	国内二重盲検試験 （第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）								
	SA-ER（n=26） n(%)			プラセボ（n=8） n(%)			非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER（n=30） n(%)		
SOC/PT（MedDRA 25.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6（23.1）	1（3.8）	0	0	0	0	7（23.3）	3（10.0）	0
関節痛	2（7.7）	0	0	0	0	0	2（6.7）	2（6.7）	0
背部痛	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
筋痙縮	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
筋肉痛	1（3.8）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
四肢痛	3（11.5）	0	0	0	0	0	3（10.0）	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
腱鞘炎	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0
神経系障害	3（11.5）	1（3.8）	0	1（12.5）	0	0	6（20.0）	2（6.7）	0
頭痛	3（11.5）	1（3.8）	0	0	0	0	4（13.3）	2（6.7）	0
感覚鈍麻	0	0	0	1（12.5）	0	0	2（6.7）	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）
胎児死亡	0	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）
精神障害	1（3.8）	0	0	0	1（12.5）	0	2（6.7）	0	0
不眠症	1（3.8）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0
適応障害	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
尿路結石	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
生殖系および乳房障害	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
閉経期症状	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
皮膚および皮下組織障害	2（7.7）	2（7.7）	0	1（12.5）	1（12.5）	0	3（10.0）	3（10.0）	0
肝斑	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
寒冷蕁麻疹	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0

	国内二重盲検試験 （第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）								
	SA-ER（n=26） n(%)			プラセボ（n=8） n(%)			非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER（n=30） n(%)		
SOC/PT（MedDRA 25.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上
皮膚炎	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0
湿疹	1（3.8）	1（3.8）	0	0	0	0	2（6.7）	1（3.3）	0
汗疹	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（3.3）	0
発疹	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
大腸ポリープ切除	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
血管障害	1（3.8）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0
内出血	1（3.8）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0

注）一つの有害事象が同一例で複数回発現した場合は重症度の高い方に基づき集計した。

表 2.7.4.2-6 に、国内臨床試験で発現した副作用の例数、頻度をその重症度別（Grade 1、2、3 以上）に示した。

ほとんどの副作用がグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であり、投与継続が可能であった。グレード 3（重度）以上は、SA-ER 群の胎児死亡（2.7.4.5.4 項参照）のみであった。SA-ER 群での発現に注目し、複数例で発現した副作用を挙げると、胃腸障害（便秘、軟便）であり、重症度はいずれも軽度であった。

表 2.7.4.2-6 重症度別副作用の発現例数及び頻度（国内臨床試験）

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）								
	SA-ER (n=26) n(%)			プラセボ (n=8) n(%)			非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER (n=30) n(%)		
SOC/PT (MedDRA 25.0)	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上
副作用全体	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (12.5)	0	0	5 (16.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
胃腸障害	1 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (12.5)	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	0
口角口唇炎	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
便秘	1 (3.8)	0	0	0	0	0	2 (6.7)	0	0
口内炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
四肢痛	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
神経系障害	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
頭痛	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)
胎児死亡	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0
発疹	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0

注）一つの副作用が同一例で複数回発現した場合は重症度の高い方に基づき集計した。

外国臨床試験については、同一症例が複数試験にわたって登録され、試験間で投与量が異なっている被験者もいることから、試験ごとに検討することとした。

外国第Ⅱ相試験では、大部分の被験者で有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度（グレード3）は6例に認められた（表2.7.6.4.2-17参照）。死亡例あるいは重篤な有害事象は認められず、有害事象の発現した被験者の割合と本剤投与との間に明らかな因果関係は認められなかった。

外国第Ⅱ相延長試験では、有害事象の重症度は、クロスオーバー例と新規登録例間で類似しており、用量相関もなかった。また、被験者の94.9%で軽度又は中等度であった（表 2.7.6.5.2-3参照）。2例のクロスオーバー例と1例の新規登録例に4件の重度の有害事象が認められた。このうち、クロスオーバー例の1例で認められた腎結石症（医師の報告：腎結石疝痛）のみが治験薬と関連があると判定され、四肢不全麻痺（医師の報告：GNE変異が原因のミオパチー状況下の四肢不全麻痺）、血尿（腎結石症の発現例）及び大腿骨骨折は、関連なしと判定された。有害事象による投与中止又は試験中止はなく、またグレード4以上の有害事象は認めなかった。

