、被験者の状態が悪化し、蘇生措置拒否・緩和優先指示が出された。翌日、被験者は心停止を発現し、死亡した。主要な死因は心停止と判断された。剖検の実施状況については不明である。
重篤な有害事象である上部消化管出血、貧血、胸水、呼吸困難及び上肢浮腫－右腕に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
上部消化管出血及び胸水の臨床転帰は「未回復」、呼吸困難、貧血及び上肢浮腫－右腕の臨床転帰は「軽快」と報告された。
被験者の病歴には、動静脈奇形、非 ST 上昇型心筋梗塞、うっ血性心不全、特発性器質化肺炎及び cGVHD があった。
被験者は、リシノプリル、セファゾリン及びレボフロキサシンに対してアレルギーがあった。元喫煙者で、20[redacted] 年 7 月 23 日に禁煙するまでは紙巻タバコを 1 日 1 箱吸っていた。無煙タバコの使用歴はなかった。
家族歴には、心臓発作（母）、パーキンソニズム（父）及び高血圧（父）があった。
併用薬には、感染症予防のためのゾビラックス（アシクロビル）及び Bactrim SS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、高血圧に対するノルバスク（アムロジピン）及びリピトール（アトルバスタチン）、cGVHD に対する Pulmicort Flexhaler（ブデソニド）、シングレア（モンテルカルスト）及び Deltasone（プレドニゾン）、体液コントロールのための Bumex（ブメタニド）及び Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、不整脈に対するプラビックス（クロピドグレル）、上部消化管出血に対する鉄（硫酸鉄）及び Protonix（パントプラゾール）、眼のケアのための人工涙液、皮膚ケアのための Calazime（メントール・酸化亜鉛）並びに睡眠薬としてのロゼレム（ラメルテオン）があった。
治験責任医師は、重篤な有害事象である上部消化管出血、貧血及び呼吸困難について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断した。重篤な有害事象である胸水及び上肢浮腫－右腕については、程度はそれぞれ中等症及び軽症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。死亡に至った重篤な有害事象である心停止については、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、上部消化管出血は被験者の胃腸出血の病歴に起因するものであり、胸水及び上肢浮腫－右腕は cGVHD に関連するものであった。呼吸困難は特発性器質化肺炎及び cGVHD に関連した症状と考えられた。心停止は被験者の先行疾患によるものであり、貧血は上部消化管出血の併発によるものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。動静脈奇形、非 ST 上昇型心筋梗塞、うっ血性心不全、特発性器質化肺炎及び cGVHD の病歴を有し、本治験（KD025-213）に登録された。治験薬投与開始後 12 日目に呼吸困難の悪化が認められ、治験薬の投与を中断した。被験者は、呼吸困難の悪化を訴えて外部の病院を受診し、その後、呼吸困難の悪化、上部消化管出血、貧血、胸水及び上肢浮腫－右腕のため入院した。その 7 日後、被験者は死亡した。上部消化管出血及びその結果としての貧血、胸水及びその結果としての呼吸困難並びに右上肢浮腫は、先行疾患である cGVHD、うっ血性心不全及び特発性器質化肺炎に起因するものであった。被験者の状態は、治験薬の投与中止後も悪化した。これらの事象について、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。また、いずれの事象も治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／5[redacted].8 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：骨髄異形成症候群
合併症：末梢性浮腫、レイノー現象、高血圧、ヘルペス後神経痛、関節痛、筋膜炎、強皮症、パーキンソン病
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 15 日～20[redacted]年 2 月 11 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染／慢性移植片対宿主病

【経過】
本報告は 202[redacted]年 3 月 3 日に治験責任医師から初回入手した。
7[redacted]歳白人男性（体重：6[redacted].6 kg、身長：16[redacted].2 cm）。本治験に登録され、20[redacted]年 5 月 15 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が開始された。被験者と医療機関の双方が cGVHD に顕著な改善を認めなかったため、治験薬の投与は 20[redacted] 年 2 月 11 日に中断された。
20[redacted]年 3 月 11 日、末梢血幹細胞移植が行われた。
20[redacted] 年 3 月 10 日、被験者が進行性 cGVHD を発症した。
20[redacted] 年 5 月 15 日、ベースラインでの cGVHD の発症部位は、皮膚、眼、関節及び筋膜であり、重症の cGVHD と評価された。
20[redacted]年 12 月 20 日、移植片対宿主病（GVHD）の全般活性評価が行われた。ベースラインと比較して症状に大きな変化が認められなかったため、総合効果は「無効」と判定された。被験者が Cycle 10 のため来院した際、GVHD の全般活性評価は不要であったが、症状は「安定」と判定された。有害事象は認められなかった。
20[redacted] 年 3 月 1 日（治験薬投与開始後 291 日目、投与中断後 19 日目）、重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染」が発現した。感染再発に関する記録はなかった。
20[redacted] 年 2 月 29 日、被験者が地域の救急外来に入室し、cGVHD に関連する感染のため、20[redacted] 年 3 月 1 日に死亡した。
剖検の実施有無については不明であった。
重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染」に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「死亡」と報告された。
被験者の併存疾患には、cGVHD（20[redacted] 年 3 月 10 日から）、パーキンソン病、ヘルペス後神経痛、強皮症、筋膜症、関節痛、色素減少、四肢の浮腫、高血圧及びレイノー現象があった。
既往歴には、寛解期の骨髄異形成症候群及び造血幹細胞移植（20[redacted]年 3 月 14 日）があった。
被験者はサルファ剤にアレルギーがあった。
併用薬には、ヘルペス後神経痛に対するイフェクサー（ベンラファキシン）及び cGVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）があった。
前治療薬には、パーキンソン病に対する Parcopa（カルビドパ・レボドパ）並びに化学療法で使用されたフルダラビン及びブスルファンがあった。
重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染」について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 5（死亡）であり、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 291 日目（投与中断後 19 日目）に重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染」を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、基礎疾患である cGVHD 及びプレドニゾンによる免疫抑制療法が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 3 月 13 日、治験責任医師から追加情報を入手。

20[redacted] 年 7 月 1 日、治験責任医師から追加情報を入手。被験者が治験参加を中止した理由が提供された。また、被験者の既往歴及び前治療薬が更新された。
20[redacted]年 7 月 29 日、治験責任医師から追加情報を入手。スクリーニング時の cGVHD 活性評価、死亡に至った感染の発現前の最終評価及び併用薬（プレドニゾン）の詳細が提供された。
ベルモスジルは新薬であると治験責任医師が報告した。追跡調査チームはベルモスジルとの関連の可能性を排除できなかった。そのため、医療機関は被験者の死亡がベルモスジルによるものか断定できなかった。
重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染」について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 291 日目（投与中断後 19 日目）に重篤な有害事象である「その他の感染症および寄生虫症－cGVHD、GVHD に関連する感染」を発現した。本事象の治験薬以外の要因として、基礎疾患である cGVHD 及びプレドニゾンによる免疫抑制療法が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／7[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 11 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：白内障、白内障手術
合併症：高血糖、強皮症、胃食道逆流性疾患、末梢性感覚ニューロパチー、疲労、高血圧、喘鳴
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 22 日～20[redacted] 年 2 月 21 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：心停止／心停止

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 2 月 25 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：26.42）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 5 月 22 日午後 0 時 57 分に開始された。治験責任医師の報告によると、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 2 月 20 日と推定された。
20[redacted] 年 2 月 21 日（治験薬投与開始後 275 日目）、呼吸窮迫を発現し、Emergency Medical Services によって救急治療科に搬送された。Emergency Medical Services によると、被験者に低音性連続性ラ音及び水疱音が認められたが、発語は可能であった。救急車に運び込まれる前に心停止が起き、挿管が行われた。救急治療科到着時、被験者に反応は認められなかった。その他にも 2 回の心停止が発現したが、いずれの場合も蘇生に成功した。3 回目の心停止後、被験者の姉妹が医療スタッフに蘇生不要を伝え、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted]年 2 月 21 日の検査時、被験者の状態は発育良好かつ栄養良好であった。瞳孔に反応がなく散大が認められることを除いては、そのほかに重大な所見はなかった。心電図では、虚血に合致する重度の ST 部分下降及び下壁 Q 波が示されたが、ST 上昇型心筋梗塞の基準は満たさなかった。綿密なモニタリングが行われ、ノルエピネフリンの投与が開始された。その後、新たに 2 回の心停止が起きた。心肺蘇生が継続され、ノルエピネフリン点滴に加えてエピネフリン点滴も追加された。被験者の状態が安定しなかったため、カテーテル検査は施行されなかった。ベッドサイド心エコー図での左室駆出率は 45%であった。全心室壁運動低下のエビデンスは得られなかった。右室に異常は認められなかった。被験者は集中治療室に入室することとなった。CRE は 2.1 で、全血球算定の結果は基準範囲内であった。再び心停止が起き、右鼡径部に中心静脈カテーテルが挿入された。次回心停止が起きた際は蘇生不要であることが被験者の姉妹により確認された。
バイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：97.9°F、脈拍数：142 bpm（高値）、呼吸数：10 回/分（低値）、血圧：122/63 mmHg、平均血圧：82 mmHg、酸素飽和度：93%（低値）であった。

被験者の病歴には、cGVHD（関節・筋膜及び皮膚）、ニューロパチー（発現日：20[redacted]年 11 月 12 日）、高血圧（発現日：20[redacted]年 11 月 7 日）、喘鳴（発現日：20[redacted] 年 1 月 22 日）、胃食道逆流性疾患（発現日：20[redacted] 年 7 月 22 日）、色素過剰（発現日：20[redacted]年 4 月 1 日）、疲労（発現日：20[redacted]年 3 月 3 日）、白内障（発現日：20[redacted] 年 3 月 8 日）、高血糖、強皮症（発現日：20[redacted]年 7 月 13 日）、右足底疣贅（発現日：20[redacted] 年 5 月 21 日）及び大細胞型 B 細胞性リンパ腫があった。被験者に心臓性の基礎疾患はなく、既知の薬物アレルギーもなかった。
手術歴には、白内障手術（20[redacted] 年 4 月）及び幹細胞移植があった。直近 30 日間での喫煙及びタバコ使用はいずれもなかった。アルコール及び娯楽薬の使用歴もなかった。
併用薬・併用療法には、移植片対宿主病（GVHD）に対するベタメタゾンジプロピオン酸エステル、セルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）、Deltasone（プレドニゾン）、Prograf（タクロリムス）及び体外循環光療法、感染症予防のためのゾビラックス（アシクロビル）及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、喘鳴に対する Proair HFA（サルブタモール）、高血圧に対するノルバスク（アムロジピン）、胃食道逆流性疾患に対する Pepcid（ファモチジン）、栄養補給剤としての Folvite（葉酸）、Mag-Ox（酸化マグネシウム）及び Daily-vite（マルチビタミン）並びにニューロパチーに対するリリカ（プレガバリン）があった。
20[redacted] 年 2 月 21 日午前 7 時 40 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：5.7、RBC：4.72、Hb：14.9、Ht：47.1、MCV：99.8、MCH：31.6、MCHC：31.6、赤血球分布幅：16.3（高値）、PLT：131（低値）、有核赤血球比率：0.9%（高値）、PT：17.4（高値）、国際標準比：1.5、D ダイマー定量値：20.00 超（高値）、Na：142、K：3.5、Cl：102、二酸化炭素：12（低値）、アニオンギャップ：28（高値）、BUN：23、CRE：2.1（高値）、推算クレアチニンクリアランス：データなし、推算糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人の場合）：38（低値）、推算糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人の場合）：33（低値）、BUN/CRE 比：11.0、GLU：162（高値）、Ca：9.3、Mg：1.8、TBIL：0.5、AST：59（高値）、ALT：36、ALP：165（高値）、トロポニン T：0.03、TP：6.6、ALB：4.0、ALB/グロブリン比：1.5 であった。
被験者は B 細胞性リンパ腫の合併症により死亡した可能性が高かった。死亡前の頭部 CT 及び胸部 CT 血管造影はいずれも実施できなかった。救命処置の合計時間は 90 分であった。
剖検は実施されなかった。被験者の死亡診断書は入手できなかった。
前治療薬には、ニューロパチーに対する Neurontin（ガバペンチン）があった。
重篤な有害事象である心停止に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。
本事象の転帰は「死亡」と報告された。
重篤な有害事象である心停止について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 5（死亡）であり、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象の治験薬以外の要因は「不明」であった。

［検査・処置の結果］
20[redacted]年 8 月 2 日の心電図所見は次のとおり。心室レート：99 bpm、心房レート：99 bpm、PR 間隔：146 msec、QRS 幅：74 msec、QT 間隔：348 msec、補正 QT 間隔：446 msec、P 軸：62°、R 軸：18°、T 軸：46°であった。
20[redacted]年 2 月 4 日の心電図所見は次のとおり。心室レート：106 bpm、心房レート：106 bpm、PR 間隔：150 msec、QRS 幅：78 msec、QT 間隔：346 msec、補正 QT 間隔：459 msec、P 軸：44°、R 軸：-14°、T 軸：30°であった。
20[redacted] 年 8 月 30 日の心電図所見は次のとおり。心室レート：117 bpm、心房レート：117 bpm、PR 間隔：142 msec、QRS 幅：74 msec、QT 間隔：318 msec、補正 QT 間隔：443 msec、P 軸：66°、R 軸：11°、T 軸：69°であった。
20[redacted]年 5 月 13 日午後 2 時 0 分の心電図所見は次のとおり。心室レート：95 bpm、心房レート：95 bpm、PR 間隔：168 msec、QRS 幅：80 msec、QT 間隔：378 msec、補正 QT 間隔：475 msec、P 軸：62°、R 軸：-15°、T 軸：56°であった。正常洞調律、左房拡大の可能性及び境界型心電図所見（20[redacted] 年 2 月 4 日午後 4 時 17 分の心電図所見との比較）が示された。

治験依頼者のコメント：6[redacted]歳男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬ベルモスジル 200 mg の 1 日 2 回経口投与を受けた。治験薬投与開始後 275 日目（最終投与日の翌日）に呼吸窮迫を発現し、Emergency Medical Services により救急治療科に搬送された。被験者の高血圧、高脂血症、高血糖及び B 細胞性リンパ腫の病歴に加えて、コルチコステロイド長期使用による既知の心毒性が心

停止に寄与したと考えられる。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。心停止は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性リンパ性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：心房細動
合併症：慢性リンパ性白血病、低γグロブリン血症、眼帯状疱疹、ライム病、高血圧、ジルベール症候群、眼乾燥、強皮症、心嚢液貯留、角膜炎、肝機能検査異常
治験薬投与期間：20[redacted]年 5 月 30 日～20[redacted] 年 12 月 9 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：心嚢液貯留の悪化／心嚢液貯留

【経過】
本報告は 20[redacted]年 7 月 26 日に治験責任医師から入手した。
6[redacted] 歳白人男性（体重：8[redacted].4 kg、身長：17[redacted] cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted] 年 5 月 30 日、治験薬ベルモスジルの投与（1 日 2 回経口投与）が開始された。
20[redacted] 年 7 月 25 日（治験薬投与開始後 56 日目）、重篤な有害事象である心嚢液貯留が発現した。
20[redacted]年 7 月 25 日、被験者が入院した。
被験者は治験開始前にも同様の事象を発現していた。
20[redacted]年 7 月 24 日、成人経胸壁心エコー図で大量の滲出液が認められた。
重篤な有害事象である心嚢液貯留に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted]年 7 月 25 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
併用薬には、栄養補給剤としての Folvite（葉酸）、Mag-Ox（酸化マグネシウム）及び治療用マルチビタミン、cGVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）、Prograf（タクロリムス）及び体外循環光療法（ECP）並びに適応症不明の薬剤として Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Septra（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、フルコナゾール及びバルトレックス（バラシクロビル）があった。
前治療薬には、眼の処置のための Zinacef（セフロキシム）、リドカイン（PF）、ミダゾラム（PF）、モキシフロキサシン、ポビドンヨード及びテトラカイン塩酸塩があった。
重篤な有害事象である心嚢液貯留について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患に関連したものであり、心嚢液貯留は被験者の先行疾患でもあった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 56 日目に重篤な有害事象である心嚢液貯留を発現した。被験者は治験開始前にも同様の事象を発現していた。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD 及び先行疾患を含む被験者の病歴が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 8 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、20[redacted]年 8 月 5 日に治験薬の投与（200 mg 1 日 2 回投与）が再開された。
心嚢液貯留は治験薬の投与開始前から存在していたことが治験責任医師により確認された。
20[redacted] 年 7 月 27 日、心膜穿刺による心嚢液排出が実施された。心嚢液から抗酸性桿菌、ノカルジア及び真菌類はいずれも検出されなかった。
心嚢液排出が完了したため、重篤な有害事象である心嚢液貯留の臨床転帰が「回復（20[redacted] 年 7 月 27 日）」に更新された。
被験者の病歴には、慢性リンパ性白血病、心嚢液貯留、肝機能検査異常、発作性心房細動、ジルベール症候群、ライム病、帯状疱疹性角膜炎、低γグロブリン血症、高血圧、強皮症、乾燥眼及び扁平苔癬があった。

重篤な有害事象である心嚢液貯留について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患に関連したものであり、心嚢液貯留は被験者の先行疾患でもあった。

治験依頼者のコメント：6[redacted]歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である心嚢液貯留を発現し、入院を要した。被験者は治験登録前にも同様の事象を発現していた。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD、慢性リンパ性白血病及び先行疾患（心嚢液貯留）を含む被験者の病歴が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 9 月 20 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、心嚢液貯留は入院時（治験薬投与開始後後）に悪化していた。
重篤な有害事象である心嚢液貯留について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患に関連したものであり、心嚢液貯留は被験者の先行疾患でもあった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である心嚢液貯留を発現し、入院を要した。被験者は治験登録前にも同様の事象を発現していた。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD、慢性リンパ性白血病及び先行疾患（心嚢液貯留）を含む被験者の病歴が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 10 月 9 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「心嚢液貯留」から「心嚢液貯留の悪化」に更新された。
重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化の臨床転帰が「回復（20[redacted]年 8 月 5 日）」に更新された。
重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患に関連したものであり、心嚢液貯留は被験者の先行疾患でもあった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化を発現し、入院を要した。被験者は治験登録前にも同様の事象を発現していた。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD 及び慢性リンパ性白血病の病歴並びに先行疾患（心嚢液貯留）が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 10 月 11 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の初回用量は 200 mg の 1 日 2 回投与であった。
治験薬の投与再開後、心嚢液貯留の悪化は再発しなかった。
重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患に関連したものであり、心嚢液貯留は被験者の先行疾患でもあった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象である心嚢液貯留の悪化を発現し、入院を要した。被験者は治験登録前にも同様の事象を発現していた。本事象の治験薬以外の要因として、cGVHD 及び慢性リンパ性白血病の病歴並びに先行疾患（心嚢液貯留）が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性リンパ性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：心房細動

合併症：慢性リンパ性白血病、低γグロブリン血症、眼帯状疱疹、ライム病、高血圧、ジルベール症候群、眼乾燥、強皮症、心嚢液貯留、角膜炎、肝機能検査異常
治験薬投与期間：20[redacted]年 5 月 30 日～20[redacted]年 12 月 9 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：呼吸困難／呼吸困難

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 11 月 25 日
6[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：26.18）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted]年 5 月 30 日午後 1 時 9 分に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。
20[redacted]年 11 月 24 日（治験薬投与開始後 178 日目）、重篤な有害事象である呼吸困難が発現した。本事象の程度は中等症と報告された。
20[redacted] 年 4 月 29 日、胸部重圧感及び動悸を訴え、被験者が救急治療科を受診した。血行動態は安定していた。心電図で心拍数 110 台の心房細動が示され、自発的に正常洞調律へ復帰した。$CHADS_2$-VAS_c スコアは 0 であった。トロポニン値は一定であった。心房細動はおそらく心嚢液貯留に続発した症状であった。メトロプロロールの投与が開始され、その後異常は認められなかった。20[redacted]年 11 月 24 日、息切れの悪化のため、救急治療科から再入院となった。心房細動のエピソードが認められないため、20[redacted]年 11 月 25 日に心電図遠隔測定が中止された。救急治療科の心臓専門医の助言を受け、メトロプロロールの投与が入院時に中断され、退院後に再開された。
被験者は 20[redacted] 年 11 月 24 日に息切れのため入院した。入院は継続された。
20[redacted] 年 11 月 25 日、成人経胸壁心エコー図検査が実施された。左室内腔の大きさは正常であった。分離型上部中隔肥厚が認められた。左室収縮機能は正常であった。右室の大きさは正常であった。右室収縮機能は基準範囲の下限値であった。カラー・スペクトルドップラー超音波検査で軽度の僧帽弁逆流が認められた。カラー・スペクトルドップラー超音波検査で trace～軽度の三尖弁逆流のエビデンスが得られた。シグナル不十分のため、三尖弁逆流波形から右室収縮期圧を算出することはできなかった。周囲には少量から中程量の心嚢液貯留が見られた。
20[redacted]年 8 月 12 日の臨床検査結果は次のとおり。N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド：1158 pg/mL（高値、基準範囲：900 未満）、トロポニン T（高感度、第 5 世代）：22 ng/L（午後 9 時 51 分）及び 23 ng/L（午後 7 時 56 分）（いずれも高値、基準範囲：0～14）であった。
20[redacted] 年 10 月 17 日の臨床検査結果は次のとおり。BUN：29 mg/dL（高値、基準範囲：6～23）、GLU：150 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）であった。
20[redacted] 年 11 月 4 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC：4.19 M/μL（低値、基準範囲：4.50～6.40）、MCV：105.5 fL（高値、基準範囲：80.0～95.0）、MCH：35.6 pg（高値、基準範囲：27～32）、赤血球分布幅：15.8%（高値、基準範囲：11.5～14.5）であった。
20[redacted]年 11 月 11 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC：4.05 M/μL（低値、基準範囲：4.50～6.40）、MCV：107.2 fL（高値、基準範囲：80.0～95.0）、MCH：35.8 pg（高値、基準範囲：27～32）、TP：5.4 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.3）、グロブリン：1.4 g/dL（低値、基準範囲：2.2～4.2）、BUN：30 mg/dL（高値、基準範囲：6～23）、GLU：103 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）であった。
20[redacted] 年 11 月 24 日の臨床検査結果は次のとおり。RBC：4.17 M/μL（低値、基準範囲：4.50～6.40）、MCV：108.4 fL（高値、基準範囲：80.0～95.0）、MCH：35.7 pg（高値、基準範囲：27～32）、リンパ球：17.3%（低値、基準範囲：18～41）、単球：17.6%（高値、基準範囲：4.0～11.0）、大赤血球：存在する、楕円赤血球：わずかに認める、好酸球：0.0（低値）、TP：5.8 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.3）、グロブリン：2.0 g/dL（低値、基準範囲：2.2～4.2）、トロポニン T（高感度、第 5 世代）：17 ng/L（高値、基準範囲：0～14）、BUN：32 mg/dL（高値、基準範囲：6～23）、CRE：1.60 mg/dL（高値、基準範囲：0.50～1.20）、GLU：165 mg/dL（高値、基準範囲：70～100）、推算糸球体濾過量：45 mL/min/1.73 m^2（低値、基準範囲：59 超）であった。
20[redacted] 年 11 月 27 日午前 5 時 50 分の臨床検査結果は次のとおり。RBC：4.03 M/μL（低値、基準範囲：4.50～6.40）、MCV：104.7 fL（高値、基準範囲：80.0～95.0）、MCH：34.7 pg（高値、基準範囲：27～32）、Ca：8.6（低値）、Mg：1.6（低値）であった。
20[redacted]年 11 月 27 日午前 11 時 37 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.4°C、心拍数：92 bpm、血圧：135/84 mmHg、呼吸数：20 回/分、酸素飽和度（室内気）：98%であった。

退院時の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：穏やか、急迫症状なし、ベッドで座位、おしゃべり（conversant）、上機嫌。四肢：温かく潅流良好、チアノーゼなし、両下肢に軽度の非圧痕性浮腫あり。皮膚：発疹なし、cGVHD に続発した両腕正中面の色素過剰及び木質性硬結あり。
20[redacted] 年 11 月 27 日、安静時でも軽度の労作時でも息切れが認められないため、被験者の状態は安定していると判断された。被験者は同日に退院となった。
被験者の病歴には、心嚢液貯留、cGVHD、慢性リンパ性白血病、発作性心房細動、息切れ、入院時に認められた肺塞栓症を伴う深部静脈血栓症、低γグロブリン血症及びジルベール症候群があった。
被験者には心房細動のほか、慢性リンパ性白血病の併存疾患があり、HLA 適合非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植を 20[redacted] 年 1 月 5 日（Day 0）に受け、その後、皮膚、関節・筋膜、両眼及び口腔に重症の cGVHD を合併した。ベースライン時（リツキサン及びイブルチニブが投与され、さらに体外循環光療法（ECP）が行われた後）に GVHD の肺症状は認められなかった。また、GVHD に続発したと思われる心嚢液貯留も認められた（20[redacted] 年 7 月に心嚢穿刺を実施。報告の時点ではプレドニゾンが投与されていた）。20[redacted] 年 11 月には、新規肺塞栓症・深部静脈血栓症と診断された（エリキュース（アピキサバン）が投与されていた）。被験者は数日前から息切れの悪化を訴え、救急治療科から入院。心臓専門医を受診した。心臓の MRI 結果は心膜肥厚の進行の所見に合致した。被験者は退院後、腫瘍専門医及び心臓専門医の下でフォローアップ検査を受ける予定であった。
併用薬には、栄養補給剤としての Folvite（葉酸）、Mag-Ox（酸化マグネシウム）及び治療用マルチビタミン、心嚢液貯留に対する Colcrys（コルヒチン）、心房細動に対する Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、深部静脈血栓症及び肺塞栓症に対するエリキュース（アピキサバン）、cGVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）、Prograf（タクロリムス）及び ECP 並びに感染症予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、フルコナゾール及びバルトレックス（バラシクロビル）があった。
前治療薬には、結晶状角膜炎（右眼）に対する Zinacef（セフロキシム）及びモキシフロキサシン並びに眼の処置のためのリドカイン（PF）、ミダゾラム（PF）、ポビドンヨード及びテトラカイン塩酸塩があった。
入院中、深部静脈血栓症及び肺塞栓症に対してヘパリンが投与された。
重篤な有害事象である呼吸困難に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted]年 11 月 24 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 11 月 27 日）」と報告された。
重篤な有害事象である呼吸困難について、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 178 日目に重篤な有害事象である呼吸困難を発現し、入院を要した。本事象の治験薬以外の要因として、息切れ、cGVHD 及び肺塞栓症を伴う心嚢液貯留の病歴が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。本事象は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性リンパ性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：心房細動
合併症：慢性リンパ性白血病、低γグロブリン血症、眼帯状疱疹、ライム病、高血圧、ジルベール症候群、眼乾燥、強皮症、心嚢液貯留、角膜炎、肝機能検査異常
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 30 日～20[redacted] 年 12 月 9 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：背部痛／背部痛

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 12 月 12 日

6[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：28.63）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted]年 5 月 30 日に開始された。報告によると、治験薬の投与は 20[redacted]年 12 月 9 日から 20[redacted] 年 12 月 11 日までの間のいずれかの日に中断され、再開されることはなかった。
20[redacted] 年 12 月 11 日（治験薬投与開始後 195 日目）、背部痛のため被験者が入院した。報告によると、転倒（詳細不明）後に非放散性右下背部痛が発現した。医療記録によると、転倒による背部損傷の外的徴候は認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 11 日、非放散性右下背部痛（疼痛スケール：10/10）の急性発症及び高血圧（血圧：196/118）のため、被験者が入院した。救急治療科で Dilaudid（ヒドロモルフォン）が静脈内投与され、いずれの症状も緩和された。被験者は入院の数日前に力学的要因により転倒しかけていた。救急治療科での CT 肺血管造影で新たな肺塞栓症は示されなかったが、心嚢液貯留のわずかな増加が示唆された。経動脈性門脈造影下 CT では、膀胱壁肥厚の増大が示されたが、腎結石、血腫及び急性右下背部痛を説明し得るその他の急性変化はいずれも認められなかった。全血球算定、包括的代謝パネル検査及び感染症検査の結果に目立った所見は認められなかった。心電図で重大な ST-T 変化は示されず、正常洞調律及び期外収縮が認められた。
検査時、被験者に急迫症状は認められず、血行動態は安定しており、発熱も認められなかった。右下背部痛の著しい減少が認められた。主に MRI 実施後であるが、夜から朝にかけて少量の Dilaudid（ヒドロモルフォン）投与を必要とした。
被験者の病歴には、慢性リンパ性白血病（20[redacted] 年 10 月 15 日から持続中）、ライム病（20[redacted] 年 7 月 13 日から持続中）、帯状疱疹性角膜炎（20[redacted] 年 7 月 13 日から持続中）、低γグロブリン血症（20[redacted]年 7 月 13 日から持続中）、高血圧（20[redacted] 年 7 月 13 日から持続中）、ジルベール症候群（20[redacted] 年 12 月 30 日から持続中）、乾燥眼（20[redacted]年 4 月 9 日から持続中）、扁平苔癬（20[redacted] 年 12 月 4 日から持続中）、心嚢液貯留（20[redacted] 年 4 月 25 日から持続中）、発作性心房細動（発現日及び消失日：20[redacted]年 4 月 29 日）、肝機能検査異常（20[redacted] 年 4 月 30 日から持続中）、強皮症（20[redacted] 年 5 月 2 日から持続中）、右眼の結晶状角膜炎（発現日：20[redacted]年 4 月 15 日、消失日：20[redacted] 年 5 月 31 日）及び血栓塞栓性事象があった。
被験者には、Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）で治療中の心房細動のほか、HLA 適合非血縁者間末梢血幹細胞移植後の慢性リンパ性白血病があった。移植片対宿主病（GVHD）予防薬としてメトトレキサート、タクロリムス、Rapamune（シロリムス）及びシロリムスの投与を受け、皮膚、両眼及び口腔に重症の cGVHD を合併し、リツキサン及びイブルチニブの投与並びに体外循環光療法（ECP）が行われた。また、GVHD に続発したと思われる心嚢液貯留も有しており、心膜穿刺（20[redacted]年 7 月）が実施され、プレドニゾン（少し前に 40 mg に増量）が投与されていた。さらに、新規の肺塞栓症・深部静脈血栓症と診断され、エリキュース（アピキサバン）が投与されていた。
併用薬には、cGVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）、Prograf（タクロリムス）及び ECP、栄養補給剤としての Folvite（葉酸）、Mag-Ox（酸化マグネシウム）及び治療用マルチビタミン、感染症予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Septra（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、バルトレックス（バラシクロビル）及びフルコナゾール、心嚢液貯留に対する Colcrys（コルヒチン）、心房細動に対する Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、血栓塞栓性事象に対するエリキュース（アピキサバン）、疼痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）並びに Jakafi（ルキソリチニブ）があった。
20[redacted]年 12 月 11 日午前 11 時 12 分の臨床検査で、全血球算定、生化学検査及び心臓検査の結果に重要な異常は認められなかった。
20[redacted]年 12 月 11 日午後 3 時 35 分の尿検査結果は正常であった。
20[redacted] 年 12 月 11 日の臨床検査結果は次のとおり。尿中 BK ウイルス DNA 定量（PCR）：214,080 IU/mL（検出）、サイトメガロウイルス量：検出されず、尿中アデノウイルス定量：検出せず、鼻腔中メチシリン耐性黄色ブドウ球菌：分離されず、バンコマイシン耐性エンテロコッカス直腸培養：分離されず。
20[redacted] 年 12 月 11 日午後 8 時 42 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。身長：17[redacted].4 cm、BMI：29 であった。
20[redacted] 年 12 月 12 日、胸部・腰部・脊椎の造影及び単純 MRI で、びまん性の退行性変化及び多椎間の椎間板膨隆が認められたほか、short TI inversion recovery（STIR）法で腰部傍脊柱筋に軽度の高信号が見られ、肉離れの所見と推定された。直近の骨折及び骨髄置換性病変を示すエビデンスは得られなかった。

20[redacted]年 12 月 12 日（退院時）の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：穏やか、急迫症状なし。背部：脊椎及び腰部に圧痛点なし、被験者は以前に疼痛があった右腰部の 4 インチの円形の領域を指した。四肢：強度 5/5、両下肢の感覚は左右対称、温かく潅流良好、チアノーゼ・浮腫なし。
20[redacted] 年 12 月 12 日、被験者が退院した。退院時の指示として、活動範囲は歩行に限定すること、体を動かさない時間（車での長距離移動など）は軽いストレッチを心がけること、疼痛コントロールにリドカインパッチ及びトラマドールを用いること、整形外科医の下でフォローアップ検査を受けることが伝えられた。治療薬には、背部痛に対する経皮的リドカイン 4%の 1 日 1 回投与（20[redacted] 年 12 月 11 日から）があった。重篤な有害事象である背部痛に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 12 月 12 日）」と報告された。被験者は同日に退院となった。
重篤な有害事象である背部痛について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肉離れ及び胸椎・腰椎の多椎間性退行性変化に起因するものと考えられた。肉離れは、腰部傍脊柱筋に認められた軽度の STIR 高信号により示された。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 195 日目に重症の背部痛のため入院した。この背部痛は転倒後に発現した。背部の画像診断で傍脊柱筋に高信号が認められたことから、本事象は肉離れに起因するものであると治験責任医師は報告した。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。背部痛は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／8[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性リンパ性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：心房細動
合併症：慢性リンパ性白血病、低γグロブリン血症、眼帯状疱疹、ライム病、高血圧、ジルベール症候群、眼乾燥、強皮症、心嚢液貯留、角膜炎、肝機能検査異常
治験薬投与期間：20[redacted] 年 5 月 30 日～20[redacted] 年 12 月 9 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺炎／肺炎

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 1 月 3 日
6[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：28.07）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 5 月 30 日に開始され、20[redacted] 年 12 月 9 日（重篤な有害事象である肺炎の発現前）に治験責任医師の判断で中断された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 1 月 2 日（治験薬投与開始後 217 日目）、重篤な有害事象である肺炎が発現した。心臓の CT で多巣性肺炎が認められたため、被験者が入院した。肺炎の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。
20[redacted] 年 11 月 11 日、CT で肺塞栓症が示された。
20[redacted] 年 11 月 24 日、経胸壁心エコー図で右房圧及び右心圧の上昇が認められた。駆出率におおむね変化はなかった。
20[redacted] 年 11 月 26 日、心臓の MRI 結果は心膜肥厚の進行の所見に合致したが、線維化は見られなかった。
20[redacted] 年 12 月 11 日、CT で肺塞栓症が陰性となった。
20[redacted] 年 12 月 11 日、経胸壁心エコー図を再実施。滲出液の量に変化はなかったが、右室機能が低下していた。
20[redacted]年 1 月 2 日、102.9°F の発熱、悪寒、咳嗽及び軽度の低酸素症を訴え、被験者が診療所を受診した。また、乾性咳嗽を伴う風邪のような症状も見られた。診療所での体温は 99.5°F であり、酸素飽和度は 92%にまで低下していた。胸部 X 線撮影で左肺に浸潤影が認められ、肺炎が示された。診療所でセフェピムが

1 回投与され、血液培養及びウイルス検査（鼻咽頭ぬぐい液）が指示された。病院で引き続き広域スペクトラム薬剤としてセフェピムが投与された。さらに、胸部 CT ですりガラス様陰影及び高密度のコンソリデーション領域を伴う多巣性肺炎が示されたため、細菌性感染の合併に対する抗生剤として Levaquin（レボフロキサシン）及びバンコマイシンが追加された。被験者から痰検体を採取することはできなかった。
20[redacted] 年 1 月 2 日の臨床検査結果は次のとおり。アスペルギルス抗原：0.04（基準範囲：0～0.49）、ABO 式血液型：A 型、Rh 血液型：陽性、PCR 検査（鼻咽頭ぬぐい液）：ヒトパラインフルエンザウイルス 1、2、3 及び 4 のいずれも陰性。
20[redacted] 年 1 月 2 日、鼻咽頭ぬぐい液は、アデノウイルス、ライノウイルス、RS ウイルス及び A 型インフルエンザウイルスについて陰性であったが、ヒトメタニューモウイルス及び B 型インフルエンザウイルスについて陽性であった。
20[redacted] 年 1 月 2 日、胸部 X 線撮影で、左肺に浸潤を認める、嚢胞性線維症を伴った肺炎が示された。
20[redacted]年 1 月 2 日、胸部の単純 CT で、両肺の気管支周囲に斑状のすりガラス様陰影及びコンソリデーションが新たに認められ、多巣性肺炎の所見と考えられた。また、安定した中等量の心嚢液貯留も示された。
20[redacted] 年 1 月 3 日の被験者の身長は 17[redacted].5 cm、BMI は 27.1 であった。
20[redacted] 年 1 月 4 日の免疫グロブリン G（IgG）は 171（低値）であった。
20[redacted] 年 1 月 6 日、IgG 低値に対し免疫グロブリンの静脈内投与が行われた。
20[redacted] 年 1 月 6 日の被験者の体重は 8[redacted].7 kg であった。
20[redacted] 年 1 月 6 日、PCR によるサイトメガロウイルス検査を実施。ウイルス DNA は検出されなかった。
20[redacted] 年 1 月 7 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.9°C、心拍数：65 bpm、血圧：152/87 mmHg、呼吸数：18 回/分、経皮的酸素飽和度（室内気）：93%、酸素流量：95 L/min であった。
20[redacted] 年 1 月 7 日の身体検査結果は次のとおり。肺：両肺下葉にクラックルあり、喘鳴なし、換気不良、両肺とも上葉の聴診音に雑音なし、低音性連続性ラ音なし。皮膚：発疹なし、両上腕のさざ波様症状を含む GVHD による慢性の皮膚変化あり。
20[redacted]年 1 月 7 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：3.76（低値）、RBC：3.99（低値）、Hb：14.2、Ht：43.8、MCH：35.6（高値）、MCV：109.8（高値）、PLT：320、赤血球分布幅：13.6、Na：139、K：5.0、Cl：102、二酸化炭素：24、BUN：19、CRE：1.06、Ca：8.9、GLU：82、Mg：1.9 であった。
20[redacted] 年 1 月 7 日、血液培養のため血液検体が採取され、5 日後（20[redacted] 年 1 月 12 日）まで増殖は認められなかった。
20[redacted] 年 1 月 7 日、入院後に臨床的改善が見られ、被験者に発熱はなく、酸素吸入を必要としなかった。セフェピム・Levaquin（レボフロキサシン）による 5 日間（20[redacted] 年 1 月 2 日から 20[redacted] 年 1 月 7 日まで）の抗生剤投与が完了し、20[redacted] 年 1 月 7 日に被験者が退院した。
被験者の病歴には、慢性リンパ性白血病（発現日：20[redacted]年 2 月 7 日、持続中）、心嚢液貯留（発現日：20[redacted] 年 4 月 15 日、持続中）、肝機能検査異常（発現日：20[redacted] 年 4 月 30 日、持続中）、発作性心房細動（発現日：20[redacted]年 4 月 29 日、消失日：20[redacted] 年 4 月 29 日）、ジルベール症候群（発現日：20[redacted]年 12 月 30 日、持続中）、ライム病（発現日：20[redacted] 年 7 月 13 日、持続中）、帯状疱疹性角膜炎（発現日：20[redacted] 年 7 月 13 日、持続中）、低 γ グロブリン血症（発現日：20[redacted] 年 7 月 13 日、持続中）、高血圧（発現日：20[redacted] 年 7 月 13 日、持続中）、強皮症（発現日：20[redacted]年 5 月 2 日、持続中）、乾燥眼（発現日：20[redacted] 年 11 月 9 日、持続中）、扁平苔癬（発現日：20[redacted] 年 12 月 4 日、持続中）、右眼の結晶状角膜炎（発現日：20[redacted] 年 4 月 15 日、消失日：20[redacted] 年 5 月 31）、肺塞栓症を伴う深部静脈血栓症、労作性呼吸困難（発現日：20[redacted] 年 4 月）及び cGVHD（発症部位：両眼、関節、筋膜、皮膚及び口腔）があった。20[redacted] 年 12 月の免疫グロブリン G は 319 であった。20[redacted]年 4 月、心房細動と診断された。心電図で心拍数 110 台の心房細動が示され、$CHADS_2$-VAS_c スコアは 0 であった。20[redacted] 年 4 月、経胸壁心エコー図で少量から中程度の量の新たな心嚢液貯留が認められた。20[redacted] 年 2 月 14 日及び 20[redacted] 年 12 月 11 日に PCR によるサイトメガロウイルス検査が実施されたが、ウイルス DNA は検出されなかった。
手術歴には、HLA 適合非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植があった。
併用薬には、cGVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）、Prograf（タクロリムス）、体外循環光療法及び Jakafi（ルキソリチニブ）、栄養補給剤としての Folvite（葉酸）、Mag-Ox（酸化マグネシウム）及び治療用マルチビタミン、感染症予防薬としての Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びバルトレックス（バラシクロビル）、心嚢液貯留に対する Colcrys（コルヒチン）、心房細動に対する Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、血栓塞栓性の事象に対するエリキュース（アピキサバン）及びヘパリン、疼痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）並びに背部痛に対するリドカインがあった。