外国重症歩行障害対象試験では、被験者の71%に有害事象を認め、3例（7.1%）に重度の有害事象を認めたが、他の有害事象は軽度又は中等度であった。重度の有害事象のうち1例には、治験薬と関連なしと判定されたが3件の重篤有害事象（腎盂腎炎、敗血症及び腎結石症）を含む重度の有害事象を認めた。死亡例はなかった。42.9%の被験者に治験薬と関連がある有害事象を認めた。

外国第Ⅲ相試験では、有害事象の重症度はほとんどが軽度から中等度であった。各群3例（7%）に1件以上の重度の有害事象が発生した。重度の有害事象はSA-ER群に急性心筋梗塞、下痢、痔核、筋攣縮が各1件、プラセボ群に靭帯捻挫、関節痛、坐骨神経痛が各1件であった。このうちSA-ER群の下痢のみが治験薬と関連ありと判定されたが、重篤ではなく投薬により1日以内に回復した。グレード4以上の有害事象はなかった（表2.7.6.7.5-1参照）。

重篤な有害事象はSA-ER群に2例（4.4%；急性心筋梗塞、急性胃炎）、プラセボ群に1例（2.3%；中絶）を認めた。SA-ER群の急性胃炎は重篤未知の副作用であり、治験責任医師により重症度は中等度、治験薬と多分関連ありと判定された。治験薬の投与は中断され、回復後投与が再開された。SA-ER群の急性心筋梗塞は治験責任医師により重症度は重度、治験薬と関連ないらしいと判定された。治験薬の服用が継続されたまま、この有害事象は消失した。プラセボ群の中絶は、治験責任医師により、重症度は軽度、治験薬とは関連なしと判定された。中絶は合併症もなく、治験薬の服用は継続されたままであった。投与中止又は試験中止に至った有害事象はなく、死亡例もなかった。（2.7.6.7.5.3～2.7.6.7.5.5項参照）

有害事象はプラセボ群（81.8%）と比較してSA-ER群（95.6%）に多く発現した。この違いは主に胃腸関連及び筋骨格関連の有害事象の発生に起因していた。治験薬に関連のある有害事象はSA-ER群の48.9%、プラセボ群の40.9%に認められた。

外国安全性有効性検討延長試験では、ほとんどの被験者（73.2%）で有害事象を認めたが、その重症度はほとんどが軽度又は中程度であった。治験責任医師により治験薬と関連があると判定された有害事象が発現した被験者は27例（19.0%）であった。7例（4.9%）で重篤有害事象（SAE）が発現した。治験薬と関連するとされたSAEはなく、死亡例もなかった。1例に急性胆

嚢炎の SAE が発現し治験薬の投与が中止された。1 例で 2 件の有害事象（ALT 及び AST 増加）が発現し試験中止となった。（2.7.6.8.2.5.2 項参照）

2.7.4.2.1.1.3 発現までの期間別有害事象及び副作用

表 2.7.4.2-7 に、国内臨床試験で発現した有害事象を発現までの期間別に示した。有害事象全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、4 週未満が 9/30 例（30.0%）、4 週以上 24 週未満が 14/30 例（46.7%）とほとんどが 24 週未満に発現し、48 週以降の発現は 2 例のみであった。ほとんどの有害事象が 48 週未満で発現したが、48 週以降で初めて発現した有害事象は、胃腸障害（バレット食道、腸炎、顎下腺腫大、軟便）、一般・全身障害および投与部位の状態（末梢性浮腫、疼痛）、感染症および寄生虫症（歯周炎）、傷害、中毒および処置合併症（足関節部骨折、肋骨骨折、創傷、筋挫傷、外傷後点状表皮内出血）、臨床検査（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性、尿中ケトン体陽性）、筋骨格系および結合組織障害（頚部痛、関節周囲炎）、神経系障害（感覚鈍麻）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（アレルギー性鼻炎）、皮膚および皮下組織障害（汗疹）、外科および内科処置（大腸ポリープ切除）であった。