前治療薬には、右眼の結晶状角膜炎に対する Zinacef（セフロキシム）及びモキシフロキサシン、眼の処置のためのリドカイン、ミダゾラム、ポビドンヨード及びテトラカイン塩酸塩、感染症予防薬としてのフルコナゾール、インフルエンザ予防薬としての 4 価インフルエンザワクチン並びにシロリムス、イブルチニブ及びリツキサンがあった。
治療薬には、肺感染に対するアジスロマイシン、マキシピーム（セフェピム）、Vancocin（バンコマイシン）及び Levaquin（レボフロキサシン）があった。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌性肺炎の可能性は低かったため、20[redacted]年 1 月 5 日にバンコマイシンの投与が中止された。ヒトメタニューモウイルス及び B 型インフルエンザウイルスが陽性であったため、20[redacted]年 1 月 2 日から 20[redacted] 年 1 月 7 日までタミフル（オセルタミビル）が投与された。
入院中の使用薬剤には、呼吸器系ケアのためのイプラトロピウム臭化物及びタミフル（オセルタミビル）並びに栄養補給剤としてのビタミン C（アスコルビン酸）があった。
退院時の薬剤には、咳嗽に対する Tessalon Perles（ベンゾナテート）及び Robitussin（グアイフェネシン・コデイン）があった。
重篤な有害事象である肺炎に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 1 月 7 日）」と報告された。
重篤な有害事象である肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の併存疾患である移植片対宿主病（GVHD）に起因するものであった。治験責任医師によると、Jakafi（ルキソリチニブ）の投与は継続されていたが、肺炎と Jakafi（ルキソリチニブ）の因果関係は「多分関連なし」と考えられた。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 217 日目（投与中断後 24 日目）に重篤な有害事象である肺炎を発現した。被験者の鼻咽頭ぬぐい液がヒトメタニューモウイルス及び B 型インフルエンザウイルスについて陽性であり、これが本事象の有力な要因として考えられた。また、理由は不明であるが、治験責任医師は 20[redacted] 年 12 月 9 日に治験薬の投与を中断し、20[redacted] 年 12 月 16 日に Jakafi（ルキソリチニブ）に切り替えていた。肺炎の発現日が 20[redacted] 年 1 月 2 日であることを考えると、Jakafi（ルキソリチニブ）の影響は無視できない。さらに、被験者にはその他にも投与中の免疫抑制剤があり、肺塞栓症及び cGVHD の基礎疾患があった。これら全ての因子が重篤な有害事象である肺炎の発現につながった可能性が考えられる。以上の事実を踏まえ、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。肺炎は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：アラスカ先住民／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：不明／7[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：元タバコ使用者、子宮摘出、急性骨髄性白血病
合併症：白内障、下痢、血中乳酸脱水素酵素増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、2 型糖尿病、悪心、高脂血症、骨壊死、嚥下障害、不安、関節痛、カンジダ感染
治験薬投与期間：20[redacted] 年 7 月 12 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺塞栓症／肺塞栓症、血管障害－深部静脈血栓症／深部静脈血栓症

【経過】
本報告は 20[redacted]年 7 月 24 日に治験責任医師から入手した。
5[redacted]歳アメリカ先住民又はアラスカ先住民女性（体重：6[redacted].9 kg、身長：15[redacted].5 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted]年 7 月 12 日、治験薬ベルモスジルの投与（1 日 2 回経口投与）が開始された。
20[redacted] 年 7 月 23 日（治験薬投与開始後 11 日目）、血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症が発現した。

20[redacted] 年 7 月 24 日、被験者が入院した。
血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
これらの重篤な有害事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者はコデインにアレルギーがあった。
血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ被験者の先行疾患及び併存疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 11 日目に血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症を発現した。これらの重篤な有害事象の治験薬以外の要因として、被験者の先行疾患及び併存疾患である cGVHD が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 8 月 8 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の投与中断日（20[redacted] 年 7 月 24 日）が追加された。
治験薬の投与が 20[redacted]年 7 月 26 日に再開されたことが治験責任医師により報告された。
血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症に対し、抗凝固薬として低分子量ヘパリン及びアピキサバンが投与された。これらの重篤な有害事象の程度は当初 Grade 3 であったが、退院時には Grade 1 にまで改善していた。
血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症の臨床転帰が「回復（20[redacted] 年 7 月 25 日）」に更新された。
被験者の病歴には、皮膚萎縮、皮膚色素過剰、皮膚色素減少、上肢筋力低下、不安、高脂血症、2 型糖尿病及びカンジダ症があった。手術歴には、腹式子宮全摘があった。
使用薬剤には、深部静脈血栓症に対するエリキュース（アピキサバン）（10 mg 1 日 2 回経口投与、20[redacted] 年 7 月 24 日から）及びエノキサパリン（70 mg 1 日 1 回皮下投与、20[redacted] 年 7 月 23 日から 20[redacted] 年 7 月 24 日まで）があった。
併用薬には、cGVHD に対する Deltasone（プレドニゾン）、トリアムシノロンアセトニド及び体外循環光療法（ECP）、感染症予防のためのゾビラックス（アシクロビル）、疼痛に対する Celebrex（セレコキシブ）、カンジダ症治療及びカンジダ症予防のためのジフルカン（フルコナゾール）、2 型糖尿病に対する Glucotrol（グリピジド）、消化管症状に対する支持療法薬としての Protonix（パントプラゾール）、高脂血症に対する Pravachol（プラバスタチン）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対する Actigall（ウルソデオキシコール酸）があった。
入院中の使用薬剤には、咽喉痛に対する Cepacol Sore Throat（ベンゾカイン・メントール）、2 型糖尿病に対する Novolog（インスリンアスパルト U-1000）、処置及び治療前のオムニパーク 350（イオヘキソール）、栄養補給剤としてのラクトリンゲル及びフマル酸第一鉄、疼痛に対するモルヒネ及びオキシコドン、皮膚ケアのためのナイスタチン、消化管症状に対する支持療法薬としての Prilosec（オメプラゾール）、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）並びに感染症予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ過体重による血栓形成傾向、自動車での長距離移動及び併存疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 11 日目に血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症を発現した。これらの重篤な有害事象の治験薬以外の要因として、過体重による血栓形成傾向、自動車での長距離移動及び併存疾患である cGVHD が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 11 月 5 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者の生年月日が修正された。

血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ過体重による血栓形成傾向、自動車での長距離移動及び併存疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 11 日目に血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症を発現した。これらの重篤な有害事象の治験薬以外の要因として、過体重による血栓形成傾向、自動車での長距離移動及び併存疾患である cGVHD が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 12 月 12 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の用量は 200 mg の 1 日 2 回投与であった。
5[redacted] 歳女性。急性骨髄性白血病を有し、20[redacted] 年 9 月 26 日に HLA 適合非血縁ドナーからの造血幹細胞移植（前処置としてフルダラビン・ブスルファンを使用）を受けた。左下肢の腫脹及び疼痛を伴う皮膚の cGVHD を発症したため来院。悪性疾患に続発した多発性区域・亜区域性肺塞栓症が認められ、腎前性急性腎障害も確認された。血行動態が安定したため、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）1 mg/kg の 1 日 2 回投与を実施。その後、アピキサバンによる外来治療に移行した。
前週から見られていた亜急性の胸部絞扼感に加えて、左下肢の腫脹が新たに急性発症したため、被験者が来院。CT で、右肺の多発性区域・亜区域性肺塞栓症も認められた。リスク因子として、身体固定期間の延長（6 時間の自動車運転）及び悪性疾患の病歴があった。来院後の酸素飽和度は正常で、血行動態は安定した。当初は Lovenox（エノキサパリンナトリウム）治療用量の 1 日 2 回投与が行われた。その後、アピキサバン 10 mg の 1 日 2 回 7 日間投与に移行した。今後、アピキサバン 5 mg の 1 日 2 回投与の維持用量に移行する計画とした。
20[redacted] 年 3 月の Hb 及び Ht はそれぞれ 9.8 及び 29.3 であったが、入院 1 日目にはそれぞれ 7.7 及び 27.8 まで減少していた。便グアヤック試験は陰性であったが、鉄が低値（21）であった。退院時に鉄補充が行われた。外来で精密検査を実施する計画とした。
急性腎障害のため被験者が来院。悪心による経口摂取低下が生じている状況下で、CRE 増加（7 月 2 日の来院時の 1.22 から 1.52 に増加、BUN 増加を伴う）が認められた。維持液の投与が開始され、CRE が 1.17 まで減少した。退院時の CRE は 0.97 であった。
スクリーニング時の心電図で不完全右脚ブロックが認められた。
入院中の心電図で右脚ブロックが認められた。
入院中、肺活量測定（気管支拡張剤なし）が実施された。一秒量（FEV_1）及び努力肺活量（FVC）は基準範囲内であった。20[redacted]年 9 月 2 日の検査結果と比較して、FEV_1 は 470 mL（18%）減少し、FVC は 440 mL（14%）減少していた。
20[redacted] 年 7 月 23 日の被験者の身長は 15[redacted].5 cm であった。
20[redacted] 年 7 月 23 日、下肢のカラー・スペクトル静脈ドップラー超音波検査が実施された。左下肢の総大腿静脈に深部静脈血栓症が認められ、大伏在静脈にまで及んでいた。
20[redacted]年 7 月 24 日の被験者の体重は 7[redacted].8 kg であった。
退院時のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.6°C、心拍数：87 bpm、血圧：124/71 mmHg、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度（室内気、使用機器なし）：96%であった。
20[redacted] 年 7 月 24 日のその他の臨床検査結果は次のとおり。PT：14.7（高値）、国際標準比：1.2（高値）であった。
20[redacted]年 7 月 25 日（退院時）のその他の臨床検査結果は次のとおり。WBC：7.88、RBC：3.49（低値）、Hb：7.6（低値）、Ht：27.8（低値）、MCH：21.8（低値）、MCV：79.7（低値）、PLT：238、赤血球分布幅：20.7（高値）、GLU：80、GLU point of care 検査値：250（高値）であった。
入院中の使用薬剤には、フマル酸第一鉄、ジフルカン（フルコナゾール）、Glucotrol（グリピジド）、Zofran（オンダンセトロン）、Protonix（パントプラゾール）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びトリアムシノロンアセトニドがあった。
退院時の薬剤には、ゾビラックス（アシクロビル）、エリキュース（アピキサバン）、Pravachol（プラバスタチン）、Deltasone（プレドニゾン）及び Actigall（ウルソデオキシコール酸）があった。
被験者はコデインにアレルギーがあった。
適応症不明の併用薬として、Nystop（ナイスタチン）及び Zofran（オンダンセトロン）があった。

血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ過体重による血栓形成傾向、自動車での長距離移動及び併存疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 11 日目に血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症を発現した。これらの重篤な有害事象の治験薬以外の要因として、過体重による血栓形成傾向、自動車での長距離移動及び併存疾患である cGVHD が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 1 月 8 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 7 月 23 日、胸部の CT 肺血管造影で右肺の多発性区域・亜区域性肺塞栓症が認められた。右室ストレインのエビデンスは得られなかった。右肺下葉区域・亜区域レベルの複数の肺動脈及び右肺中葉区域レベルの肺動脈に肺塞栓症を示す造影欠損が見られた。また、多血管性冠動脈石灰化及び胸部大動脈の散在性アテローム動脈硬化性石灰化が認められた。
血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ過体重による血栓形成傾向、自動車での長距離移動及び併存疾患である cGVHD に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 11 日目に血栓塞栓性の重篤な有害事象である肺塞栓症及び血管障害－深部静脈血栓症を発現した。これらの重篤な有害事象の治験薬以外の要因として、過体重による血栓形成傾向、自動車での長距離移動及び併存疾患である cGVHD が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：アラスカ先住民／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：不明／5[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性リンパ性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、急性リンパ性白血病、サイトメガロウイルス感染
合併症：疼痛、２型糖尿病、筋痙縮、上気道咳症候群、性腺機能低下、高脂血症、勃起不全、睡眠時無呼吸症候群、季節性アレルギー、背部痛、呼吸困難
治験薬投与期間：20[redacted]年 7 月 23 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：錯乱状態／錯乱状態

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 6 月 5 日
追加入手日：20[redacted] 年 6 月 22 日
5[redacted]歳アメリカ先住民又はアラスカ先住民男性（BMI：27.61 kg/m^2）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted]年 7 月 23 日に行われた。
20[redacted]年 5 月 24 日（治験薬投与開始後 306 日目）、重篤な有害事象である錯乱状態が発現した。
治験開始前の 20[redacted] 年、錯乱状態の増大、全身性脱力及び蒼白の外観により被験者が救急治療科を受診した。頭部 CT 及び胸部 X 線撮影の結果は正常であった。感染のエビデンスはなかった。血液検査の結果は、乳酸増加を除いて安定していた。発熱の徴候は認められなかった。生理食塩水 2 L の投与が行われ、ベースラインの精神状態に戻り、被験者は自宅退院となった。

報告によると、20[redacted] 年 5 月 23 日の朝はベースラインの健康状態であった。その日一日中軽い頭痛が見られていたが、その他の局所的な神経障害は認められていなかった。また、咳嗽が見られていたが、痰は伴っていなかった。被験者の妻が若干心配し、医療機関を相談した方がよいのではと述べたが、現時点では受診の必要はないと安心させられた。
被験者の妻によると、20[redacted] 年 5 月 24 日の午前 0 時頃に被験者が目を覚まし、妻の体を揺さぶった。被験者は混乱した様子で、体は非常に冷たく、湿っぽく感じられた。妻が被験者の血糖値をチェックしたが、126 で正常であった。それでも、妻は被験者にオレンジジュースを与えることにした。その直後、被験者が基本的に鈍麻・無反応の状態に陥るも、意識は消失しなかった。舌を噛むこともなかった。便失禁・尿失禁はなく、目に見える振戦もなかった。妻が 911 番通報し、被験者は評価のため Valley の救急治療科に搬送された。
救急治療科到着時、最高体温 38.3℃ の発熱、頻脈、最高 112 bpm の心拍数及び呼吸数 22 回/分の軽度の頻呼吸が認められた。血液培養は陰性であった。被験者に対し輸液の静脈内投与が行われた。臨床検査が指示され、プロカルシトニン値は 0.05 で基準範囲内であった。尿検査では尿比重増加が示され、脱水の所見に合致した。乳酸値は基準範囲内であった。全血球算定で白血球増加症は示されなかったが、Hb が基準範囲内の軽度の大赤血球症が認められた。胸部 X 線撮影が行われ、急性症状は認められなかった。頭部 CT でも急性の疾患は示されなかった。
救急治療科では髄膜炎の可能性が懸念され、バンコマイシン及びセフトリアキソンによる治療が実施されることになった。生理食塩水のボーラス投与が行われ、入院についてホスピタリストのコンサルテーションを受けた。救急治療科のロビーで被験者の妻と病状に関する話し合いが行われた。被験者の精神状態に改善が認められ、意識清明で oriented x3（人・場所・時間の見当識良好）の状態となり、1 段階の指示に従うことができた。ただし、依然として著しい嗜眠傾向が認められた。看護師によるベッドサイド診断は実施できなかった。
全身性炎症反応症候群は入院後に消失した。この全身性炎症反応症候群は重篤な有害事象に該当しないことが治験責任医師により確認された。インターベンショナルラジオロジー科で腰椎穿刺が行われ、蛋白質増加が示されたが、有核細胞は 2 個しか認められず、GLU は基準範囲内であった。被験者の精神状態は完全に正常に回復し、バイタルサインはいずれも基準範囲内であった。CT 所見も正常で、脳脊髄液に異常は認められなかった。中枢神経系の感染の可能性は低かった。被験者は少し前にウイルス性疾患に罹患しており、これによって痙攣発作の閾値が下げられた可能性が高く、被験者の臨床像はおそらく焦点性発作に合致するものと思われた。
20[redacted] 年 4 月 24 日、胸部 X 線撮影で異常は認められなかった。
20[redacted] 年 5 月 4 日、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ぬぐい液検査の結果は陰性であった。
20[redacted]年 5 月 24 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：114/73 mmHg、脈拍数：72 bpm、体温：36.7℃、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：97%、BMI：27.62 であった。胸部 X 線撮影で急性心肺疾患の放射線学的エビデンスは得られなかった。頭部 CT で腫瘤、出血及び梗塞のエビデンスはいずれも示されなかった。
システムレビュー時、被験者の活力は安定していた。食欲は良好で、悪心、嘔吐、便秘及び下痢の自覚症状はいずれもなかった。全身性疼痛に対するオキシコドンの 1 日 2 回服用及び就寝時の Flexeril（シクロベンザプリン）の服用が継続された。10 段階スケールに基づく疼痛の最大値は 8/10、最小値は 2/10 であった。この日の疼痛の程度は 10 段階スケールで 3/10 と被験者は評価した。引き続きわずかな筋痙攣が認められ、炭水化物を食べ過ぎると悪化した。被験者によると、この筋痙攣は全身性の症状であった。皮膚症状は改善していると被験者は感じていたが、左大腿内側に新たな乾燥箇所を認め、左手には数週間にわたって白斑が見られていた。被験者の感覚では、可動域はおおむね改善しており、以前よりも体を伸ばすことができた。定期的な運動は行っていなかった。
身体検査結果は次のとおり。皮膚：移植片対宿主病（GVHD）に関連する硬化症が依然として認められる、色素変化及び斑状の限局性強皮症の変化あり。爪：手指爪及び趾爪の大部分に肥厚性・異栄養性の GVHD 皮膚変化が認められる。頭部・眼・耳鼻咽喉：頬粘膜両側にかすかな斑状の苔癬様変化あり。神経：脳神経 II～XII に損傷なし、歩行正常。精神：情動正常、上機嫌、協調的、話し上手。
被験者は cGVHD に罹患しており、臓器ごとの症状評価は、皮膚スコア：3（体表面積の 45%に運動障害を伴う深部硬化像及び hidebound 状症状が認められる）、口腔スコア：1（検査時に軽度の症状及び診断的特徴が認められる）、眼スコア：3（強膜レンズを使用）、消化管スコア：0、肝臓スコア：0、肺スコア：1（労作性息切れあり、COVID-19 による制限のためこの日は肺機能検査が実施されなかった）、関節・筋膜スコア：1（腕及び脚に緊張あり、高い所に手を伸ばすことができる）であった。生殖器スコアの評価

は実施されなかった。甲状腺機能検査では、甲状腺刺激ホルモンが 9.517（基準範囲：0.4～5）に増加し、遊離サイロキシンは 0.9（基準範囲：0.6～1.2）で正常であった。2～3 ヶ月後に再検査が予定されているが、鉄は基準範囲内であり、免疫グロブリン G は 1826（基準範囲：610～1616）に増加していた。これらの検査値は過去にも増加しており、cGVHD との関連が疑われた。
被験者には複雑な病歴があり、特筆すべき病歴として、急性骨髄性白血病とそれに対する骨髄移植（20[redacted]年）及びプレドニゾンによる慢性免疫抑制があった。病院の記録を精査したところ、20[redacted]年 5 月 6 日付けの最後の経過記録では、当時被験者はプレドニゾン 5 mg 及びアトバコン 1500 mg を毎日服用しており、GVHD に続発した乾燥眼の慢性合併症の治療のため、外来の眼科医を受診していた。被験者の病歴の大部分は、診療録から得られたものである。被験者は急性脳症のため病院を受診していた。
被験者の病歴には、cGVHD、錯乱状態の増大、全身性脱力、蒼白の外観、アヘン依存、急性リンパ性白血病、乳酸増加、中等度の持続性喘息、慢性両側性胸背部痛、2 型糖尿病、混合型高脂血症、乾性咳嗽及び季節性アレルギーがあった。手術歴には、末梢血幹細胞移植があった。直近でのウイルス性疾患はなかった。20[redacted] 年 4 月中旬から乾性咳嗽が見られるようになったと被験者は報告したが、その他の呼吸器症状及び発熱はいずれも否定した。クラリチン（ロラタジン）の投与開始後、20[redacted] 年 5 月中旬に咳嗽は消失した。この咳嗽は季節性アレルギーによるものと被験者は考えた。てんかん・痙攣発作及び神経学的疾患の病歴はいずれも報告されなかった。
退院時の活動性の問題には、アヘン依存、GVHD、骨髄移植後の状態、合併症を伴わない中等度の持続性喘息、慢性両側性胸背部痛、合併症を伴わずインスリンの長期使用中ではないコントロールされた 2 型糖尿病及び混合型高脂血症があった。解決済みの問題には、急性脳症及び全身性炎症反応症候群があった。
退院時の薬剤・医療機器には、結膜炎に対する塩化ナトリウム 0.9%噴霧液、喘鳴に対するサルブタモール、咳嗽に対する Tessalon Perles（ベンゾナテート）、接触皮膚炎に対する Temovate（クロベタゾール）、発赤及び亀裂に対する Lotrimin（クロトリマゾール）、筋痙攣に対する Flexeril（シクロベンザプリン）、筋痙攣に対する Valium（ジアゼパム）、炎症に対する Flonase Sensimist（フルチカゾン）、疼痛及び機能喪失を引き起こす関節損傷に対するモービック（メロキシカム）、2 型糖尿病に対する Glucophage XR（メトホルミン）、突出痛に対する Roxicodone（オキシコドン）並びに適応症不明の薬剤として Mepron（アトバコン）、Zithromax（アジスロマイシン）、血糖試験紙、血糖測定器、エボザック（セビメリン）、Mycelex（クロトリマゾール）、Restasis（シクロスポリン）、アドエア（サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル）、ランセット 33 ゲージ針その他、シングレア（モンテルカスト）、Veetids（ペニシリン V カリウム）、Deltasone（プレドニゾン）、Depo-Testosterone Cypionate（シピオン酸テストステロン）、Actigall（ウルソデオキシコール酸）、リピトール（アトルバスタチン）及びバルトレックス（バラシクロビル）があった。被験者に既知の薬物アレルギーはなく、喫煙歴及びアルコール使用歴もなかった。
20[redacted] 年 5 月 24 日、良好な状態で被験者が退院した。
重篤な有害事象である錯乱状態の転帰は「回復（20[redacted] 年 5 月 24 日）」と報告された。
併用薬には、息切れに対するサルブタモール、口唇又は口腔の病変に対するクロベタゾール、刺激症状に対するヴィックスヴェポラップ（カンフル・ユーカリ油・メントール）及びクロトリマゾール、そう痒に対する Sarna ローション並びに適応症不明の薬剤としてアモキシシリン、アトルバスタチン、アトバコン、クロトリマゾール、Flexeril（シクロベンザプリン）、Restasis（シクロスポリン）、デキサメタゾン、アドエア HFA（サルメテロール・フルチカゾン）、フルチカゾン、メトホルミン、Refresh Plus 保存料無添加点眼液、プレドニゾン、強膜レンズ、バルトレックス（バラシクロビル）、ウルソデオキシコール酸、カルシウム、テストステロン、Mega Men マルチビタミン、オキシコドン、Pen VK（ペニシリン V カリウム）、シングレア（モンテルカスト）及びクラリチン（ロラタジン）があった。
病院の記録に治験薬に関する記載がなかったため、重篤な有害事象である錯乱状態に対する治験薬の処置は「不明」と報告された。被験者の服薬日誌によると、入院日の午前 7 時及び午後 7 時に治験薬が服用された。
重篤な有害事象である錯乱状態について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の併存疾患である脱水に起因するものであった。錯乱状態は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳アメリカ先住民又はアラスカ先住民男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 306 日目に重篤な有害事象である錯乱状態を発現した。救急治療科到着時に脱水の所見に合致する尿比重増加が認められており、脱水が本事象の有力な要因として考えられた。また、被験者は 20[redacted]年にも同様の事象として乳酸増加を伴う錯乱状態の増加を経験しており、生理食塩水 2 L を投与された後に退院

していた。被験者に脱水の既往歴及び併存疾患があったことから、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。脱水は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

20[redacted] 年 6 月 22 日、追加情報を入手。胸部 X 線撮影、COVID-19 ぬぐい液検査及び乾性咳嗽の病歴に関する情報が提供された。また、全身性炎症反応症候群は重篤な有害事象に該当しないことが確認された。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳アメリカ先住民又はアラスカ先住民男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 306 日目に重篤な有害事象である錯乱状態を発現した。救急治療科到着時に脱水の所見に合致する尿比重増加が認められており、脱水が本事象の有力な要因として考えられた。また、被験者は 20[redacted]年にも同様の事象として乳酸増加を伴う錯乱状態の増加を経験しており、生理食塩水 2 L を投与された後に退院していた。被験者に脱水の既往歴及び併存疾患があったことから、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。脱水は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／7[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 5 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：胆嚢炎、虫垂炎、虫垂切除、胆嚢切除、子宮摘出、骨髄増殖性新生物、上部消化管出血、股関節部骨折、急性骨髄性白血病、味覚異常、細菌性尿路感染、脊椎圧迫骨折、椎体形成術、大腸菌性尿路感染、蜂巣炎、低カリウム血症、低マグネシウム血症、急性副鼻腔炎、骨盤骨折、肋骨骨折
合併症：そう痒症、胃食道逆流性疾患、閉経期症状、高血圧、発疹、筋骨格不快感、変形性脊椎症、便秘、食欲減退、悪心、下痢、疲労、無力症、筋痙縮、腎不全、骨粗鬆症、不安、うつ病、ビタミンＤ欠乏
治験薬投与期間：20[redacted] 年 12 月 10 日～20[redacted]年 5 月 7 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染／肺感染

【経過】
本報告は 20[redacted]年 3 月 4 日に治験責任医師から初回入手したものであり、20[redacted] 年 4 月 3 日にも追加情報を入手した。
6[redacted]歳白人女性（体重：8[redacted] kg）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与が行われたが、投与の詳細は不明であった。
20[redacted] 年 3 月 4 日、重篤な有害事象である肺感染が発現した。
20[redacted]年 3 月 4 日、肺感染のため被験者が入院した。
20[redacted] 年 3 月 4 日の臨床検査結果は次のとおり。乳酸：2.2 mmol/L（高値、午前 7 時 10 分）、1.3 mmol/L（午前 9 時 33 分）、1.9 mmol/L（午前 4 時 22 分）及び 1.9 mmol/L（午前 2 時 32 分）（基準範囲：0.4～2.0）、トロポニン I：0.07 ng/mL（高値、午前 2 時 29 分）及び 0.21 ng/mL（高値、午前 7 時 10 分）（基準範囲：0.00～0.04）、Na：132 mmol/L（低値、基準範囲：135～145）、K：3.5 mmol/L（基準範囲：3.5～5.2）、Cl：100 mmol/L（基準範囲：98～109）、二酸化炭素：21 mmol/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：14.5 mmol/L（基準範囲：5～18）、GLU：91 mg/dL（基準範囲：70～99）、BUN：13 mg/dL（基準範囲：7～20）、CRE：0.88 mg/dL（基準範囲：0.40～1.20）、推算糸球体濾過量：60 超（基準範囲：60 超）、BUN/CRE 比：15、TP：7.2 g/dL（基準範囲：6.4～8.3）、ALB：3.0 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、Ca：8.5 mg/dL（基準範囲：8.5～10.2）、リン：2.5 mg/dL（基準範囲：2.5～4.9）、TBIL：0.6 mg/dL（基準範囲：0.0～1.0）、DBIL：0.2 mg/dL（基準範囲：0.0～0.3）、間接ビリルビン：0.4 mg/dL（基準範囲：0.0～0.7）、AST：31 IU/L（基準範囲：15～37）、ALT：28 IU/L（基準範囲：13～61）、ALP：115 IU/L（基準範囲：50～136）、Mg：1.6 mg/dL（低値、基準範囲：1.8～2.4）、CK：139 IU/L（基準範囲：26～192）、好中球数：12.1 K/μL（高値、基準範囲：1.5～7.8）、未熟顆粒球数：0.36 K/μL（高値、基準範囲：0.00～0.05）、リンパ球数：5.2 K/μL（高値、基準範囲：0.8～3.4）、単球数：2.6 K/μL（高値、基準範囲：0.2～1.0）、WBC：20.3 K/μL（高値、午前 2 時 32 分）（基準範囲：4.5～10.5）、RBC：4.34 M/μL（基準

範囲：3.80～5.20）、Hb：14.5 g/dL（基準範囲：12.0～16.0）、赤血球分布幅：13.9%（基準範囲：11.0～14.5）、PLT：250 K/μL（基準範囲：150～400）、未熟顆粒球：1.8%（高値、基準範囲：0～0.7）、単球：12.7%（高値、基準範囲：3.0～11.0）であった。
20[redacted]年 3 月 4 日、PCR 検査で A 型インフルエンザウイルスが陽性となったが、B 型インフルエンザウイルスは陰性であった。
20[redacted] 年 3 月 4 日の尿検査結果は次のとおり。外観：混濁、尿中ケトン体：trace（基準値：陰性）、尿潜血：small（基準値：陰性）、尿蛋白：100 mg/dL（基準値：陰性）、白血球エステラーゼ：small（基準値：陰性）、尿中 RBC：18/HPF（高値、基準範囲：6 未満）、尿中 WBC：79/HPF（高値、基準範囲：5 未満）であった。
重篤な有害事象である肺感染に対する治験薬の処置は不明であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、慢性骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病、再発急性骨髄性白血病、右股関節部骨折（内固定による骨折観血的整復を実施）、変形性脊椎症、高血圧、胃食道逆流性疾患、閉経期症状、上部消化管出血、急性移植片対宿主病、cGVHD－好酸球、尿中肺炎桿菌、疲労、脱力、無食欲症、下痢、背部痙攣、うつ病、不安、第 4 肋骨骨折、骨盤骨折、腎機能不全、低カリウム血症、低マグネシウム血症、ビタミン D 欠乏、尿中大腸菌、骨粗鬆症、発疹、便秘、関節不快感及び間欠性悪心があった。手術歴には、部分的子宮摘出、虫垂炎に対する虫垂切除、胆嚢炎に対する胆嚢切除及び HLA10/10 適合非血縁者間移植があった。
併用薬には、発熱及び軽度の疼痛に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、疼痛に対する Tylenol No.3（アセトアミノフェン・コデイン）、Ultram（トラマドール）及び Norco（酒石酸水素ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、カテーテル開存性確保のためのアルテプラーゼ及びヘパリンナトリウム、発疹に対するバシトラシン、骨粗鬆症に対する OsCal（炭酸カルシウム）及びゾメタ（ゾレドロン酸）、口腔内疼痛及び移植片対宿主病（GVHD）に対する Dex 口内洗浄液、そう痒及び GVHD に対する Benadryl（ジフェンヒドラミン塩酸塩）、便秘に対する Colace（ドクサートナトリウム）及び Natural Vegetable Laxative（センナ・フェンネル）、ビタミン D 欠乏に対するビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、予防的抗真菌薬としてのジフルカン（フルコナゾール）、発疹に対する Cortaid（ヒドロコルチゾン 1%）及び Kenalog（トリアムシノロンアセトニド 0.1%）、ポートアクセス時のリドカイン塩酸塩 1%、口腔内疼痛及び GVHD に対するリドカイン塩酸塩 2%、高血圧に対する Prinivil（リシノプリル）、下痢に対する Imodium（ロペラミド）、不安及び悪心に対する Ativan（ロラゼパム）、眼の cGVHD に対する Lotemax（ロテプレドノール 0.5%）、顔面皮疹に対する Metrogel（メトロニダゾール 0.75%）、眼の cGVHD に対する Vigamox（モキシフロキサシン 0.5%）、胃食道逆流性疾患に対する Protonix（パントプラゾール遅延放出製剤）、悪心に対する Compazine（プロクロルペラジンマレイン酸塩）、予防的抗菌薬としての Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、予防的抗ウイルス薬としてのバルトレックス（バラシクロビル）、閉経期症状に対するイフェクサー（ベンラファキシン）、cGVHD に対する Rapamune（シロリムス）及びプレドニゾン並びに脚の創傷に対するケフレックス（セファレキシン）があった。また、被験者は cGVHD に対する体外循環光療法を受けていた。
重篤な有害事象である肺感染について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 4 月 1 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者の身長（16[redacted].02 cm）が追加された。
日付は不明であるが、被験者に対し治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が開始された。
治験薬の投与は 20[redacted] 年 3 月 4 日から 20[redacted] 年 3 月 10 日まで中断され、20[redacted] 年 3 月 11 日に再開された。
20[redacted] 年 3 月 10 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.5°C（午前 11 時 18 分及び午前 7 時 50 分）、脈拍数：103 bpm（午前 11 時 18 分）及び 92 bpm（午前 7 時 50 分）、呼吸数：18 回/分（午前 11 時 18 分）及び 14 回/分（午前 7 時 50 分）、血圧：135/78 mmHg（午前 11 時 18 分）及び 132/77 mmHg（午前 7 時 50 分）、平均血圧：96.9 mmHg（午前 11 時 18 分）及び 95.2 mmHg（午前 7 時 50 分）、酸素飽和度（室内気）：92%（午前 11 時 18 分）及び 93%（午前 7 時 50 分及び午前 7 時 7 分）であった。
20[redacted] 年 3 月 10 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：980、総排出量：2170、水分出納バランス：-1190 であった。

20[redacted] 年 3 月 10 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象である肺感染に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 3 月 10 日）」と報告された。
併用薬には、Omnicef（セフジニル）、ロセフィン（セフトリアキソンナトリウム）、タミフル（オセルタミビルリン酸塩）、Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール）、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、アプレゾリン（ヒドララジン塩酸塩）、ジプレキサザイディス（オランザピン）、Restoril（テマゼパム）、Pepcid（ファモチジン）、Zofran（オンダンセトロン塩酸塩）、Rapamune（シロリムス）、プレドニゾン及び Mucinex（グアイフェネシン）があった。
重篤な有害事象である肺感染について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：6[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。PCR 検査で A 型インフルエンザウイルスが陽性となったことから、おそらくインフルエンザに起因する感染と思われた。本事象は、治験薬の投与中断後 1 週間未満で消失したが、治験薬以外の要因としてインフルエンザが考えられる。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

20[redacted] 年 6 月 10 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師は、重篤な有害事象である肺感染の治験薬以外の要因としてウイルス症候群を提示した。
重篤な有害事象である肺感染について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろウイルス症候群に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳白人女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、重篤な有害事象である肺感染を発現した。PCR 検査で A 型インフルエンザウイルスが陽性となったことから、おそらくインフルエンザに起因する感染と思われた。本事象は、治験薬の投与中断後 1 週間未満で消失した。治験薬以外の要因としてはウイルス症候群が考えられた。さらに、被験者は、GVHD 並びに Rapamune（シロリムス）及びプレドニゾンの併用により免疫抑制状態にあり、これが肺感染の素因になったと考えられる。したがって、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。肺感染は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：18[redacted].0 cm／9[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／5 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：眼部新生物、脊柱損傷、急性骨髄性白血病、蜂巣炎、深部静脈血栓症、食欲減退、高血糖、貧血、血小板減少症、低γグロブリン血症、心房細動、肺炎、ミオパチー、心房粗動、汎血球減少症、腓骨神経麻痺、細菌性上気道感染
合併症：発熱、肥満、季節性アレルギー、下肢静止不能症候群、高血圧、背部痛、消化不良、悪心、筋力低下、眼刺激、疲労、頭痛、頭位性回転性めまい、気分変化、無力症、神経障害性筋萎縮症、変形性脊椎症、不眠症
治験薬投与期間：20[redacted]年 2 月 14 日～20[redacted] 年 5 月 27 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：A 型インフルエンザ／インフルエンザ

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 2 月 6 日に初回入手した。
5[redacted] 歳白人男性。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。被験者に対し、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。
20[redacted]年 1 月 8 日、重篤な有害事象であるインフルエンザが発現した。
被験者はインフルエンザのため 20[redacted] 年 1 月 8 日に入院し、20[redacted] 年 1 月 10 日に退院した。

重篤な有害事象であるインフルエンザに対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 1 月 11 日）」と報告された。
重篤な有害事象であるインフルエンザについて、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。本事象の治験薬以外の要因は提供されなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験（KD025-213）に登録され、重篤な有害事象であるインフルエンザを発現した。本事象の有力な要因として、被験者の基礎疾患である cGVHD が考えられた。したがって、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 3 月 19 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者の身長は 17[redacted]cm、体重は 10[redacted]kg であった。
重篤な有害事象の事象名が「A 型インフルエンザ」に更新された。
20[redacted] 年 2 月 14 日、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与、ロット番号：[redacted]、使用期限：20[redacted] 年 8 月 20 日）が行われた。治験薬の投与は 20[redacted]年 1 月 11 日に再開された。
発熱、倦怠感、悪心、嘔吐、下痢及び湿性咳嗽（緑色の痰）を訴え、被験者が来院した。被験者と同居中の孫息子がインフルエンザと診断された。被験者は直近に孫息子と接触していた。
被験者は急性骨髄性白血病（t(2;14)、tet methylcytosine dioxygenase 2（TET2）変異陽性、RUNX family transcription factor 1（RUNX1）変異陽性）と診断された。フルダラビン・ブスルファンによる前処置（20[redacted] 年 3 月 20 日（Day 0））を伴う HLA 適合非血縁ドナーからの同種末梢血造血幹細胞移植が行われ、その後 GVHD を合併した。A 型インフルエンザの治療のため、20[redacted]年 1 月 8 日から 20[redacted] 年 1 月 10 日まで入院した。入院中、発熱は認められず、低血圧は改善した。また、嘔吐せずに飲食物を摂取することができた。
20[redacted]年 1 月 8 日、PCR を用いた呼吸器ウイルスパネル検査で A 型インフルエンザウイルスが検出された。B 型インフルエンザウイルスは検出されなかった。血液培養（5 日目）で増殖は認められなかった。
入院中の使用薬剤には、細菌性肺炎の併発の可能性に対するセフェピム、脱水予防のための塩化ナトリウム、脱水に対するデキストロース、深部静脈血栓症予防のためのエノキサパリン、咳嗽に対するグアイフェネシン・コデインリン酸塩、サルブタモール硫酸塩・イプラトロピウム及びベンゾナテート、アレルギーに対するセチリジン、呼吸困難に対するファモチジン、低カリウム血症に対する塩化カリウム、GVHD に対するプレドニゾン並びに支持療法薬としての静脈内投与用輸液、タイレノール（アセトアミノフェン）、制吐薬、鎮咳薬及び Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール）があった。
治療薬には、A 型インフルエンザに対するタミフル（オセルタミビル、75 mg 1 日 2 回経口投与）があり、20[redacted] 年 1 月 8 日から 20[redacted]年 1 月 10 日まで投与された。
退院時の薬剤には、疼痛に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、悪心・嘔吐に対する Compazine（プロクロルペラジンマレイン酸塩）、発疹に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）及び Cortaid（ヒドロコルチゾン）、涙液補充のための人工涙液（ポリビニルアルコール）、鼻腔乾燥に対する Ocean（塩化ナトリウム）、口腔内炎症に対するデキサメタゾン、アレルギーに対する Benadryl（ジフェンヒドラミン）、口内乾燥に対するサラジェン（ピロカルピン）、息切れに対する Proair HFA（サルブタモール）、不眠症に対する Ativan（ロラゼパム）、咳嗽に対する Virtussin AC（グアイフェネシン・コデインリン酸塩）並びに適応症不明の薬剤としてアベロックス（モキシフロキサシン）、ゾビラックス（アシクロビル）、Vfend（ボリコナゾール）、アスピリン（アセチルサリチル酸）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Betapace（ソタロール）、Celexa（シタロプラム）、Zofran（オンダンセトロン）、Flonase（フルチカゾン）、アレグラ（フェキソフェナジン）、タミフル（オセルタミビル）、Deltasone（プレドニゾン）及び Tessalon Perles（ベンゾナテート）があった。
被験者の病歴には、cGVHD、急性骨髄性白血病、造血幹細胞移植、肺炎、心房細動・頻回心室応答を伴う心房粗動、上部呼吸器感染（モラクセラ・カタラーリス）、ステロイド性ミオパチー、左垂れ足、トランスアミナーゼ上昇、両上肢の深部静脈血栓症、慢性背部痛、高血圧、胃食道逆流性疾患、アレルギー及び不眠症があった。
GVHD の発症部位は消化管、眼及び皮膚であった。
併用薬には、頭痛及び発熱に対するアセトアミノフェン、予防的抗ウイルス薬としてのアシクロビル、高血圧に対するアムロジピン、上部呼吸器感染に対するアモキシシリン・クラブラン酸、心房細動予防のためのアスピリン（アセチルサリチル酸）、気分の変化に対するシタロプラム、口腔の GVHD に対するデキサメタゾン、上気道感染を伴う咳嗽に対する Guaiatussin（グアイフェネシン・コデイン）、顔面皮疹及び cGVHD に対するヒドロコルチゾン、悪心に対するオンダンセトロン、消化不良に対するパントプラゾー