表 2.7.4.2-7 発現までの期間別有害事象発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）													
	SA-ER（n=26） n(%)				プラセボ（n=8） n(%)				非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER（n=30） n(%)					
SOC/PT（MedDRA 25.0）	＜4 週 (n=26)	＜24 週 (n=26)	＜48 週 (n=25)	≧48 週 (n=23)	＜4 週 (n=8)	＜24 週 (n=8)	＜48 週 (n=8)	≧48 週 (n=8)	＜4 週 (n=30)	＜24 週 (n=30)	＜48 週 (n=29)	＜72 週 (n=29)	＜96 週 (n=19)	≧96 週 (n=15)
有害事象全体	7（26.9）	14（53.8）	2（8.0）	0	3（37.5）	2（25.0）	1（12.5）	1（12.5）	9（30.0）	14（46.7）	2（6.9）	1（3.4）	0	1（6.7）
耳および迷路障害	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
回転性めまい	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
眼障害	0	0	2（8.0）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.9）	0	0	0
ドライアイ	0	0	2（8.0）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.9）	0	0	0
胃腸障害	4（15.4）	7（26.9）	1（4.0）	0	1（12.5）	3（37.5）	0	0	5（16.7）	7（23.3）	1（3.4）	1（3.4）	0	2（13.3）
腹部不快感	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
腹痛	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	1（6.7）
上腹部痛	0	1（3.8）	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
口角口唇炎	1（3.8）	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0	0	0	0
バレット食道	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（5.3）	0
慢性胃炎	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
便秘	2（7.7）	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	3（10.0）	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	1（4.0）	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
下痢	1（3.8）	2（7.7）	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（3.3）	2（6.7）	0	0	1（5.3）	0
消化不良	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
胃ポリープ	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1（3.8）	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.4）	0	0	0
悪心	0	2（7.7）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎下腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0
大腸ポリープ	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（6.9）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1（3.8）	1（4.0）	0	0	2（25.0）	0	0	0	1（3.3）	1（3.4）	1（3.4）	0	2（13.3）
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（13.3）
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0
発熱	0	1（3.8）	1（4.0）	0	0	2（25.0）	0	0	0	1（3.3）	1（3.4）	0	0	0
肝胆道系障害	0	1（3.8）	2（8.0）	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	2（6.9）	0	0	0
胆石症	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
肝機能異常	0	1（3.8）	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.4）	0	0	0
免疫系障害	0	2（7.7）	2（8.0）	0	0	0	1（12.5）	0	0	2（6.7）	2（6.9）	0	0	0
過敏症	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
免疫反応	0	2（7.7）	1（4.0）	0	0	0	1（12.5）	0	0	2（6.7）	1（3.4）	0	0	0
感染症および寄生虫症	2（7.7）	8（30.8）	4（16.0）	0	1（12.5）	1（12.5）	2（25.0）	1（12.5）	3（10.0）	9（30.0）	4（13.8）	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）													
	SA-ER（n=26） n(%)				プラセボ（n=8） n(%)				非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER（n=30） n(%)					
SOC/PT（MedDRA 25.0）	＜4週 (n=26)	＜24週 (n=26)	＜48週 (n=25)	≧48週 (n=23)	＜4週 (n=8)	＜24週 (n=8)	＜48週 (n=8)	≧48週 (n=8)	＜4週 (n=30)	＜24週 (n=30)	＜48週 (n=29)	＜72週 (n=29)	＜96週 (n=19)	≧96週 (n=15)
胃腸炎	0	1（3.8）	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（3.3）	0	1（3.4）	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2（7.7）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0	0	0
歯肉炎	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
麦粒腫	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	1（3.4）	0	0
インフルエンザ	0	0	2（8.0）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.9）	0	0	0
上咽頭炎	0	0	2（8.0）	0	0	0	1（12.5）	1（12.5）	0	0	2（6.9）	0	0	0
外耳炎	0	2（7.7）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
咽頭炎	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	1（4.0）	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1（3.8）	3（11.5）	3（12.0）	0	1（12.5）	0	0	0	1（3.3）	4（13.3）	3（10.3）	1（3.4）	1（5.3）	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1（3.8）	7（26.9）	3（12.0）	0	0	1（12.5）	2（25.0）	0	1（3.3）	8（26.7）	3（10.3）	2（6.9）	0	2（13.3）
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	1（3.8）	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.4）	0	0	0
転倒	0	3（11.5）	1（4.0）	0	0	0	2（25.0）	0	0	3（10.0）	2（6.9）	1（3.4）	0	2（13.3）
靱帯捻挫	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
皮下血腫	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	1（5.3）	0
顔面損傷	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
挫傷	1（3.8）	2（7.7）	1（4.0）	0	0	1（12.5）	0	0	1（3.3）	2（6.7）	1（3.4）	2（6.9）	1（5.3）	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0
熱傷	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	1（3.4）	0	0
歯牙破折	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1（3.8）	2（7.7）	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	2（6.7）	0	1（3.4）	0	0
筋挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0
臨床検査	0	0	0	1（4.3）	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	1（3.4）	0	1（6.7）
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1（4.3）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
筋骨格系および結合組織障害	2（7.7）	2（7.7）	3（12.0）	0	0	0	0	0	2（6.7）	3（10.0）	3（10.3）	1（3.4）	1（5.3）	0
関節痛	1（3.8）	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	1（3.4）	0	1（5.3）	1（6.7）
背部痛	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
筋痙縮	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.4）	0	0	0

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）								非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER（n=30）					
	SA-ER（n=26）				プラセボ（n=8）				n(%)					
	n(%)				n(%)									
SOC/PT（MedDRA 25.0）	＜4 週 (n=26)	＜24 週 (n=26)	＜48 週 (n=25)	≧48 週 (n=23)	＜4 週 (n=8)	＜24 週 (n=8)	＜48 週 (n=8)	≧48 週 (n=8)	＜4 週 (n=30)	＜24 週 (n=30)	＜48 週 (n=29)	＜72 週 (n=29)	＜96 週 (n=19)	≧96 週 (n=15)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0
四肢痛	0	0	3（12.0）	0	0	0	0	0	0	0	3（10.3）	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
腱鞘炎	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1（3.8）	2（7.7）	1（4.0）	0	0	0	0	1（12.5）	2（6.7）	2（6.7）	1（3.4）	0	1（5.3）	2（13.3）
頭痛	1（3.8）	2（7.7）	1（4.0）	0	0	0	0	0	2（6.7）	2（6.7）	1（3.4）	0	0	1（6.7）
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	1（5.3）	1（6.7）
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
胎児死亡	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
精神障害	0	0	1（4.0）	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	1（3.4）	0	0	1（6.7）
不眠症	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	1（6.7）
適応障害	0	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
尿路結石	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
閉経期症状	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（5.3）	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（5.3）	0
皮膚および皮下組織障害	1（3.8）	3（11.5）	0	0	0	2（25.0）	0	0	1（3.3）	3（10.0）	1（3.4）	0	1（5.3）	0
肝斑	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	2（7.7）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0	1（5.3）	0
汗疹	0	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	1（3.4）	0	0
発疹	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	1（3.4）	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（5.3）	0
大腸ポリープ切除	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（5.3）	0
血管障害	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	1（3.4）	0	0
内出血	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	1（3.4）	0	0

注）一つの有害事象が同一例で複数回発現した場合は最初の発現時に基づき集計した。また、発現頻度は該当時期の評価例数に対する百分率で示した。

表 2.7.4.2-8 に、国内臨床試験で発現した副作用を発現までの期間別に示した。

発現数が少ないが、投与 4 週未満の発現が 3/30 例（10.0%）ともっとも多く、その後も 96 週以上まで発現していた。48 週以上で初めて発現した副作用は、胃腸障害（軟便）、臨床検査（尿中蛋白陽性、尿中ケトン体陽性）であった。