ル、乾燥眼に対するポリビニルアルコール、cGVHD に対するプレドニゾン及びタクロリムス、悪心・嘔吐に対するプロクロルペラジンマレイン酸、口内乾燥に対するピロカルピン、うっ血に対する塩化ナトリウム、心房粗動に対する Sotalol（ソタロール）、予防的抗菌薬としてのスルファメトキサゾール・トリメトプリム、慢性背部痛に対するトラマドール、不眠症に対するトラゾドン、発疹に対するトリアムシノロンアセトニド、予防的抗真菌薬としてのボリコナゾール、カテーテル開存性確保のためのアルテプラーゼ及びヘパリンナトリウム、アレルギー及び咳嗽に対する Benadryl（ジフェンヒドラミン塩酸塩）、咳嗽に対する Robitussin（デキストロメトルファン）及び Proair HFA（サルブタモール）、アレルギーに対するアレグラ（フェキソフェナジン）、不眠症に対するメラトニン並びに季節性アレルギーに対する Flonase（フルチカゾン）及び Afrin（オキシメタゾリン）があった。
重篤な有害事象である A 型インフルエンザについて、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ A 型インフルエンザウイルス感染に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験（KD025-213）に登録され、重篤な有害事象である A 型インフルエンザを発現した。被験者は、同じくインフルエンザと診断された孫息子と同居しており、これが本事象の有力な要因と考えられた。さらに、被験者の基礎疾患である急性骨髄性白血病及び慢性免疫抑制並びに肺炎及び上部呼吸器感染の既往歴もインフルエンザ発症に寄与した可能性が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 3 月 30 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の投与は 20[redacted] 年 1 月 8 日に中断され、20[redacted] 年 1 月 11 日に再開された。
重篤な有害事象である A 型インフルエンザについて、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ A 型インフルエンザウイルス感染に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験（KD025-213）に登録され、重篤な有害事象である A 型インフルエンザを発現した。被験者は、同じくインフルエンザと診断された孫息子と同居しており、これが本事象の有力な要因と考えられた。さらに、被験者の基礎疾患である急性骨髄性白血病及び慢性免疫抑制並びに肺炎及び上部呼吸器感染の既往歴もインフルエンザ発症に寄与した可能性が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 12 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である A 型インフルエンザの消失日が 20[redacted] 年 1 月 10 日に更新された。
重篤な有害事象である A 型インフルエンザについて、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ A 型インフルエンザウイルス感染に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人男性。本治験（KD025-213）に登録され、重篤な有害事象である A 型インフルエンザを発現した。被験者は、同じくインフルエンザと診断された孫息子と同居しており、これが本事象の有力な要因と考えられた。さらに、被験者の基礎疾患である急性骨髄性白血病及び慢性免疫抑制並びに肺炎及び上部呼吸器感染の既往歴もインフルエンザ発症に寄与した可能性が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 6 月 19 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の投与が 20[redacted] 年 1 月 11 日に再開され、20[redacted] 年 5 月 27 日まで継続された。
治験薬の投与再開時にインフルエンザの再発はなかった。
重篤な有害事象である A 型インフルエンザについて、程度は中等症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ A 型インフルエンザウイルス感染に関連するものであった。A 型インフルエンザは治験薬概要書では想定されていない事象であった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験（KD025-213）に登録され、重篤な有害事象である A 型インフルエンザを発現した。被験者は、同じくインフルエンザと診断された孫息子と同居しており、これが本事象の有力な要因と考えられた。さらに、被験者の基礎疾患である急性骨髄性白血病及び慢性免疫抑制

並びに肺炎及び上部呼吸器感染の既往歴もインフルエンザ発症に寄与した可能性が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／2[redacted] 歳／女性
身長／体重：14[redacted].9 cm／7[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 8 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：胆嚢切除、急性腎障害、低カリウム血症、直腸裂、眼窩周囲血腫、発疹、虫垂炎、虫垂切除、裂肛切除、尿閉、胃炎、バッドキアリ症候群、腟裂傷、子宮頚部生検、ループ式電気焼灼切除法、子宮頚部上皮異形成、門脈血栓症、胸部不快感、末梢性浮腫、細菌性結膜炎、単純ヘルペス、外陰腟不快感、呼吸困難、肺炎、深部静脈血栓症、血栓除去、高血圧
合併症：発熱、高トリグリセリド血症、下痢、消化不良、そう痒症、便秘、悪心、急性骨髄性白血病、頭痛、不安、不眠症、腹痛、うつ病、口腔咽頭痛、疼痛、疲労、季節性アレルギー、鼻閉、嘔吐、鉄欠乏性貧血、大球性貧血、脂肪肝、食欲減退、外陰腟乾燥、皮膚乾燥、口内乾燥、角膜炎、呼吸困難、咳嗽、高血糖、関節硬直、筋骨格硬直、骨減少症、甲状腺機能低下症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 18 日～20[redacted] 年 3 月 11 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：上部呼吸器感染（ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型）／ウイルス性上気道感染

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 10 月 11 日
2[redacted]歳ヒスパニック系白人女性（BMI：38.14）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 3 月 18 日（Cycle 1 Day 1）に開始された。治験薬の投与は 20[redacted]年 10 月 11 日に中断された後、20[redacted]年 10 月 22 日に再開された。
20[redacted] 年 10 月 9 日（治験薬投与開始後 205 日目）、重篤な有害事象である上部呼吸器感染（ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型）が発現し、2 日後の 20[redacted]年 10 月 11 日に被験者が入院した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症と報告された。
20[redacted]年 3 月 25 日、肺機能検査結果は前年と比較してやや改善していた。安定した一秒量（FEV_1）及び一酸化炭素肺拡散機能（DLco）低値が認められた。被験者はサルブタモールの定量噴霧式吸入器を使用しており、喘鳴はごくわずか又は認められなかった。
20[redacted] 年 6 月 10 日、胸部 CT に急性症状はなく安定していた。気管支炎の消失及び石灰化した血栓症を伴う SVF ステント開存が示され、20[redacted] 年 5 月 21 日に実施された CT と比較して急性の変化は認められなかった。
20[redacted] 年 6 月 24 日、好中球絶対数が 6200 と安定していた。若干の腟小出血が見られた。呼吸状態は安定していたが、軽度の咳嗽及び喘鳴があり、被験者は吸入器を使用していた。
20[redacted]年 8 月 19 日、胸部 CT で閉塞性細気管支炎は示されなかったが、軽度の気管支炎が認められた。
20[redacted] 年 10 月 11 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：11.7 K/μL（高値、基準範囲：4.5～10.5）、RBC：4.16 M/μL（基準範囲：3.80～5.20）、Hb：14.7 g/dL（基準範囲：12.0～16.0）、Ht：43.2%（基準範囲：36.0～46.0）、MCV：103.8 fL（高値、基準範囲：81.0～98.0）、MCH：35.3 pg（高値、基準範囲：28.0～34.0）、MCHC：34.0 g/dL（基準範囲：32.0～36.0）、赤血球分布幅：17.4%（高値、基準範囲：11.0～14.5）、PLT：321 K/μL（基準範囲：150～400）、平均血小板容積：9.1 fL（基準範囲：8.5～12.0）、好中球：82.9%（高値、基準範囲：36.0～63.0）、未熟顆粒球：1.4%（高値、基準範囲：0～0.7）、リンパ球：9.6%（低値、基準範囲：25.0～45.0）、単球：5.5%（基準範囲：3.0～11.0）、好酸球：0.3%（基準範囲：0.0～6.0）、好塩基球：0.3%（基準範囲：0.0～2.0）、好中球数：9.7 K/μL（高値、基準範囲：1.5～7.8）、未熟顆粒球数：0.16 K/μL（高値、基準範囲：0.00～0.05）、リンパ球数：1.1 K/μL（基準範囲：0.8～3.4）、単球数：0.6 K/μL（基準範囲：0.2～1.0）、好塩基球数：0.0 K/μL（基準範囲：0.0～0.1）、有核赤血球：0.2%、有核赤血球絶対数：0.02 K/μL であった。

20[redacted] 年 10 月 11 日の尿検査結果は次のとおり。色：黄色（基準範囲：黄色・麦わら色）、外観：透明（基準範囲：透明）、糖：陰性（基準範囲：陰性）、ビリルビン：陰性（基準範囲：陰性）、尿中ケトン体：陰性（基準範囲：陰性）、比重：1.011（基準範囲：1.003～1.030）、潜血：trace（基準範囲：陰性）、pH：7.0（基準範囲：5.0～8.0）、蛋白：陰性（基準範囲：陰性）、亜硝酸塩：陰性（基準範囲：陰性）、白血球エステラーゼ：陰性（基準範囲：陰性）、RBC：2/HPF（基準範囲：6 未満）、WBC：1/HPF（基準範囲：5 未満）、上皮細胞：2/HPF（基準範囲：10 未満）、細菌：146（基準範囲：0～600）であった。
20[redacted] 年 10 月 11 日、PCR を用いた呼吸器ウイルスパネル検査でヒトパラインフルエンザウイルス 4 型が検出された。A 型 RS ウイルス、B 型 RS ウイルス、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、メタニューモウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス及びアデノウイルスはいずれも検出されなかった。
20[redacted] 年 10 月 14 日、両肺にクラックルが多発しており、肺炎が懸念された。Levaquin（レボフロキサシン）の投与（750 mg 7 日間連日経口投与）が開始され、予防薬としてアシクロビル、Bactrim MWF（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びペニシリン V カリウムの投与が継続された。肺機能検査値は正常であったが､おそらくステロイドの影響による白血球増加症が認められた｡20[redacted]年 10 月 14 日の時点では、感染のため ROCK2 阻害薬の投与及び体外循環光療法（ECP）が引き続き保留されていた。直近の胸部 CT 及び胸部 X 線撮影（詳細データ不明）では肺炎は示されず、血液培養は陰性であった。
20[redacted] 年 10 月 14 日、被験者が退院した。ステロイドのテーパリングが継続され、BMT Clinic でのフォローアップ検査が 1 週間後に予定された。肺専門チームによるフォローアップ検査も予定された。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病（20[redacted]年 10 月 10 日）、同種造血細胞移植（20[redacted] 年 3 月 23 日）、急性移植片対宿主病（20[redacted] 年 4 月 12 日）、眼、口腔及び皮膚の cGVHD（20[redacted] 年 8 月 7 日から）、右上肢の深部静脈血栓症（発現日：20[redacted] 年 1 月 15 日、消失日：20[redacted]年 1 月 17 日）、季節性アレルギー（20[redacted] 年 4 月 6 日から）、消化障害（20[redacted] 年 4 月 17 日から）、左眼の角膜炎（20[redacted] 年 9 月 14 日）、良性の高度扁平上皮内病変（20[redacted] 年 6 月 2 日から）、間欠性悪心（20[redacted]年 10 月 13 日から）、間欠性嘔吐（20[redacted] 年 4 月 17 日から）、間欠性下痢（20[redacted] 年から）、眼窩周囲血腫（発現日：20[redacted] 年 10 月 13 日、消失日：20[redacted] 年 12 月）、単純ヘルペスウイルス再燃（発現日：20[redacted] 年 8 月 7 日、消失日：20[redacted] 年 9 月）、無食欲症（20[redacted] 年 8 月 7 日から）、口内乾燥（20[redacted]年 8 月 24 日から）、間欠性咳嗽（20[redacted] 年 12 月 18 日から）、間欠性そう痒症（20[redacted] 年 10 月から）、間欠性全身性疼痛（20[redacted]年 3 月 28 日から）、間欠性咽喉痛（20[redacted] 年 3 月 26 日）、高血圧（発現日及び消失日：20[redacted] 年 1 月 18 日）、ステロイド誘発性高血糖（20[redacted] 年 1 月 6 日から）、慢性腹痛（20[redacted] 年 3 月 15 日から）、疲労（20[redacted] 年 4 月 6 日から）、骨減少症（20[redacted]年 5 月 17 日から）、鉄欠乏性貧血（20[redacted] 年 10 月 29 日から）及び脂肪肝（20[redacted] 年 8 月 7 日から）があった。
被験者はアジスロマイシンにアレルギーがあった。PAP スミアの異常所見として認められた高度扁平上皮内病変について、子宮頚部円錐生検及びループ式電気焼灼切除法が 20[redacted]年 6 月 2 日に行われた。診断の結果、当該病変は悪性ではなかった。20[redacted] 年 4 月 30 日、骨髄生検で白血病は認められなかった。骨髄細胞密度は 25%（被験者の年齢では低値）、骨髄球系/赤芽球系比は 0.9（低下）、芽球比率は 0.8%であった。微小残存病変は陰性であった。骨密度検査で骨減少症が示された。7+3 レジメン施行後に完全寛解が得られ、治験の一環として、ミドスタウリンを併用したアントラサイクリン大量療法が 2 コース行われた。その後、HLA10/10 適合非血縁ドナーからの同種末梢血造血細胞移植が行われた。移植前処置としてブスルファン・シクロホスファミドの投与が 20[redacted] 年 3 月 22 日（Day 0）に行われた。イムブルビカ（イブルチニブ）の投与は 20[redacted] 年 12 月 17 日以降中断されていた
被験者は限局型 cGVHD を有し、両眼、口腔及び皮膚に症状が認められた。6 月 21 日の時点では、ECP が 2 週間ごとに 2 回行われ、イブルチニブ（420 mg 隔日）、Prograf（タクロリムス）、プレドニゾン、シクロスポリン点眼液、自己血清点眼液及びステロイド点眼液が投与されていた。
併用薬には、便軟化薬としてのセンノシド・ドクサート、予防的抗菌薬としての Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、免疫抑制剤としての Prograf（タクロリムス）、疼痛に対するトラマドール及び Neurontin（ガバペンチン）、そう痒に対するトリアムシノロンアセトニド、不眠症に対する Ambien（ゾルピデム）、カテーテル開存性確保のためのアルテプラーゼ及びヘパリンナトリウム、鉄欠乏性貧血に対する葉酸及びヒドロキソコバラミン、cGVHD に対するミネラルオイル・ワセリン、ECP、Restasis（シクロスポリン）及びプレドニゾン、骨減少症に対するカルシウム・ビタミン D 及びフォサマック（アレンドロン酸）、肺炎の可能性に対するペニシリン V カリウム、持続性咳嗽に対するアドエア（サルメテロール・フルチカゾン）、背部痛及び頚部痛に対する Flexeril（シクロベンザプリン）、口腔の cGVHD に対するデキサメタゾン・Nystatin（ナイスタチン）洗浄液、外耳炎に対する Cortisporin Otic（ネオマイシン・ポ

リミキシン B・ヒドロコルチゾン）、ビタミン D 補給剤としてのビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、発疹・皮膚炎に対するデソニド、咳嗽に対する Mucinex（グアイフェネシン）、Robitussin（グアイフェネシン）及び Tessalon Perles（ベンゾナテート）、頭痛及び発熱に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、予防的抗ウイルス薬としてのアシクロビル、息切れに対するサルブタモール、季節性アレルギーに対するジルテック（セチリジン）、深部静脈血栓症に対するプラビックス（クロピドグレル）、そう痒に対する Benadryl（ジフェンヒドラミン）、予防的抗真菌薬としてのフルコナゾール、疼痛に対する Norco（ヒドロコドン）、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン、咽喉痛に対するリドカイン・ジフェンヒドラミン・マーロックス（乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）、糖尿病に対する Tradjenta（リナグリプチン）、下痢に対する Imodium（ロペラミド）、悪心及び不安に対するロラゼパム、悪心に対するオンダンセトロン及び Compazine（プロクロルペラジンマレイン酸塩）、消化不良に対するパントプラゾール、角膜炎に対するプレドニゾロン酢酸エステル、避妊薬としての微粉化プロゲステロン並びに抗凝固薬としてのイグザレルト（リバーロキサバン）があった。
前治療薬には、抗感染症薬としてのマキシピーム（セフェピム）、高度扁平上皮内病変に対する Estrace（エストラジオール）、消化不良に対するファモチジン、処置用のフェンタニルクエン酸塩、血栓に対するヘパリン、鉄欠乏性貧血に対する含糖酸化鉄、高血圧に対するロプレソール（メトプロロール酒石酸塩）、疼痛に対するモルヒネ硫酸塩及び適応症不明の薬剤としてネオスチグミンメチル硫酸塩があった。
重篤な有害事象である上部呼吸器感染（ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 10 月 14 日）」と報告された。
重篤な有害事象である上部呼吸器感染（ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型）について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ免疫抑制に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 205 日目に上部呼吸器感染（ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型）のため入院した。被験者の基礎疾患である cGVHD に加えて、免疫抑制効果を有することが知られるタクロリムス及びプレドニゾンの併用により、感染リスクが著しく増大したと考えられる。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。上部呼吸器感染（ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型）は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／2[redacted] 歳／女性
身長／体重：14[redacted].9 cm／7[redacted].0 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 8 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：胆嚢切除、急性腎障害、低カリウム血症、直腸裂、眼窩周囲血腫、発疹、虫垂炎、虫垂切除、裂肛切除、尿閉、胃炎、バッドキアリ症候群、腟裂傷、子宮頚部生検、ループ式電気焼灼切除法、子宮頚部上皮異形成、門脈血栓症、胸部不快感、末梢性浮腫、細菌性結膜炎、単純ヘルペス、外陰腟不快感、呼吸困難、肺炎、深部静脈血栓症、血栓除去、高血圧
合併症：発熱、高トリグリセリド血症、下痢、消化不良、そう痒症、便秘、悪心、急性骨髄性白血病、頭痛、不安、不眠症、腹痛、うつ病、口腔咽頭痛、疼痛、疲労、季節性アレルギー、鼻閉、嘔吐、鉄欠乏性貧血、大球性貧血、脂肪肝、食欲減退、外陰腟乾燥、皮膚乾燥、口内乾燥、角膜炎、呼吸困難、咳嗽、高血糖、関節硬直、筋骨格硬直、骨減少症、甲状腺機能低下症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 18 日～20[redacted]年 3 月 11 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：精神状態変化／精神状態変化

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 1 月 8 日

2[redacted]歳ヒスパニック系白人女性（BMI：38.66）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 3 月 18 日に開始された。
20[redacted] 年 1 月 7 日（治験薬投与開始後 295 日目）、重篤な有害事象である精神状態変化が発現し、被験者は同日に入院となった。入院中、発熱は認められなかった。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の中等症と報告された。
20[redacted]年 1 月 7 日、血漿交換の完了間際に反応低下及び上肢振戦を伴う全身性脱力が発現したため、被験者が脳卒中警戒下に置かれた。検査時までに精神状態変化に改善が見られたが、引き続き著しい嗜眠傾向が認められた。被験者は単純な指示に従うことができたが、全身性脱力が持続していた。これより前に比較的低値の血圧が認められ、輸液のボーラス静脈内投与が開始されていた。被験者はイグザレルト（リバーロキサバン）投与下にあり、検査で限局性の欠陥は認められなかったことから、組織型プラスミノゲンアクティベーターを用いた血栓溶解療法は適用外であった。血圧管理薬の投与は 20[redacted] 年 1 月 7 日に中断することとし、抗うつ剤及び深部静脈血栓症予防薬の投与は継続することとされた。
被験者は救急治療科に搬送され、脳卒中様症状の検査のため入院となった。看護スタッフによると、当初の健康状態は正常で、直近の収縮期血圧は 140 台であった。しかし、収縮期血圧が 100 にまで落ち込むと、精神状態変化が生じた。両下肢に脱力が発現し、左上肢に律動的な動きが見られたが、右上肢は動かすことができた。残存視覚に変化は認められなかった。被験者によると、治療前の朝に疲労の増大及び浮動性めまいが認められていた。病院でのバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：130/90、呼吸数：12～14、脈拍数：95、体温：36.8（発熱なし）であった。病院での身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：嗜眠傾向であるが覚醒される、単純な指示に従うことができる。眼・耳鼻咽喉：PERL（瞳孔は左右均等で円形、対光反射正常）、口腔粘膜乾燥、聴覚に損傷なし。心血管：心拍数・調律正常。腹部：肥満、柔らかい。筋骨格：頚部は柔軟、下肢にわずかな浮腫あり。精神：気分・情動正常、活動性幻覚なし。皮膚：乾燥、損傷なし。神経：脳神経に目立った所見なし。運動力：明らかな非対称性を伴わない全身性脱力あり、重力に逆らった両腕の挙上は可能だが両脚の挙上に困難あり。感覚：左右対称。協調運動：指鼻試験で障害を認める。バイタルサイン測定結果は次のとおり。酸素飽和度（室内気）：99%、血圧：133/85 mmHg、平均血圧：101 mmHg、体温：98.1°F、脈拍数：93 bpm、呼吸数：17 回/分であった。
心電図検査結果は次のとおり。心拍数正常、正常洞調律、急性虚血性変化なし、ST 上昇型心筋梗塞なし、正常軸、間隔正常、心拍数は 94 であった。20[redacted] 年 1 月 7 日、頭部の単純 CT で活動性進行副鼻腔炎が示されたが、頭蓋内に急性の症状は認められなかった。頭部・頚部の CT 血管造影では、正常な頚部及び頭部の大動脈並びに年齢相応の正常な脳が示され、慢性副鼻腔炎の急性増悪が認められた。
入院後しばらくしてからのバイタルサイン測定結果は次のとおり。酸素飽和度（室内気）：99%、血圧：136/87 mmHg、平均血圧：103 mmHg、脈拍数：100 bpm、呼吸数：17 回/分であった。
関連する臨床検査結果は次のとおり。Na：142 mmol/L（基準範囲：135～145）、K：3.7 mmol/L（基準範囲：3.5～5.2）、GLU：102 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、BUN：22 mg/dL（高値、基準範囲：7～20）、CRE：0.96 mg/dL（基準範囲：0.40～1.20）、TP：5.6 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.3）、ALB：3.1 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、TBIL：0.2 mg/dL（基準範囲：0.0～1.0）、DBIL：0.1 mg/dL 未満（基準範囲：0.0～0.3）、AST：21 U/L（基準範囲：15～37）、ALT：30 U/L（基準範囲：13～61）、ALP：82 U/L（基準範囲 ：50～136）、LDH：313 U/L（高値、基準範囲：84～246）、Mg：2.1 mg/dL（基準範囲：1.8～2.4）、WBC：11.1 K/μL（高値、基準範囲：4.5～10.5）、RBC：3.76 M/μL（低値、基準範囲：3.80～5.20）、Hb：12.8 g/dL（基準範囲：12.0～16.0）、Ht：38.6%（基準範囲：36.0～46.0）、PLT：318 K/μL（基準範囲：150～400）、好中球：75.9%（高値、基準範囲：36.0～63.0）、未熟顆粒球：4.2%（高値、基準範囲：0～0.7）、リンパ球：10.4%（低値、基準範囲：25.0～45.0）、単球：8.7%（基準範囲：3.0～11.0）、好酸球：0.4%（基準範囲 ：0.0～6.0）、好塩基球：0.4%（基準範囲：0.0～2.0）、好中球数：8.4 K/μL（高値、基準範囲：1.5～7.8）、未熟顆粒球数：0.47 K/μL（高値、基準範囲：0.0～0.05）であった。尿検査結果は次のとおり。尿糖：100 mg/dL（基準値：陰性）、亜硝酸塩：陰性（基準値：陰性）、白血球エステラーゼ：陰性（基準値：陰性）、尿中 RBC：2/HPF（基準範囲：6 未満）、尿中 WBC：0（基準範囲：5/HPF 未満）、上皮細胞：1/HPF（基準範囲：10 未満）、尿中細菌：392（基準範囲：0～600）であった。
被験者の病歴には、cGVHD（眼、口腔及び皮膚）、糖尿病、甲状腺機能低下症、高血圧、急性骨髄性白血病（骨髄移植（20[redacted] 年 3 月 15 日）後の状態）、痔瘻、上大静脈症候群、骨減少症、静脈閉塞性疾患、鉄欠乏性貧血に続発した血小板増加症及び貧血、右上肢の深部静脈血栓症、うつ病、喘息並びに不安があった。手術歴には、同種幹細胞移植、虫垂切除、胆嚢切除、子宮摘出、裂肛切除（20[redacted]年）及びループ式電気焼灼切除法があった。被験者がアレルギーを有する薬剤にはアジスロマイシン（重度の悪心及び催吐、

20[redacted] 年 12 月 18 日から）があった。PAP スミアで高度扁平上皮内病変が認められた。喫煙、アルコール使用、娯楽薬使用はいずれもなかった。家族歴には祖母の脳卒中があった。
併用薬には、そう痒に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）及び Benadryl（ジフェンヒドラミン）、体温・疼痛に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、ゆるい便に対する Imodium（ロペラミド）、咳嗽に対する Robitussin（グアイフェネシン）及び Tessalon Perles（ベンゾナテート）、貧血に対する含糖酸化鉄、悪心・不安に対する Ativan（ロラゼパム）、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）、アレルギーに対するジルテック（セチリジン）、疼痛に対する Hydrocodone BIT/APAP（酒石酸水素ヒドロコドン・アセトアミノフェン）及び Ultram（トラマドール）、筋肉痛に対する Flexeril（シクロベンザプリン）、便軟化薬としての Senna-S（ドクサートナトリウム・センノシド）並びに適応症不明の薬剤として Protonix（パントプラゾール）、ジフルカン（フルコナゾール）、ゾビラックス（アシクロビル）、Prograf（タクロリムス）、ジャヌビア（シタグリプチン）、フォサマック（アレンドロン酸）、Neurontin（ガバペンチン）、Proair HFA（サルブタモール）、Synthroid（レボチロキシン）、イグザレルト（リバーロキサバン）、Prometrium（微粉化プロゲステロン）、イムブルビカ（イブルチニブ）、ビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、デキサメタゾン口内洗浄液、ブデソニド、Perforomist（ホルモテロール）、Lotrisone（クロトリマゾール・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル）、ノルバスク（アムロジピン）、Deltasone（プレドニゾン）、Vigamox（モキシフロキサシン）及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
20[redacted] 年 1 月 8 日、PLT は安定しており、被験者に発熱は認められなかった。被験者が退院した。退院時の薬剤には、ゾビラックス（アシクロビル）、ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、Pulmicort（ブデソニド）、Lotrimin（クロトリマゾール）、ジフルカン（フルコナゾール）、Neurontin（ガバペンチン）、Synthroid（レボチロキシンナトリウム）、Tradjenta（リナグリプチン）、Mag-Ox（酸化マグネシウム）、Vigamox（モキシフロキサシン塩酸塩）、Protonix（パントプラゾール）、Effer-K（炭酸水素カリウム）、Klor-Con M20（塩化カリウム）、イグザレルト（リバーロキサバン）、Prograf（タクロリムス）、Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール硫酸塩）、Tessalon（ベンゾナテート）、ジルテック（セチリジン塩酸塩）、Flexeril（シクロベンザプリン塩酸塩）、Benadryl（ジフェンヒドラミン塩酸塩）、Robitussin（グアイフェネシン）、アプレゾリン（ヒドララジン塩酸塩）、Norco（酒石酸水素ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、Phos-NaK（リン酸二カリウム・リン酸一ナトリウム）、Imodium（ロペラミド）、Ativan（ロラゼパム）、マグネシウム、モルヒネ（モルヒネ硫酸塩）、Zofran（オンダンセトロン塩酸塩）、Senna（センノシド・ドクサート）、Ultram（トラマドール塩酸塩）、トリアムシノロンアセトニド、Mag Sul 及び塩化ナトリウム 0.9%があった。
20[redacted] 年 1 月 10 日のフォローアップ来院時（外来）のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.7°C、脈拍数：114 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：131/86 mmHg、平均血圧：100.9 mmHg、酸素飽和度：93%であった。
身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：覚醒、見当識良好、急迫症状なし。頭部・眼・耳鼻咽喉：瞳孔は左右均等、無黄疸性粘膜（cGVHD の変化あり）、PERRL（瞳孔は左右均等で円形、対光反射正常）、外眼筋に異常なし、中咽頭に異常なし、クッシング様顔貌。頚部：柔軟。胸部：両肺に喘鳴及び散在性の低音性連続性ラ音あり。心臓：S1 及び S2 は基準範囲内、心拍数及び調律正常。腹部：柔らかい、圧痛なし、腸音あり（4 区分全てに活動性の腸音あり）、膨満なし。神経：指示に従う、上機嫌でおしゃべり（conversant）、発語正常、脳神経 II～XII に損傷なし。四肢：ばち状指なし、浮腫なし、チアノーゼなし。皮膚：損傷なし、両上腕に紫色皮膚線条あり、両腋窩に色素過剰及び皮膚剥離あり。
臨床検査結果は次のとおり。WBC：12.1 K/μL（高値、基準範囲：4.5～10.5）、Hb：12.5 g/dL（基準範囲：12.0～16.0）、Ht：37.8%（基準範囲：36.0～46.0）、PLT：266 K/μL（基準範囲：150～400）であった。
フォローアップ検査で GVHD の評価が行われ、最新の経過記録によると、皮膚、口腔、両眼、両肺及び関節・筋膜に cGVHD の症状が認められた。被験者にはステロイド及び ROCK2 阻害剤が投与され、隔週で体外循環光療法（ECP）が行われており、引き続き改善が認められた。
高血圧：20[redacted]年 12 月 17 日にノルバスク（アムロジピン）5 mg の連日経口投与が開始された。20[redacted]年 12 月 31 日の時点では、起立性低血圧及び全般的な傾眠状態のため、被験者の判断でノルバスク（アムロジピン）の服用がしばらく中断されていたが、収縮期血圧はおおむね 130 台であった。
精神症状：20[redacted]年 12 月 27 日、Patient Health Questionnaire（PHQ-2）を用いたうつ病スクリーニングでうつ病陽性と判定された。被験者の不安症状はロラゼパムでコントロールされていた。

重篤な有害事象である精神状態変化に対する治験薬の処置は「投与中断」であり、20[redacted] 年 1 月 7 日の午後の 1 回及び 20[redacted] 年 1 月 8 日の朝の 1 回の投与がスキップされた。治験薬の投与は 20[redacted] 年 3 月 10 日に中止された。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 1 月 7 日）」と報告された。
重篤な有害事象である精神状態変化について、程度は CTCAE の中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、この精神状態変化の原因は不明であり、ECP による血漿交換療法が本事象に寄与したとは考えにくかった。治験責任医師の報告によると、被験者は過去に同様の精神状態変化のエピソードを発症したことはなく、副鼻腔炎を除いてその他の感染の基礎疾患もなかった。また、直近の記録及び PHQ-2 の陽性結果から、うつ病がまだ併存していることが確認された。

治験依頼者のコメント：2[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。不安及びうつ病の病歴があり、本治験（KD025-213）に登録された。治験薬投与開始後 295 日目、ECP 完了間際に重篤な有害事象である精神状態変化を発現し、入院に至った。被験者はおそらく ECP で一般的に見られる副作用（浮動性めまい及び血圧の一時的低下）を発現したと思われ、その結果として精神状態変化をきたしたが、症状は短時間で消失した。治験依頼者は本事象について評価を行い、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。精神状態変化は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：不明／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：15[redacted].0 cm／10[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 5 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性リンパ性白血病／非血縁／部分適合／末梢幹細胞
既往歴：毛巣嚢胞、鼠径ヘルニア、臍ヘルニア、鼠径部ヘルニア修復、臍ヘルニア修復、痛風、痔核、憩室炎、急性リンパ性白血病、毛巣洞修復、痔核手術、肺塞栓症、血胸、気胸、挫傷
合併症：肥満、２型糖尿病、高血圧、高脂血症、低γグロブリン血症、末梢性ニューロパチー、不眠症、良性前立腺肥大症、骨粗鬆症、疼痛
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 27 日～20[redacted] 年 5 月 27 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右肺下葉肺炎／肺炎

【経過】
本報告は 20[redacted]年 6 月 24 日に治験責任医師から入手したものであり、20[redacted] 年 6 月 25 日も追加情報を入手した。
5[redacted]歳ヒスパニック系男性（体重：10[redacted]kg）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 3 月 27 日に開始された。
20[redacted]年 6 月 21 日（治験薬投与開始後 86 日目）、重篤な有害事象である発熱が発現した。
20[redacted] 年 6 月 21 日、被験者が入院した。被験者によると、1 週間前から間欠性の発熱が持続していた。この日の午前中の体温は 103.6°F であった。症状は 6 日前に出現し、嗜眠及び悪寒を伴う 101°F の発熱が認められた。それ以来、間欠性のスパイク熱が続いていた。この日、脱力が重症化し、脱水症状を覚えたため、被験者が来院した。重大な息切れと労作性呼吸困難が 3 ヶ月持続していると被験者は報告した。なお、2～3 日前には肺機能検査が行われており、外来で肺のフォローアップ検査が行われる予定であった。被験者は軽度の慢性咳嗽を訴え、症状に変化はなかった。咳嗽は乾性であった。被験者の妻によると、前年に右胸部のビデオ補助下胸腔鏡手術が実施されていた。直近の手術歴はなかった。報告の時点では、免疫グロブリンの静脈内投与が 5 週間ごとに行われており、直近の投与は約 4 日前に行われていた。報告によると、直近で“少量の”下痢が見られたが、大量又は持続性の下痢はないとのことであった。泌尿器症状、胸痛、頭痛及び悪心・嘔吐はいずれも認められなかったが、食欲減退又は経口摂取減少が生じていた。被験者に対し、バンコマイシン及びセフェピムの静脈内投与が行われた。
20[redacted] 年 6 月 21 日午後 2 時 44 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：39.3°C、脈拍数：132 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：95/60 mmHg、平均血圧：71 mmHg、酸素飽和度：95%であった。

20[redacted] 年 6 月 21 日午後 3 時 38 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：108 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：114/78 mmHg、平均血圧：90 mmHg、酸素飽和度：95%、酸素流量：2.000000 であった。
20[redacted] 年 6 月 21 日午後 2 時 52 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：132 mEq/L（低値、基準範囲：136～145）、K：3.3 mEq/L（低値、基準範囲：3.5～5.1）、Cl：91 mEq/L（低値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：31 mEq/L（基準範囲：21～32）、AST：33 U/L（基準範囲：15～37）、ALT：62 U/L（基準範囲：12～78）、ALP：177 U/L （高値、基準範囲：43～117）、ALB：2.5 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、PT：12.8 秒（高値、基準範囲：9.4～12.6）、国際標準比：1.15、APTT：35.9 秒（基準範囲：25.4～37.4）、WBC：7.1 K/mm^3（基準範囲：4.7～10.4）、RBC：3.91 M/mm^3（基準範囲：3.71～5.50）、Hb：11.2 g/dL（基準範囲：11.1～16.6）、Ht：33.9%（低値、基準範囲：34.0～49.4）、赤血球分布幅：15.6%（高値、基準範囲：11.1～15.4）、PLT：335 K/mm^3（基準範囲：134～368）、未熟顆粒球絶対数：0.2 K/mm^3（高値、基準範囲：0.0～0.1）、単球：11.5%、好酸球：0.3%、好塩基球：0.3%（高値）、有核赤血球比率：0.4%（高値、基準範囲：0～0.2）、リンパ球数：0.5 K/mm^3（低値、基準範囲：0.6～3.2）、有核赤血球数：0.03（高値、基準範囲：0.0.1）、尿蛋白：1+（30）（基準値：陰性）、尿潜血：2+（中等度、基準値：陰性）、尿中 RBC：6～10/HPF（基準範囲：0～2）であった。
20[redacted] 年 6 月 21 日、1 方向のポータブル胸部 X 線撮影で右下葉の無気肺（浸潤）が示された。
20[redacted] 年 6 月 21 日の身体検査で、被験者は疲労の外観を呈していた。心拍数及び調律は正常で、境界域頻脈が認められた。S1 及び S2 は正常であった。
20[redacted] 年 6 月 21 日午後 0 時 55 分の被験者の体重は 10[redacted] kg であった。
20[redacted] 年 6 月 23 日、被験者が退院した。
重篤な有害事象である発熱に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 6 月 21 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 6 月 23 日）」と報告された。
被験者の病歴には、非血縁者間移植後の急性リンパ芽球性白血病、移植片対宿主病（GVHD）、ステロイド誘発性糖尿病、慢性高血圧、低ナトリウム血症及び低カリウム血症があった。
手術歴には、痔核切除、ヘルニア修復及び骨髄移植があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤にはバンコマイシン（中等度のレッドマン症候群）があった。
被験者は非喫煙者であり、アルコール使用歴もなかった。
家族歴には糖尿病及び心疾患があった。
併用薬には、疼痛又は発熱に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、背部痙攣に対する Flexeril（シクロベンザプリン）、不眠症に対する Ativan（ロラゼパム）、疼痛に対する Aleve（ナプロキセン）、悪心に対するオンダンセトロン塩酸塩、深部静脈血栓症予防のための Lovenox（エノキサパリンナトリウム）並びに適応症不明の薬剤としてゾビラックス（アシクロビル）、リピトール（アトルバスタチン）、Meribin（ビオチン）、サインバルタ（デュロキセチン）、ジフルカン（フルコナゾール）、葉酸、Novolog（インスリンアスパルト）、レベミル（インスリンデテミル）、Cozaar（ロサルタン）、マルチビタミン、フィッシュオイル（オメガ 3 脂肪酸）、オンダンセトロン、プレドニゾン、Rapamune（シロリムス）及び Flomax（タムスロシン）があった。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肺炎の可能性に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳ヒスパニック系男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 86 日目に重篤な有害事象である発熱を発現し、入院を要した。治験薬の投与が中断され、その後発熱は消失した。本事象の治験薬以外の要因として、肺炎の可能性が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 7 月 10 日、治験責任医師から追加情報を入手。
報告によると、20[redacted]年 6 月 24 日の夜に治験薬の投与が再開された。
被験者が入院する前、1 週間超にわたって低グレードの間欠性発熱が認められていた。また、治療期間を通して発熱が出現していた。
20[redacted] 年 6 月 21 日、肺炎の可能性が疑われた。
移植による長期的合併症として、皮膚、臀部及び両眼の GVHD があった。被験者には、シロリムス、プレドニゾン 30 mg（連日）及び治験薬ベルモスジルが投与されていた。発熱は 2 週間前から認められていた。息切れはないとのことであったが、右胸部の胸膜性胸痛が長期間持続していた。Lovenox（エノキサパリンナトリウム）が投与された。右側血胸が認められ、ビデオ補助下胸腔鏡手術を要した。

20[redacted] 年 6 月 21 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：97.7°F、脈拍数：76 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：95/60 mmHg、平均血圧：71 mmHg、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：90%であった。
20[redacted] 年 6 月 21 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：不明、総排出量：250、水分出納バランス：-250 であった。
20[redacted] 年 6 月 22 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：102.7°F、脈拍数：132 bpm、呼吸数：20 回/分、血圧：162/96 mmHg、平均血圧：117.6 mmHg、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：97%であった。
20[redacted]年 6 月 22 日午前 8 時 42 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：100.4°F、脈拍数：84 bpm、呼吸数：18 回/分、血圧：162/96 mmHg、平均血圧：117.6 mmHg、酸素飽和度（パルスオキシメーター）：92%、酸素流量（室内気）：3.000000、体重：10[redacted].600 kg であった。
20[redacted] 年 6 月 22 日の水分出納は次のとおり。総摂取量：1216.00、総排出量：1000、水分出納バランス：216.00 であった。
20[redacted] 年 6 月 22 日の呼吸器検査結果は次のとおり。両肺とも通気良好、左右対称に拡張、窮迫なし、右肺底に捻髪音あり。
20[redacted] 年 6 月 22 日午前 0 時 53 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：133 mEq/L（低値、基準範囲：136～145）、K：2.9 mEq/L（低値、基準範囲：3.5～5.1）、Cl：97 mEq/L（低値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：28 mEq/L（基準範囲：21～32）、アニオンギャップ：8（低値、基準範囲：10～20）、BUN：9 mg/dL（基準範囲：7～18）、CRE：0.81 mg/dL（基準範囲：0.6～1.3）、GLU：118 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）、HbA1c：9.8%（高値、基準範囲：4.2～6.3)、Ca：8.3 mg/dL（低値、基準範囲：8.5～10.1）、リン：2.8 mg/dL（基準範囲：2.5～4.9）、Mg：1.6 mg/dL（基準範囲：1.6～2.6）、TBIL：0.5 mg/dL（基準範囲：0.2～1.0）、AST：30 U/L（基準範囲：15～37）、ALT：49 U/L（基準範囲：12～78）、ALP：149 U/L（高値、基準範囲：43～117）、TP：7.0 g/dL（基準範囲：6.4～8.2）、ALB：2.1 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、WBC：5.9 K/mm^3（基準範囲：4.7～10.4）、RBC：3.61 M/mm^3（低値、基準範囲：3.71～5.50）、Hb：10.3 g/dL（低値、基準範囲：11.1～16.6）、Ht：32.1%（低値、基準範囲：34.0～49.4）、赤血球分布幅：15.9%（高値、基準範囲：11.1～15.4）、未熟顆粒球絶対数：0.2 K/mm^3（高値、基準範囲：0.0～0.1）、好中球：79.6%、リンパ球：8.0%、単球：9.2%、好酸球：0.2%、好塩基球：0.5%、有核赤血球比率：0%（基準範囲：0～0.2）であった。
20[redacted] 年 6 月 22 日午前 7 時 28 分の GLU point of care 検査値は 138 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）であった。
20[redacted] 年 6 月 22 日午前 11 時 26 分の GLU point of care 検査値は 240 mg/dL（高値、基準範囲：70～110）であった。
20[redacted] 年 6 月 22 日、腹部及び骨盤の造影 CT 及び胸部の造影 CT で、右肺下葉に進行性の肺炎が示された。関連する肺疾患は認められなかった。閉塞又は炎症性変化のエビデンスを伴わない胆石及び胆嚢管結石、憩室炎のエビデンスを伴わない大腸憩室症、右側遠位部の肋骨骨折及び第 11 胸椎の進行性圧迫変形が認められた。
併用薬には、高血圧に対するロサルタン、GVHD に関連する慢性疼痛に対するデュロキセチン及びプレガバリン、良性前立腺肥大に対するタムスロシン、慢性ニューロパチーに対する葉酸及びビオチン、糖尿病に対するレベミル（インスリンデテミル）及び Novolog（インスリンアスパルト）、高脂血症に対するアトルバスタチン、GVHD に対するプレドニゾン、デキサメタゾン、ファモチジン及びシロリムス、背部痛に対するシクロベンザプリン、骨粗鬆症に対するエルゴカルシフェロール及びゾレドロン酸、低γグロブリン血症に対する免疫グロブリン 5%、予防のためのフルコナゾール並びに高脂血症に対するオメガ 3 脂肪酸があった。
重篤な有害事象である発熱について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肺炎の可能性に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳ヒスパニック系男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 86 日目に重篤な有害事象である発熱を発現し、入院を要した。被験者が入院する前、1 週間超にわたって低 Grade の間欠性発熱が認められていた。また、治療期間を通して発熱が出現していた。治験薬の投与が中断され、その後発熱は消失した。本事象の治験薬以外の要因として、肺炎の可能性が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 8 月 28 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象の事象名が「発熱」から「肺炎の可能性」に更新された。