表 2.7.4.2-8 発現までの期間別副作用発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）								非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER（n=30） n(%)					
	SA-ER（n=26） n(%)				プラセボ（n=8） n(%)									
SOC/PT（MedDRA 25.0）	＜4 週 (n=26)	＜24 週 (n=26)	＜48 週 (n=25)	≧48 週 (n=23)	＜4 週 (n=8)	＜24 週 (n=8)	＜48 週 (n=8)	≧48 週 (n=8)	＜4 週 (n=30)	＜24 週 (n=30)	＜48 週 (n=29)	＜72 週 (n=29)	＜96 週 (n=19)	≧96 週 (n=15)
副作用全体	2（7.7）	1（3.8）	1（4.0）	0	1（12.5）	0	0	0	3（10.0）	1（3.3）	1（3.4）	1（3.4）	0	1（6.7）
胃腸障害	1（3.8）	1（3.8）	0	0	1（12.5）	0	0	0	2（6.7）	1（3.3）	0	1（3.4）	0	0
口角口唇炎	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
便秘	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（6.9）	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（6.7）
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
四肢痛	0	0	1（4.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.4）	0	0	0
神経系障害	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0	0
頭痛	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
胎児死亡	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0	0
発疹	1（3.8）	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0	0	0	0

注）一つの副作用が同一例で複数回発現した場合は最初の発現時に基づき集計した。また、発現頻度は該当時期の評価例数に対する百分率で示した。

2.7.4.2.1.1.4 背景因子別の有害事象及び副作用

1)　性別の有害事象

表 2.7.4.2-9 に、発現した有害事象を男女別に示した。

有害事象全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、男性 9/10 例（90.0%）、女性 18/20 例（90.0%）と男女とも発現率に違いはなかった。女性のみで複数例に発現した有害事象は、眼障害（ドライアイ）、胃腸障害（腹痛、口角口唇炎、胃食道逆流性疾患、悪心）、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎、麦粒腫、インフルエンザ、上咽頭炎、咽頭炎）、傷害、中毒および処置合併症（皮下血腫、熱傷）、精神障害（不眠症）、皮膚および皮下組織障害（発疹）であり、男性のみに複数例発現した有害事象は、感染症および寄生虫症（胃腸炎）、神経系障害（感覚鈍麻）であった。

表 2.7.4.2-9 性別の有害事象発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	男 (n=8)	女 (n=18)	男 (n=3)	女 (n=5)	男 (n=10)	女 (n=20)
有害事象全体	7 (87.5)	16 (88.9)	3 (100.0)	4 (80.0)	9 (90.0)	18 (90.0)
耳および迷路障害	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
回転性めまい	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
眼障害	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.0)
ドライアイ	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.0)
胃腸障害	3 (37.5)	9 (50.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	5 (50.0)	11 (55.0)
腹部不快感	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
腹痛	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.0)
上腹部痛	0	1 (5.6)	0	1 (20.0)	0	1 (5.0)
口角口唇炎	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.0)
バレット食道	0	0	0	0	0	1 (5.0)
慢性胃炎	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
便秘	1 (12.5)	1 (5.6)	0	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (5.0)
齲歯	0	1 (5.6)	0	1 (20.0)	0	1 (5.0)
下痢	1 (12.5)	2 (11.1)	0	1 (20.0)	2 (20.0)	2 (10.0)
消化不良	0	0	0	1 (20.0)	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	1 (5.0)
胃ポリープ	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
胃炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.0)
悪心	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.0)
口内炎	0	0	0	1 (20.0)	0	0
顎下腺腫大	0	0	0	0	1 (10.0)	0
大腸ポリープ	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
軟便	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	1 (5.6)	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (15.0)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
疼痛	0	0	0	0	0	1 (5.0)
発熱	1 (12.5)	1 (5.6)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (5.0)
肝胆道系障害	1 (12.5)	2 (11.1)	0	0	1 (10.0)	2 (10.0)
胆石症	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
肝機能異常	1 (12.5)	1 (5.6)	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
免疫系障害	1 (12.5)	3 (16.7)	1 (33.3)	0	1 (10.0)	3 (15.0)
過敏症	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
免疫反応	1 (12.5)	2 (11.1)	1 (33.3)	0	1 (10.0)	2 (10.0)
感染症および寄生虫症	4 (50.0)	10 (55.6)	2 (66.7)	3 (60.0)	5 (50.0)	11 (55.0)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (20.0)	0	0