重篤な有害事象である肺炎の可能性について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳ヒスパニック系男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 86 日目に重篤な有害事象である肺炎の可能性を発現し、入院を要した。被験者が入院する前、1 週間超にわたって低 Grade の間欠性発熱が認められていた。また、治療期間を通して発熱が出現していた。治験薬の投与が中断され、その後、本事象は消失した。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 10 月 29 日、治験責任医師から追加情報を入手。
被験者の生年月日が追加された。
重篤な有害事象の事象名が「肺炎の可能性」から「右肺下葉肺炎」に更新された。
重篤な有害事象である右肺下葉肺炎について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肺炎の可能性に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳ヒスパニック系男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 86 日目に重篤な有害事象である右肺下葉肺炎を発現し、入院を要した。被験者が入院する前、1 週間超にわたって低 Grade の間欠性発熱が認められていた。また、治療期間を通して発熱が出現していた。治験薬の投与が中断され、その後、右肺下葉肺炎は消失した。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 11 月 25 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師の報告によると、20[redacted]年に肺塞栓症発症後の血胸に対するビデオ補助下胸腔鏡手術が行われていた。
重篤な有害事象である右肺下葉肺炎について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肺炎の可能性に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳ヒスパニック系男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 86 日目に重篤な有害事象である右肺下葉肺炎を発現し、入院を要した。被験者が入院する前、1 週間超にわたって低 Grade の間欠性発熱が認められていた。また、治療期間を通して発熱が出現していた。治験薬の投与が中断され、その後、右肺下葉肺炎は消失した。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 1 月 14 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象である右肺下葉肺炎の消失日（20[redacted]年 8 月 8 日）が更新された。
重篤な有害事象である右肺下葉肺炎の程度が CTCAE の中等症から重症に更新された。
重篤な有害事象である右肺下葉肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肺炎の可能性に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳ヒスパニック系男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 86 日目に重篤な有害事象である右肺下葉肺炎を発現し、入院を要した。被験者が入院する前、1 週間超にわたって低 Grade の間欠性発熱が認められていた。また、治療期間を通して発熱が出現していた。治験薬の投与が中断され、その後、右肺下葉肺炎は消失した。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 2 月 24 日、治験責任医師から追加情報を入手。
右肺下葉肺炎の原因となった病原体は特定されていないことが治験責任医師により確認された。
20[redacted]年 6 月 21 日、血液培養のための採血が行われた。培養開始後 24 時間（20[redacted]年 6 月 22 日）、48 時間（20[redacted]年 6 月 23 日）及び 5 日目（20[redacted]年 6 月 26 日）に増殖は認められなかった。

20[redacted] 年 6 月 22 日、PCR 検査（百日咳菌、肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ及び呼吸器ウイルス）で呼吸器ウイルスは検出されなかった。
重篤な有害事象である右肺下葉肺炎について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ肺炎の可能性に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳ヒスパニック系男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 86 日目に重篤な有害事象である右肺下葉肺炎を発現し、入院を要した。被験者が入院する前、1 週間超にわたって低 Grade の間欠性発熱が認められていた。また、治療期間を通して発熱が出現していた。被験者は慢性免疫抑制の基礎疾患を有し、肺塞栓症発症後の右側血胸に対するビデオ補助下胸腔鏡手術を受けており、こうした状況が本事象の治験薬以外の要因と考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／8[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：ダブルヒット濾胞性リンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：扁桃炎、扁桃摘出、鼓膜切開、耳チューブ挿入、鼠径部ヘルニア修復、鼠径部ヘルニア修復、リンパ節生検、呼吸困難、Ｂ細胞性リンパ腫、深部静脈血栓症
合併症：胃食道逆流性疾患、ジルベール症候群、下肢静止不能症候群、深部静脈血栓症、バレット食道、低アルブミン血症、口腔内潰瘍形成、無力症、ビタミンD減少、ミオパチー、うつ病、口唇のひび割れ、口唇乾燥、下痢、皮膚乾燥、紅斑、低γグロブリン血症、高血糖、腓骨神経麻痺、末梢性ニューロパチー、浮腫、蜂巣炎、貧血、血中乳酸脱水素酵素増加、緊張性膀胱、高血圧、薬物過敏症、頻脈、ネフローゼ症候群、副腎機能不全、深部静脈血栓症、腹痛
治験薬投与期間：20[redacted] 年 11 月 27 日～20[redacted] 年 1 月 15 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：リステリア菌血症／リステリア症

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 12 月 17 日に治験責任医師から初回入手したものであり、追加情報を 20[redacted] 年 12 月 20 日に入手した。
5[redacted] 歳白人男性（体重 8[redacted].5 kg、身長 17[redacted].7 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted]年 11 月 14 日、同意書に署名。無作為化され、20[redacted] 年 11 月 27 日に治験薬の投与を受けた。
20[redacted] 年 12 月 14 日（治験薬投与開始後 17 日目）、重篤な有害事象であるリステリア菌血症が発現した。被験者は非ホジキンリンパ腫を有し、18 ヶ月前に幹細胞移植を受けた後、皮膚、眼及び消化管の移植片対宿主病（GVHD）を合併していた。治験薬ベルモスジル、タクロリムス及びブデソニドの投与を受け、7 日間にわたり疲労の進行とびまん性の脱力が見られたため病院を受診した。cGVHD による慢性の下痢が認められ、GVHD による皮疹は安定していた。ポートや注入に問題はなかった。被験者は肩と腰に脱力を訴えていたが、疼痛はなかった。脱力は 4～5 週間前から徐々に進行しており、2 日前から著しく悪化し、家の中を歩き回ることができないほどであった。被験者は 20[redacted] 年 12 月 14 日に入院となった。入院後、感染症科を受診し、リステリア菌血症と診断された。
20[redacted] 年 12 月 14 日、ポータブル胸部 X 線撮影で急性心肺疾患の放射線学的エビデンスは認められなかった。
20[redacted] 年 12 月 14 日の臨床検査結果は次のとおり。乳酸：2.4 mmol/L（高値、基準範囲：0.4～2.0）、WBC：$3.61 \times 10^3/\mu L$（基準範囲：3.50～11.50）、RBC：$4.22 \times 10^6/\mu L$（低値、基準範囲：4.30～6.10）、Hb：13.1 g/dL（低値、基準範囲：14～18）、Ht：39.5%（低値、基準範囲：40～54）、赤血球分布幅（変動係数）：18%（高値、基準範囲：10～15.52）、有核赤血球比率：3%/100 WBC（高値、基準値：0.0%/100 WBC）、後骨髄球絶対数：$0.11 \times 10^3/\mu L$（高値、基準値：0.00）、骨髄球絶対数：$0.04 \times 10^3/\mu L$（高値、基準値：0.00）、前骨髄球絶対数：$0.04 \times 10^3/\mu L$（高値、基準値：0.00）、有核赤血球：2%（高値）、BUN：29 mg/dL（高

値、基準範囲：7～18）、BUN/CRE 比：27（高値、基準範囲：12～20）、血清 GLU：178 mg/dL（低値、基準範囲：70～100）、ALP：137 IU/L（高値、基準範囲：45～117）、血清 ALB：3.2 g/dL（低値、基準範囲：3.4～5.0）、TP：6.3 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.2）であった。尿検査結果は、グルコース：trace（基準値：陰性）、潜血：small（基準値：陰性）、WBC：1/HPF 未満（基準範囲：0～5）、乳酸（全血中）：2.5 mmol/L（高値、基準範囲：0.4～2.0）であった。
20[redacted] 年 12 月 15 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：145/91 mmHg、脈拍数：119 bpm、呼吸数：19 回/分、酸素飽和度：94%であった。
20[redacted]年 12 月 15 日午前 1 時 0 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：124/80 mmHg、脈拍数：130 bpm、呼吸数：17 回/分、酸素飽和度：90%であった。
20[redacted] 年 12 月 15 日午前 2 時 0 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：133/83 mmHg、脈拍数：137 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：90%であった。
20[redacted]年 12 月 15 日午前 2 時 50 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：134/83 mmHg、呼吸数：18 回/分、体温：37.4°C、酸素飽和度：93%、体重：8[redacted].6 kg であった。
20[redacted]年 12 月 15 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：3.56 × 10^3/μL（基準範囲：3.50～11.50）、RBC：3.52、Hb：11、Ht：32.8%であった。
20[redacted] 年 12 月 16 日の臨床検査結果は次のとおり。重要な臨床検査値として、BUN：20、Ca：7.4、血清 GLU：230 があった。
バイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：137/85 mmHg、脈拍数：108 bpm、呼吸数：17 回/分、体温：98.2°F、酸素飽和度：95%、体重：8[redacted].6 kg であった。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症に対する治験薬の処置は「不明」と報告された。
本事象の転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、アレルギー性鼻炎、貧血、バレット食道、慢性食道逆流、2 型糖尿病、ジルベール症候群、末梢血幹細胞移植、水痘、非ホジキンリンパ腫及び鼓室硬化症があった。Lovenox（エノキサパリンナトリウム）に対するアレルギーがあり、膝、顔、胸部及び両腕に発疹と中間サイズの血性水疱が見られた。また、ジフェンヒドラミン塩酸塩にもアレルギーがあり、Benadryl（ジフェンヒドラミン）の静脈内投与後に著しい下肢静止不能が認められた。
手術歴には、鼡径部ヘルニア修復（両側）、頸部からのリンパ節摘出、扁桃摘出及び鼓膜切開術・鼓膜換気チューブ留置があった。
併用薬には、頭痛に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、悪心及び嘔吐に対する Compazine（プロクロルペラジンマレイン酸塩）、血圧に対する Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）並びに適応症不明の薬剤として Entocort（ブデソニド）、Desowen（デソニド）、Drisdol（エルゴカルシフェノール）、レクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）、Arixtra（フォンダパリヌクス）、ラシックス（フロセミド）、Cortef（ヒドロコルチゾン）、Humalog Mix（インスリンリスプロ、プロタミン・リスプロ）、Humulin NPH（NPH インスリン ヒト（遺伝子組換え））、Cozaar（ロサルタン）、グルコン酸マグネシウム、Prilosec（オメプラゾール）、Ditropan（オキシブチニン塩酸塩）、Nebupent（ペンタミジン）、K-Dur（塩化カリウム）Prenatal（フマル酸鉄・葉酸配合妊婦用ビタミン剤）、Prograf（タクロリムス）、Urso（ウルソデオキシコール酸）、Valtrex（バラシクロビル）及び Vfend（ボリコナゾール）があった。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象であるリステリア菌血症を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 12 月 20 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted]年 12 月 19 日（治験薬投与開始後 22 日目）、その他の重篤な有害事象として、中枢神経系リンパ腫の再発が疑われた。
重篤性の判断基準：入院期間の延長（中枢神経系リンパ腫再発の疑い）
20[redacted] 年 12 月 18 日、脳及び脳幹の単純 MRI で右頭頂葉及び右大脳基底核の複数箇所に浮腫、制限拡散及び点状出血が認められ、中枢神経系リンパ腫が強く疑われた。
20[redacted] 年 12 月 19 日、脳及び脳幹の造影 MRI で右頭頂葉に濃染を伴う 2 つの大きな塊が認められ、そこから放射状に線状の濃染が延びていた。これは、腫瘍が血管周囲性に広がったことによるものと考えられた。腫瘍は、右大脳基底核の内部や後縁にも広がっていた。

20[redacted] 年 12 月 19 日、頭蓋底から大腿中央部にかけての PET/CT 減弱補正が実施され、右頭頂葉に CT との相関を伴わないわずかな非特異的取り込みが認められた。この病変の Deauville スコアは「判定不能」であった。それ以外に FDG-avid なリンパ腫のエビデンスとなる PET/CT 所見は認められなかった。その他、両側性胸水（右側より左側で大量）、少量の腹水、体壁の浮腫、前下方腹壁の皮下軟部組織に注射部位肉芽腫と思われる病変が認められた。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症及び中枢神経系リンパ腫再発（疑い）に対する治験薬の処置は「不明」と報告された。
これらの重篤な有害事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症及び中枢神経系リンパ腫再発（疑い）について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象であるリステリア菌血症及び中枢神経系リンパ腫再発（疑い）を発現した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 12 月 27 日、治験責任医師から追加報告を入手。
治験実施計画書に従い、治験薬の投与（200 mg 1 日 2 回経口投与、ロット番号：[redacted]）が行われた。
20[redacted] 年 12 月 14 日、治験薬の投与が中断された。治験薬の投与は再開されなかった。
20[redacted] 年 12 月 23 日、右頭頂葉腫瘤の脳生検が実施された。永久標本から膿瘍・炎症・感染に一致する所見が認められた。担当医との話し合いの結果、被験者は全身性リステリア症に罹患しており、これが今回の病変の原因である可能性が明らかになった。フローサイトメトリーによる免疫表現型解析では、急性白血病及び T 細胞性又は B 細胞性悪性新生物のいずれも認められなかった。顕微鏡検査が実施され、永久標本から散在したリンパ球を伴う細胞過多が認められた。壊死及び急性炎症が生じたと思われる領域も確認された。組織グラム染色により、グラム陽性球菌と思われる細菌が認められた。右頭頂葉腫瘤#1 の肉眼観察では、0.5 × 0.3 × 0.2 cm の大きさに凝集した白と黄色の軟部組織片が 3 個確認された。また、右頭頂葉腫瘤#2 の肉眼観察では、1.0 × 1.0 × 0.3 cm の大きさに凝集した粘液状の白と灰色の軟部組織片が 1 個確認された。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症及び中枢神経系リンパ腫再発（疑い）について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、リステリア菌血症はむしろ被験者の免疫抑制状態（移植歴あり）に起因するものであり、中枢神経系リンパ腫再発（疑い）は非ホジキンリンパ腫の中枢神経系への関与によるものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象であるリステリア菌血症及び中枢神経系リンパ腫再発（疑い）を発現した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 1 月 16 日、治験責任医師から追加情報を入手。さらに、20[redacted]年 1 月 17 日及び 20[redacted] 年 2 月 19 日にも追加情報を入手した。
治験参加中、被験者は別の重篤な有害事象として敗血症（KADCT201901-000030）も発現していた。
重篤な有害事象である中枢神経系リンパ腫再発（疑い）は、放射線科で否定されたため、症例報告から削除された。
GVHD に続発して紅斑及び鱗屑が認められた。
日付は不明であるが、血液培養でリステリアが陰性と判明した。
20[redacted] 年 11 月、日付は不明であるが、呼吸機能検査を実施。結果は正常であった。
20[redacted] 年 12 月 17 日、腰椎穿刺が実施された。PCR 検査の結果、リステリアが陰性であった。
20[redacted] 年 12 月 24 日の CT では、20[redacted]年 12 月 23 日の所見と比較して、安定した所見が得られた。その際、出血が確認された。
20[redacted]年 12 月 31 日、エプスタイン・バーウイルス検査は陰性。入院中も陰性であった。
臨床検査結果が追加された。サイトメガロウイルス：1100（20[redacted] 年 12 月 26 日）、223（20[redacted]年 12 月 31 日）。
日付は不明であるが、MRI が実施された。脳神経に増強効果は認められず、前回の結果と比較して改善の所見が得られた。
日付は不明であるが、胸部 X 線撮影が実施された。左肺に少量の胸水が認められた。

担当医の報告によると、被験者の状態は安定しており、退院して急性期リハビリテーションに移行しても問題ないと判断された。被験者は 20[redacted]年 1 月 3 日に退院となり、同日にリハビリテーション施設を訪問した。
治療薬として、Bactrim DS 経口剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム、1 回 1 錠 1 日 2 回経口投与）及びアンピシリン静脈内投与（4 時間ごとに 2 g）を追加した。
退院時の薬剤には、NPH インスリン、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Valcyte（バルガンシクロビル）、フォンダパリヌクス、Toprol XL（メトプロロール酒石酸塩）、Entocort（ブデソニド）、ヒドロコルチゾン、エルゴカルシフェノール、グアイフェネシン徐放錠、ボリコナゾール、Zofran（オンダンセトロン）、Lidex（フルオシノニド）、Prilosec（オメプラゾール）、Magpro（バルプロ酸マグネシウム）、Folgard（ビタミン D・葉酸・ビタミン B2・ビタミン B6・ビタミン B12）、レクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）、カリウム、Ditropan（オキシブチニン塩酸塩）、アンピシリン、タクロリムス及びラシックス（フロセミド）があった。
治験責任医師により、重篤な有害事象であるリステリア菌血症は持続中と報告された。
治験責任医師により、治験薬投与が再開されたと報告された。
被験者の病歴に、低γグロブリン血症、胃食道逆流性疾患、うつ病並びに Coumadin（ワルファリン、血餅再発）及び Pradaxa（ダビガトラン、血餅再発）に対するアレルギーが追加された。
被験者の病歴が更新された。腸管及び皮膚の GVHD 並びにステロイド誘発性糖尿病が追加された。
併用薬の適応症が追加された。レクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）はうつ病、Arixtra（フォンダパリヌクス）は静脈血栓塞栓症の予防、Cortef（ヒドロコルチゾン）は副腎機能不全に対し使用された。
併用薬として、サイトメガロウイルスに対する Valcyte（バルガンシクロビル）、骨の健康のためのビタミン D（エルゴカルシフェノール）及び低γグロブリン血症に対する免疫グロブリン静脈内投与が追加された。
適応症不明の併用薬として、Keppra（レベチラセタム）が追加された。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の免疫抑制状態（移植歴あり）に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象であるリステリア菌血症を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 5 月 7 日、治験責任医師から追加情報を入手。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症は外部施設で診断されたことが治験責任医師により確認された。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 1 月 12 日）」と報告された。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の免疫抑制状態（移植歴あり）に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、重篤な有害事象であるリステリア菌血症を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。
20[redacted]年 5 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手。さらに、20[redacted]年 5 月 28 日にも追加情報を入手した。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症の重篤性の判断基準が、「初回入院」から「入院期間の延長」に変更された。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症に対する治験薬の処置として、「投与中断（20[redacted]年 12 月 14 日）」が追加された。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症の消失日（20[redacted]年 3 月 3 日）が更新された。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の免疫抑制状態（移植歴あり）に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 17 日目に重篤な有害事象であるリステリア菌血症を発現し、入院を要した。本事象は治験薬によるものではなく、被験者の免疫抑

制状態（移植歴あり）に起因するものであった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 6 月 5 日、治験責任医師から追加情報を入手。さらに、20[redacted]年 7 月 4 日にも追加情報を入手した。
治験責任医師の報告によると、被験者は 20[redacted] 年 11 月 27 日に治験薬の初回投与を受け、リステリア菌血症による入院のため 20[redacted] 年 12 月 14 日から 20[redacted] 年 12 月 27 日まで投与が中断された後、投与が再開された。その後、重篤な有害事象である敗血症のため、20[redacted] 年 1 月 15 日に再び投与が中断された。被験者は 20[redacted] 年 1 月 22 日に本治験を中止した。
20[redacted] 年 12 月 14 日、血液培養（好気性及び嫌気性）でグラム陽性桿菌 *Listeria monocytogenes* が陽性となった。
重篤な有害事象であるリステリア菌血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者の免疫抑制状態（移植歴あり）に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 17 日目に重篤な有害事象であるリステリア菌血症を発現し、入院を要した。本事象は治験薬によるものではなく、被験者の免疫抑制状態（移植歴あり）に起因するものであった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／8[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 3 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：ダブルヒット濾胞性リンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：扁桃炎、扁桃摘出、鼓膜切開、耳チューブ挿入、鼠径部ヘルニア修復、鼠径部ヘルニア修復、リンパ節生検、呼吸困難、Ｂ細胞性リンパ腫、深部静脈血栓症
合併症：胃食道逆流性疾患、ジルベール症候群、下肢静止不能症候群、深部静脈血栓症、バレット食道、低アルブミン血症、口腔内潰瘍形成、無力症、ビタミンD減少、ミオパチー、うつ病、口唇のひび割れ、口唇乾燥、下痢、皮膚乾燥、紅斑、低γグロブリン血症、高血糖、腓骨神経麻痺、末梢性ニューロパチー、浮腫、蜂巣炎、貧血、血中乳酸脱水素酵素増加、緊張性膀胱、高血圧、薬物過敏症、頻脈、ネフローゼ症候群、副腎機能不全、深部静脈血栓症、腹痛
治験薬投与期間：20[redacted]年 11 月 27 日～20[redacted] 年 1 月 15 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：敗血症／敗血症

【経過】
本報告は 20[redacted]年 1 月 15 日に治験責任医師から初回入手したものであり、追加情報を 20[redacted]年 2 月 12 日に入手した。
5[redacted] 歳白人男性（体重：8[redacted].6 kg、身長：17[redacted].7 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）を受けた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 11 月 27 日に行われた。
20[redacted]年 1 月 15 日（治験薬投与開始後 49 日目）、重篤な有害事象である敗血症が発現した。
20[redacted]年 1 月 3 日、リステリア菌血症及び脳腫瘤のため入院期間が延長され（20[redacted] 年 12 月 14 日から 20[redacted] 年 1 月 3 日まで）、その後リハビリテーション施設に転院となった。
20[redacted] 年 1 月 7 日、PCR 検査で血中ウイルス量が 96 未満であった。
濾胞性リンパ腫の再発報告を受け、右頭頂葉の頭頂開頭を伴う生検が実施された。20[redacted]年 1 月 14 日、MRI でその術後変化が認められた。20[redacted] 年 12 月 27 日と比較して、右頭頂葉内側の生検部位に実質内血腫の一時的な進展が認められ、その中間に血餅退縮を伴っていた。右大脳半球に結節性及び蛇行状の濃染像が得られ、その周囲に浮腫が認められたが、20[redacted] 年 12 月 27 日と比較してわずかに改善していた。これらの所見は、推定されたリステリア性脳炎の治療に対する反応と考えられた。非特異的白質病変を伴う中等度の

萎縮は、慢性微小血管虚血の後遺症である可能性が考えられた。鏡面像を伴う広範囲の副鼻腔粘膜肥厚は、適切な臨床状況での急性副鼻腔炎を反映したものと考えられた。
20[redacted]年 1 月 15 日、被験者が朝目覚めると、体調不良で、発熱、悪心及び嘔吐があった。低血圧が認められたため、詳細な評価のため救急治療科に転室した。この時、右半身に Mediport が留置されていた。同日に、敗血症性ショックにより重篤で不安定な状態となったため入院となり、集中治療室に入室した。敗血症性ショックの感染源は消化管と考えられた。
20[redacted]年のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧 : 69/33 mmHg、呼吸数 : 20 回/分、脈拍数 : 95 bpm、体温 : 37°C、最高体温 : 38.1°C、酸素飽和度 : 96%（経鼻カニューレによる酸素 4～5 L 投与下でパルスオキシメーターにより測定）であった。
20[redacted]年の臨床検査結果は次のとおり。乳酸 : 4.05（上昇）、Na : 134、K : 3.7、Cl : 107、二酸化炭素 : 20、GLU : 107、BUN : 32、脳性ナトリウム利尿ペプチド : 735.8、CRE : 1.3、TP : 4.4、ALB : 2.6、Ca : 7.7、ビリルビン : 0.3、AST : 52、ALT : 79、ALP : 159、リパーゼ : 78、PT : 19.3、国際標準比 : 1.7、WBC : 2.2、Hb : 9.6、PLT : 125、好中球絶対数 : 1450 であった。
本報告の時点では、血液培養、便培養及びクロストリジウム・ディフィシレ検査の結果はまだ判明していなかった。胸部 X 線撮影で目立った所見は認められなかった。
20[redacted]年、一般全身状態の検査で、窮迫及び発熱が認められ、その後悪寒が発現した。頭部・眼・耳鼻咽喉の検査では、cGVHD の所見と一致する苔癬様変化及び粘膜乾燥が認められた。呼吸器の検査では、軽度の息切れが認められたが、咳嗽はなかった。両肺とも前側の聴診音に雑音はなかったが、肺底では減弱していた。腹部の検査では、わずかな膨満が認められた。日付は不明であるが、被験者は原因不明の悪心及び嘔吐を発現し、その日の早朝からゆるい便も見られていた。四肢の検査では、足部にスケール 1+の圧痕浮腫が認められた。神経の検査中、被験者は頭痛（主に前頭部）及び嗜眠を訴えた。筋骨格の検査中には、頚部の硬直を訴えた。皮膚の検査では、強皮症様の変化が認められた。
バンコマイシン及びメロペネムの投与が開始された。敗血症性ショックのため、トブラマイシンも追加された。
平均動脈血圧を 65 超に維持するため、3 種類の昇圧剤を要した。状態が更に不安定になり、経鼻カニューレによる酸素投与を高流量の 15 L まで増量する必要があった。
重篤な有害事象である敗血症に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 1 月 15 日）」と報告された。本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には、同種幹細胞移植、低マグネシウム血症、薬剤誘発性ミオパチー、口腔及び皮膚の cGVHD、腸管の cGVHD、下痢（詳細不明）、非家族性低 γ グロブリン血症、低血圧、右下肢、左上肢カテーテル関連部位及び内頚静脈の静脈血栓多発、サイトメガロウイルス血症、血栓症、移植片対宿主病関連の強皮症様変化及び顔面の紅斑・鱗屑増加、合併症を伴わない 2 型糖尿病、本態性（原発性）高血圧症、全身性浮腫、副腎皮質機能不全（詳細不明）、腹痛（詳細不明）、幹細胞移植の合併症、その他の静脈血栓症及び静脈塞栓症、貧血、白血球減少症、その他のリン代謝障害、Grade 3B の濾胞性リンパ腫、腋窩及び上肢にリンパ節を伴う Grade 1 の濾胞性リンパ腫、リステリア症（詳細不明）、脳障害（詳細不明）、非外傷性脳内出血、甲状腺機能低下症、バレット食道の可能性を伴う胃食道逆流性疾患、リステリア性脳炎に関連する左半側無視、下肢静止不能症候群、ステロイド誘発性糖尿病、末梢性ニューロパチーを伴う左上肢のカテーテル関連深部静脈血栓症、Coumadin（ワルファリンナトリウム）投与下での右下肢の深部静脈血栓症、右下肢の深部静脈血栓症、リステリア菌血症及び脳病変、血球減少症、重度の全身浮腫、うつ病、ビタミン D 欠乏、その他の長期薬物療法（継続中）、アンドロゲン・アナボリックステロイド同族体代用による有害事象、抗血栓薬・抗血小板薬の長期使用（継続中）、グルココルチコイド及びその合成類似体等による有害事象並びに薬剤誘発性多発ニューロパチーがあった。
被験者は非喫煙者・非タバコ使用者であった。
被験者はジフェンヒドラミン及び Lovenox（エノキサパリンナトリウム）に対してアレルギーがあり、ジフェンヒドラミンに対しては静脈内投与により軽度から中等度の下肢静止不能を発現、Lovenox に対しては中等度で黒色の全身性血性水疱を発現した。また、Coumadin（ワルファリンナトリウム）及び Pradaxa（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与下で血餅の再発が認められた。
併用薬には、適応症不明の薬剤としてタクロリムス、Entcort（ブデソニド）、デソニド、塩化カリウム、バラシクロビル、Ursodiol（ウルソデオキシコール酸）、ラシックス（フロセミド）、Magpro（マグネシウム・蛋白質）、オキシブチニン塩酸塩、ペンタミジン及びオメプラゾール、高血圧に対するコハク酸メトプロロール及びロサルタン、下肢静止不能症候群に対する鉄、サイトメガロウイルスに対する Valcyte（バルガンシクロビル）、予防的抗真菌薬としてのボリコナゾール、うつ病に対するレクサプロ（エスシ

タロプラム）、副腎機能不全に対するヒドロコルチゾン、ビタミン D 欠乏に対するビタミン D2（エルゴカルシフェノール）、糖尿病に対する Humalog（インスリンリスプロ）、血餅の病歴及び深部静脈血栓症に対するアリクストラ（フォンダパリヌクスナトリウム）、貧血及び白血球減少症に対する Granix（フィルグラスチム）、低γグロブリン血症に対する経静脈免疫グロブリン、低血圧に対する積極的静脈内投与用の水分・ラクトリンゲル、ステロイド誘発性糖尿病に対するヒューマリン N 注（インスリン ヒト）並びにアンピシリン及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
予防接種歴には、成人用 B 型肝炎ワクチン（成人用量）、成人用 A 型肝炎ワクチン（成人用量）、ヘモフィルスインフルエンザ B 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）、13 価肺炎球菌結合型ワクチン、成人用破傷風・ジフテリアワクチン（用量不明）及びポリオウイルスワクチン（用量不明）があった。
重篤な有害事象である敗血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ被験者のリステリア症の病歴に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である敗血症を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 1 月 18 日、治験責任医師から追加情報を入手。さらに、20[redacted] 年 2 月 19 日にも追加情報を入手した。
治験責任医師の報告によると、被験者は 20[redacted] 年 11 月 27 日に治験薬の初回投与を受け、リステリア菌血症による入院のため 20[redacted] 年 12 月 14 日から 20[redacted]年 12 月 27 日まで投与が中断された後、投与が再開された。その後、重篤な有害事象である敗血症のため、21[redacted] 年 1 月 15 日に再び投与が中断された。被験者は 20[redacted]年 1 月 22 日に本治験を中止した。
20[redacted] 年 12 月 27 日、血中サイトメガロウイルス量は 1100 であった。
20[redacted] 年 12 月 31 日、血中サイトメガロウイルス量は 223 超であった。
20[redacted] 年 1 月 7 日、血中サイトメガロウイルス量は 97 未満、エプスタイン・バーウイルスは陰性であった。
20[redacted] 年 1 月 14 日、血中サイトメガロウイルス量は 87 未満、エプスタイン・バーウイルスは陰性であった。
20[redacted] 年 1 月 15 日、血液培養が実施され、20[redacted] 年 1 月 18 日（4 日後）まで増殖は認められなかった。
20[redacted] 年 1 月 17 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.3°C、脈拍数：76 bpm、呼吸数：14 回/分、血圧：125/79 mmHg、平均血圧：94 mmHg、酸素飽和度：91%であった。
20[redacted] 年 1 月 18 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.1°C、脈拍数：95 bpm、呼吸数：21 回/分、血圧：148/94 mmHg、平均血圧：112 mmHg、酸素飽和度：98%であった。
20[redacted]年 1 月 18 日午前 4 時 27 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。酸素飽和度：94%、血圧：135/85 mmHg、平均血圧：101 mmHg、体温：36.8°C、脈拍数：77 bpm、呼吸数：14 回/分、室内気での酸素流量：1.0 L/min であった。
20[redacted]年 1 月 18 日午前 0 時 36 分の臨床検査結果は次のとおり。Mg：2.4 mg/dL（基準範囲：1.5～2.4）、WBC：3.86 K/mm^3（低値、基準範囲：4.50～11.00）、RBC：2.23 M/mm^3（低値、基準範囲：4.4～6.0）、Hb：7.4 g/dL（低値、基準範囲：14.2～18.0）、Ht：23.1%（低値、基準範囲：40.0～54.0）、MCV：103.6 fL（高値、基準範囲：79～101）、赤血球分布幅（標準偏差）：80.9 fL（高値、基準範囲：36.0～46.0）、赤血球分布幅（変動係数）：21.2%（高値、基準範囲：11.5～14.7）、PLT：117 K/mm^3（低値、基準範囲：150～400）、平均血小板容積：11.3 fL（高値、基準範囲：7.2～11.1）、リンパ球：10.00%、単球：3.00%、骨髄球：1.00%、有核赤血球：0%：好中球数：3.32 K/mm^3（基準範囲：1.50～7.00）、分葉核好中球：86%、杆状核好中球：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.70）、リンパ球数：0.39 K/mm^3（低値、基準範囲：1.00～4.00）、反応性リンパ球数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.00）、単球数：0.12 K/mm^3（低値、基準範囲：0.30～1.00）、好酸球数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.50）、好塩基球数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.30）、後骨髄球数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.00）、骨髄球数：0.04 K/mm^3（高値、基準範囲：0.00～0.00）、前骨髄球数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.00）、形質細胞数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.00）、有核赤血球数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.00）、芽球数：0.00 K/mm^3（基準範囲：0.00～0.00）、巨細胞：あり、赤血球大小不同：1+、涙滴赤血球：1+、卵形赤血球：1+、分裂赤血球：1+であった。
20[redacted] 年 1 月 18 日午前 8 時 21 分の臨床検査結果は次のとおり。Cl：111 mmol/L（高値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：24 mmol/L（基準範囲：22～31）、アニオンギャップ：4（低値、基準範囲：7～16）、BUN：30 mg/dL（高値、基準範囲：8～20）、CRE：0.9 mg/dL（基準範囲：0.7～1.5）、GLU（随時）：108 mg/dL（基準範囲：65～110）、UA：4.7 mg/dL（基準範囲：3.5～8.5）、Ca：8.2 mg/dL（低値、基準範囲：8.4

～10.2）、リン：2.4 mg/dL（低値、基準範囲：2.5～4.5）、Mg：2.3 mg/dL（基準範囲：1.5～2.4）、TBIL：0.3 mg/dL（基準範囲：0.2～1.3）、γ-GTP：486 IU/L（高値、基準範囲：15～73）、AST：37 IU/L（基準範囲：17～59）、ALT：52 IU/L（基準範囲：21～72）、ALP：142 IU/L（高値、基準範囲：38～126）、LDH：778 IU/L（高値、基準範囲：297～650）、TP：5.1 g/dL（低値、基準範囲：6.3～8.2）、ALB：2.8 g/dL（低値、基準範囲：3.9～5.0）であった。
日付は不明であるが、臨床検査で肺炎球菌抗原及びレジオネラ菌抗原が陽性であった。
身体検査結果は次のとおり。心血管の検査では、頻脈が認められ、心音は正常で雑音・摩擦音はなく、胸部右側に紅斑・膿を伴わない水泡が認められた。呼吸器の検査では、通気は良好で、流量 2 L での酸素投与下にあった。また、両肺下端にクラックルが認められた。泌尿生殖器の検査では、Foley カテーテルの留置が確認された。四肢の検査では、下肢に左右対称性の圧痕性浮腫（スケール：3+）が認められた。
胸部 CT で限局性浸潤及びエアブロンコグラムが認められた。
20[redacted] 年 1 月 18 日、経過記録によると、被験者の体調は回復していた。口数が多く、インタラクティブであった。直近ではゆるい便はなかった。呼吸はわずかに改善するも急性疾患を伴った。
重篤な有害事象である敗血症の臨床転帰が「回復（20[redacted] 年 1 月 18 日）」に更新された。
重篤な有害事象である敗血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。他の原因として当初提示されていたリステリア症は治験責任医師により否定され、根本原因は特定できなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である敗血症を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 4 月 1 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted] 年 1 月 15 日の臨床検査結果は次のとおり。WBC：12.35 K/mm^3（高値、基準範囲：4.50～11.00）、RBC：2.53 M/mm^3（低値、基準範囲：4.4～6.0）、Hb：8.5 g/dL（低値、基準範囲：14.2～18.0）、Ht：26.1%（低値、基準範囲：40.0～54.0）、MCV：103.2 fL（高値、基準範囲：79～101）、赤血球分布幅（変動係数）：22.4%（高値、基準範囲：11.5～14.7）、赤血球分布幅（標準偏差）：83.2 fL（高値、基準範囲：36.0～46.0）、有核赤血球数：0.55 K/mm^3（高値、基準範囲：0.00～0.00）、リンパ球数：5.31 K/mm^3（高値、基準範囲：1.00～4.00）、後骨髄球数：0.12 K/mm^3（高値、基準範囲：0.00～0.00）、前骨髄球数：0.25 K/mm^3（高値、基準範囲：0.00～0.00）、PT：14.1 秒（高値、基準範囲：9.6～12.5）、D ダイマー：215 ng/mL未満（低値、基準範囲：215～500）、Na：136 mmol/L（低値、基準範囲：137～145）、Cl：112 mmol/L（高値、基準範囲：98～107）、二酸化炭素：15 mmol/L（低値、基準範囲：22～31）、GLU：162 mg/dL（高値、基準範囲：65～110）、BUN：29 mg/dL（高値、基準範囲：8～20）、TP：3.9 g/dL（低値、基準範囲：6.3～8.2）、ALB：2.1 g/dL（低値、基準範囲：3.9～5.0）、Ca：7.2 mg/dL（低値、基準範囲：8.4～10.2）、ALP：137 IU/L（高値、基準範囲：38～126）、乳酸 point of care 検査値：4.05 mmol/L（高値、基準範囲：0.36～1.70）、pH point of care 検査値：7.33（低値、基準範囲：7.37～7.43）、PCO_2 point of care 検査値：29 mmHg（低値、基準範囲：35～45）、PO_2 point of care 検査値：151 mmHg（高値、基準範囲：60～80）、補正 pH point of care 検査値：7.34（低値、基準範囲：7.37～7.43）、補正 PCO_2 point of care 検査値：29 mmHg（低値、基準範囲：32～40）、補正 PO_2 point of care 検査値：149 mmHg（高値、基準範囲：65～80）、重炭酸イオン point of care 検査値：15 mmol/L（低値、基準範囲：18～26）、総二酸化炭素 point of care 検査値：16.0 mmol/L（低値、基準範囲：22～31）、塩基過剰 point of care 検査値：-9.0 mmol/L（低値、基準範囲：-2.0～2.0）、酸素飽和度 point of care 検査値：99%（高値、基準範囲：90～96）であった。
20[redacted] 年 1 月 15 日、血液培養が実施され、増殖は認められなかった（5 日後）。
20[redacted]年 1 月 15 日、前後 1 方向のポータブル胸部 X 線撮影により、右側の内頚静脈カテーテルの先端が適切な位置にあることが示され、右肺門周囲浸潤の増大及び誤嚥性肺炎の急激な悪化が認められた。
20[redacted] 年に行われたバイタルサイン測定、臨床検査及び身体検査の実施日が 20[redacted] 年 1 月 15 日に更新された。
重篤な有害事象である敗血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。本事象の治験薬以外の要因として当初提示されたリステリア症は治験責任医師により否定され、敗血症の根本原因は特定できなかった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である敗血症を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 23 日、治験責任医師から追加情報を入手。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 24 日に退院した。抗生剤投与は 20[redacted] 年 1 月 29 日に完了した。20[redacted] 年 1 月 15 日、バンコマイシン耐性腸球菌の培養検査（検体：直腸由来）で増殖は認められなかった。
20[redacted] 年 1 月 16 日、肺炎球菌尿中抗原及びレジオネラ菌尿中抗原がいずれも陰性であった。敗血症の診断は培養検査陽性により確定されたものではないことが治験責任医師により報告された。
重篤な有害事象である敗血症の臨床転帰が「回復（20[redacted] 年 1 月 29 日）」に更新された。以前の報告では回復日は 20[redacted] 年 1 月 18 日と記載されていた。
重篤な有害事象である敗血症について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。他の原因として当初提示されていたリステリア症は治験責任医師により否定された。根本原因は特定できなかったが、感染源として肺が疑われた。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳の被験者。本治験に登録され、重篤な有害事象である敗血症を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／7[redacted] 歳／男性
身長／体重：不明／5[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／1 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄異形成症候群／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：半月板手術、扁桃摘出、皮膚新生物切除、基底細胞癌、ヒストプラスマ症、鼻の炎症、白内障手術、糖尿病性ケトアシドーシス、関節液ドレナージ、鼻中隔潰瘍
合併症：季節性アレルギー、浮動性めまい、関節炎、難聴、耳鳴、高コレステロール血症、高脂血症、高血圧、大球性貧血、骨髄異形成症候群、末梢性ニューロパチー、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、脾肉芽腫、肺肉芽腫、冠動脈疾患、胃食道逆流性疾患、ビタミンD減少、性腺機能低下、骨粗鬆症、副鼻腔炎、高トリグリセリド血症、痔核、毛包炎、低マグネシウム血症、椎間板変性症、末梢性浮腫、汎血球減少症、糖尿病、眼乾燥、低γグロブリン血症、ミオパチー、代謝性アシドーシス、関節滲出液、頻脈、内出血発生の増加傾向、疲労、血小板減少症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 25 日～投与中（20[redacted] 年 8 月 19 日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：両側性肺炎／肺炎

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 10 月 7 日
7[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人男性（BMI：24.38）。本治験に登録され、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 3 月 25 日（Cycle 1 Day 1）に行われた後、Cycle 7 Day 1 の投与が 20[redacted]年 9 月 6 日に開始され、20[redacted] 年 9 月 30 日まで継続された。重篤な有害事象である両側性肺炎のため、治験薬の投与が 20[redacted] 年 10 月 1 日から 20[redacted] 年 10 月 4 日まで 4 日間中断された。その後、20[redacted]年 10 月 5 日に投与が再開･継続されたが､被験者が治験薬を切らしたため 20[redacted] 年 10 月 15 日に中断された。治験薬の投与は 20[redacted]年 10 月 16 日（Cycle 8 Day 1）に再開された。
20[redacted] 年 9 月 30 日（治験薬投与開始後 189 日目）、重篤な有害事象である両側性肺炎が発現した。
被験者の妻の報告によると､被験者は集中治療室に入室しており､心不全エピソードを1回発症していた。
20[redacted] 年 9 月 30 日、胸部の造影 CT を含む臨床検査が行われ、両側性気管支肺炎、少量の両側性胸水及び少量の心嚢液貯留が認められたが、肺塞栓はなかった。
20[redacted]年 9 月 30 日、呼吸器ウイルス PCR 検査（検体：鼻咽頭ぬぐい液）でライノウイルス（A 型、B 型及び C 型）が陽性となった。肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、トラコーマクラミジア、百日咳菌及びパラ百日咳菌はいずれも陰性であった。サイトメガロウイルス DNA 検査でサイトメガロウイルス DNA は検出されなかった。
20[redacted]年 10 月 1 日、フローサイトメトリー（末梢血）で異常なリンパ球集団は検出されなかった。
20[redacted] 年 10 月 9 日､退院時のバイタルサイン測定結果は次のとおり。脈拍数：90 bpm､血圧：146/88 mmHg､呼吸数：12 回/分、体温：36.4°C、酸素飽和度（室内気）：92%であった。
被験者の病歴には、皮膚硬化型移植片対宿主病（GVHD）、腸管、食道、両眼、皮膚、下部消化管、関節・筋膜、両肺及び口腔の GVHD 並びにヒストプラスマ症による肺及び脾臓の肉芽腫性疾患があった。

併用薬には、シクロスポリン点眼液、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、フルコナゾール、アシクロビル、Combigan（ブリモニジン・チモロール）、ビマトプロスト点眼液、デソニドクリーム、フルオシノニドクリーム及び Rapamune（シロリムス）液剤があった。
入院中の使用薬剤には、メトプロロール、アムロジピンベシル酸塩、ランソプラゾール、シロリムス、アセトアミノフェン及びポリエチレングリコールがあった。
20[redacted] 年 10 月 9 日、被験者がライノウイルス陽性の状態で退院し、リハビリテーション施設に移った。
重篤な有害事象である両側性肺炎に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted]年 9 月 30 日）」であった。
被験者は 20[redacted]年 10 月 1 日から 20[redacted] 年 10 月 4 日までの 4 日間、治験薬を服用しなかった。その後、20[redacted] 年 10 月 5 日に投与が再開・継続されたが、被験者が治験薬を切らしたため 20[redacted] 年 10 月 15 日に中断された。治験薬の投与は 20[redacted] 年 10 月 16 日（Cycle 8 Day 1）に再開された。
重篤な有害事象である両側性肺炎の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 12 月 12 日）」と報告された。
重篤な有害事象である両側性肺炎について、程度は「生命を脅かす」であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：7[redacted] 歳白人男性（被験者番号：[redacted]）。治験薬投与開始後 189 日目に重篤な有害事象である両側性肺炎を発現した。被験者はライノウイルス陽性と判明し、病歴には cGVHD（両肺を含む）、ヒストプラスマ症による肺及び脾臓の肉芽腫性疾患並びに免疫抑制療法があった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。
ライノウイルス肺炎はよく見られる市中感染性肺炎である。また、感染は cGVHD 患者では珍しくはない。両側性肺炎は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：アジア人／3[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].0 cm／6[redacted].8 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／10 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：ホジキンリンパ腫／血縁／適合／骨髄
既往歴：ホジキン病
合併症：単純ヘルペス、悪心、低カリウム血症、栄養障害、末梢性ニューロパチー、皮膚乾燥、不眠症、消化管移植片対宿主病、皮膚移植片対宿主病、汎血球減少症、振戦、眼乾燥、深部静脈血栓症
治験薬投与期間：20[redacted]年 6 月 19 日～20[redacted] 年 8 月 5 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：難治性悪心／悪心、難治性嘔吐／嘔吐、腹痛／腹痛

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 10 月 16 日
3[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系アジア人女性（BMI：22.84）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）及びホジキンリンパ腫を有し、本治験に登録された。20[redacted] 年 6 月 19 日、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が開始された。
20[redacted] 年 9 月 15 日（治験薬投与開始後 88 日目）、重篤な有害事象である難治性嘔吐及び難治性悪心が発現した。また、20[redacted]年 9 月 19 日（治験薬投与開始後 92 日目）には重篤な有害事象である腹痛が発現した。
被験者は、頚部リンパ節の生検で古典的ホジキンリンパ腫の所見が認められ、20[redacted]年 4 月にホジキンリンパ腫と初期診断された。寝汗及び 25 lb の体重減少を含む B 症状が認められた。20[redacted] 年 5 月 13 日、Adriamycin（ドキソルビシン）、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジンから成る ABVD 化学療法が開始された。ABVD 化学療法を 6 コース実施後、20[redacted] 年 10 月 29 日の PET で活動性の症状が認められた。
20[redacted] 年 11 月 23 日に行われた左腋窩の生検で結節性硬化型古典的ホジキンリンパ腫が示された。イフォスファミド、カルボプラチン及びエトポシドから成る ICE 化学療法が 2 コース行われ、20[redacted] 年 1 月 25 日の PET では、増悪が見られる領域に standardized uptake value（SUV）高値を伴う mixed response が認められた。さらに、化学療法がブレンツキシマブ ベドチン単独療法に切り替えられ、20[redacted] 年 2 月から 20[redacted] 年 4 月まで投与された。その後、20[redacted] 年 3 月 21 日に行われた PET では顕著な奏効が示されたが、左腋窩リン

パ節のサイズ増大及び FDG 集積亢進が認められた。20[redacted]年 4 月 16 日、20[redacted]年 12 月 18 日及び 20[redacted]年 3 月 23 日の骨髄生検ではホジキンリンパ腫のエビデンスは得られなかった。
被験者は 20[redacted]年 4 月 19 日に自家幹細胞移植を受けた。20[redacted] 年 6 月、背部痛が見られるようになった。20[redacted]年 6 月 7 日の PET で、前回の検査以降に生じたと思われる増悪が示され、頚部、胸部及び腹部の腫大したリンパ節内に顕著な活性を示す新たな病変が複数認められた。巨大腫瘤性病変はなかったが、30 秒間の SUV は極めて高値であった。20[redacted] 年 6 月 16 日に行われた左腋窩リンパ節の生検でホジキンリンパ腫が確認され、スライド標本作成が依頼された。20[redacted]年 6 月 16 日の CT では、第 1 腰椎体内に溶解性病変が示され、傍脊椎の軟部組織腫瘤を伴っていた。脊椎 X 線放射線治療及びゾメタ（ゾレドロン酸）の投与が 2 週間行われた。
20[redacted]年 6 月の時点では、被験者はブレンツキシマブ ベドチンの投与を受けていた。20[redacted]年 11 月 11 日の CT で「安定（stable disease）」が示された。20[redacted] 年 12 月 9 日の PET/CT では、リンパ腫を示す明らかなエビデンス（リンパ節腫脹又は FDG 高集積）は得られなかった。20[redacted] 年 2 月 6 日に再実施された PET/CT では、頚部及び胸部のリンパ節にわずかな FDG 集積亢進及び腫大が見られたが、いずれも増悪の存在を決定づける所見ではなかった。20[redacted] 年 1 月から 20[redacted] 年 3 月までの 3 ヶ月間、レブラミド（レナリドミド）・リツキシマブが投与された。ジェムザール（ゲムシタビン）・ベンダムスチンが 3 コース投与された。最終投与は 20[redacted]年 8 月に行われた。さらに、20[redacted]年 9 月 7 日の PET/CT で増悪が示され、被験者はニボルマブ、イピリムマブ及びブレンツキシマブ ベドチンの治験治療を受けた。20[redacted]年 10 月 9 日に Cycle 1、20[redacted]年 10 月 30 日に Cycle 2、20[redacted] 年 11 月 20 日に Cycle 3、20[redacted]年 12 月 13 日に Cycle 4 を完了した。
20[redacted] 年 2 月 28 日、被験者は微小残存病変測定を伴う骨髄移植を受けた。
20[redacted] 年 4 月 12 日、腸管及び皮膚の移植片対宿主病（GVHD）のため被験者が入院した。外用ステロイド及び経口ステロイドにより症状が改善した。Day 60 の PET/CT による病期再分類では、リンパ腫は認められなかった。ブレンツキシマブ ベドチンによる維持療法が開始された。20[redacted]年 5 月 18 日に Cycle 1 Day 1、20[redacted]年 20[redacted] 年 6 月 8 日に Cycle 2 Day 1、20[redacted] 年 7 月 9 日に Cycle 3 Day 1 の投与が行われ、関連する静脈栄養が中断された。Day 100 の骨髄生検ではホジキンリンパ腫のエビデンスは示されなかった。また、キメリズム解析の結果は完全ドナー型であった。胸部及び腹部の CT では新たなリンパ節症及び転移はいずれも示されず、左肺上葉結節（3 mm）に変化は認められなかった。
20[redacted] 年 9 月 18 日、被験者の心拍数は 140 bpm（高値）、K は 2.8 mmol/L（低値）であった。2 方向の胸部 X 線撮影で急性の症状は認められなかった。
20[redacted]年 9 月 19 日、難治性の悪心及び嘔吐が 4 日間続いているとして、被験者が救急治療科を受診。被験者の配偶者によると、悪心及び嘔吐が 4 日間持続し、経口摂取及び薬剤服用に耐えられなくなっていた。また、被験者は、薬剤を服用できないことによる腹部、背部及び両下肢の疼痛を訴えていた。20[redacted]年 9 月 19 日、被験者が当直の腫瘍医に連絡したところ、救急治療科を受診するよう指示が出された。発熱、悪寒、息切れ、咳嗽、胸部痛、尿関連の症状及び末梢浮腫はいずれもないとのことであった。救急治療科での被験者の状態は深刻で、頻脈（心拍数：90 台）が見られた。臨床検査では、低カリウム血症（Ka：2.8）が認められ、アニオンギャップは 17、BUN/CRE は 39/1.44（ベースライン CRE：約 1.1）であった。難治性悪心、嘔吐、腹痛及び急性腎障害のため、被験者は同日（20[redacted]年 9 月 19 日）に入院となった。
20[redacted]年 9 月 19 日のシステムレビュー結果は次のとおり。消化管：悪心、嘔吐及び腹痛あり。外皮系：発疹及び乾燥あり。神経：意識清明、oriented x4（人・場所・時間・状況の見当識良好）。
20[redacted] 年 9 月 19 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37°C、血圧：121/80 mmHg、心拍数：90 bpm、呼吸数：16 回/分、酸素飽和度：96%であった。
20[redacted] 年 9 月 19 日午前 8 時 44 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37°C、血圧：96/81 mmHg、心拍数：81 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度（室内気）：99%であった。
20[redacted] 年 9 月 19 日午後 4 時 33 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.2°C、血圧：111/77 mmHg、心拍数：95 bpm、呼吸数：20 回/分、酸素飽和度（室内気）：95%であった。
20[redacted]年 9 月 19 日午後 8 時 57 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.3°C、血圧：96/65 mmHg、心拍数：88 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度（室内気）：99%であった。
20[redacted]年 9 月 19 日の臨床検査結果は次のとおり。Na：139 mmol/L、Cl：100 mmol/L、BUN：32 mg/dL（高値）、GLU：108 mg/dL（高値）、K：3.0 mmol/L（低値）、二酸化炭素：26 mmol/L、CRE：1.14 mg/dL、Hb：9.5 g/dL（低値）、PLT：174、Ht：30.5%（低値）、ALP：56、AST：27、ALT：47、TBIL：0.3、TP：5.7 g/dL（低値）、ALB：3.5 g/dL、顆粒球：83%、リンパ球：6%、単球：11%、好酸球：0%、好塩基球：0%であった。

20[redacted] 年 9 月 19 日午前 1 時 14 分の臨床検査結果は次のとおり。TP：5.7 g/dL（低値）、Hb：9.5 g/dL（低値）、Ht：30.5%（低値）、MCV：74.8 fL（低値）、MCH：23.3 pg（低値）、赤血球分布幅（変動係数）：16.8%（高値）、赤血球分布幅（標準偏差）：45.7 fL（高値）であった。
20[redacted]年 9 月 19 日午前 2 時 20 分の臨床検査結果は次のとおり。K：3.4 mmol/L（低値）、アニオンギャップ：15 mmol/L（高値）、BUN：30 mg/dL（高値）、BUN/CRE 比：30（高値）、TP：5.4 g/dL（低値）、ALB：3.4 g/dL（低値）、Mg：1.8 mg/dL（低値）、UA：11.3 mg/dL（高値）であった。
20[redacted]年 9 月 19 日午前 7 時 10 分の臨床検査結果は次のとおり。BUN/CRE 比：24（高値）、総 Ca：7.7 mg/dL（低値）、UA：10.2 mg/dL（高値）であった。
20[redacted] 年 9 月 19 日の尿検査結果は次のとおり。尿比重：1.008（低値）、尿糖（定性）：50（異常）、尿潜血（定性）：中等度（異常）、尿中亜硝酸塩（定性）：陽性（異常）であった。
20[redacted]年 9 月 19 日午前 3 時 0 分の尿検査結果は次のとおり。色：混濁（異常）、尿比重：1.011（低値）、尿中ケトン体（定性）：trace（mg/dL、異常）、尿潜血（定性）：多い（mg/dL、異常）、尿中亜硝酸塩（定性）：陽性（異常）、白血球エステラーゼ：trace（異常）、尿中 WBC：23/HPF（高値）、尿中 RBC：9/HPF（高値）、硝子円柱：4/LPF（高値）であった。
20[redacted] 年 9 月 19 日、被験者の Prograf（タクロリムス）血中濃度は 1.1 ng/mL（低値）であった。
20[redacted]年 9 月 20 日午前 0 時 1 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.8°C、血圧：109/74 mmHg、心拍数：80 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：99%であった。
20[redacted]年 9 月 20 日午前 7 時 50 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.9°C、血圧：107/70 mmHg、心拍数：93 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted]年 9 月 20 日午後 5 時 33 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.8°C、血圧：106/74 mmHg、心拍数：90 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted]年 9 月 20 日午後 8 時 47 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.2°C、血圧：104/70 mmHg、心拍数：88 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：97%であった。
20[redacted] 年 9 月 20 日の臨床検査結果は次のとおり。K：3.2 mmol/L（低値）、浸透圧：273 mOsm/kg（低値）、BUN：5 mg/dL（低値）、総 Ca：7.5 mg/dL（低値）、WBC：6.2 × 10^3/μL、RBC：3.53 × 10^6/μL（低値）、Hb：8.4 g/dL（低値）、Ht：26.8%（低値）、MCV：75.9 fL（低値）、MCH：23.3 pg（低値）、赤血球分布幅（変動係数）：17.2%（高値）、赤血球分布幅（標準偏差）：46.9 fL（高値）、未熟顆粒球絶対数：0.05 × 10^3/μL であった。
20[redacted]年 9 月 20 日、被験者の Prograf（タクロリムス）血中濃度は 3.2 ng/mL（低値）であった。
20[redacted] 年 9 月 21 日の臨床検査結果は次のとおり。GLU：142 mg/dL（高値）、総 Ca：7.9 mg/dL（低値）、WBC：4.6 × 10^3/μL、RBC：3.30 × 10^6/μL（低値）、Hb：7.9 g/dL（低値）、Ht：25.1%（低値）、MCV：76.1 fL（低値）、MCH：23.9 pg（低値）、赤血球分布幅（変動係数）：17.1%（高値）、赤血球分布幅（標準偏差）：47 fL（高値）、PLT：147 × 10^3/μL（低値）、平均血小板容積：9.1 fL（低値）、リンパ球絶対数：0.33 × 10^3/μL（低値）、単球絶対数：0.08 × 10^3/μL（低値）であった。
20[redacted] 年 9 月 21 日、被験者の Prograf（タクロリムス）血中濃度は 4.6 ng/mL（低値）であった。
入院中の使用薬剤には、悪心及び嘔吐に対する Zofran（オンダンセトロン）及び Compazine（プロクロルペラジン）並びに適応症不明の薬剤としてシクロスポリン、Skelaxin（メタキサロン）、サインバルタ（デュロキセチン）、アシクロビル、ジクロフェナク、フルコナゾール、ガバペンチン、パントプラゾール、塩化カリウム、イグザレルト（リバーロキサバン）、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Prograf（タクロリムス）、トリアムシノロン、ロラゼパム、トラゾドン、Ambien（ゾルピデム）、塩化ナトリウム、ケフレックス（セファレキシン）、ジプレキサ（オランザピン）及びパルス療法用デキサメタゾンがあった。
重篤な有害事象である難治性嘔吐、腹痛及び難治性悪心の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 9 月 21 日）」と報告された。
20[redacted]年 9 月 21 日、被験者が退院した。
治験薬の投与が 20[redacted] 年 9 月 17 日中断された。20[redacted]年 9 月 18 日に再開され、20[redacted] 年 9 月 21 日に再び中断された。20[redacted] 年 9 月 22 日にもう一度再開され、20[redacted]年 11 月 5 日に中断された。20[redacted]年 11 月 6 日にまた再開されたが、同日に中断された。その後、20[redacted] 年 11 月 7 日に再開され、20[redacted] 年 6 月 24 日の報告時点では投与は継続されていた。
被験者の病歴には、化学療法誘発性悪心及び嘔吐、GVHD、低カリウム血症、高血圧、栄養障害、悪心、ホジキンリンパ腫、化学療法による汎血球減少症並びに発疹があった。被験者は時々アルコールを摂取した。手術歴には、同種骨髄移植、中止静脈への抗癌剤注入、胸部皮下組織及び筋膜へのトンネル型血管ア

クセスデバイスの挿入、右心房への注入用デバイスの挿入、中心静脈への同種非血縁造血幹細胞の注入、中心静脈への非自己赤血球の注入、中心静脈への非自己血小板の注入、体幹皮下組織及び筋膜からのトンネル型血管アクセスデバイスの抜去及び大血管からの注入用デバイスの抜去があった。家族歴には、糖尿病（父及び母方の祖母）、血圧高値（母及び父）、C 型肝炎（父）、肺癌（母方の祖父）及びコレステロール高値（父及び母）があった。
併用薬には、GVHD に対する Prograf（タクロリムス）及びプレドニゾン、眼の症状に対する Restasis（シクロスポリン）、感染予防薬としてのアシクロビル、フルコナゾール及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、腹痛、関節痛及び末梢性ニューロパチーに対するサインバルタ（デュロキセチン）、Super B complex（マルチビタミン）及び α-リポ酸、深部静脈血栓症に対するイグザレルト（リバーロキサバン）、不眠症に対するトラゾドン、高血圧に対するノルバスク（アムロジピン）並びに適応症不明の薬剤としてジクロフェナク、ドロナビノール、Ortho Tri-Cyclen Lo（ノルゲスチノール・エチニルエストラジオール）、ガバペンチン、ロラゼパム、グルコン酸マグネシウム、オキシコンチン（オキシコドン）、パントプラゾール、ペニシリン V カリウム、塩化カリウム、プロクロルペラジン、プロメタジン、トリアムシノロン、Ambien（ゾルピデム）、ジプレキサ（オランザピン）及びパルス療法用デキサメタゾンがあった。
重篤な有害事象である難治性嘔吐、腹痛及び難治性悪心について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ本治験の対象疾患（cGVHD）におそらく関連するものであった。

治験依頼者のコメント：3[redacted] 歳アジア人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 88 日目に重篤な有害事象である難治性嘔吐及び難治性悪心を発現し、治験薬投与開始後 92 日目に重篤な有害事象である腹痛を発現した。重篤な有害事象である難治性嘔吐及び難治性悪心の治験薬以外の要因として、基礎疾患である腸管の cGVHD 並びに化学療法誘発性悪心及び嘔吐が考えられた。さらに、悪心のため薬剤を服用できなかったことにより、腹痛が発現した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係を「多分関連なし」と判断した。重篤な有害事象である難治性嘔吐、腹痛及び難治性悪心は、いずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：黒人／5[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted].0 cm／5[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年 4 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：皮膚 T 細胞性リンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：パラインフルエンザウイルス感染、ブドウ球菌感染
合併症：食道狭窄、皮膚乾燥、栄養障害、筋萎縮、高血圧、肩回旋筋腱板症候群
治験薬投与期間：20[redacted] 年 6 月 26 日～20[redacted] 年 8 月 20 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：頻脈／頻脈、低血圧／低血圧

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 8 月 22 日
5[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系アフリカ系アメリカ人男性（BMI：16.91）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted] 年 6 月 26 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が開始された。直近の投与（最終投与）は 20[redacted] 年 8 月 20 日に行われた。20[redacted] 年 8 月 21 日（治験薬投与開始後 56 日目）、重篤な有害事象である低血圧及び頻脈が発現した。
軟性 S 状結腸鏡検査が 20[redacted] 年 10 月 20 日（生検を伴う検査）及び 20[redacted] 年 11 月 12 日（細胞診を伴う検査）に行われた。また、生検又は細胞診を伴う上部消化管内視鏡検査が 20[redacted] 年 10 月 20 日、20[redacted] 年 5 月 31 日、20[redacted] 年 8 月 23 日、20[redacted]年 1 月 31 日及び 20[redacted] 年 5 月 14 日に行われた。さらに、内視鏡検査が 20[redacted] 年 5 月 31 日、20[redacted] 年 8 月 23 日、20[redacted] 年 1 月 31 日及び 20[redacted] 年 5 月 14 日に行われた。20[redacted]年 8 月 23 日には生検又は細胞診を伴う結腸内視鏡検査が行われた。20[redacted]年 2 月 9 日、下肢のドップラー超音波検査で深部静脈血栓症の所見は認められなかった。20[redacted] 年 5 月 19 日、上部消化管内視鏡検査で重度の狭窄が認

められた。20[redacted]年 5 月 20 日、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス及び HIV が陰性であった。
被験者は、20[redacted] 年 6 月 19 日に本治験のためのスクリーニングを受け、20[redacted] 年 6 月 26 日（Cycle 1 Day 1）に治験薬の投与を受けた。20[redacted] 年 7 月 24 日、Cycle 2 Day 1 の投与が行われた。20[redacted]年 8 月 21 日、Cycle 3 Day 1 のため来院。右耳に開放性の新規皮膚病変が認められるとともに、低血圧（血圧：85/58 mmHg）及び頻脈（心拍数：113）が確認されたため、同日に入院となった。被験者は自宅で発熱を発現しており、感染の合併の有無にかかわらず、移植片対宿主病（GVHD）の進行が懸念された。被験者によると、倦怠感、経口摂取不良、悪心及び浮動性めまいが 4 日間続いており、右側の後頭部・下顎・耳に開放性の新規皮膚病変が発現していた。わずかに咳嗽があったが、詰まりや咽喉痛は認められなかった。被験者は前日に悪寒を感じ、体温を測定すると 101°F であった。被験者は、GVHD を対象とする本治験（ROCKstar 試験）に登録され、直近の来院時（20[redacted] 年 7 月 24 日）に Cycle 2 Day 1 の投与を受けていた。プレドニゾン 1 日 40 mg の投与も継続されていた。ほとんどの作業を補助なしで行うことができ、入浴、着替え、料理及び運転も自力で行えたが、4 日前から極度の疲労を感じていた。嘔吐及び下痢はないとのことであったが、著しい嚥下障害が生じていた。エンシュア（栄養補給剤）を 1 日 2 缶と水を飲んでいた。
クロストリジウム・ディフィシレ検査が陰性であった。入院中の血液培養でこの時点までに増殖は認められておらず、胸部 X 線撮影でも目立った所見は認められなかった。
20[redacted] 年 8 月 21 日、身体検査の皮膚評価で、後頭部右側、右耳及び下顎右上部に色素過剰と、わずかに硬化した円形で表在性の開放性病変が多数認められた。
20[redacted] 年 8 月 21 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧 : 75 mmHg（低値）、拡張期血圧（右腕）：53 mmHg、心拍数：114 bpm、呼吸数：17 回/分であった。
20[redacted]年 8 月 21 日の疼痛評価結果は次のとおり。疼痛部位：全身、疼痛スコア：10 であった。
20[redacted] 年 8 月 22 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温 : 36.2°C（低値）、収縮期血圧 : 108 mmHg（低値）、拡張期血圧（左腕）：72 mmHg、心拍数：85 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度（室内気）：100%であった。
20[redacted] 年 8 月 22 日午後 11 時 28 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.3°C（低値）、収縮期血圧：151 mmHg（高値）、拡張期血圧：97 mmHg（高値）であった。
20[redacted] 年 8 月 22 日、消化管の評価で悪心及び嘔吐が認められた。
20[redacted] 年 8 月 23 日の収縮期血圧は、168 mmHg（高値、午後 11 時 13 分）、143 mmHg（高値、午後 5 時 21 分）、121 mmHg（高値、午前 8 時 4 分）及び 137 mmHg（高値、午前 1 時 57 分）であった。拡張期血圧は、97 mmHg（高値、午後 11 時 13 分）、84 mmHg（午後 5 時 21 分）、76 mmHg（午前 8 時 4 分）及び 83 mmHg（高値、午前 1 時 57 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 24 日の収縮期血圧は、146 mmHg（高値、午後 11 時 00 分）、146 mmHg（高値、午後 4 時 51 分）及び 152 mmHg（高値、午前 8 時 5 分）であった。拡張期血圧は、87 mmHg（午後 11 時 00 分）、91 mmHg（高値、午後 4 時 51 分）及び 86 mmHg（午前 8 時 5 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 25 日の収縮期血圧は、159 mmHg（高値、午後 11 時 45 分）、146 mmHg（高値、午後 8 時 6 分）、139 mmHg（高値、午後 3 時 42 分）、141 mmHg（高値、午後 0 時 11 分）、148 mmHg（高値、午前 8 時 29 分）及び 152 mmHg（高値、午前 3 時 45 分）であった。拡張期血圧は、86 mmHg（午後 11 時 45 分）、80 mmHg（午後 8 時 6 分）、85 mmHg（高値、午後 3 時 42 分）、85 mmHg（高値、午後 0 時 11 分）、83 mmHg（高値、午前 8 時 29 分）及び 85 mmHg（高値、午前 3 時 45 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 26 日の収縮期血圧は、170 mmHg（高値、午後 8 時 8 分）、170 mmHg（高値、午後 8 時 7 分）、155 mmHg（高値、午後 3 時 32 分）、152 mmHg（高値、午後 0 時 9 分）、147 mmHg（高値、午前 7 時 59 分）、150 mmHg（高値、午前 7 時 11 分）、148 mmHg（高値、午前 7 時 2 分）、159 mmHg（高値、午前 6 時 57 分）、155 mmHg（高値、午前 6 時 53 分）、161 mmHg（高値、午前 5 時 29 分）、170 mmHg（高値、午前 4 時 46 分）及び 181 mmHg（高値、午前 4 時 45 分）であった。拡張期血圧は、93 mmHg（高値、午後 8 時 08 分）、103 mmHg（高値、午後 8 時 7 分）、93 mmHg（高値、午後 3 時 32 分）、85 mmHg（午後 0 時 9 分）、82 mmHg（午前 7 時 59 分）、86 mmHg（午前 7 時 11 分）、84 mmHg（午前 7 時 2 分）、90 mmHg（午前 6 時 57 分）、84 mmHg（午前 6 時 53 分）、88 mmHg（午前 5 時 29 分）、97 mmHg（高値、午前 4 時 46 分）及び 94 mmHg（高値、午前 4 時 45 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 27 日の収縮期血圧は、168 mmHg（高値、午後 8 時 10 分）、156 mmHg（高値、午後 3 時 28 分）、148 mmHg（高値、午後 1 時 2 分）、151 mmHg（高値、午後 0 時 36 分）、142 mmHg（高値、午後 0 時 27 分）、151 mmHg（高値、午後 0 時 16 分）、155 mmHg（高値、午前 10 時 54 分）、169 mmHg（高値、午前 10 時 25 分）、163 mmHg（高値、午前 7 時 17 分）、182 mmHg（高値、午前 3 時 11 分）、192 mmHg

（高値、午前 3 時 7 分）及び 153 mmHg（高値、午前 0 時 27 分）であった。拡張期血圧は、91 mmHg（高値、午後 8 時 10 分）、84 mmHg（午後 3 時 28 分）、89 mmHg（午後 1 時 2 分）、83 mmHg（午後 0 時 36 分）、78 mmHg（午後 0 時 27 分）、87 mmHg（午後 0 時 16 分）、83 mmHg（午前 10 時 54 分）、90 mmHg（高値、午前 10 時 25 分）、88 mmHg（高値、午前 7 時 17 分）、99 mmHg（高値、午前 3 時 11 分）、108 mmHg（高値、午前 3 時 7 分）及び 86 mmHg（午前 0 時 27 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 28 日の収縮期血圧は、163 mmHg（高値、午後 11 時 33 分）、141 mmHg（高値、午後 7 時 48 分）、148 mmHg（高値、午後 5 時 3 分）、145 mmHg（高値、午前 10 時 59 分）、166 mmHg（高値、午前 7 時 48 分）、165 mmHg（高値、午前 4 時 18 分）及び 163 mmHg（高値、午前 0 時 1 分）であった。拡張期血圧は、97 mmHg（高値、午後 11 時 33 分）、82 mmHg（午後 7 時 48 分）、83 mmHg（午後 5 時 3 分）、83 mmHg（午前 10 時 59 分）、87 mmHg（午前 7 時 48 分）、83 mmHg（午前 4 時 18 分）及び 91 mmHg（高値、午前 0 時 1 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 29 日の収縮期血圧は、142 mmHg（高値、午後 11 時 42 分）、147 mmHg（高値、午後 7 時 48 分）、145 mmHg（高値、午後 0 時 9 分）、152 mmHg（高値、午前 8 時 55 分）及び 149 mmHg（高値、午前 0 時 36 分）であった。拡張期血圧は、92 mmHg（高値、午前 5 時 7 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 30 日午後 11 時 33 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.4°C、収縮期血圧：136 mmHg、拡張期血圧：80 mmHg、平均血圧：99 mmHg、心拍数：80 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted] 年 8 月 30 日午前 8 時 49 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.1°C、収縮期血圧：143 mmHg（高値）、拡張期血圧：85 mmHg、平均血圧：105 mmHg、心拍数：97 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted] 年 8 月 30 日午前 4 時 43 分の収縮期血圧は 157 mmHg であった。
20[redacted] 年 8 月 31 日午前 7 時 52 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.2°C、収縮期血圧：136 mmHg、拡張期血圧：85 mmHg、平均血圧：102 mmHg、心拍数：87 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：99%であった。
20[redacted] 年 8 月 31 日午後 8 時 53 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.0°C、収縮期血圧：121 mmHg、拡張期血圧：75 mmHg、平均血圧：91 mmHg、心拍数：68 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted] 年 9 月 1 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：37.1°C、収縮期血圧：121 mmHg、拡張期血圧：70 mmHg、平均血圧：87 mmHg、心拍数：98 bpm、呼吸数：18 回/分、酸素飽和度：100%であった。
20[redacted] 年 9 月 1 日の臨床検査結果は次のとおり。Na：134 mmol/L（低値）、K：5.6 mmol/L（高値）、Cl：95 mmol/L（低値）、二酸化炭素：32 mmol/L（高値）、GLU：141 mg/dL（高値）、BUN：26 mg/dL（高値）、CRE：0.68 mg/dL（低値）、Mg：1.7 mg/dL（低値）、WBC：17.6 × 10^3/μL（高値）、RBC：3.32 × 10^6/μL（低値）、Hb：9.8 g/dL（低値）、Ht：31.5%（低値）、MCV：94.9 fL（高値）、赤血球分布幅（変動係数）：16.2%（高値）、赤血球分布幅（標準偏差）：53.7 fL（高値）、PLT：427 × 10^3/μL（高値）、好中球絶対数：12.02 × 10^3/μL（高値）、リンパ球絶対数：3.78 × 10^3/μL（高値）、単球絶対数：1.73 × 10^3/μL（高値）、好酸球絶対数：0.00 × 10^3/μL（低値）、未熟好中球絶対数：0.10 × 10^3/μL（高値）であった。
入院中の使用薬剤には、悪心に対する Zofran（オンダンセトロン）、悪心及び嘔吐に対するプロクロルペラジン、抗凝固薬としてのエノキサパリン、疼痛に対するボルタレン（ジクロフェナク）、中等度から重度の疼痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）並びに適応症不明の薬剤として Protonix（パントプラゾール）、ビオチン、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、コレカルシフェロール、フルコナゾール、プレドニゾン、Carafate（スクラルファート）、アシクロビル、マキシピーム（セフェピム）、皮膚軟化薬、アロプリノール、ポビドンヨード、フェンタニル、ミダゾラム、イブルチニブ、クラリスロマイシン、塩化ナトリウム、エルゴカルシフェノール、アズトレオナム、メチルプレドニゾロン、Zofran（オンダンセトロン）及び Compazine（プロクロルペラジン）があった。また、被験者は理学療法も受けていた。
被験者は皮膚 T 細胞性リンパ腫を有し、20[redacted]年 9 月 25 日に非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植（前処置としてフルダラビン・メルファランを使用）を受けた。その際、急性移植片対宿主病（aGVHD）を合併し、皮膚・爪・消化管（結腸生検で確認）の cGVHD に進行した後、上部消化管内視鏡下での拡張術が行われた。その他の病歴には、カルシニューリン・インヒビター誘発性血栓性微小血管症（2 月 15 日）及びサイトメガロウイルス感染・エプスタイン・バーウイルス感染（11 月 15 日）があった。手術歴には、合併症を伴う骨髄移植、自己赤血球、血小板及び凍結血漿の輸血、胸壁に留置したデバイスの抜去、上大

静脈への注入用デバイスの挿入、内視鏡下での自然開口部又は人口開口部からの胃切除、右腕頭静脈への注入用器具の挿入並びにプラズマフェレシスがあった。被験者がアレルギーを有する食品・薬剤には、バナナ、ナッツ（アナフィラキシー）、アスピリン（喘息様反応及び喘鳴）、イブプロフェン（喘息様反応及び喘鳴）及びペニシリン系抗生剤（セフェピムには忍容性あり、喘息様反応及び喘鳴）があった。
併用薬には、深部静脈血栓症に対する Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、GVHD に対するブデソニド、適応症不明の薬剤としてアシクロビル、アムロジピン、ビオチン、クラリスロマイシン、ボルタレン（ジクロフェナク）、Hydrophor（皮膚軟化薬）、Carafate（スクラルファート）、エルゴカルシフェノール、フルコナゾール、イブルチニブ、Protonix（パントプラゾール）、プレドニゾン及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、疼痛に対するボルタレン（ジクロフェナク）、出血に対する Ocean Spray（塩化ナトリウム）並びに中等度から重度の疼痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン）があった。
前治療薬には、GVHD に対する Jakafi（ルキソリチニブ）及び適応症不明の薬剤として Prograf（タクロリムス）があった。
20[redacted] 年 9 月 1 日、被験者が退院した。退院時の症状には、腹痛、骨髄移植に合併した aGVHD、褥瘡のリスク、熱量不足栄養障害、広汎性 cGVHD、原因不明の発熱、低カリウム血症、低血圧、菌状息肉症、重度の栄養障害及び収縮期心不全があった。
重篤な有害事象である低血圧及び頻脈に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
これらの重篤な有害事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 8 月 22 日）」と報告された。
重篤な有害事象である低血圧及び頻脈について、程度は重症であるが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ本治験の対象疾患（cGVHD）に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳男性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 56 日目に重篤な有害事象である低血圧及び頻脈を発現した。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と判断した。被験者の基礎疾患には、消化管の広汎性 cGVHD、栄養障害をもたらした経口摂取不良を伴う重大な嚥下障害、収縮期心不全、貧血及び原因不明の発熱があり、これらが重篤な有害事象の治験薬以外の要因として考えられた。低血圧及び頻脈は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].6 cm／9[redacted].3 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：食道炎、子宮出血、骨髄異形成症候群、汎血球減少症、膣病変、排尿困難、ＲＳウイルス気管支炎
合併症：甲状腺機能低下症、血中コレステロールエステラーゼ増加、閉経後、高血圧、末梢性ニューロパチー、外陰膣乾燥、血中アルカリホスファターゼ増加、末梢性浮腫、胃食道逆流性疾患、不安、骨減少症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 3 月 4 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：骨折（左上腕骨）及び骨折（右膝蓋骨）／骨折

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 2 月 14 日
7[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：31.66）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted]年 3 月 4 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。
20[redacted]年 2 月 4 日（治験薬投与開始後 337 日目）、重篤な有害事象である骨折（左上腕骨）及び骨折（右膝蓋骨）が発現した。これらの重篤な有害事象の程度はいずれも中等症と報告された。被験者は治験開始前に同様の事象を発現したことがなかった。
被験者はコンサート会場でつまずいて転倒し、左上腕骨及び右膝蓋骨を骨折したため入院を要した。入院日は 20[redacted] 年 2 月 4 日であった。

被験者は非失神性転倒により病院を受診した。転倒は病院到着の直前に起きた。本事象は単発の事象であった。この転倒は「つまずき」と表現された。本事象はコンベンションセンターで起きた。被験者は右膝及び左肩も負傷した。疼痛を特徴とする症状であった。この時点での症状の程度は中等症であった。増悪因子及び軽快因子はいずれもなかった。リスク因子として年齢があったが、抗凝固療法は含まれなかった。被験者の利き手は不明であった。先行症状はなかった。随伴症状もなく、右足関節痛、股関節痛及び顎痛はいずれも否定された。そのほかに病歴はなかった。被験者によると、コンベンションセンターでチケットを購入している際に、誤ってつまずき転倒した。頭部は打っていないが、顔から地面に落ちたとのことであった。被験者は左肩及び右膝の疼痛を訴えた。顎痛、股関節痛及び右足関節痛はいずれもないとのことであった。被験者は抗凝固療法を受けていなかった。被験者によると、白血病の既往歴があり、現在は寛解していた。両下肢に移植片対宿主病（GVHD）の自覚症状があった。Emergency Medical Services にモルヒネを投与されたと被験者は述べた。
画像診断で左上腕骨及び右膝蓋骨の骨折が認められた。経口剤による疼痛コントロールが行われた。整形外科医による評価が行われた。右膝をイモビライザーで固定していたため、肩の CT は保留された。外科的処置は行われなかった。
左上腕骨の 3 箇所及び右膝蓋骨の 4 箇所に骨折が確認された。左肩にはアームスリングが装着され、右膝はイモビライザーで固定された。外科的介入は不要であった。不運にも被験者は金曜日にも転倒を繰り返し、この時は右手首を骨折した。被験者には何が起きたのか分からなかった。被験者によると、イモビライザーを脚に装着し、四脚杖をついて歩いていた。脚を何かに引っかけて転倒したのではないかと被験者は推察した。幸い、膝及び肩の損傷はいずれもなかった。下顎部を打ったが骨折はなく、歯も折らなかった。被験者の運動性は極めて低く、日常生活動作に困難をきたしていた。右手・手首は固定され、左腕にはまだアームスリングが装着されていた。両腕が使えないため歩行器や杖で歩くことはできず、歩く際は歩行補助ベルトを使用していた。被験者の報告によると、水疱性病変の発現頻度は減り、ごく軽度の紅斑が認められた。また、時間帯（通常は早朝）によっては、両下腿の皮膚の色合いは正常であった。皮膚のつっぱり感はおおむね安定していた。眼の症状もあり、主に乾燥眼が見られた。乾燥眼の症状は安定していた。霧視、視界のぼやけ、視覚障害、発熱、悪寒、寝汗、リンパ節症、胸部痛、呼吸困難、咳嗽、発疹及び異常出血はいずれもないとのことであった。
20[redacted]年 2 月 4 日、右膝の全体的 X 線撮影で膝蓋骨の粉砕骨折及び膝関節滲出液が認められた。
20[redacted]年 2 月 4 日、左肩の全体的 X 線撮影で上腕骨近位部の粉砕骨折が認められた。
20[redacted]年 2 月 4 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温：36.8°C、脈拍数：84 bpm（午後 8 時 30 分）及び 69 bpm（午後 10 時 20 分）、呼吸数：18 回/分（午後 9 時 46 分）、収縮期血圧：215 mmHg（高値、午後 8 時 30 分）、拡張期血圧：72 mmHg（午後 9 時 37 分）及び 90 mmHg（午後 11 時 13 分）、平均動脈血圧：121 mmHg（午後 11 時 13 分）、酸素飽和度：99%（午後 10 時 20 分）であった。
20[redacted]年 2 月 4 日の疼痛評価結果は次のとおり。疼痛スコア：10（最悪）、疼痛部位：肩、左側であった。
20[redacted]年 2 月 5 日、左肩の単純 CT で、胸部左側にポートが確認されるとともに、左上腕骨頚の粉砕骨折及び嵌入骨折が示された。数本の亀裂が上腕骨大結節内へ延びており、関節窩上腕関節の軽度の退行性変化、軽度の軟部組織腫脹及び多層性滲出液が認められたほか、三角筋下包内には少量の液体が貯留していた。
20[redacted]年 2 月 6 日の GLU は 122 mg/dL（高値、基準範囲：70～-105）であった。
20[redacted]年 2 月 6 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温 : 36.8°C（午後 4 時 18 分）、脈拍数 : 76 bpm（午後 4 時 18 分）、呼吸数 : 19 回/分（午後 4 時 18 分）及び 18 回/分（午後 11 時 0 分）、収縮期血圧 : 175 mmHg（高値、午後 6 時 0 分）、拡張期血圧 : 83 mmHg（午後 4 時 18 分）及び 63 mmHg（午後 11 時 37 分）、平均動脈血圧 : 111 mmHg（午後 6 時 0 分）及び 87 mmHg（午後 11 時 37 分）、酸素飽和度 : 96%（午後 4 時 18 分）及び 94%（午後 11 時 37 分）であった。
20[redacted]年 2 月 7 日のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温 : 37.1°C（午前 3 時 30 分）及び 36.7°C（午前 11 時 3 分）、脈拍数 : 65 bpm（午前 3 時 30 分）及び 72 bpm（午後 11 時 3 分）、呼吸数 : 18 回/分（午前 3 時 0 分）、収縮期血圧 : 135 mmHg（高値、午前 6 時 51 分）及び 139 mmHg（午前 11 時 3 分）、拡張期血圧 : 70 mmHg（午前 11 時 3 分）、平均動脈血圧 : 93 mmHg（午前 11 時 3 分）、酸素飽和度 : 96%（午前 11 時 3 分）であった。
入院中の使用薬剤には、アシクロビル、アスコルビン酸、カルシウム・ビタミン D、ジルチアゼム、硫酸鉄、フルチカゾン、ガバペンチン、レボチロキシン、パントプラゾール、プレドニゾン、ロスバスタチン、シロリムス、バルサルタン、塩化ナトリウム、アセトアミノフェン、ヒドロコドン・アセトアミノフェン、モルヒネ、オンダンセトロン、Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール）、Engerix（肝炎ワクチン）、組織型プラスミノゲンアクティベーター、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、エムラ