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	男 (n=8)	女 (n=18)	男 (n=3)	女 (n=5)	男 (n=10)	女 (n=20)
胃腸炎	1 (12.5)	0	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.0)
歯肉炎	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
麦粒腫	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.0)
インフルエンザ	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (10.0)
上咽頭炎	0	2 (11.1)	0	2 (40.0)	0	2 (10.0)
外耳炎	1 (12.5)	1 (5.6)	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
歯周炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0
咽頭炎	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.0)
副鼻腔炎	0	1 (5.6)	0	1 (20.0)	0	1 (5.0)
ウイルス性上気道感染	1 (12.5)	6 (33.3)	1 (33.3)	0	3 (30.0)	7 (35.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (50.0)	7 (38.9)	1 (33.3)	2 (40.0)	6 (60.0)	10 (50.0)
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (5.0)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (5.0)
顔面骨骨折	1 (12.5)	1 (5.6)	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
転倒	1 (12.5)	3 (16.7)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (30.0)	5 (25.0)
靭帯捻挫	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (10.0)	0
皮下血腫	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.0)
顔面損傷	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
挫傷	1 (12.5)	3 (16.7)	0	1 (20.0)	3 (30.0)	4 (20.0)
創傷	0	0	0	0	1 (10.0)	0
熱傷	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.0)
歯牙破折	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
皮膚擦過傷	1 (12.5)	2 (11.1)	0	0	2 (20.0)	2 (10.0)
筋挫傷	0	0	0	0	1 (10.0)	0
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	1 (12.5)	0	0	1 (20.0)	2 (20.0)	0
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	1 (20.0)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (10.0)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0)	5 (27.8)	0	0	5 (50.0)	5 (25.0)
関節痛	1 (12.5)	1 (5.6)	0	0	2 (20.0)	2 (10.0)
背部痛	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
筋痙縮	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
筋肉痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
頚部痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0
四肢痛	1 (12.5)	2 (11.1)	0	0	1 (10.0)	2 (10.0)
関節周囲炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0
腱鞘炎	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (20.0)	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	1 (20.0)	0	0
神経系障害	1 (12.5)	3 (16.7)	1 (33.3)	0	4 (40.0)	4 (20.0)
頭痛	1 (12.5)	3 (16.7)	0	0	2 (20.0)	4 (20.0)
感覚鈍麻	0	0	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
胎児死亡	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
精神障害	0	1 (5.6)	0	1 (20.0)	0	2 (10.0)
不眠症	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.0)
適応障害	0	0	0	1 (20.0)	0	0
腎および尿路障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
尿路結石	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
閉経期症状	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	男 (n=8)	女 (n=18)	男 (n=3)	女 (n=5)	男 (n=10)	女 (n=20)
皮膚および皮下組織障害	0	4 (22.2)	0	2 (40.0)	0	6 (30.0)
肝斑	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
寒冷蕁麻疹	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
皮膚炎	0	0	0	1 (20.0)	0	0
湿疹	0	2 (11.1)	0	0	0	3 (15.0)
汗疹	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.0)
発疹	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (10.0)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (20.0)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (5.0)
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (10.0)	0
大腸ポリープ切除	0	0	0	0	1 (10.0)	0
血管障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
内出血	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)

表 2.7.4.2-10 に、発現した副作用を男女別に示した。

副作用全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、男性 3/10 例（30.0%）、女性 4/20 例（20.0%）と男女とも発現率に大きな違いはなかった。層別した各群において複数例に発現した副作用は、男性に発現した胃腸障害（便秘）のみで、この副作用は女性には発現しなかった。