（リドカイン・プロピトカイン）、Estrace（エストラジオール）、Aquaphor（保湿軟膏）、Refresh Ophthalmic Solution（点眼液）、ビタミン C、マルチビタミン及びカルベジロールがあった。
治療薬には骨折に対するタイレノール（アセトアミノフェン）があった。
退院時の薬剤には、アシクロビル、アスコルビン酸、カルシウム・ビタミン D、ジルチアゼム、硫酸鉄、フルチカゾン点鼻液、ガバペンチン、Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、ザイザル（レボセチリジン）、レボチロキシン、ロサルタン、オメプラゾール、ポリエチレングリコール 3350、プレドニゾン、クレストール（ロスバスタチン）、シロリムス、Septra（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びトリアムシノロンがあった。
重篤な有害事象である骨折（左上腕骨）及び骨折（右膝蓋骨）に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。
重篤な有害事象である骨折（左上腕骨）及び骨折（右膝蓋骨）の臨床転帰はいずれも「未回復」と報告された。
20[redacted]年 2 月 7 日、被験者が退院し、リハビリテーション科に転室した。20[redacted]年 3 月 4 日に退院となり、自宅で軽快した。
20[redacted]年 3 月 6 日の被験者の体重は 9[redacted].5 kg であった。
20[redacted]年 4 月 3 日、被験者が転倒により手首を骨折したが、入院を要しなかったため重篤な有害事象とみなされかった。
20[redacted]年 4 月 7 日（予定されたフォローアップ日）の身体検査結果は次のとおり。Karnofsky パフォーマンススケール：50、（骨折のため）かなりの介護と定期的な医療が必要。一般全身状態：（骨折多発により）活動性低下。筋骨格：関節痛あり、筋肉痛あり、可動性低下、外傷あり（20[redacted] 年 2 月 4 日の転倒による左肩及び右膝蓋骨の骨折）、再度の転倒による右手首骨折あり、背部痛・頚部痛なし。ニューロパチーの自覚症状なし。
20[redacted] 年 5 月 28 日の骨密度検査結果は次のとおり。脊椎前後方向 L1～L4 では、骨ミネラル濃度：1.021 g/cm^2、T スコア：-0.2、Z スコア：1.9、ベースラインからの骨ミネラル濃度の変化量：-0.054（-5.0%）、評価：正常であった。左大腿骨頸部では、骨ミネラル濃度：0.629 g/cm^2、T スコア：-2.0、Z スコア：-0.1、評価：骨減少症であった。左股関節全体では、0.808 g/cm^2、T スコア：-1.1、Z スコア：-0.4、評価：骨減少症、ベースラインからの骨ミネラル濃度の変化量：-0.020（-2.4%）であった。10 年間の骨折リスクは、大きな骨粗鬆症性骨折：17%、股関節部骨折：3.7%であった。
複数の骨格部位で骨密度が低かった。骨ミネラル濃度の低さと臨床的リスク因子が、骨折リスク増大をもたらしたと考えられた。
被験者の病歴には、白血病（寛解）、GVHD、甲状腺機能低下症、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群（発現日：20[redacted]年 4 月 5 日、持続中）、ノロウイルス性小腸炎（発現日：20[redacted]年 4 月）、薬剤誘発性高血糖、高血圧、低マグネシウム血症、貧血、ウイルス感染、浮腫、ニューロパチー、骨減少症（発現日：20[redacted] 年 10 月）、汎血球減少症（発現日：20[redacted] 年 9 月 30 日）、食道炎（消失日：20[redacted]年 6 月 24 日）、子宮出血（消失日：20[redacted] 年 6 月 24 日）、排尿困難、膣病変、RS ウイルス気管支炎、骨髄生検及び血圧上昇があった。
既往歴には、汎血球減少症、食道炎、子宮出血、排尿困難、膣病変、RS ウイルス気管支炎及び骨髄生検があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、Compazine（プロクロルペラジン、悪心及び嘔吐）、粘着テープ（発疹）、Compazine（プロクロルペラジン、動悸）、タクロリムス外用薬（皮膚の発赤、複数箇所の水疱及び両下腿の疼痛）、アトルバスタチン、血小板（蕁麻疹：輸血で消失したが、そう痒・そう痒症が再発現）、家塵ダニ（鼻閉）、アレルゲンエキス、イブルチニブ（腫瘤多発）及びリピトール（アトルバスタチン、筋痙攣）があった。
手術歴には、HLA 適合非血縁ドナーからの同種幹細胞移植があった。
社会歴には、娯楽薬使用があった。静脈内投与用薬剤の使用歴はないとのことであった。被験者は元喫煙者で、直近 30 日間での喫煙はなかった。直近 1 年間でのアルコール摂取はなく、紙巻タバコの使用歴はなかった。
併用薬には、アセトアミノフェン、アシクロビル、アスコルビン酸、カルシウム・ビタミン D、ジルチアゼム、硫酸鉄、Flonase（フルチカゾン）、ガバペンチン、ザイザル（レボセチリジン）、Synthroid（レボチロキシン）、ロサルタン、オメプラゾール、プレドニゾロン、クレストール（ロスバスタチン）及びシロリムスがあった。

治験依頼者のコメント：閉経後骨粗鬆症を有する 7[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 337 日目に誤って転倒し、左上腕骨及び右膝蓋骨の骨折の治療のため入院した。その 2 ヶ月後、再び転倒して右手首を骨折し、治療を要したが、入院には至らなかった。骨密度検査により、複数の骨格部位で低骨密度が認められた。骨折に対する治験薬の処置は「用量維持」であった。被験者の年齢、閉経後骨粗鬆症の病歴、骨減少症の併存疾患及びグルココルチコイドの併用により骨格構造が弱体化し、転倒後の頻回骨折のリスクを増大させたものと考えられた。したがって、左上腕骨及び右膝蓋骨の骨折と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。左上腕骨及び右膝蓋骨の骨折は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／8[redacted].4 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／2 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：顎関節症候群、タバコ使用者、子宮摘出、顔面麻痺、帯状疱疹、胆嚢切除、急性骨髄性白血病、幹細胞移植
合併症：頭痛、高血圧、不眠症、副鼻腔うっ血、深部静脈血栓症、悪心、嘔吐、味覚異常、サイトメガロウイルス感染、背部痛
治験薬投与期間：20[redacted]年 6 月 20 日～20[redacted] 年 7 月 30 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：微小血管症性溶血性貧血／微小血管症性溶血性貧血

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 7 月 31 日
5[redacted]歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：34.00）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、20[redacted] 年 6 月 20 日（Cycle 1 Day 1）に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が開始された。治験薬の最終投与は 20[redacted]年 7 月 31 日に行われ、20[redacted] 年 7 月 31 日（治験薬投与開始後 41 日目）に治験を中止した。
20[redacted] 年 7 月 31 日（治験薬投与開始後 41 日目）、重篤な有害事象である微小血管性溶血性貧血を発現し、同日に入院した。本事象の程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 3 と報告された。治験開始前に同様の事象は認められていなかった。
治験薬投与開始前の 20[redacted]年 1 月 31 日、右下肢に深部静脈血栓症が認められていた。深部静脈血栓症に対し、当初はイグザレルト（リバーロキサバン）が投与された（開始日：20[redacted]年 11 月 20 日）。
過去 3 年間の臨床検査（20[redacted] 年 7 月 5 日から 20[redacted]年 6 月 13 日まで）で認められた異常は次のとおり。RBC：2.5～3.8 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb：8.4～12.5 g/dL（基準範囲：11.2～15.7）、Ht：27%～38%（基準範囲：34～45）、MCV：96～117 fL（高値、基準範囲：79～95）、MCH：30～38 pg/cell（高値、基準範囲：26～32）、MCHC：30～38 g/dL（基準範囲：32～36）、赤血球分布幅：12.7%～19.9%（高値、基準範囲：11.7～14.4）、PLT：85～340 K/μL（基準範囲：160～370）、有核赤血球比率：0%～0.9%（基準範囲：0.0～0.2/100 WBC）、有核赤血球数：0～0.1 K/μL（基準範囲：0.0～0.0）であった。
20[redacted]年 6 月 19 日、スクリーニング時の臨床検査結果は次のとおり。WBC：10.2 K/μL（高値、基準範囲：4～10）、RBC：3.37 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb：11.7 g/dL（基準範囲：11.2～15.7）、Ht：36%（基準範囲：34～45）、PLT：167 K/μL（基準範囲：160～370）、LDH：314、CRE：1.19、TBIL：0.36、ALT：21、AST：18、ALP：42 であった。
20[redacted]年 6 月 20 日（Cycle 1 Day 1）の臨床検査結果は次のとおり。WBC：9.4 K/μL（高値、基準範囲：4～10）、RBC：3.1 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb：10.8 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：34%（基準範囲：34～45）、PLT：174 K/μL（基準範囲：160～370）、LDH：276、CRE：1.19、TBIL：0.31、ALT：19、AST：18、ALP：38、ハプトグロビン：0.26g/L（低値、基準範囲：0.30～2.00）であった。
20[redacted]年 7 月 2 日（Cycle 1 Day 15）の臨床検査結果は次のとおり。WBC：7.6 K/μL（基準範囲：4～10）、RBC：3 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb：10.8 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：33%（低値、基準範囲：34～45）、PLT：137 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、LDH：360、CRE：1.43、TBIL：0.32、ALT：17、AST：15、ALP：36 であった。

20[redacted] 年 7 月 18 日（Cycle 2 Day 1）の臨床検査結果は次のとおり。WBC：3.2 K/μL（低値、基準範囲：4～10）、RBC：2.76 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb：9.9 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：30%（低値、基準範囲：34～45）、PLT：120 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、LDH：583、CRE：1.4、TBIL：0.31、ALT：19、AST：15、ALP：42 であった。
20[redacted]年 7 月 18 日、右下肢の深部静脈血栓症（20[redacted]年 1 月 17 日）に対しイグザレルト（リバーロキサバン）が投与されていたが、深部静脈血栓症の新規発症及びベーカー嚢腫が疑われたため、イグザレルト（リバーロキサバン）の投与が中止され、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）80 mg 1 日 2 回投与に切り替えられた。
20[redacted] 年7月20日、ドップラー超音波検査で左側後脛骨静脈中部の血栓症及び軟部組織浮腫が確認された。
20[redacted] 年 7 月 31 日、被験者は左側腰痛の新規発症、嗜眠及び錯乱を訴え、救急治療科を受診した。プレドニゾンの慢性使用による疲労及び全身性脱力の悪化が認められた。被験者によると、筋力低下及び疲労が 20[redacted] 年 7 月 18 日から持続しており、ほとんどの時間をソファで過ごしていた。ただし、通常の家事は継続できていた。約 1 ヶ月前から高度の嗜眠及び錯乱が続いていた。発熱の自覚症状はなかったが、治験薬投与開始後以来、発汗と悪寒が何度も見られていたとのことであった。
入院時の末梢血塗抹検査で、LDH 及び有核赤血球増加を伴う微小血管性溶血性貧血が判明した。20[redacted]年 7 月 31 日、治験薬及びタクロリムス（開始日：20[redacted] 年 3 月 21 日）の投与が中断された。
20[redacted]年 7 月 31 日午後 10 時 14 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：120～182/79～115 mmHg、体温：36.4°C～37°C、心拍数：78～112 bpm、呼吸数：20 回/分、経皮的酸素飽和度：97%～99%、身長：16[redacted].6 cm、体重：8[redacted].8 kg であった。同日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：慢性的な体調不良の外観、時々いら立った様子。頭部：頭蓋の形状正常、外傷なし。眼：結膜・角膜は透明、眼脂なし。口腔・咽喉：口唇、粘膜及び舌は湿性、咽頭後方に滲出液なし。頚部：柔軟、ツルゴール正常。心臓：S1・S2 正常、調律正常、心雑音・摩擦音・ギャロップリズムなし。肺：呼吸困難なし、両側とも聴診音及び打診音に雑音なし。腹部：柔らかい、圧痛なし、4 区分全てに腸音あり、鼓音あり、腫瘤なし、臓器肥大なし。下肢：両側に浮腫（trace）あり、脈拍 2+で左右対称。皮膚：発疹・病変なし。
20[redacted]年 7 月 31 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：人・場所・時間の見当識良好、発育良好、栄養良好、疲労した外観。眼：両側とも眼脂なし、強膜黄疸なし。心血管系：心拍数及び調律正常、心雑音なし。肺・胸部：吸気努力正常、呼吸窮迫なし、喘鳴なし、ラ音なし、圧痛なし。腹部：柔らかい、腸音正常、膨満なし、圧痛なし。筋骨格：下肢に浮腫（1+）あり、腰部に圧痛あり。神経：意識清明、人・場所・時間の見当識良好。皮膚：温かい、乾燥、皮疹なし、発汗なし、紅斑なし。
20[redacted] 年 7 月 31 日のシステムレビュー結果は次のとおり。一般全身状態：悪寒及び疲労あり。頭部・眼・鼻咽喉：異常なし。呼吸器：息切れあり。心血管系：胸部絞扼感あり。消化管：悪心あり。泌尿生殖器：排尿困難あり。筋骨格：背部痛あり（1 週間前に腰部肉離れを起こしてから悪化）。神経：脱力及びしびれ感あり（ベースラインのニューロパチーとして脱力・ピリピリ感あり）。精神・行動：錯乱あり。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 5 時 26 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：2.4 K/μL（低値、基準範囲：4.0～10.0）、RBC：2.2 M/μL（低値、 基準範囲：3.9～5.2）、Hb：8.3 g/dL（低値、基準範囲： 11.2～15.7）、Ht：25%（低値、基準範囲： 34～45）、MCV：112 fL（高値、基準範囲：79～95）、MCH：37 pg/cell（高値; 26～32）、MCHC：33 g/dL（基準範囲：32～36）、赤血球分布幅：17.8%（高値、基準範囲：11.7～14.4）、PLT：92 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、分葉核好中球：25.0%、リンパ球：66.0%、単球：7.0%、好酸球：0%、好塩基球：0%、好中球数：0.6 K/μL（低値、基準範囲：1.6～6.1）、リンパ球数：1.6 K/μL（基準範囲：1.2～3.7）、好酸球数：0.0 K/μL（基準範囲：0.0～0.4）、好塩基球数：0.0 K/μL（基準範囲：0.0～0.1）、有核赤血球比率：48.3/100 WBC（高値、基準範囲：0.0～0.2）、 有核赤血球数：1.2 K/μL（高値、基準範囲：0.0～0.0）、PT：11.6 秒（基準範囲：10.0～12.9）、国際標準比：1.0（基準範囲：0.9～1.1）、血漿中 Cl：102 mmol/L（基準範囲：96～108）、血漿中二酸化炭素：18 mmol/L（低値、 基準範囲：20～28）、血漿中 K：4.2 mmol/L（基準範囲：3.4～4.7）、Na：132 mmol/L（低値、 基準範囲：133～145）、アニオンギャップ：12（基準範囲：7～16）、血漿中尿素窒素：37 mg/dL（高値、基準範囲：6～20）、CRE：1.06 mg/dL（高値、基準範囲：0.51～0.95）、糸球体濾過量（白人の場合）：59、糸球体濾過量（黒人の場合）：69、血漿中 GLU：65 mg/dL（基準範囲： 60～99）、AMY：54 U/L（基準範囲：28～100）、リパーゼ：24 U/L（基準範囲：13～60）、TP：4.7 g/dL（低値、基準範囲：6.3～7.7）、ALB：3 mg/dL（低値、基準範囲：3.5～5.2）、TBIL：0.3 mg/dL（基準範囲：0.0～1.2）、直接ビリルビン：0.2 mg/dL 未満（基準範囲：0.0～0.3）、 ALP：24 U/L（低値、基準範囲：35～105）、ALT：41 U/L（高値、基準範囲：0～35）、AST：55 U/L（高値、基準範囲：0～35）、 杆状核好中球：1%（基準範囲：0～10）、前骨髄球：1%（高

値、基準範囲 : 0～0）、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド : 3274 pg/mL（高値、基準範囲 : 0～900）、過分葉核好中球：陽性、血清妊娠検査：陰性（基準値：陰性）であった。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 9 時 20 分、臨床検査で乳酸が 0.8 mmol/L（基準範囲：0.5～2.2）であった。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 9 時 31 分、菌培養（好気性・嫌気性）でシュードモナス・オリジハビタンスが陽性であった（核酸マーカーは陰性）。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 10 時 19 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：120/79、脈拍数：78、体温：36.6°C であった。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 10 時 34 分、臨床検査で GLU point of care 検査値が 52 mg/dL（低値、基準範囲：60～99）であった。
好中球絶対数は 500 超であった。尿検査で感染のエビデンスは認められなかった。この時点では尿細菌検査の結果はまだ判明していなかった。頭部の単純 CT で急性の頭蓋内異常のエビデンスは認められなかった。標準的な胸部 X 線撮影正面像及び側面像から急性の心肺疾患のエビデンスは認められなかった。
20[redacted] 年 7 月 31 日午前 7 時 55 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 1.1、RBC : 2.4、Hb : 8.9、Ht : 27、PLT : 88、好中球数：0.8 K/μL（基準範囲：1.6～6.1）、分葉核好中球：65.0%、杆状核好中球：3%、後骨髄球：1%、前骨髄球：1%であった。
20[redacted] 年 7 月 31 日、心エコー図検査を実施。弁膜異常及び駆出率減少はいずれも認められなかった。心電図遠隔測定で明らかな不整脈は検出されなかった。心エコー図で、左室駆出率は正常で、壁運動に著しい異常はなかった。左室駆出率は 71%と算出された。左房圧上昇を伴う Grade 1 の拡張機能異常が認められた。肺動脈圧は推定できなかった。20[redacted] 年 12 月 22 日の心エコー図検査実施時と比較して、左室駆出率は改善（やや減少）していた。
20[redacted] 年 8 月 1 日、ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 13（ADAMTS13）欠損のエビデンスは認められなかった。
20[redacted] 年 8 月 4 日午前 1 時 00 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 2.2 K/μL（低値、基準範囲 : 4.0～10.0）、RBC : 1.5 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb : 5.8 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht : 18%（低値、基準範囲：34～45）、MCV : 120 fL（高値、基準範囲：79～95）、MCH : 38 pg/cell（高値、26～32）、MCHC : 32 g/dL（基準範囲：32～36）、赤血球分布幅 : 18.6%（高値、基準範囲：11.7～14.4）、PLT : 46 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、分葉核好中球：64.0、好中球数：1.5 K/μL（低値、 基準範囲：1.6～6.1）、有核赤血球比率：79.4/100 WBC（高値、基準範囲：0.0～0.2）、有核赤血球数：1.7 K/μL（高値、基準範囲：0.0～0.0）であった。
20[redacted] 年 8 月 5 日午後 0 時 32 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 2.6 K/μL（低値、基準範囲 : 4.0～10.0）、Hb : 6.8 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht : 21%（低値、基準範囲：34～45）、RBC : 1.9 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、PLT : 57 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、好中球数：1.0 K/μL（低値、 基準範囲：1.6～6.1）、骨髄球：2%、前骨髄球：1%であった。
20[redacted]年 8 月 5 日、被験者のタクロリムス値は 2.0 ng/mL 未満であった。
20[redacted]年 8 月 6 日、ベッドで約 10 秒間の意識消失が 2 回起きたとして、被験者が病院を受診した。痙攣発作の可能性が疑われた。被験者によると、前日にもベッドに横たわっている際に約 10 秒間の意識消失と思われる発作が起きていた。これら以外に意識消失は発現していなかった。頭部の造影及び単純 MRI で、急性の頭蓋内異常のエビデンスは認められなかった。心電図は正常であった。意識消失が痙攣発作によるものである可能性は低いと担当医は感じたが、被験者の精神状態の変化を考慮すると、腰椎穿刺に伴う中枢神経系感染の可能性は否定できそうであった。その後、同日に意識消失が再度発現し、その間、被験者は 10～30 秒間にわたり応答がなかった。異常運動は確認できず、眼運動の異常及び咬舌はいずれも認められなかった。被験者の家族によると、被験者に痙攣発作及び心臓疾患の既往歴はなかった。
20[redacted] 年 8 月 6 日、身体検査を実施。被験者は、激越のため神経学的検査及び精神医学的検査を完遂できず、検査続行を拒否した。精神状態の評価結果は次のとおり。意識レベル：A&Ox3（意識清明、人・場所・時間の見当識良好）、声に反応あり。注意：Serial 7s 検査（100 から順番に 7 を繰り返し引く検査）の初回では「100、103」と誤答したため中止、“World”という単語の逆唱ができなかったが、2 回目では 5 文字中 5 文字正解。発語・言語：反復に異常なし、3 つの物品名を呼称でき、口頭指示の理解に異常なし、発語は滑らかで理解可能であるが、時々不適当な回答あり。記憶：3 つの単語の即時想起可能、遅延再生では 3 つの単語のうち 2 つ正解。高次認知機能：体の交差指示を理解できず、左手で右耳を触るように指示すると「いや（No）」と言い、指を 2 本見せるように指示すると「だめ、無理（No, I can’t）」と答えた。ベッドから両腕を上げるといった単純な指示は理解することができた。システムレビューの際、長時間にわたる「全身のピリピリ感」の発作が何年も前から繰り返し起きていると被験者は伝えた。被験者の

姉妹によると、被験者の足部のしびれ感・ピリピリ感が悪化していた。被験者によると、頭痛の既往歴・現病歴及び複視・霧視はないとのことであったが、眼に砂が入ったような感覚及び眼痛を訴え、本人は移植片対宿主病（GVHD）に続発した症状と考えていた。
20[redacted] 年 8 月 6 日午前 3 時 57 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧（左腕）：160/102 mmHg、脈拍数：76 bpm、呼吸数：16 回/分、体温：36.5°C、酸素飽和度：99%であった。
20[redacted]年 8 月 6 日午前 3 時 57 分のバイタルサイン測定で、呼吸数は 16 であった。
20[redacted] 年 8 月 6 日午前 7 時 24 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧（左腕）：166/104 mmHg、脈拍数：73 bpm、呼吸数：16 回/分、体温：36.8°C、酸素飽和度：99%であった。
20[redacted]年 8 月 6 日午前 10 時 36 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧（左腕）：110/71 mmHg、脈拍数：81 bpm、呼吸数：16 回/分、体温：35.9°C、酸素飽和度：98%であった。
使用薬剤には、セフェピム（20[redacted]年 7 月 31 日から 20[redacted]年 8 月 6 日まで）及びゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン、20[redacted] 年 8 月 6 日以降）があった。血漿交換が 20[redacted]年 8 月 1 日、20[redacted]年 8 月 2 日及び 20[redacted] 年 8 月 3 日に 3 回実施されたが、奏効しなかった。血漿交換には、左胸部のアフェレーシス用カテーテルが使用され、置換液として新鮮凍結血漿が用いられた。前投薬としてタイレノール（アセトアミノフェン）、Benadryl（ジフェンヒドラミン）及びヒドロコルチゾンが投与され、グルコン酸カルシウムの静脈内投与によりカルシウム補充を行った。
被験者は、配偶者を介した帯状疱疹感染の曝露があったためアシクロビルの予防投与を中断し、バラシクロビル（1 g 1 日 3 回）の 21 日間投与を開始した。
20[redacted] 年 8 月 6 日、易感染性により、通常の髄膜炎の徴候の突発を伴わない無痛期間が見られる可能性があったため、髄膜炎菌ワクチン（Menveo 及び Bexsero）が投与された。錯乱は 20[redacted]年 8 月 8 日に後遺症を伴って回復した。
20[redacted]年 8 月 7 日、微小血管症性溶血性貧血の新規診断及び非典型溶血性尿毒症症候群の可能性のため、エクリズマブ 900 mg の毎週 1 回投与が開始された。2 回目の投与は 20[redacted]年 8 月 14 日に行われ、3 回目の投与は 20[redacted]年 8 月 21 日に行われた。報告の時点では、急性骨髄性白血病再発のエビデンスは認められていなかった（キメリズム：レシピエント由来 0%）。また、被験者はプレドニゾンの投与（30 mg 連日投与）も受けていた。引き続き溶血の徴候が見られ、著しい改善は認められなかった。輸血のトリガー値は Hb 6 g/dL 以下であった。さらに、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）投与中に皮膚の内出血が認められた。
20[redacted] 年 8 月 7 日午前 2 時 53 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：3.1 K/μL（低値、基準範囲：4.0～10.0）、Hb：6.8 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：21%（低値、基準範囲：34～45）、RBC：1.9 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、PLT：42 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、好中球数：1.0 K/μL（低値、 基準範囲：1.6～6.1）、分葉核好中球：44.0%、後骨髄球：1%、前骨髄球：1%であった。
20[redacted] 年 8 月 8 日午前 3 時 35 分の臨床検査結果は次のとおり。γ-GTP：77（高値）、WBC：4.1 K/μL（低値、基準範囲：4.0～10.0）、Hb：6.8 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：21%（低値、基準範囲：34～45）、RBC：2.0 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、PLT：50 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、好中球数：2.7 K/μL（低値、 基準範囲：1.6～6.1）、リンパ球：1.0 K/μL（低値、基準範囲：1.2～3.7）、杆状核好中球：6%、後骨髄球：3%、PLT：52 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、LDH：653、CRE：1.02、TBIL：0.48、ALT：19、AST：22、ALP：32 であった。
20[redacted] 年 8 月 9 日午前 1 時 11 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：6.5 K/μL（基準範囲：4.0～10.0）、Hb：7.1 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：22%（低値、基準範囲：34～45）、RBC：2.0 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、PLT：57 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、好中球数：3.3 K/μL（基準範囲：1.6～6.1）、分葉核好中球：51.0%、骨髄球：2%であった。
20[redacted] 年 8 月 10 日午後 0 時 31 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：9.2 K/μL（基準範囲：4.0～10.0）、CRE：1.1、Hb：6.3 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：19%（低値、基準範囲：34～45）、RBC：1.7 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、PLT：55 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、好中球数：6.4 K/μL（高値、 基準範囲：1.6～6.1）、単球：1.4 K/μL（高値、基準範囲：0.2～0.9）、骨髄球：1%、後骨髄球：1%であった。
20[redacted] 年 8 月 11 日、GLU point of care 検査値（基準範囲：60～99）は、198 mg/dL（高値、午前 5 時 46 分）及び 197 mg/dL（高値、午後 9 時 45 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 11 日午後 0 時 43 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：10.0 K/μL（基準範囲：4.0～10.0）、CRE：1.15、Hb：7.4 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：22%（低値、基準範囲：34～45）、RBC：

2.1 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、PLT：64 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、好中球数：7.1 K/μL（高値、 基準範囲：1.6～6.1）であった。
20[redacted]年 8 月 11 日、被験者が左側腹部に腎結石に似た疼痛を訴えたため、腹部及び骨盤の単純 CT が実施された。被験者には腎結石の既往歴があったが、CT で腎結石及び閉塞はいずれも認められなかった。左肺に原因不明の胸水（おそらく感染性又は炎症性）、貧血の所見と一致する低輝度の血液プール、おそらく胃排出遅延による胃拡張及び未変化の中等度の裂孔ヘルニアが認められた。20[redacted] 年 8 月 12 日、被験者が左側腹部・腹部に激しい腹部痛を訴えた。なお、1 週間弱前には被験者の夫が帯状疱疹を発症していた。被験者の疼痛は皮節に沿って分布しており、身体所見とは不釣り合いな症状であった。CT では、疼痛の内臓性の原因は検出されなかった。したがって、担当医は、直近の曝露を踏まえ、帯状疱疹の発症を疑った。アシクロビルの静脈内投与が 20[redacted] 年 8 月 12 日に開始され、免疫グロブリン G の静脈内投与も行われた。皮節に病変・水疱の徴候はないか、綿密なモニタリングが行われた。
20[redacted]年 8 月 12 日、被験者が健康管理チームと面談した。持続中の溶血、内出血及び皮膚への出血の起こりやすさ並びに微小血管性溶血性貧血に対する今後の勧告について詳細が話し合われた。骨髄移植チームから寒冷凝集反応検査用の検体が送付され、結果は陰性であった。寒冷凝集反応は 32 倍未満であり、鑑別診断として寒冷凝集素症性溶血性貧血の可能性は否定された。補体 C3 に対する直接クームス試験は陰性であった。担当医は Lovenox（エノキサパリンナトリウム）の過量投与を疑った。
20[redacted]年 8 月 12 日、グラム陰性菌が検出された。急性骨髄性白血病再発のエビデンスは認められなかった。また、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）投与下で皮膚への内出血が起きやすくなっていた。
20[redacted] 年 8 月 12 日、活力低下、食欲減退、背部痛、内出血の起こりやすさ及び下肢の腫脹（両足部浮腫）が認められた。発熱、悪寒、鼻出血、喀血、歯肉出血、血尿、メレナ及び血便排泄の自覚症状はなかった。
20[redacted] 年 8 月 12 日午後 2 時 56 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧（左腕）：130/92 mmHg、脈拍数：80 bpm、体温：36.9°C、呼吸数：22 回/分、身長：16[redacted].5 cm、体重：9[redacted].4 kg、経皮的酸素飽和度：95%、BMI：37.75 kg/m^2、直近 24 時間の総摂取量：1162.27 mL、総排出量：775 mL、水分出納バランス：387.27 mL であった。身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：年齢相応の外観。頭部・眼・鼻咽喉：頭部変形なし、両耳の外観正常、全般的聴力正常、粘膜炎・鵞口瘡なし、点状出血なし、歯肉出血なし。眼：強膜黄疸なし。胸部：両肺とも聴診音に雑音なし。心臓：心拍数及び調律正常。腹部：柔らかい、触知可能な圧痛なし。皮膚：両側上肢に内出血多発。四肢：下肢にスケール 2+の浮腫（左下肢で右下肢より顕著）、触ると温かい、触知可能な脈拍あり、両足部に浮腫あり。神経：意識清明、人・場所・時間の見当識良好、理解及び発語正常、脳神経おおむね正常、強度及び感覚おおむね正常、四肢全ての自発運動あり。精神：穏やか、上機嫌。
20[redacted] 年 8 月 12 日午前 0 時 42 分の臨床検査結果は次のとおり。ハプトグロビン：20 mg/dL 未満（低値、基準範囲：30～200）、Na：141 mmol/L（基準範囲：133-145）、Ka：3.4 mmol/L（基準範囲：3.3～5.1）、Cl：106 mmol/L,、二酸化炭素：21 mmol/L（基準範囲：20～28）、アニオンギャップ：14（7～16）、BUN：26 mg/dL（高値、基準範囲：6～20）、CRE：1.64 mg/dL（高値、基準範囲：0.51～0.95）、糸球体濾過量（白人の場合）：35、糸球体濾過量（黒人の場合）：40、GLU：167 mg/dL（基準範囲：60～99）、Ca：7.9 mg/dL（低値、基準範囲：8.6～10.2）、TP：4.7 g/dL（低値、基準範囲：6.3～7.7）、TBIL：0.3 mg/dL（基準範囲：0.0～1.2）、ALB：2.8 mg/dL（低値、基準範囲：3.5～5.2）、ALP：31 U/L（低値、基準範囲：35～105）、ALT：33 U/L（基準範囲：0～35）、AST：65 U/L（高値、基準範囲：0～35）、WBC：9.9 K/μL（ 基準範囲：4.0～10.0）、RBC：1.9 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb：6.7 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、Ht：21%（低値、基準範囲：34～45）、MCV：106 fL（高値、基準範囲：79～95）、MCH：35 pg/cell（高値、基準範囲：26～32）、MCHC：33（基準範囲：32～36）、赤血球分布幅：25.3%（高値、基準範囲：11.7～14.4）、PLT：57 K/μL（低値、基準範囲：160～370）、リンパ球：17.0%、単球：12.0%、好酸球：0.0%、好塩基球：0.0%、好中球数：6.6 K/μL（高値、基準範囲：1.6～6.1）、リンパ球数：1.7 K/μL（基準範囲：1.2～3.7）、単球数：1.2 K/μL（高値、基準範囲：0.2～0.9）、好酸球数：0.0 K/μL（基準範囲：0.0～0.4）、有核赤血球比率：90.5/100 WBC（高値、基準範囲：0.0～0.2）、有核赤血球数：9.0 K/μL（高値、基準範囲：0.0～0.0）、LDH：847 U/L（高値、基準範囲：118～225）、杆状核好中球：15（基準範囲：0～10）、骨髄球：4%（高値、基準範囲：0～0）、Mg：1.8 mg/dL（基準範囲：1.6～2.5）、寒冷凝集反応：32 倍未満（基準範囲：32 倍未満）であった。
20[redacted] 年 8 月 12 日、GLU point of care 検査値（基準範囲：60～99）は、88 mg/dL（午前 9 時 08 分）及び 95 mg/dL（午後 2 時 37 分）であった。
20[redacted] 年 8 月 13 日の担当医の記録によると、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）の非投与下でも抗 Xa 活性が高く、腎機能障害によるものと考えられた。20[redacted] 年 8 月 14 日に Lovenox（エノキサパリンナトリ

ウム）が 60 mg 1 日 2 回に減量され、20[redacted]年 8 月 15 日に 40 mg 1 日 2 回にさらに減量された。被験者の皮膚の出血及び内出血は、ステロイドの慢性使用、皮膚の脆弱性及び深部静脈血栓症に対する抗凝固療法により悪化したと担当医は考えた。さらに、溶血検査値のモニタリングを継続するよう担当医から勧告された。
20[redacted] 年 8 月 14 日午後 0 時 18 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧（左腕）：156/94 mmHg、脈拍数：85 bpm、体温：36°C、呼吸数：18 回/分、身長：16[redacted].5 cm、体重：9[redacted].4 kg、経皮的酸素飽和度：100%、BMI：37.75 kg/m^2、直近 24 時間の総摂取量：2345.8 mL、総排出量：0 mL、水分出納バランス：2345.8 mL であった。身体検査では、体調不良の外観を呈し、非毒性であった。左側腹部の皮節に疼痛が認められたが、ガバペンチンの投与で改善した。臨床検査では、LDH、血液学的検査値及び PLT が改善していた。被験者の思考にまとまりが見られるようになったが、喚語困難を時々訴えた。
20[redacted]年 8 月 15 日午前 11 時 40 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧（左腕）：162/100 mmHg、脈拍数：87 bpm、体温：36.2°C、呼吸数：18 回/分、身長：16[redacted].5 cm、体重：10[redacted].9 kg、経皮的酸素飽和度：98%、BMI：39.35 kg/m^2 であった。臨床検査では、血液学的検査値及び PLT が改善していたが、LDH がわずかに上昇していた。疼痛及び精神状態の改善が認められた。
20[redacted] 年 8 月 15 日午前 11 時 40 分の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：A&Ox3（意識清明、人・場所・時間の見当識良好）、体調不良の外観、PERRL（瞳孔は左右均等で円形、対光反射正常）、EOMI（外眼筋運動に異常なし）、RRR（心拍数及び調律正常）、S1・S2 正常、g/r/m（ギャロップリズム・摩擦音・雑音）なし、LCAB（両肺とも聴診音に雑音なし）。腹部：柔らかい、NT/ND（圧痛・膨満なし）。四肢：wwp（温かく、脈拍あり）、c/c（ばち状指・チアノーゼ）なし、足関節及び下肢にスケール 2+の浮腫あり、中心静脈カテーテル：c/d/i（清潔・乾燥・損傷なし）、主に左側腹部・腹部の複数箇所に斑状出血あり、左側腹部の皮節に疼痛あり、病変なし。
20[redacted] 年 6 月 19 日から 20[redacted]年 8 月 27 日までに認められた臨床検査値異常は次のとおり。RBC：1.5～3.4 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb：5.8～11.8 g/dL（基準範囲：11.2～15.7）、Ht：18%～36%（基準範囲：34～45）、MCV：103～1206 fL（高値、基準範囲：79～95）、MCH：33～38 pg/cell（高値、基準範囲：26～32）、MCHC：31～34 g/dL（基準範囲：32～36）、赤血球分布幅：15.4%～31.1%（高値、基準範囲：11.7～14.4）、PLT：38～182 K/μL（基準範囲：160～370）、有核赤血球比率：0.7～159/100 WBC（高値、基準範囲：0.0～0.2）、有核赤血球数：0.1～10.5 K/μL（高値、基準範囲：0.0～0.0）であった。
被験者の LDH（基準範囲：118～225 IU/L）は、847（高値、20[redacted]年 8 月 12 日）、743（高値、20[redacted]年 8 月 13 日）、871（高値、20[redacted] 年 8 月 14 日）、996（高値、20[redacted] 年 8 月 15 日）、991（高値、20[redacted] 年 8 月 16 日）、1055（高値、20[redacted]年 8 月 17 日）、1066（高値、20[redacted] 年 8 月 18 日）、951（高値、20[redacted] 年 8 月 19 日）、873（高値、20[redacted] 年 8 月 20 日）、820（高値、20[redacted] 年 8 月 21 日）、690（高値、20[redacted]年 8 月 22 日）、629（高値、20[redacted] 年 8 月 23 日）、604（高値、20[redacted] 年 8 月 24 日）、595（高値、20[redacted] 年 8 月 25 日）、553（高値、20[redacted] 年 8 月 26 日）、533（高値、20[redacted] 年 8 月 27 日）、511（高値、20[redacted] 年 8 月 28 日）、513（高値、20[redacted]年 8 月 29 日）、507（高値、20[redacted] 年 8 月 30 日）、511（高値、20[redacted] 年 8 月 31 日）、458（高値、20[redacted]年 9 月 1 日）、486（高値、20[redacted] 年 9 月 2 日）、535（高値、20[redacted] 年 9 月 3 日）、517（高値、20[redacted] 年 9 月 4 日）、515（高値、20[redacted]年 9 月 5 日）、534（高値、20[redacted]年 9 月 6 日）、536（高値、20[redacted]年 9 月 7 日）、534（高値、20[redacted]年 9 月 9 日）、475 及び 472（高値、20[redacted]年 9 月 11 日）、449（高値、20[redacted] 年 9 月 13 日）、524（高値、20[redacted] 年 9 月 16 日）、586（高値、20[redacted] 年 9 月 18 日）、566（高値、20[redacted]年 9 月 20 日）並びに 562（高値、20[redacted] 年 9 月 23 日）であった。
20[redacted] 年 8 月 27 日から 20[redacted]年 9 月 23 日までに同一施設で行われた臨床検査の結果は下記のとおり。
RBC（基準範囲：3.9～5.2 M/μL）は、2.1（低値、20[redacted]年 8 月 27 日）、2.2（低値、20[redacted]年 8 月 28 日）、2.2（低値、20[redacted]年 8 月 29 日）、2.1（低値、20[redacted] 年 8 月 30 日）、2.2（低値、20[redacted]年 8 月 31 日）、2.0（低値、20[redacted] 年 9 月 1 日）、2.1（低値、20[redacted]年 9 月 2 日）、2.1（低値、20[redacted]年 9 月 3 日）、2.1（低値、20[redacted]年 9 月 4 日）、2.1（低値、20[redacted]年 9 月 5 日）、2.1（低値、20[redacted] 年 9 月 6 日）、2.2（低値、20[redacted] 年 9 月 7 日）、2.2（低値、20[redacted]年 9 月 9 日）、2.2（低値、20[redacted] 年 9 月 11 日）、2.1（低値、20[redacted]年 9 月 13 日）、2.1（低値、20[redacted]年 9 月 16 日）、2.2（低値、20[redacted]年 9 月 18 日）、2.1（低値、20[redacted]年 9 月 20 日）及び 2.2（低値、20[redacted]年 9 月 23 日）であった。
Hb（基準範囲：11.2～15.7 g/dL）は、7.7（低値、20[redacted]年 8 月 27 日）、8.0（低値、20[redacted] 年 8 月 28 日）、8.0（低値、20[redacted]年 8 月 29 日）、7.9（低値、20[redacted] 年 8 月 30 日）、8.2（低値、20[redacted]年 8 月 31 日）、7.3（低値、20[redacted]年 9 月 1 日）、7.5（低値、20[redacted] 年 9 月 2 日）、7.8（低値、20[redacted] 年 9 月 3 日）、7.8（低値、20[redacted] 年 9 月 4 日）、7.9（低値、20[redacted]年 9 月 5 日）、8.0（低値、20[redacted]年 9 月 6 日）、8.2（低値、20[redacted] 年 9 月 7 日）、8.3（低値、20[redacted]年 9 月 9 日）、8.1（低値、20[redacted] 年 9 月 11 日）、7.7（低値、20[redacted] 年 9 月 13

日）、7.8（低値、20[redacted]年 9 月 16 日）、8.3（低値、20[redacted] 年 9 月 18 日）、7.7（低値、20[redacted]年 9 月 20 日）及び 8.2（低値、20[redacted] 年 9 月 23 日）であった。
Ht（基準範囲：34%～45%）は、25（低値、20[redacted]年 8 月 27 日）、25（低値、20[redacted]年 8 月 28 日）、25（低値、20[redacted] 年 8 月 29 日）、25（低値、20[redacted]年 8 月 30 日）、26（低値、20[redacted]年 8 月 31 日）、24（低値、20[redacted]年 9 月 1 日）、25（低値、20[redacted]年 9 月 2 日）、26（低値、20[redacted]年 9 月 3 日）、25（低値、20[redacted]年 9 月 4 日）、25（低値、20[redacted]年 9 月 5 日）、26（低値、20[redacted]年 9 月 6 日）、26（低値、20[redacted]年 9 月 7 日）、27（低値、20[redacted]年 9 月 9 日）、25（低値、20[redacted] 年 9 月 11 日）、25（低値、20[redacted]年 9 月 13 日）、25（低値、20[redacted] 年 9 月 16 日）、26（低値、20[redacted] 年 9 月 18 日）、25（低値、20[redacted] 年 9 月 20 日）及び 26（低値、20[redacted]年 9 月 23 日）であった。
MCV（基準範囲：79～95 fL）は、115（高値、20[redacted] 年 8 月 27 日）、115（高値、20[redacted] 年 8 月 28 日）、118（高値、20[redacted] 年 8 月 29 日）、119（高値、20[redacted] 年 8 月 30 日）、118（高値、20[redacted] 年 8 月 31 日）、119（高値、20[redacted] 年 9 月 1 日）、121（高値、20[redacted]年 9 月 2 日）、121（高値、20[redacted]年 9 月 3 日）、118（高値、20[redacted]年 9 月 4 日）、119（高値、20[redacted] 年 9 月 5 日）、118（高値、20[redacted]年 9 月 6 日）、119（高値、20[redacted]年 9 月 7 日）、115（高値、20[redacted]年 9 月 9 日）、119（高値、20[redacted]年 9 月 11 日）、119（高値、20[redacted]年 9 月 13 日）、119（高値、20[redacted] 年 9 月 16 日）、119（高値、20[redacted]年 9 月 18 日）、118（高値、20[redacted]年 9 月 20 日）及び 119（高値、20[redacted] 年 9 月 23 日）であった。
MCH（基準範囲：26～32 pg/cell）は、36（高値、20[redacted] 年 8 月 27 日）、37（高値、20[redacted] 年 8 月 28 日）、37（高値、20[redacted] 年 8 月 29 日）、37（高値、20[redacted]年 8 月 30 日）、37（高値、20[redacted]年 8 月 31 日）、37（高値、20[redacted] 年 9 月 1 日）、37（高値、20[redacted]年 9 月 2 日）、37（高値、20[redacted] 年 9 月 3 日）、37（高値、20[redacted]年 9 月 4 日）、38（高値、20[redacted] 年 9 月 5 日）、37（高値、20[redacted] 年 9 月 6 日）、37（高値、20[redacted]年 9 月 7 日）、37（高値、20[redacted]年 9 月 9 日）、37（高値、20[redacted] 年 9 月 11 日）、37（高値、20[redacted]年 9 月 13 日）、37（高値、20[redacted] 年 9 月 16 日）、37（高値、20[redacted] 年 9 月 18 日）、37（高値、20[redacted]年 9 月 20 日）及び 37（高値、20[redacted]年 9 月 23 日）であった。
MCHC（基準範囲：32～36 g/dL）は、31（低値、20[redacted]年 8 月 27 日）、32（低値、20[redacted]年 8 月 28 日）、32（低値、20[redacted] 年 8 月 29 日）、32（低値、20[redacted]年 8 月 30 日）、31（低値、20[redacted]年 8 月 31 日）、31（低値、20[redacted]年 9 月 1 日）、30（低値、20[redacted]年 9 月 2 日）、31（低値、20[redacted] 年 9 月 3 日）、32（低値、20[redacted]年 9 月 4 日）、32（低値、20[redacted] 年 9 月 5 日）、31（低値、20[redacted] 年 9 月 6 日）、32（低値、20[redacted] 年 9 月 7 日）、31（低値、20[redacted]年 9 月 9 日）、32（低値、20[redacted]年 9 月 11 日）、31（低値、20[redacted]年 9 月 13 日）、31（低値、20[redacted]年 9 月 16 日）、31（低値、20[redacted] 年 9 月 18 日）、31（低値、20[redacted]年 9 月 20 日）及び 31（低値、20[redacted]年 9 月 23 日）であった。
PLT（基準範囲：160～370 K/μL）は、171 (20[redacted] 年 8 月 27 日）、182 (20[redacted]年 8 月 28 日）、195（20[redacted] 年 8 月 29 日）、194（20[redacted]年 8 月 30 日）、198（20[redacted] 年 8 月 31 日）、168（20[redacted] 年 9 月 1 日）、164（20[redacted] 年 9 月 2 日）、165（20[redacted] 年 9 月 3 日）、154（低値、20[redacted]年 9 月 4 日）、141（低値、20[redacted]年 9 月 5 日）、128（低値、20[redacted]年 9 月 6 日）、127（低値、20[redacted]年 9 月 7 日）、105（低値、20[redacted] 年 9 月 9 日）、78（低値、20[redacted] 年 9 月 11 日）、117（低値、20[redacted] 年 9 月 13 日）、181（20[redacted] 年 9 月 16 日）、150（低値、20[redacted] 年 9 月 18 日）、132（低値、20[redacted] 年 9 月 20 日）及び 137（低値、20[redacted]年 9 月 23 日）であった。
有核赤血球比率（基準範囲：0.0～0.2/100 WBC）は、3.8（高値、20[redacted]年 8 月 27 日）、3.9（高値、20[redacted] 年 8 月 28 日）、3.2（高値、20[redacted] 年 8 月 29 日）、3.7（高値、20[redacted] 年 8 月 30 日）、3.6（高値、20[redacted]年 8 月 31 日）、3.9（高値、20[redacted] 年 9 月 1 日）、4.5（高値、20[redacted]年 9 月 2 日）、5.2（高値、20[redacted]年 9 月 3 日）、5.9（高値、20[redacted] 年 9 月 4 日）、10.1（高値、20[redacted] 年 9 月 5 日）、9.4（高値、20[redacted] 年 9 月 6 日）、12.1（高値、20[redacted] 年 9 月 7 日）、6.7（高値、20[redacted]年 9 月 9 日）、3.4（高値、20[redacted] 年 9 月 11 日）、2.2（高値、20[redacted] 年 9 月 13 日）、6.5（高値、20[redacted]年 9 月 16 日）、34.7（高値、20[redacted]年 9 月 18 日）、28.4（高値、20[redacted] 年 9 月 20 日）及び 15.4（高値、20[redacted]年 9 月 23 日）であった。
有核赤血球数（基準範囲：0.0～0.0 K/μL）は、0.3（高値、20[redacted]年 8 月 27 日）、0.4（高値、20[redacted] 年 8 月 28 日）、0.4（高値、20[redacted]年 8 月 29 日）、0.4（高値、20[redacted] 年 8 月 30 日）、0.4（高値、20[redacted] 年 8 月 31 日）、0.4（高値、20[redacted] 年 9 月 1 日）、0.5（高値、20[redacted]年 9 月 2 日）、0.6（高値、20[redacted] 年 9 月 3 日）、0.8（高値、20[redacted]年 9 月 4 日）、1.3（高値、20[redacted] 年 9 月 5 日）、1.2（高値、20[redacted] 年 9 月 6 日）、1.3（高値、20[redacted] 年 9 月 7 日）、0.9（高値、20[redacted] 年 9 月 9 日）、0.3（高値、20[redacted] 年 9 月 11 日）、0.2（高値、20[redacted] 年 9 月 13 日）、0.6（高値、20[redacted]年 9 月 16 日）、3.2（高値、20[redacted] 年 9 月 18 日）、2.3（高値、20[redacted] 年 9 月 20 日）及び 1.0（高値、20[redacted] 年 9 月 23 日）であった。

赤血球分布幅（基準範囲：11.7%～14.4%）は、25.6（高値、20[redacted] 年 9 月 13 日）、25.6（高値、20[redacted] 年 9 月 16 日）、25.2（高値、20[redacted]年 9 月 18 日）、24.4（高値、20[redacted] 年 9 月 20 日）及び 24.7（高値、20[redacted] 年 9 月 23 日）であった。
20[redacted]年 9 月 23 日、被験者が退院した。
被験者の病歴には、急性骨髄性白血病（20[redacted] 年）、口腔、皮膚、消化管及び眼の cGVHD、急性上部呼吸器感染、貧血、ベル麻痺（20[redacted]年及び 20[redacted]年）、輸血、凝固障害、深部静脈血栓症、サイトメガロウイルス再活性化（20[redacted]年 5 月 16 日）、コクシジオイデス症、うっ血性心不全、詳細不明の慢性心不全、タイプ不明の心不全（20[redacted] 年 7 月 31 日）、うつ病、乾燥眼（20[redacted]年 1 月 5 日）、胃腸管出血（12 月に胃潰瘍）、血圧高値（20[redacted]年 9 月 30 日）、高血圧、過敏性腸症候群、脂肪腫、腰痛、慢性片頭痛、急性骨髄性白血病に対する HLA10/10 適合非血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞移植後の状態（20[redacted]年 3 月 30 日）、左腕の帯状疱疹発症（20[redacted] 年）、顎関節症候群並びにプレドニゾン長期使用によるインスリン依存性糖尿病があった。
被験者はペニシリンに対してアレルギー（息切れ）があった。社会歴について、被験者は元喫煙者（紙巻タバコ 1 日 1 箱、30 年間）であり、20[redacted]年 1 月 1 日に禁煙した。アルコールを摂取することはまれで、1 週間にビール 1 缶を飲む程度であった。無煙タバコの使用歴はなかった。うつ病及び錯乱の既往歴はなかった。家族歴には、片頭痛（母、父及び姉妹）、失明（母）、白内障（母）、緑内障（母）、網膜剥離（母）及びベル麻痺（姉妹）があった。
併用薬には、適応症不明の薬剤として Novolog Flexpen（インスリンアスパルト）、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、アセチルシステイン、Valcyte（バルガンシクロビル）、Protonix（パントプラゾール）、ジルテック（セチリジン）、Chantix（バレニクリン）、Coreg（カルベジロール）、シクロスポリン、炭酸カルシウム・ビタミン D、Topamax（トピラマート）、Prinivil（リシノプリル）、ゼストリル（リシノプリル）、Prograf（タクロリムス）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Septra DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Imitrex（スマトリプタン）、Compazine（プロクロルペラジン）、Ocean（塩化ナトリウム）、Vfend（ボリコナゾール）、Zofran（オンダンセトロン）及び Azasite（アジスロマイシン）、GVHD に対する Entocort EC（ブデソニド）、セルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）及び Deltasone（プレドニゾン）、発疹に対する Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）並びに睡眠薬としての Ambien（ゾルピデム）があった。
前治療薬には、GVHD に対するデキサメタゾンがあった。
入院中の使用薬剤には、ピリヴィジェン（免疫グロブリン）、タイレノール（アセトアミノフェン）、Benadryl（ジフェンヒドラミン）、ソル・コーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）、Roxicodone（オキシコドン）、ゾビラックス（アシクロビル）、塩化ナトリウム、Flexeril（シクロベンザプリン）、ゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、Ambien（ゾルピデム）、Prinivil（リシノプリル）、ゼストリル（リシノプリル）、Coreg（カルベジロール）、Humalog（インスリンリスプロ）、Admelog（インスリンリスプロ）、Temovate（クロベタゾール）、Colace（ドクサートナトリウム）、Senokot（センナ）、ランタス（インスリングラルギン）、Glycolax（ポリエチレングリコール）、Miralax（ポリエチレングリコール）、Zoloft（セルトラリン）、グルコン酸カルシウム、ロック用ヘパリンナトリウム液、Glutose（デキストロース）、Phenergan（プロメタジン）、Lidoderm（リドカイン）、Glucagen（グルカゴン）、Entocort EC（ブデソニド）、Os-Cal（カルシウム・ビタミン D）、ジルテック（セチリジン）、ビタミン D（コレカルシフェロール）、Lotemax（ロテプレドノール）、セルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）、Protonix（パントプラゾール）、Ocean 鼻腔用スプレー（塩化ナトリウム）、Bactrim DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Septra DS（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、Topamax（トピラマート）、Kenalog（トリアムシノロンアセトニド）、Chantix（バレニクリン）、Vfend（ボリコナゾール）及び Deltasone（プレドニゾン）があった。
重篤な有害事象である微小血管性溶血性貧血に対する治験薬の処置は「投与中止（20[redacted] 年 7 月 31 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 9 月 23 日）」と報告された。
20[redacted] 年 1 月 25 日に入手した情報によると、日付は不明であるが、被験者は多臓器 GVHD、低酸素血症、サイトメガロウイルス血症及び脳症のため入院し、その後、腸穿孔を発現した。治験薬の投与中止から 1 年超が経過した 20[redacted] 年 9 月 17 日、被験者はホスピスケアに移行し、20[redacted] 年 9 月 22 日に自宅で死亡した。
重篤な有害事象である微小血管性溶血性貧血について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。本事象の治験薬以外の要因は提示されなかった。治験責任医師によると、被験者は GVHD の治療として極めて高用量のプ

レドニゾロンを長期間投与されていたが、本事象発現時の用量は安定しており、プレドニゾロンが微小血管性溶血性貧血の発症に寄与した可能性は低かった。また、新規腫脹及びベーカー嚢腫の発現により、20[redacted]年 7 月 18 日にイグザレルト（リバーロキサバン）の投与を中断していたため、リバーロキサバンが微小血管性溶血性貧血の発症に寄与した可能性も低かった。さらに、寒冷凝集反応が 32 倍未満であったことから、鑑別診断として寒冷凝集素症性溶血性貧血の可能性も否定された。錯乱は多因子性で一過性の症状であることが治験責任医師により確認された。微小血管性溶血性貧血の中枢神経系への影響により錯乱が生じた可能性も考えられるが、CT 及び MRI で脳は正常であることが繰り返し示された。一方で、コントロール不良の高血圧により、意識消失を伴う一過性脳虚血発作が何度も生じた可能性が考えられた。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人女性。本治験（KD025-213）に登録され、20[redacted]年 6 月 20 日に治験薬ベルモスジルの投与が開始された。20[redacted] 年 7 月 31 日（治験薬投与開始後 41 日目）、当初は錯乱及び嗜眠のため病院を受診し、その後、臨床検査で微小血管性溶血性貧血が示されたため入院となった。治験薬の投与は同日に中止された。臨床検査結果のレビューにより、治験薬の投与開始前に溶血が発現していたことが明らかになった。被験者の病歴には深部静脈血栓症の診断があり、20[redacted] 年 1 月 31 日からイグザレルト（リバーロキサバン）が投与されていた。このことが無症候性の溶血の要因となった可能性が考えられる。新規腫脹及びベーカー嚢腫が疑われたため、イグザレルト（リバーロキサバン）の投与が中止され、入院 13 日前に Lovenox（エノキサパリン）80 mg の 1 日 2 回投与に切り替えられた。ベースラインの臨床検査（20[redacted]年 6 月 19 日及び 20[redacted] 年 6 月 20 日）で、ハプトグロビン：0.26 g/L（低値、基準範囲：0.3～2.0）、LDH：314 IU/L（高値、基準範囲：113～226）、RBC：3.10 M/μL（低値、基準範囲：3.9～5.2）、Hb：10.8 g/dL（低値、基準範囲：11.2～15.7）、MCV：108.1 fL（高値、基準範囲：79～95）、有核赤血球数：0.74 K/μL（高値、基準範囲：0.0～0.0）であり、これらの臨床検査結果から治験薬投与開始前の溶血の存在が裏付けられた。また、20[redacted] 年 6 月 19 日の臨床検査で、BUN：45mg/dL（高値、基準範囲：6～20）、CRE：1.19 mg/dL（高値、基準範囲：0.51～0.95）、糸球体濾過量：46（低値、基準範囲：49 超）、TP：5.8 g/dL（低値、基準範囲：6.3～7.7）であり、腎機能不全が示された。入院中、治験薬の投与を中止し、血漿交換を実施したにもかかわらず、溶血は改善しなかった。被験者のヘパリン抗 Xa 活性が 1.6（基準範囲は示されていないが、静脈血栓塞栓症の場合、通常 0.5～1）となり、20[redacted] 年 8 月 15 日にエノキサパリンが 40 mg に減量された。この時の臨床検査結果は、RBC：2.3、PLT：69、有核赤血球：8.8、LDH：996 であった。エノキサパリンの減量後、関連する臨床検査値は改善し続け、退院時の臨床検査結果は、RBC：8.2、PLT：137、有核赤血球：1.0、LDH：562 であった。これらの臨床検査結果から、溶血が治験薬投与開始前に存在していたことを示すエビデンスが得られた。
Lovenox（エノキサパリン）型の抗凝固薬は、約 5～14 日後にヘパリン起因性血小板減少症を引き起こす可能性が指摘されている（Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2017;129:2864-72）。低分子ヘパリンである Lovenox（エノキサパリン）は負の電荷を帯びており、正の電荷を帯びた内在性血小板蛋白である血小板第 4 因子と静電相互作用により結合することで、ヘパリン起因性血小板減少症を引き起こすと想定される。
被験者は、腎機能不全の先行疾患を有し、座りがちな生活を送っていた。過去にイグザレルト（リバーロキサバン）を長期間使用していたことに加え、Lovenox（エノキサパリン）が比較的高用量（80 mg 1 日 2 回投与）で投与されていたことがヘパリン起因性血小板減少症の発症要因になった可能性が考えられた。微小血管性溶血性貧血の要因について、治験依頼者は治験責任医師の見解に同意しない。ヘパリン起因性血小板減少症患者ではトランスアミナーゼ上昇がしばしば認められるが、ビリルビン上昇は併発しないとされる（Hahn KJ, Morales SJ, Lewis JH. Enoxaparin-induced liver injury: case report and review of the literature and FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Drug Saf Case Rep. 2015;2(1):17）。
治験薬の投与中止後も血液学的検査値は改善しなかったが、エノキサパリンを半分に減量してから改善が見られ始めた。
微小血管性溶血性貧血の発現時（Lovenox（エノキサパリン）の投与後約 2 週）、TBIL（0.3 mg/dL（基準範囲：0.0～1.2））の上昇を伴わないトランスアミナーゼ上昇が認められた。ハプトグロビン低値及び LDH 高値に加えて、治験薬の投与前に溶血が発症していた可能性を示すエビデンスから、Lovenox（エノキサパリン）の本事象への寄与が示唆された。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：不明／4[redacted] 歳／女性
身長／体重：不明／6[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：慢性骨髄性白血病
合併症：静脈閉塞性疾患、高血圧、末梢性ニューロパチー、骨壊死、胃食道逆流性疾患
治験薬投与期間：20[redacted] 年 4 月 4 日～20[redacted] 年 7 月 23 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：蜂巣炎／蜂巣炎

【経過】
本報告は 20[redacted]年 4 月 25 日に治験責任医師から入手した。
4[redacted]歳ヒスパニック系白人女性（体重：6[redacted].8 kg、身長：14[redacted].4 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 4 月 4 日に行われた。
20[redacted]年 4 月 24 日（治験薬投与開始後 20 日目）、重篤な有害事象である蜂巣炎が発現した。
20[redacted]年 4 月 18 日、左腕及び左肩の蜂巣炎のため被験者が来院した。20[redacted] 年 4 月 22 日にケフレックス（セファレキシン）が投与された。発赤、疼痛及び腫脹が出現して左肩まで広がり、20[redacted]年 4 月 24 日に入院となった。報告の時点では被験者は抗生剤を使用していた。
重篤な有害事象である蜂巣炎に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted] 年 4 月 25 日）」であった。
本事象の臨床転帰は「未回復」と報告された。
被験者の病歴には cGVHD（軽度の皮膚症状）があった。
被験者はダサチニブにアレルギーがあった。
重篤な有害事象である蜂巣炎について、程度は重症であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師は判断した。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳ヒスパニック系白人女性。本治験に登録され、重篤な有害事象である蜂巣炎を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 4 月 26 日、治験責任医師から追加情報を入手。20[redacted]年 5 月 2 日にも追加情報を入手した。
20[redacted]年 4 月 25 日、被験者が退院した。入院中、バンコマイシンが投与された。身体検査で目立った所見は認められず、腫脹、熱感、発赤及び深部感染はいずれも認められなかった。被験者はクリンダマイシンを投与されて退院した。退院時の状態は安定していた。
退院時、重篤な有害事象である蜂巣炎は完全には消失していなかった。
重篤な有害事象である蜂巣炎について、程度は重症であるが、治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳ヒスパニック系白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 20 日目に重篤な有害事象である蜂巣炎を発現し、入院を要した。本事象の治験薬以外の要因として、被験者の基礎疾患である cGVHD（軽度の皮膚症状）が考えられた。治験薬の投与中断後の本事象の転帰は未回復であった。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 6 月 14 日、治験責任医師から追加情報を入手。20[redacted]年 6 月 20 日にも追加情報を入手した。
20[redacted]年 4 月 18 日、左腕及び左肩の蜂巣炎のため被験者が来院した。ケフレックス（セファレキシン）及びドキシサイクリンが投与されたが、改善は見られなかった。発赤、疼痛及び腫脹が出現して左肩まで広がり、20[redacted] 年 4 月 24 日に入院となった。入院中、バンコマイシンが投与された。身体検査で、腫脹、熱感、発赤、深部感染及び深部静脈血栓症はいずれも認められなかった。クリンダマイシンの投与により改善が見られ、被験者は 20[redacted]年 4 月 25 日に退院した。退院まで治験薬の服用を中断するよう指示が出されていたが、後日治験チームが知ったところによると、被験者は治験薬の服用を中断していなかった。
重篤な有害事象である蜂巣炎に対する治験薬の処置が「用量維持」に更新された。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 5 月 1 日）」と報告された。

重篤な有害事象である蜂巣炎について、程度は重症であるが、治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳ヒスパニック系白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 20 日目に重篤な有害事象である蜂巣炎を発現し、入院を要した。蜂巣炎は消失し、治験薬の投与は継続された。本事象の治験薬以外の要因として、被験者の基礎疾患である cGVHD（軽度の皮膚症状）が考えられた。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：不明／4[redacted] 歳／女性
身長／体重：不明／6[redacted].2 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：慢性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：慢性骨髄性白血病
合併症：静脈閉塞性疾患、高血圧、末梢性ニューロパチー、骨壊死、胃食道逆流性疾患
治験薬投与期間：20[redacted]年 4 月 4 日～20[redacted]年 7 月 23 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）／コロナウイルス感染

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 7 月 24 日
4[redacted]歳ヒスパニック・ラテン系白人女性（BMI：31.97）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、2 ライン以上の全身療法を受けた後、本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 4 月 4 日（Cycle 1 Day 1）に開始された。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。
20[redacted] 年 7 月 24 日（治験薬投与開始後 477 日目）、重篤な有害事象である新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が発現した。本事象の程度は死亡と治験責任医師により報告された。
被験者は 20[redacted]年 7 月中旬に旅行歴があった。入院前の夜、息切れが発現したため地域の病院に入院し、そこで COVID-19 陽性と判明した。20[redacted] 年 7 月 24 日、高流量の酸素吸入が開始されたが、人工換気は行われなかった。
20[redacted] 年 7 月 24 日、入院中の治療薬として、デカドロン（デキサメタゾン）、回復期血漿及びレムデシビルが投与された。
20[redacted] 年 7 月 24 日、胸部 X 線撮影を含む臨床検査が行われ、びまん性の炎症及び呼吸予備能低下が示された。
20[redacted]年 8 月 28 日、被験者が集中治療室から中間ケア施設に移された。酸素吸入が行われ、入院治療が継続された。
20[redacted]年 9 月 3 日、COVID-19 のため、高流量の酸素吸入を要した。治験責任医師の報告によると、被験者に急性呼吸窮迫症候群が認められたが、“肺の移植片対宿主病（GVHD）による寄与もあるかは不明”とのことであった。急性呼吸窮迫症候群は COVID-19 に関連した症状であったことが治験責任医師により確認された。
20[redacted] 年 9 月 22 日、被験者が COVID-19 のため 20[redacted]年 9 月 7 日に死亡したと被験者の夫から実施医療機関に伝えられた。剖検は実施されなかった。
被験者の病歴・手術歴には、慢性骨髄性白血病及び血縁ドナーからの同種移植があった。被験者は cGVHD を合併し、報告の時点では免疫抑制療法を受けていた。被験者がアレルギーを有する薬剤にはダサチニブ（反応の種類は不明）があった。治験前に同様の重篤な有害事象は認められていなかった。
併用薬には、GVHD に対するプレドニゾン（開始日：20[redacted]年 6 月 24 日、継続中）があった。デカドロン（デキサメタゾン）は 4 mg で 1 日 1 回投与されていた。
重篤な有害事象である COVID-19 のため、20[redacted] 年 7 月 24 日に治験薬の投与が中止された。その後、投与が再開されることはなかった。
重篤な有害事象である COVID-19 の転帰は「死亡」と報告された。

治験責任医師は、重篤な有害事象である COVID-19（程度：死亡）と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断し、治験薬以外の要因として、併存疾患である GVHD 及びその治療としての免疫抑制療法を提示した。

治験依頼者のコメント：cGVHD を有し、治験に参加した 4[redacted] 歳女性（被験者番号：[redacted]）。治験薬投与開始後 477 日目に COVID-19 のため入院した。治療薬として、デカドロン（デキサメタゾン）、回復期血漿及びレムデシビルが投与された。これらの治療が行われたにもかかわらず、被験者の状態は急性呼吸窮迫症候群にまで悪化し、最終的には 2 ヶ月半後に死亡した。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、重篤な有害事象である COVID-19（程度：死亡）と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断し、治験薬以外の要因として、併存疾患である GVHD 及びその治療としての免疫抑制療法を提示した。さらに、急性呼吸窮迫症候群は COVID-19 に関連した症状であったことが治験責任医師により確認された。治験依頼者は治験責任医師の見解に同意し、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。本事象の治験薬以外の要因としては、免疫抑制療法を要する cGVHD の基礎疾患を挙げる。COVID-19 は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted] 歳／女性
身長／体重：15[redacted].4 cm／5[redacted].6 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／5 年 9 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：胆嚢切除、急性骨髄性白血病、子宮摘出、中心性肥満、失神、エンテロウイルス感染
合併症：悪心、口内乾燥、低カリウム血症、食道炎、下痢、低γグロブリン血症、ビタミンＤ欠乏、脂肪肝、２型糖尿病、葉酸欠乏、外陰嚢胞、各種物質毒性、骨減少症、２ａ型高脂血症、低血糖、白内障、骨壊死、本態性高血圧症、骨粗鬆症、閉経後、不安、うつ病、医薬品副作用、頭痛、涙液分泌低下、鉄過剰、末梢性ニューロパチー、関節痛、四肢痛、呼吸困難、出血性消化性潰瘍、体位性めまい、血小板増加症
治験薬投与期間：20[redacted] 年 8 月 9 日～20[redacted] 年 4 月 1 日
試験の完了／中止：中止（中止理由：死亡）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：呼吸停止／呼吸停止

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 4 月 2 日に治験責任医師から入手した。
4[redacted] 歳白人女性（体重：5[redacted].3 kg、身長：15[redacted].4 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted] 年 8 月 9 日、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が開始された。治験薬の投与は 20[redacted]年 9 月 8 日に中断された。日付は不明であるが、治験薬ベルモスジル 200 mg の 1 日 2 回経口投与が再開された。
20[redacted] 年 4 月 1 日（治験薬投与開始後 236 日目）、重篤な有害事象である呼吸停止が発現した。
20[redacted] 年 4 月 1 日、心停止のため、Emergency Medical Services によって被験者が自宅から病院に搬送された。被験者には i-gel（気道確保デバイス）が装着されていた。LUCAS 心肺蘇生装置で良好な胸部圧迫が行われた。救急車内で呼吸代償不全が生じ、無脈性電気活動心停止に至った。骨内カテーテルが挿入され、病院搬送中にエピネフリンが 3 回投与された。被験者は、無脈性電気活動を伴う徐脈・心静止の状態にあった。病院到着時、気道確保が確認され、両肺の呼吸音が認められた。呼気終末二酸化炭素分圧の波形は良好であった。脈拍チェックが数回行われたが、頚動脈拍動は触診不能であった。モニターで深刻な徐脈（20 台）が示され、続いて心静止が示された。エピネフリンが追加投与されたが効果は見られず、心肺蘇生は停止された。20[redacted] 年 4 月 1 日午前 11 時 23 分、被験者の死亡が宣告された。
被験者が自宅で呼吸窮迫に陥り、Emergency Medical Services によって救急外来に搬送中であることが実施医療機関に通知された。搬送中、被験者は心肺停止に至った模様で、車内で心肺蘇生が行われていた。救急外来で徐脈・無脈性電気活動が認められ、数分後に緊急事態がコールされたが、被験者は死亡した。報告によると、4～5 日間にわたり嘔吐及び息切れが認められ、日曜日から症状が悪化していた。被験者は移植後に肺の cGVHD を合併し、何年間も免疫抑制剤を使用していたため、著しい免疫抑制状態にあり、極度の易感染性に陥っていた。

20[redacted] 年 4 月 1 日、鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液検査では、アデノウイルス、ヒトコロナウイルス 229E、ヒトコロナウイルス NL63、ヒトコロナウイルス OC43、ヒトコロナウイルス HKU1、ヒトメタニューモウイルス、ヒトライノウイルス・エンテロウイルス、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型、RS ウイルス、百日咳菌、パラ百日咳菌、肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマのいずれも陰性であった。
20[redacted]年 4 月 1 日、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液検査が実施された。この時点では結果はまだ判明していなかった。
剖検が実施された。この時点では結果はまだ判明していなかった。
重篤な有害事象である呼吸停止に対する治験薬の処置は「該当なし」であった。
本事象の臨床転帰は「死亡」と報告された。
被験者の病歴には、cGVHD、ビタミン D 欠乏、血管迷走神経性失神、ステロイド誘発性骨減少症、ステロイド誘発性糖尿病、いびき、痙攣発作、二次性糖尿病、眼内レンズ挿入眼（右眼）、閉経後の状態、副腎皮質ステロイド中毒、骨粗鬆症、骨減少症、両眼上下眼瞼のマイボーム腺機能不全、両眼の涙液層障害、特発性無菌性骨壊死、低γグロブリン血症、化学療法歴、胃潰瘍を伴う消化管出血、脂肪肝、家族性リポ蛋白型高脂血症、放射線曝露、本態性高血圧症、外陰部異形成、網膜症を伴わない 2 型糖尿病、外陰嚢胞、両眼の複合型非老年性白内障、中心性肥満、虚血性骨壊死（股関節）及び損傷リスクがあった。
前治療歴には、輸血歴、ライノウイルス・エンテロウイルス及び骨髄移植があった。
被験者がアレルギーを有する薬剤・物質には、セファレキシン、ヒドロモルフォン、甲殻類及び Basaglar Kwikpen U-100 インスリンがあった。
重篤な有害事象である呼吸停止について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の Grade 5（死亡）と治験責任医師は判断した。治験責任医師による本事象と治験薬の因果関係の評価は提供されなかった。治験責任医師の見解では、本事象は COVID-19 に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 236 日目に重篤な有害事象である呼吸停止を発現した。本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 4 月 7 日、治験責任医師から追加情報を入手。20[redacted] 年 4 月 8 日及び 20[redacted] 年 4 月 13 日にも追加情報を入手した。
COVID-19 検査の結果は陰性であった。
治験薬の最終投与日は不明であった。
20[redacted] 年 1 月 23 日の呼吸器ウイルスパネル検査では、コロナウイルスが陽性であった。
20[redacted] 年 2 月の呼吸器ウイルスパネル検査では、一般的な呼吸器ウイルスはいずれも陰性であった。
被験者の夫によると、金曜日の夜から被験者の体調が優れず、テイクアウトして食べた中華料理に原因があると夫は考えた。被験者はしばらくの間吸入薬としてアドエアを使用していたが、火曜日は異なる商品（Wixela）を使い始めていた。月曜日の夜に息切れと嘔吐が見られるようになったが、下痢及び発熱はいずれもなかった。
死亡後の COVID-19 検査の結果は陰性であった。しかし、当該検査は偽陰性率が高く、死亡後に行われたため、再検査は不可能であった。被験者が COVID-19 に罹患していたかは不明であるが、新型コロナウイルス感染が強く疑われた。ただし、この 1 検体に限ると、被験者は COVID-19 陰性であった。
報告によると、被験者の高齢の母を含めて家族に病人はいなかった。夫を除いて自宅で日常的に接触する人もいなかった。被験者が診療所を受診したのは 2～3 週間前であるが、日常的にソーシャルディスタンスを保っていたため、診療所以外での曝露リスクは極めて低かった。
臨床検査には、酸素飽和度及び心拍数のモニタリングが含まれた。
20[redacted] 年 4 月 1 日、COVID-19 の蛋白質コード領域 1 及び E 遺伝子検査の結果はいずれも陰性であった。
被験者に対する介入には、バッグマスク換気、胸部圧迫及びエピネフリン投与及び i-gel（気道確保デバイス）を含む蘇生法があった。
被験者の死因は、白血病に対する移植に関連する移植片対宿主病（GVHD）とされた。
入院中に投与された薬剤はなかった。
剖検レポートは未提供であった。
被験者は銀にアレルギーがあった。
併用薬には、発熱に対するアセトアミノフェン、不安に対する Ativan（ロラゼパム）並びに適応症不明の薬剤としてノルバスク（アムロジピン）、ゾビラックス（アシクロビル）、Amoxil（アモキシシリン）、

Zithromax（アジスロマイシン）、ダプソン、ボルタレン（ジクロフェナク）、ビタミン D2（エルゴカルシフェロール）、ビタミン D3（炭酸カルシウム）、Pepcid（ファモチジン）、ジフルカン（フルコナゾール）、アドエア（サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル）、Wixela（サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル）、Folvite（葉酸）、Neurontin（ガバペンチン）、グリベック（イマチニブ）、Lantus Solostar U-100（インスリングラルギン）、Insulin（インスリングラルギン）、Humalog KwikPen（インスリンリスプロ）、Lidoderm（リドカイン）、ランセット、Prinivil（リシノプリル）、ゼストリル（リシノプリル）、シングレア（モンテルカスト）、Protonix（パントプラゾール）、Veetids（ペニシリン V カリウム）、Micro-K（塩化カリウム）、Deltasone（プレドニゾン）、Zantac（ラニチジン）、Zoloft（セルトラリン）、Rapamune（シロリムス）及び Ultram（トラマドール）があった。
重篤な有害事象である呼吸停止について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）と治験責任医師は判断した。治験責任医師による本事象と治験薬の因果関係の評価は提供されなかった。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患（cGVHD）に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 236 日目に重篤な有害事象である呼吸停止を発現し、同日に死亡に至った。本事象の有力な要因として肺の cGVHD の病歴が考えられ、死因も「白血病に対する移植に関連する GVHD」と判断された。また、被験者は慢性免疫抑制状態にあり、過去にヒトコロナウイルス及びヒトライノウイルス・エンテロウイルスに感染していた。これらの要因が肺感染再発のリスクを増大させたと考えられる。さらに、上記の病歴及び被験者の症状から、COVID-19 感染が強く疑われた。死亡後の COVID-19 検査の結果は陰性であったが、当該検査の偽陰性率は高く、COVID-19 感染の可能性は排除できなかった。これらの状況を踏まえ、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 5 月 22 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師によると、被験者は 20[redacted]年 2 月 19 日、20[redacted] 年 3 月 19 日及び 20[redacted] 年 9 月 8 日に治験薬を服用していた。治験薬の投与は 20[redacted] 年 9 月 8 日まで中断されることはなかった。被験者は治験登録時から死亡まで治験薬の服用を継続していた。
重篤な有害事象である呼吸停止について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）と治験責任医師は判断した。治験責任医師による本事象と治験薬の因果関係の評価は提供されなかった。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患（cGVHD）に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 236 日目に重篤な有害事象である呼吸停止を発現し、同日に死亡に至った。本事象の有力な要因として肺の cGVHD の病歴が考えられ、死因も「白血病に対する移植に関連する GVHD」と判断された。また、被験者は慢性免疫抑制状態にあり、過去にヒトコロナウイルス及びヒトライノウイルス・エンテロウイルスに感染していた。これらの要因が肺感染再発のリスクを増大させたと考えられる。さらに、上記の病歴及び被験者の症状から、COVID-19 感染が強く疑われた。死亡後の COVID-19 検査の結果は陰性であったが、当該検査の偽陰性率は高く、COVID-19 感染の可能性は排除できなかった。これらの状況を踏まえ、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 6 月 2 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験責任医師は、重篤な有害事象である呼吸停止と治験薬の因果関係を「多分関連なし」と報告した。
重篤な有害事象である呼吸停止について、程度は CTCAE の Grade 5（死亡）であり、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象は本治験の対象疾患（cGVHD）に起因するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted] 歳女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 236 日目に重篤な有害事象である呼吸停止を発現し、同日に死亡に至った。本事象の有力な要因として肺の cGVHD の病歴が考えられ、死因も「白血病に対する移植に関連する GVHD」と判断された。また、被験者は慢性免疫抑制状態にあり、過去にヒトコロナウイルス及びヒトライノウイルス・エンテロウイルスに感染していた。これらの要因が肺感染再発のリスクを増大させたと考えられる。さらに、上記の病歴及び被験者の症状から、COVID-19 感染が強く疑われた。死亡後の COVID-19 検査の結果は陰性であったが、当該検査の偽陰性率は高く、COVID-19 感染の可能性は排除できなかった。これらの状況を踏まえ、本事象と治験薬の因果関係は「多分関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／5[redacted] 歳／女性
身長／体重：16[redacted].0 cm／10[redacted].8 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／3 年 2 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：骨髄肉腫／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：子宮摘出
合併症：うつ病、悪心、不眠症、不安、疲労、背部痛、呼吸困難
治験薬投与期間：20[redacted] 年 6 月 24 日～20[redacted] 年 9 月 15 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：腹痛／腹痛、背部痛／背部痛

【経過】
本報告は 20[redacted] 年 7 月 12 日に治験責任医師から入手した。
5[redacted] 歳白人女性（体重：10[redacted].6 kg、身長：16[redacted].6 cm）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、本治験に登録された。20[redacted]年 6 月 24 日に治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 連日経口投与）が開始された。
20[redacted] 年 7 月 12 日（治験薬投与開始後 18 日目）、重篤な有害事象である腹痛及び背部痛が発現した。
被験者は過去に同様の事象を発現したことはなかった。
被験者は 20[redacted] 年 10 月 20 日に同種同胞（異父兄弟姉妹）間幹細胞移植を受けた。その後 cGVHD を合併し、治療を受けるため本治験（KD025-213）に登録された。被験者は持続性の腹痛及び背部痛のため入院した。被験者によると、腹痛及び背部痛は何ヶ月も前から持続していたが、転倒や肉離れはないとのことであった。これらは既知の副作用であるため、治験薬の投与が中断された。報告の時点では、被験者の症状は安定しており、モニタリングが行われていた。
20[redacted] 年 7 月 11 日、血液培養は陰性であった。
20[redacted] 年 7 月 12 日、サイトメガロウイルス検査が実施された。この時点では結果はまだ判明していなかった。尿酸が 7.1（基準範囲：2.5～7.0）であった。
20[redacted] 年 7 月 12 日、腰椎の MRI で軽度の椎間板膨隆及び椎間板線維輪断裂が認められたが、骨折及び狭窄はなかった。
20[redacted] 年 7 月 12 日、肝臓の超音波検査で結石は示されなかったが、総胆管拡張が認められた。
20[redacted] 年 7 月 12 日、胸部 X 線撮影で両肺に異常陰影は認められなかった。
重篤な有害事象である腹痛及び背部痛に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「不明」であった。
被験者は、オキシコドン、モルヒネ、Compazine（プロクロルペラジン）及びメトロニダゾールにアレルギーがあった。
併用薬には、予防的抗真菌薬としてのボリコナゾール並びに cGVHD に対するタクロリムス及びプレドニゾンがあった。
重篤な有害事象である腹痛及び背部痛について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ本治験の対象疾患及び被験者の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted] 歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 18 日目に重篤な有害事象である腹痛及び背部痛を発現し、入院を要した。これらの重篤な有害事象の治験薬以外の要因として、本治験の対象疾患及び被験者の先行疾患が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted] 年 7 月 18 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の投与頻度が 1 日 1 回から 1 日 2 回に更新された。
重篤な有害事象である腹痛及び背部痛の発現日が 20[redacted]年 7 月 12 日から 20[redacted]年 7 月 11 日に更新された。
20[redacted] 年 7 月 11 日（治験薬投与開始後 17 日目）、重篤な有害事象である腹痛及び背部痛が発現した。
20[redacted] 年 7 月 11 日、腹痛及び背部痛のため、被験者が入院した。
20[redacted] 年 7 月 13 日、被験者が退院した。
20[redacted] 年 7 月 17 日、治験薬の投与再開について話し合うため、被験者が再来院した。治験薬との因果関係が「関連なし」と判断されたため、20[redacted] 年 7 月 18 日に投与が再開された。
サイトメガロウイルス検査の結果が陰性であったことが追記された。

重篤な有害事象である腹痛及び背部痛の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 7 月 13 日）」と報告された。
重篤な有害事象である腹痛及び背部痛について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ詳細不明の先行疾患に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 17 日目に重篤な有害事象である腹痛及び背部痛を発現し、入院を要した。これらの重篤な有害事象は回復し、治験薬の投与が再開された。超音波検査（20[redacted]年 7 月 12 日実施）で胆管拡張が検出されたことから、胆管の異常が腹痛の原因となった可能性が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 8 月 6 日、治験責任医師から追加情報を入手。
20[redacted]年 7 月 12 日に治験薬の投与が中断されたことが報告された。
恥骨上部に疼痛があり、両側の側腹部へ放散していた。
治験責任医師の報告によると、必要に応じて鎮痛補助薬の投与（タイレノール（アセトアミノフェン）1000 mg を 8 時間ごとに経口投与、モルヒネ 4 mg を 4 時間ごとに静脈内投与）が行われた。精密検査で異常は認められなかった。翌日に疼痛は完全に消失し、安定した状態で自宅退院となった。
被験者の病歴に、疲労、呼吸困難、うつ病、不安、背部痛、不眠症、悪心及び子宮摘出が追加された。
重篤な有害事象である腹痛及び背部痛について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ併存疾患である背部痛に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 17 日目に重篤な有害事象である腹痛及び背部痛を発現し、入院を要した。恥骨上部に疼痛があり、両側の側腹部へ放散していた。これらの重篤な有害事象は回復し、治験薬の投与が再開された。超音波検査（20[redacted]年 7 月 12 日実施）で胆管拡張が検出されたことから、胆管の異常が腹痛の原因となった可能性が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

20[redacted]年 11 月 13 日、治験責任医師から追加情報を入手。
治験薬の投与開始後に問題は見られなかったことが報告された。
重篤な有害事象である腹痛及び背部痛について、程度は中等症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、これらの重篤な有害事象はむしろ併存疾患である背部痛に関連するものであった。

治験依頼者のコメント：5[redacted]歳白人女性。本治験に登録され、治験薬投与開始後 17 日目に重篤な有害事象である腹痛及び背部痛を発現し、入院を要した。恥骨上部に疼痛があり、両側の側腹部へ放散していた。これらの重篤な有害事象は回復し、治験薬の投与が再開された。超音波検査（20[redacted]年 7 月 12 日実施）で胆管拡張が検出されたことから、胆管の異常が腹痛の原因となった可能性が考えられた。したがって、これらの重篤な有害事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted]歳／女性
身長／体重：不明／9[redacted].9 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／6 年 7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：複数部位のリンパ節の末梢性 T 細胞性リンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明、ビタミンＤ欠乏、深部静脈血栓症、甲状腺腫瘤、胃バイパス、レンサ球菌性肺炎、呼吸窮迫、呼吸困難、低血圧、肺炎、嚥下障害、分類不能型免疫不全症、敗血症、ライノウイルス感染、肺炎
合併症：咳嗽、記憶障害、副腎機能不全、骨粗鬆症、続発性免疫不全症、うつ病、認知障害、頻尿、腟分泌物、不安障害、身体症状症、背部痛、関節痛、早発閉経、疲労、疼痛、身体疾患による睡眠障害、不眠

症型、胃食道逆流性疾患、貧血、低カリウム血症、複合アレルギー、副鼻腔障害、関節痛、筋膜疼痛症候群、四肢痛、変形性関節症、神経痛
治験薬投与期間：20[redacted] 年 8 月 1 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺感染／肺感染、肺感染再発／肺感染

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 12 月 5 日
4[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：31.93）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 1 回経口投与）が 20[redacted] 年 8 月 1 日に開始され、20[redacted] 年 1 月 24 日に中断された。報告によると、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された Grade 3 の頭痛のため、20[redacted] 年 1 月 24 日に治験薬の投与が中断されていた。治験薬の投与が中断されたが、頭痛は改善しなかった。その後、20[redacted] 年 2 月 5 日に重篤な有害事象である肺感染が発現し、被験者は入院となった。後日、頭痛は歯膿瘍によるものであったことが判明した。肺感染が回復すると、メディカルモニターによる承認を経て、治験薬の投与が再開された。投与再開日は 20[redacted] 年 2 月 11 日であった。被験者は過去に Kadmon の臨床試験に参加したことがなかった。20[redacted]年 11 月 19 日（治験薬投与開始後 110 日目）に重篤な有害事象である肺感染再発が見られ、20[redacted] 年 2 月 5 日（治験薬投与開始後 188 日目）に別の重篤な有害事象である肺感染が発現した。これらの重篤な有害事象の程度はいずれも重症と報告された。被験者は治験開始前にも同様の事象を発現していた。
20[redacted]年 11 月 19 日、被験者が University of Wisconsin の救急外来を受診。103°F の発熱があり、3 週間にわたって咳嗽が持続していた。前の週末、上気道感染を有する孫たちに接触した後、咳嗽は緑色の痰を伴う湿性咳嗽に変化していた。被験者は発熱に対してタイレノール（アセトアミノフェン）を服用したほか、予防的抗生剤としてペニシリン、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）及びレボフロキサシンを以前から服用していた。胸部 X 線撮影で肺に異常はなく、胸水及び気胸はいずれも認められなかった。心陰影も正常であった。被験者が救急治療科に歩いて向かう際、息切れ（新規発症と思われる）が出現し、何度も立ち止まらなければならなかった。頚部硬直を伴わない頭痛が見られた。数日前から咽喉痛が認められ、夜間に嘔吐が 1 回発現したが、液体を摂取することはできた。腹痛、排尿痛及び下痢はいずれも認められなかった。これらの症状は、以前の肺炎・敗血症のエピソードに類似していた。報告によると、被験者は、プレドニゾン、治験薬及びシロリムスの投与により慢性免疫抑制の状態にあった。身体検査結果は次のとおり。発熱はなく、頻脈（130 bpm）及び低血圧（84/54）が認められる。EOMI（外眼筋運動に異常なし）。眼：耳漏なし。鼻：鼻漏なし。頚部：柔軟。口腔：粘膜は湿性、紅斑・滲出物・扁桃肥大なし。肺：楽に発話できる、呼吸努力正常、両肺底に粗い呼吸音あり。心血管：頻脈、調律正常、末梢潅流良好。肺聴診：散在性の粗い雑音あり、限局性喘鳴なし、左肺下葉にファイン・クラックルあり。被験者は輸液と抗生剤（バンコマイシン及びゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン））の静脈内投与を受けていた。輸液の静脈内投与中も低血圧を伴う頻脈が持続しており、被験者は入院となった。
被験者の病歴には、不安及びうつ病、自律神経機能異常、慢性疼痛症候群（幹細胞移植後の全身の疼痛と、おそらく移植片対宿主病（GVHD）によるニューロパチーの症状）、認知障害（幹細胞移植後の記憶障害）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、皮膚 T 細胞性リンパ腫、深部静脈血栓症（20[redacted] 年 1 月 31 日）、嚥下障害、GVHD、免疫抑制（cGVHD に対するステロイド投与に続発）、腰痛、記憶に関連する問題（20[redacted] 年）、閉経（20[redacted]年）、骨粗鬆症（骨減少症）（20[redacted] 年）、肺炎、肺塞栓症（化学療法中、両肺に多発）並びに甲状腺結節（20[redacted]年 7 月 26 日）があった。手術歴には、帝王切開 2 回、胆嚢切除（20[redacted] 年）、胃バイパス（20[redacted] 年）、扁桃摘出及びアデノイド切除（20[redacted]年）並びに末梢血幹細胞移植（20[redacted] 年 7 月）があった。被験者の cGVHD は複雑な経過をたどり、当初はステロイド単剤療法を要したが、その後シロリムスが追加され、最終的に症状持続のため治験薬の投与が開始された。最も典型的な症状は、肺（直近の肺機能検査では基準範囲内）、皮膚及び胃腸に出現した。被験者は少し前（48 時間以内）に背部に発疹を認めた。被験者の表現によると、その発疹は（視認は難しいが）やや赤く、痒みを伴っていた。ベースライン時では関節、筋膜及び口腔に GVHD の症状が見られたが、肺の関与はなかった。被験者がアレルギーを有する薬剤には、アミトリプチリン（息切れ及び腫脹）、Compazine（プロクロルペラジン、蕁麻疹及び不安）、プロメタジン塩酸塩（蕁麻疹及び不安）及びバンコマイシン（潮紅）があった。
併用薬には、感染予防薬としてのアシクロビル及びフルコナゾール、骨減少症に対するアレンドロン酸、疼痛に対するヒドロコルチゾン・アセトアミノフェン及びジクロフェナクナトリウム、腟酵母菌感染に対するエストロゲン、炎症に対するフルドロコルチゾン、抗うつ剤としてのフルオキセチン及びデジレル（トラゾドン）、アレルギーに対するフルチカゾン、栄養補給剤としてのマルチビタミン、胃食道逆流性疾患

に対するパントプラゾール、肺炎球菌感染予防のためのペニシリンカリウム、低カリウム血症に対する塩化カリウム並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
20[redacted]年 11 月 19 日午前 9 時 14 分及び午前 9 時 18 分、血液培養、細菌培養及び酵母培養で 1 日間（24 時間）増殖は認められなかった。臨床検査結果は次のとおり。WBC : 12.6 K/μL（高値、基準範囲 : 3.8～10.5）、RBC：4.4 M/μL（基準範囲：3.8～5.2）、Hb：10.7 g/dL（低値、基準範囲：11.6～15.6）、Ht：34%（基準範囲：34～46）、好中球絶対数：9140/μL（高値、基準範囲：1700～7500）、未熟顆粒球絶対数：80/μL（高値、基準範囲：0～50）、リンパ球絶対数：2280/μL（基準範囲：1000～3500）、Na：138 mmol/L（基準範囲：136～145）、K：3.5 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1）、BUN：11 mg/dL（基準範囲：7～19）、CRE：0.81 mg/dL（基準範囲：0.55～1.02）、GLU：101 mg/dL（高値、基準範囲：70～99）、Ca：8.8 mg/dL（基準範囲：8.4～10.2）、静脈血 pH：7.41（基準範囲：7.31～7.41）、静脈血 PO_2：26 mmHg（基準範囲：25～40）、静脈血 PCO_2：47 mmHg（基準範囲：40～52）、静脈血重炭酸イオン：28.9 mmol/L（高値、基準範囲：22.0～28.0）、静脈血塩基過剰：4.0 mmol/L（高値、基準範囲：-2.5～2.5）、乳酸：1.1 mmol/L（基準範囲：2.0 以下）、薬剤血中濃度（シロリムス）：3 ng/mL であった。
A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型、ライノウイルス、メタニューモウイルス、RS ウイルス、アデノウイルス、百日咳菌、パラ百日咳菌、気管支敗血症菌及びボルデテラ・ホルメシイのいずれについても PCR 検査結果は陰性（基準値：陰性）であった。A 群レンサ球菌に対する迅速抗原検査結果も陰性（基準値：陰性）であった。
20[redacted]年 11 月 19 日の脈拍数は 104 bpm、経皮的酸素飽和度は 94%（午前 11 時 11 分）、血圧は 88/50（午前 11 時 12 分）であった。
20[redacted]年 11 月 19 日午前 11 時 30 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：94/52、脈拍数：96、心拍数：95 bpm、経皮的酸素飽和度：93%であった。
20[redacted]年 11 月 19 日午後 0 時 0 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。血圧：95/47、脈拍数：97、心拍数：100 bpm、呼吸数：18、経皮的酸素飽和度：94%であった。
20[redacted] 年 11 月 19 日午後 0 時 33 分、尿検査で肺炎球菌抗原が陽性となった。
入院中、ゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）の静脈内投与及び免疫グロブリンの静脈内投与が行われた。救急治療科での使用薬剤には、咳嗽に対する塩化ナトリウム、ゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）、Zofran（オンダンセトロン）、Vancocin（バンコマイシン）、タイレノール（アセトアミノフェン）、Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）及びベンゾナテート、慢性口内乾燥に対するカルシウム配合バイオティーン（口内洗浄液）、感染に対するレボフロキサシン、カンジダ症に対するナイスタチン並びに副鼻腔炎に対する塩化ナトリウムがあった。
プレドニゾン及び治験薬（ROCK 阻害剤）の投与が中断され、急性疾患を背景にストレス用量のステロイド投与（ヒドロコルチゾン）が開始された。
20[redacted] 年 11 月 21 日、被験者が退院した。退院時の診断には、「免疫抑制患者における発熱」があり、細菌性下気道感染が原因と考えられた。
退院時の薬剤には、レボフロキサシン、Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、アシクロビル、フルコナゾール及びペニシリンがあった。
20[redacted]年 2 月 5 日、重篤な有害事象である肺感染のため、被験者が再入院した。同時に B 型インフルエンザウイルスが陽性となった。
重篤な有害事象である肺感染再発に対する治験薬の処置は「投与中断（20[redacted]年 11 月 19 日）」であり、20[redacted]年 11 月 21 日に投与が再開された。一方、重篤な有害事象である肺感染に対する治験薬の処置は「なし」と報告された。
重篤な有害事象である肺感染再発の臨床転帰は「回復（20[redacted]年 11 月 21 日）」と報告され、重篤な有害事象である肺感染の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 2 月 11 日）」と報告された。
治験責任医師は、重篤な有害事象である肺感染再発（重症）と治験薬の因果関係を「多分関連なし」とし、重篤な有害事象である肺感染（重症）と治験薬の因果関係を「関連なし」と判断した。治験責任医師の見解では、肺感染再発は被験者の先行疾患に関連したものであり、肺感染は本治験の対象疾患（cGVHD）及び B 型インフルエンザウイルスに関連するものであった。

治験依頼者のコメント：4[redacted]歳の被験者（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 110 日目に重篤な有害事象である肺感染再発を発現し、治験薬投与開始後 188 日目に重篤な有害事象である肺感染が発現した。被験者には T 細胞性リンパ腫及び肺の GVHD の病歴があり、これ

らに続発した慢性免疫抑制により易感染性をきたしていた。2 回目の肺感染は B 型インフルエンザウイルス感染の合併症である可能性が高い。これらの状況を考慮して、重篤な有害事象である肺感染再発及び肺感染と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。これらの事象はいずれも治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／4[redacted]歳／女性
身長／体重：不明／9[redacted].9 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／6 年 7 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：複数部位のリンパ節の末梢性 T 細胞性リンパ腫／非血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明、ビタミンＤ欠乏、深部静脈血栓症、甲状腺腫瘤、胃バイパス、レンサ球菌性肺炎、呼吸窮迫、呼吸困難、低血圧、肺炎、嚥下障害、分類不能型免疫不全症、敗血症、ライノウイルス感染、肺炎
合併症：咳嗽、記憶障害、副腎機能不全、骨粗鬆症、続発性免疫不全症/、うつ病、認知障害、頻尿、腟分泌物、不安障害、身体症状症、背部痛、関節痛、早発閉経、疲労、疼痛、身体疾患による睡眠障害、不眠症型、胃食道逆流性疾患、貧血、低カリウム血症、複合アレルギー、副鼻腔障害、関節痛、筋膜疼痛症候群、四肢痛、変形性関節症、神経痛
治験薬投与期間：20[redacted] 年 8 月 1 日～投与中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日カットオフ）
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：大腸炎／大腸炎

【経過】
初回入手日：20[redacted]年 5 月 20 日
4[redacted] 歳非ヒスパニック・非ラテン系白人女性（BMI：34.76）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。治験実施計画書に従い、治験薬ベルモスジルの投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が 20[redacted] 年 8 月 1 日に行われた。治験薬の投与は 20[redacted] 年 5 月 18 日から 20[redacted] 年 5 月 24 日まで中断された。20[redacted] 年 6 月 2 日、同じ用法・用量（200 mg 1 日 2 回経口投与）で投与が再開された。20[redacted] 年 5 月 18 日（治験薬投与開始後 291 日目）、被験者が腹痛を訴えて救急治療科を受診し、重症の大腸炎と診断され、入院となった。
入院の 3 日前、下痢及び腹痛が発現していた。腹痛は主に左下腹部に認められ、cGVHD によるこれまでの腹痛とは性質が異なっていた。腹痛は直近の 2 日間にわたって著しく悪化し、陣痛又はガス貯留のような症状が見られるようになり、痙攣を伴っていた。前日の夜は、疼痛のため眠ることができなかった。下痢は改善したが、依然として胸やけのような上部消化管の不快感があり、嘔吐を伴う悪心も認められた。被験者の報告によると、体温は 100.8°F であったが、悪寒、泌尿器症状、頭痛、胸痛、息切れ及び咳嗽はいずれもなかった。また、直近での病人との接触及び旅行もないとのことであった。
救急治療科で新型コロナウイルス感染症（COVID-19）検査が実施され、結果は陰性であった。K 値が 2.7 であったことを除き、臨床検査結果に異常は認められなかった。救急治療科で脈拍数の増加が認められた。被験者の体温は 38.7°C であり、脈拍数 100 の軽度の頻脈を伴っていた。洞性頻脈（心電図レポート）とは別に、腹部及び骨盤の造影 CT（前後像）で急性大腸炎が示されたため、被験者は入院となった。骨髄移植科への入院前にバンコマイシン及びゾシン（タゾバクタム・ピペラシリン）が 1 回投与された。
被験者の病歴・手術歴には、cGVHD、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫（20[redacted]年 2 月）、PEGS（シスプラチン・エトポシド・ゲムシタビン・メチルプレドニゾロン）療法 4 コース及び Hyper-CVAD（シクロホスファミド・ビンクリスチン・ドキソルビシン・デキサメタゾン）療法 1 コース後の状態、胃バイパス（20[redacted]年）、食道炎を伴わない胃食道逆流性疾患、HLA 適合非血縁者間同種幹細胞移植（20[redacted]年）、ほてり、胆嚢切除（20[redacted] 年）、肺の深部静脈血栓症（20[redacted] 年 1 月 31 日）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（20[redacted] 年 7 月 27 日、正確な発現日・消失日は不明）、慢性疼痛症候群、過去にエリキュース（アピキサバン）が使用されたことのある深部静脈血栓症・肺塞栓症並びに不安・うつ病があった。被験者は過去にも大腸炎を発症していたが、今回の大腸炎のエピソードは以前のものとは性質が異なると述べた。被験者がアレルギーを有する薬剤には、アミトリプチリン、Compazine（プロクロルペラジン）、プロメタジン塩酸塩及びバンコマイシンがあった。

併用薬には、呼吸困難に対する Proair HFA（サルブタモール）、口腔感染に対するオーグメンチン（クラブラン酸カリウム・アモキシシリン）、そう痒に対する Sarna（カンフル・メントール）、副腎皮質機能不全に対するフロリネフ（フルドロコルチゾン）、疼痛及び頭痛に対する Motrin（イブプロフェン）、発疹及び皮膚カンジダ症に対するナイスタチン、肺炎球菌感染に対するペニシリン V カリウム、免疫抑制及び移植片対宿主病（GVHD）に対する Deltasone（プレドニゾン）、睡眠のためのデジレル（トラゾドン）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎予防のための Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、疼痛に対する Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）並びに適応症不明の薬剤としてゾビラックス（アシクロビル）、フォサマック（アレンドロン酸）、ボルタレン（ジクロフェナクナトリウム）、レクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）、Estrace（エストラジオール）、ジフルカン（フルコナゾール）、マルチビタミン、パタノール（オロパタジン）、Protonix（パントプラゾールナトリウム）、塩化カリウム及び Rapamune（シロリムス）があった。

経静脈造影剤を用いた腹部及び骨盤の CT で、結腸周囲の糸状構造を伴う軽度から中等度のびまん性腸壁肥厚が示され、急性大腸炎の所見に合致した。また、結腸管腔内には大腸炎に随伴する下痢に関連した液体貯留が認められ、炎症性又は感染性の汎大腸炎の可能性が支持された。一方、虚血の可能性は極めて低かった。結腸内視鏡検査では、肛門周囲に痔核が認められた。回腸は正常であった。生検では盲腸に顆粒細胞腫が認められた。陰窩にアポトーシス小体の増加が見られ、これは結腸で最も顕著であり、GVHD の所見に最も合致した。さらに、結腸の生検（パート D）では、軽度の浮腫、好中球性炎症及び陰窩炎が示された。したがって、本事象に対する感染の関与の可能性は完全には排除できなかった。

臨床検査結果は次のとおり。乳酸：1.7 mmol/L（基準範囲：2 以下）、Na：138 mmol/L（基準範囲：136～145）、K：2.7 mmol/L（嘔吐及び下痢に続発した症状である可能性が最も高い）（低値、基準範囲：3.5～5.1）、Cl：106 mmol/L（基準範囲：98～107）、二酸化炭素：24 mmol/L（基準範囲：22～29）、アニオンギャップ：8 mmol/L（基準範囲：7～14）、BUN：11 mg/dL（基準範囲：7～19）、CRE：0.85 mg/dL（基準範囲：0.55～1.02）、GLU：102 mg/dL（高値、基準範囲:70～99）、ALB：3.3 g/dL（低値、基準範囲：3.5～5.0）、Ca：8.5 mg/dL（基準範囲：8.4～10.2）、TP：6.4 g/dL（基準範囲：6.4～8.3）、リパーゼ：66 U/L（基準範囲：8～78）であった。血液培養及び尿培養は陰性であった。便培養で寄生虫は検出されなかった。また、PCR 検査でクロストリジウム・ディフィシレが陰性であった。赤痢菌、ノロウイルス GI/GII、A 群ロタウイルス、志賀毒素-1、志賀毒素-2、カンピロバクター属菌、サルモネラ属菌、ビブリオ属菌及び腸炎エルシニア菌も陰性であった。

翌日の臨床検査結果は次のとおり。K：3.5 mmol/L、GLU：67 mg/dL（低値、基準範囲：70～99）、ALB：2.4 g/dL（低値、基準範囲：3.5～5.0）、Ca：7.0 mg/dL（low, 基準範囲：8.4～10.2）、TP：5.1 g/dL（低値、基準範囲：6.4～8.3）、ALP：172 U/L（高値、基準範囲：40～150）、ALT：122 U/L（高値、基準範囲：0～55）、AST：152 U/L（高値、基準範囲：5～34）、WBC：5.9 K/μL（基準範囲：3.8～10.5）、RBC：4.3 M/μL（基準範囲：3.8～5.2）、Hb：9.3 g/dL（低値、基準範囲：11.6～ 15.6）、Ht：30%（低値、基準範囲：34～46）、PLT：231 K/μL（基準範囲：160～370）、好中球絶対数：4660/μL（基準範囲：1700～7500）、リンパ球絶対数：950/μL（低値、基準範囲：1000～3500）であった。C 型肝炎 RNA 定量 PCR 検査の結果は陰性であった。

20[redacted] 年 5 月 21 日、腹痛が改善し、入院日と比較して食欲の大幅な改善が認められた。ストレス用量のステロイド投与後に臨床的改善が得られた可能性もあり、急性炎症プロセス又は GVHD 再燃に合致した経過に思われた。治験責任医師によると、同時期に cGVHD 症状が出現した部位はなく、GVHD 再燃は認められなかった。

皮膚、肝臓及び腸管の cGVHD：入院時、PTA 並びにシロリムス及びプレドニゾンの投与が継続された。一方、急性感染性大腸炎が懸念されたため、治験薬の投与は中断された。

トランスアミナイティス：入院 2 日目に一過性のトランスアミナイティスが合併した。被験者によると、GVHD 再燃に伴う肝酵素増加がしばしば認められていた。入院 3 日目、ヒドロコルチゾン 50 mg の 6 時間ごとの投与開始後に肝酵素値の改善が見られ始めた。

続発性副腎機能不全：入院 2 日目に収縮期血圧 90 台の軽度の低血圧が合併した。副腎クリーゼの可能性が懸念され、ヒドロコルチゾン 50 mg の 6 時間ごとの投与が開始された。血圧の改善は限定的であったが、自覚症状については全体的に著しい臨床的改善が認められた。退院時、PTA、フルドロコルチゾン及びプレドニゾンの投与が再開された。

20[redacted]年 5 月 22 日、被験者が退院した。退院時の一次診断には、原因不明の汎大腸炎があった。退院時の二次診断には、鉄欠乏性貧血、咳嗽に併発した汎副鼻腔炎、トランスアミナイティス、cGVHD、続発性副腎機能不全及び低カリウム血症があった。

入院中の使用薬剤には、発熱・疼痛に対するタイレノール（アセトアミノフェン）、呼吸困難に対するProair HFA（サルブタモール）、乾燥眼に対するカルボキシメチルセルロースナトリウム、免疫抑制及びGVHD に対するプレドニゾン、疼痛に対する Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、重度の疼痛に対する Dilaudid（ヒドロモルフォン塩酸塩）、末梢静脈カテーテル挿入のための LMX（リドカイン配合透明ドレッシング材）、発疹及び皮膚カンジダ症に対するナイスタチン、腹部感染に対するフラジール（メトロニダゾール）、悪心・嘔吐に対する Zofran（オンダンセトロン）、睡眠のためのデジレル（トラゾドン）、呼吸困難に対する Ventolin HFA（サルブタモール硫酸塩）、副腎皮質機能不全に対するフロリネフ（フルドロコルチゾン）並びに適応症不明の薬剤としてゾビラックス（アシクロビル）、Biotene Dry Mouth 口内洗浄液、ロセフィン（セフトリアキソン）、デキストロース、Lovenox（エノキサパリンナトリウム）、レクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）、ジフルカン（フルコナゾール）、Flonase（フルチカゾン）、塩化ナトリウム、塩化カリウム静菌注射用水、ヒドロコルチゾン及び Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）があった。
退院時の薬剤には、ウイルス感染に対するゾビラックス（アシクロビル）、感染に対するオーグメンチン XR（クラブラン酸カリウム・アモキシシリン）、粘膜炎に対する Biotene Dry Mouth 口内洗浄液、眼刺激に対するカルボキシメチルセルロースナトリウム、副腎皮質機能不全に対するフルドロコルチゾン酢酸エステル、疼痛に対する Norco（ヒドロコドン・アセトアミノフェン）、栄養補給剤としてのマルチビタミン、皮膚カンジダ症に対するナイスタチン、鼻出血に対する塩化ナトリウム（生理食塩水）、肺炎球菌感染予防のためのペニシリン V カリウム、免疫抑制に対するプレドニゾン、疼痛に対するボルタレン（ジクロフェナクナトリウム）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に対する Bactrim（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）並びに適応症不明の薬剤としてレクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）、Estrace（エストラジオール）、Rapamune（シロリムス）、Flonase（フルチカゾン）、Proair HFA（サルブタモール硫酸塩）、パタノール（オロパタジン）、Protonix（パントプラゾールナトリウム）、ジフルカン（フルコナゾール）、トラゾドン塩酸塩、アレンドロン酸ナトリウム及び塩化カリウムがあった。
重篤な有害事象である大腸炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。大腸炎の臨床的原因が不明であったため、入院中は治験薬の投与が中断された。20[redacted]年 5 月 18 日から 20[redacted]年 5 月 24 日まで治験薬の投与は行われなかった。
本事象の転帰は「回復（20[redacted]年 5 月 22 日）」と報告された。
重篤な有害事象である大腸炎について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症であり、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師は、本事象の治験薬以外の要因として詳細不明の感染を提示した。

治験依頼者のコメント：4[redacted]歳白人女性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬投与開始後 291 日目に大腸炎のため入院となった。被験者は、腹痛が 3 日間持続し、下痢のエピソードが何度も認められたため救急治療科を受診した。治験責任医師は、本事象を詳細不明の感染によるものとし、治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判断した。治験依頼者も、本事象は基礎疾患である消化管の GVHD 及び結腸感染（いずれも結腸内視鏡検査で確認）に起因する可能性が最も高いと考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。大腸炎は治験薬概要書では想定されていない事象であった。

被験者番号（投与群）：[redacted]1（200 mg BID 群）

人種／年齢／性別：白人／6[redacted] 歳／男性
身長／体重：17[redacted]0 cm／9[redacted].7 kg
対象疾患／罹病期間：慢性移植片対宿主病／4 年 8 ヶ月
移植の適応疾患／血縁／HLA 適合／移植ソース：急性骨髄性白血病／血縁／適合／末梢幹細胞
既往歴：ホジキン病第 3 期、中心静脈カテーテル留置、心臓ペースメーカー挿入
合併症：うっ血性心不全、聴力低下、貧血、心房細動、便秘、口腔障害、アレルギー性鼻炎、呼吸困難、鼻閉、消化不良、高脂血症、霧視、眼乾燥、疲労、浮動性めまい、睡眠時無呼吸症候群、持続的気道陽圧、眼痛、良性前立腺肥大症、抑うつ気分、慢性腎臓病、非心臓性胸痛
治験薬投与期間：20[redacted] 年 8 月 15 日～20[redacted] 年 8 月 5 日
試験の完了／中止：継続中
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：上部呼吸器感染／上気道感染

【経過】
初回入手日：20[redacted] 年 3 月 3 日
6[redacted] 歳ヒスパニック系男性（BMI：33.50）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）を有し、米国の実施医療機関で本治験に登録された。20[redacted]年 8 月 15 日、治験薬ベルモスジルの投与が開始された。20[redacted]年 2 月 18 日（Cycle 8 Day 1）、治験薬の投与（200 mg 1 日 2 回経口投与）が行われ、20[redacted] 年 2 月 28 日（入院前の直近の投与日）に中断されたが、20[redacted] 年 3 月 17 日に再開された。治験薬の最終投与は 20[redacted]年 8 月 5 日に行われた。
20[redacted] 年 3 月 1 日（治験薬投与開始後 199 日目）、重篤な有害事象である上部呼吸器感染が発現した。腹痛（重症度：4/10、びまん性で持続性の疼痛）が 3 日間持続し、悪心及び食欲減退も認められたため、被験者が救急治療科を受診した。被験者は、その他の症状として、発熱及び悪寒の自覚、息切れ並びに緑色・白色の痰を伴う湿性咳嗽(長年の症状とのこと)を訴えた。胸部 X 線撮影で軽度の心拡大及び軽度の肺うっ血が示された。
20[redacted] 年 2 月 18 日午前 11 時 9 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 4.6、好中球 : 66.8、リンパ球 : 18.0、単球 : 12.1、Na : 136、Cl : 102、K : 4.2、二酸化炭素 : 25、アニオンギャップ : 9、BUN : 16、CRE : 1.76、推算糸球体濾過量 : 39.3、クレアチニンクリアランス : 48.3、Ca : 9.1、GLU : 112 であった。
20[redacted] 年 3 月 1 日午前 11 時 46 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC : 9.9、好中球 : 81.2、リンパ球 : 8.1、単球 : 9.8、Na : 131、Cl : 98、K : 3.9、二酸化炭素 : 24、アニオンギャップ : 9、BUN : 13、CRE : 1.36、推算糸球体濾過量 : 52.9、クレアチニンクリアランス : 58.3、Ca : 8.7、GLU : 105 であった。
20[redacted]年 3 月 1 日午後 1 時 11 分、A 型インフルエンザウイルスが陽性と判明した。B 型インフルエンザウイルスは陰性であった。
20[redacted] 年 3 月 1 日午後 8 時 17 分のトロポニン I は 0.03 であった。
20[redacted] 年 3 月 1 日午後 3 時 42 分､CT(20[redacted] 年 5 月 14 日の胸部 CT 血管造影並びに 20[redacted] 年 4 月 8 日の胸部、腹部及び骨盤の CT との比較）で肺炎初期症状を伴う気管支炎が示された。両肺上葉の間質性肺炎又は瘢痕と思われる所見に重大な変化はなかった。また、胆石症が認められた。
20[redacted] 年 3 月 2 日午前 4 時 55 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：131（低値）、K：3.9、Cl：98、二酸化炭素：26、アニオンギャップ：7、Ca：8.0（低値）、BUN：11、CRE：1.32、BUN/CRE 比：8.3（低値）、Mg：1.7（低値）、リン：3.4、推算クレアチニンクリアランス：60.7、推算糸球体濾過量：54.8、GLU：91、免疫グロブリン G：1,187、WBC：7.6、リンパ球絶対数：0.7（低値）、好中球比率：77.0、リンパ球比率：9.6、単球比率：12.5、好酸球比率：0.6、好塩基球比率：0.3、好中球絶対数：5.8、単球絶対数：0.9、好酸球絶対数：0.0、好塩基球絶対数：0.0、PT：24.1（高値）、国際標準比：2.2（高値）であった。
20[redacted]年 3 月 3 日午前 10 時 33 分及び午前 10 時 43 分の呼吸数は 18 であった。
20[redacted] 年 3 月 3 日午前 11 時 31 分の GLU point of care 検査値は 244 であった。
20[redacted]年 3 月 3 日午後 0 時 24 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温:97.5°F､血圧:110/75 mmHg、脈拍数：67 bpm、呼吸数：20 回/分、酸素飽和度：93%であった。
20[redacted] 年 3 月 3 日午後 3 時 47 分のバイタルサイン測定結果は次のとおり。体温:97.9°F､血圧:107/71 mmHg、脈拍数：72 bpm、呼吸数：20 回/分、酸素飽和度：92%であった。
20[redacted] 年 3 月 3 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：意識清明、NAD（急迫症状なし）。頭部・眼・耳鼻咽喉：MMM（粘膜湿性）、経鼻カニューレ装着。心血管：RRR（心拍数及び調律正常）、S1 及び S2 聴取可能。呼吸器：全体的に低音性連続性ラ音あり、経鼻カニューレ装着下で努力呼吸なし。腹部：隆起あり、柔らかい、腸雑音亢進あり、TTP（触知可能な圧痛）なし。筋骨格・四肢：浮腫なし。神経系：意識清明、orientedx3（人・場所・時間の見当識良好）、指示に従う、発語明瞭、難聴、右耳に補聴器あり。精神：穏やか。
20[redacted] 年 3 月 3 日午前 4 時 7 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：7.1、好中球比率（手動血球分析）：83.0（高値）、リンパ球比率（手動血球分析）：13.0（低値）、リンパ球絶対数：0.9（低値）、有核赤血球比率：1、異型リンパ球比率（手動血球分析）：1.0、単球比率（手動血球分析）：3.0、好中球絶対数（手動血球分析）：5.9、単球絶対数（手動血球分析）：0.2、異型リンパ球絶対数（手動血球分析）：0.1 であった。
心電図に異常（20[redacted] 年 1 月 21 日の心電図所見との比較）が認められた。検査結果は次のとおり。心室レート：82 bpm、PR 間隔：000 msec、QT 間隔：404 msec、補正 QT 間隔：472 msec、心房レート：084 bpm、QRS 幅：090 msec、P 軸：000°、R 軸：013°、T 軸：-17°であり、心房細動、QRS 低電位及び非特異的 ST 異常が示された。

20[redacted]年 3 月 2 日から 20[redacted]年 3 月 3 日にかけて被験者の状態は安定しており、20[redacted]年 3 月 3 日に退院となった。退院時、タミフル（オセルタミビル）の 5 日間投与の残りの 5 錠及び Levaquin（レボフロキサシン）の 5 日間投与の残りの 3 錠並びにサルブタモール吸引薬が処方された。
入院中の使用薬剤には、サルブタモール、タイレノール（アセトアミノフェン）、Zofran（オンダンセトロン）、生理食塩水及びタミフル（オセルタミビル）があった。
退院時の薬剤には、喘鳴に対するタミフル（オセルタミビル）、Levaquin（レボフロキサシン）、サルブタモール、Proair HFA（サルブタモール）及び Ventolin HFA（サルブタモール）、悪心・嘔吐に対する Zofran（オンダンセトロン）並びに適応症不明の薬剤としてアシクロビル、アルテプラーゼ、アトルバスタチン、アトロベント（イプラトロピウム）、アゼラスチン、ブリモニジン、コレカルシフェロール、Dexamethasone Intensol（デキサメタゾン）、エリスロマイシン、フィナステリド、フルコナゾール、レボセチリジン、レボフロキサシン、メトプロロール酒石酸塩、ミルタザピン、モンテルカスト、マルチビタミン、オセルタミビル、プレドニゾロン酢酸エステル、Protonix（パントプラゾール）、血清点眼液、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、チモロールマレイン酸塩及びワルファリンがあった。
20[redacted] 年 3 月 17 日、Cycle 9 Day 1 の投与のため被験者が来院した。Cycle 8 について被験者の服薬日誌を確認したところ、Cycle 8 の初回服用日は 20[redacted] 年 2 月 18 日であることが判明した。入院前の直近の服用は 20[redacted] 年 2 月 28 日午後 6 時 28 分に行われた。被験者に話を聞いたところ、被験者は治験薬の再開により入院前に認められたような症状が現れると信じ、退院後にベルモスジルの服用を再開しなかったと断言した。
被験者の感染歴には、気管支肺胞洗浄液検査による肺アスペルギルス症（20[redacted] 年 3 月）、A 型インフルエンザウイルス H3 亜型（20[redacted]年 12 月）、ヒトメタニューモウイルス及び肺炎球菌陽性（20[redacted] 年 3 月）並びに肺炎球菌（20[redacted] 年 3 月）があった。
被験者の既往歴には、cGVHD、IIIA 期ホジキンリンパ腫（20[redacted] 年 3 月に化学療法完了）、治療関連急性骨髄性白血病（20[redacted]年 5 月に HLA 適合血縁者間移植が行われ、その後 cGVHD を合併）、幹細胞移植、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、駆出率の保たれた心不全、Coumadin（ワルファリン）投与下での心房細動（休止症状に対して 20[redacted] 年 3 月にペースメーカー植込み済み）、高血圧、高脂血症、慢性腎臓病、難聴及び良性前立腺肥大症に続発した下部尿路症状があった。被験者はセフェピム及びドキシサイクリンにアレルギーがあった。被験者によると、アルコール及びタバコの使用はなかった。
手術歴には、ペースメーカー挿入及び Port-A-Cath 留置があった。
かなり以前にコカイン及びマリファナの使用歴があった。
治療薬には、Levaquin（レボフロキサシン、750 mg 1 日 1 回静脈内投与）及び Duoneb（イプラトロピウム・サルブタモール、4 時間ごと）があった。
重篤な有害事象である上部呼吸器感染に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
本事象の臨床転帰は「回復（20[redacted] 年 3 月 3 日）」と報告された。
被験者は 20[redacted] 年 1 月 1 日に新型コロナウイルス肺炎からの急性低酸素血症性呼吸不全により死亡した。
重篤な有害事象である上部呼吸器感染について、程度は有害事象共通用語基準（CTCAE）の重症であるが、治験薬との因果関係は「関連なし」と治験責任医師は判断した。治験責任医師の見解では、本事象はむしろ市中感染症に起因するものであった。

［検査・処置の結果］
20[redacted] 年 3 月 2 日午前 4 時 55 分の臨床検査結果は次のとおり。Na：131（低値）、K：3.9、Cl：98、二酸化炭素：26、アニオンギャップ：7、Ca：8.0（低値）、BUN：11、CRE：1.32、BUN/CRE 比：8.3（低値）、Mg：1.7（低値）、リン：3.4、推算クレアチニンクリアランス：60.7、推算糸球体濾過量：54.8、GLU：91、免疫グロブリン G：1,187、WBC：7.6、RBC：3.62、MCV：104.3（高値）、Hb：12.5（低値）、Ht：37.7（低値）、MCH：34.5、MCHC：33.1、赤血球分布幅：14.9、PLT：157、平均血小板容積：8.8、リンパ球絶対数：0.7（低値）、好中球比率：77.0、リンパ球比率：9.6、単球比率：12.5、好酸球比率：0.6、好塩基球比率：0.3、リンパ球絶対数：5.8、単球絶対数：0.9、好酸球絶対数：0.0、好塩基球絶対数：0.0、PT：24.1（高値）、国際標準比：2.2（高値）であった。
20[redacted]年 3 月 3 日午前 10 時 33 分及び午前 10 時 43 分の呼吸数は 18 であった。20[redacted]年 3 月 3 日午前 11 時 31 分の GLU point of care 検査値は 244 であった。
20[redacted]年 3 月 3 日の身体検査結果は次のとおり。一般全身状態：意識清明、NAD（急迫症状なし）。頭部・眼・耳鼻咽喉：MMM（粘膜湿性）、経鼻カニューレ装着。心血管：RRR（心拍数及び調律正常）、S1 及び S2 聴取可能。呼吸器：全体的に低音性連続性ラ音あり、経鼻カニューレ装着下で努力呼吸なし。腹部：隆起あり、柔らかい、腸雑音亢進あり、TTP（触知可能な圧痛）なし。筋骨格・四肢：浮腫なし。神経系：

意識清明、orientedx3（人・場所・時間の見当識良好）、指示に従う、発語明瞭、難聴、右耳に補聴器あり。精神：穏やか。
20[redacted] 年 3 月 3 日午前 4 時 7 分の臨床検査結果は次のとおり。WBC：7.1、RBC：3.66（低値）、MCV：103.7（高値）、Hb：12.5（低値）、Ht：37.9（低値）、PLT：199、MCH：34.1、MCHC：32.9、赤血球分布幅：14.4、平均血小板容積：8.8、Na：132（低値）、K：4.4、Cl：99、二酸化炭素：26、アニオンギャップ：7、BUN：15、CRE：1.33、推算糸球体濾過量：54.3、クレアチニンクリアランス：60.4、GLU：149（高値）、Ca：8.3（低値）、Mg：2.4、リン：3.1、BUN/CRE 比：11.3（低値）、GLU point of care 検査値：244（高値）、TBIL：0.6、DBIL：0.2、ALP：237（高値）、AST：81（高値）、ALT：70（高値）、TP：6.4、ALB：3.6、好中球比率（手動血球分析）：83.0（高値）、リンパ球比率（手動血球分析）：13.0（低値）、リンパ球絶対数：0.9（低値）、有核赤血球比率：1、異型リンパ球比率（手動血球分析）：1.0、単球比率（手動血球分析）：3.0、好中球絶対数（手動血球分析）：5.9、単球絶対数（手動血球分析）：0.2、異型リンパ球絶対数（手動血球分析）：0.1 であった。
20[redacted] 年 3 月 3 日の血圧は、110/75 mmHg（午後 0 時 24 分）及び 107/71 mmHg（午後 3 時 47 分）であった。心電図所見は次のとおり。心室レート：082 bpm、PR 間隔：000 msec、QT 間隔：404 msec、補正 QT 間隔：472 msec、心房レート：084 bpm、QRS 幅：090 msec、P 軸：000°、R 軸：013°、T 軸：-17°であり、20[redacted] 年 1 月 21 日の心電図所見と比較して心房細動、QRS 低電位、非特異的 ST 異常及び心電図異常が示された。

治験依頼者のコメント：6[redacted] 歳男性（被験者番号：[redacted]）。本治験（KD025-213）に登録され、治験薬ベルモスジル 200 mg の 1 日 2 回経口投与を受けた。治験薬投与開始後 199 日目（最終投与日である Cycle 8 Day 1 の翌日）に重症の上部呼吸器感染を発現し、入院した。被験者には IIIA 期ホジキンリンパ腫、GVHD 及び慢性免疫抑制の病歴があり、息切れ、緑色・白色の痰を伴う湿性咳嗽、3 日間持続する腹痛、悪心及び食欲減退のため、救急治療科を受診した。CT で肺炎初期症状を伴う気管支炎が示され、A 型インフルエンザウイルスが陽性となった。被験者に対する治療には、吸入療法（詳細不明）、経鼻的酸素吸入、タミフル（オセルタミビル）及び Levaquin（レボフロキサシン）があった。その 2 日後に被験者は回復した。GVHD 患者では、免疫抑制状態により感染リスクが増大する。したがって、本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と治験依頼者は判断した。上部呼吸器感染は治験薬概要書では想定されていない事象であった。