表 2.7.4.2-10 性別の副作用発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	男 (n=8)	女 (n=18)	男 (n=3)	女 (n=5)	男 (n=10)	女 (n=20)
副作用全体	1 (12.5)	3 (16.7)	0	1 (20.0)	3 (30.0)	4 (20.0)
胃腸障害	1 (12.5)	1 (5.6)	0	1 (20.0)	2 (20.0)	2 (10.0)
口角口唇炎	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
便秘	1 (12.5)	0	0	0	2 (20.0)	0
口内炎	0	0	0	1 (20.0)	0	0
軟便	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
臨床検査	0	0	0	0	1 (10.0)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (10.0)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
四肢痛	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
神経系障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
頭痛	1 (12.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
胎児死亡	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
発疹	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)

2)　年齢別の有害事象

表 2.7.4.2-11 に、発現した有害事象を年齢別に示した。

有害事象全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、40 歳未満 11/14 例（78.6%）、40 歳以上 16/16 例（100.0%）で、40 歳未満の方がやや発現率が低かった。40 歳以上のみで複

数例に発現した有害事象は、胃腸障害（口角口唇炎、胃食道逆流性疾患、悪心、軟便）、一般・全身障害および投与部位の状態（末梢性浮腫、発熱）、肝胆道系障害（肝機能異常）、感染症および寄生虫症（インフルエンザ）、傷害、中毒および処置合併症（熱傷、皮膚擦過傷）、筋骨格系および結合組織障害（関節痛、四肢痛）、神経系障害（感覚鈍麻）であり、40 歳未満のみに複数例発現した有害事象は、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎）、筋骨格系および結合組織障害（筋肉痛）、血管障害（内出血）であった。

表 2.7.4.2-11 年齢別の有害事象発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜40 歳 (n=10)	≧40 歳 (n=16)	＜40 歳 (n=6)	≧40 歳 (n=2)	＜40 歳 (n=14)	≧40 歳 (n=16)
有害事象全体	8 (80.0)	15 (93.8)	5 (83.3)	2 (100.0)	11 (78.6)	16 (100.0)
耳および迷路障害	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
回転性めまい	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
眼障害	1 (10.0)	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
ドライアイ	1 (10.0)	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
胃腸障害	3 (30.0)	9 (56.3)	3 (50.0)	1 (50.0)	5 (35.7)	11 (68.8)
腹部不快感	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
腹痛	0	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
上腹部痛	0	1 (6.3)	0	1 (50.0)	0	1 (6.3)
口角口唇炎	0	2 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)
バレット食道	0	0	0	0	0	1 (6.3)
慢性胃炎	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
便秘	0	2 (12.5)	0	1 (50.0)	1 (7.1)	2 (12.5)
齲歯	1 (10.0)	0	0	1 (50.0)	1 (7.1)	0
下痢	2 (20.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	0	2 (14.3)	2 (12.5)
消化不良	0	0	1 (16.7)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	1 (6.3)
胃ポリープ	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
胃炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (7.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)
悪心	0	2 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)
口内炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0
顎下腺腫大	0	0	0	0	0	1 (6.3)
大腸ポリープ	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
軟便	0	0	0	0	0	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (12.5)	2 (33.3)	0	0	5 (31.3)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	2 (12.5)
疼痛	0	0	0	0	0	1 (6.3)
発熱	0	2 (12.5)	2 (33.3)	0	0	2 (12.5)
肝胆道系障害	0	3 (18.8)	0	0	0	3 (18.8)
胆石症	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
肝機能異常	0	2 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)
免疫系障害	2 (20.0)	2 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (14.3)	2 (12.5)
過敏症	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
免疫反応	2 (20.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	0	2 (14.3)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	4 (40.0)	10 (62.5)	3 (50.0)	2 (100.0)	6 (42.9)	10 (62.5)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸炎	0	1 (6.3)	1 (16.7)	0	1 (7.1)	1 (6.3)
ウイルス性胃腸炎	2 (20.0)	0	0	0	2 (14.3)	0
歯肉炎	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
麦粒腫	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
インフルエンザ	0	2 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)
上咽頭炎	1 (10.0)	1 (6.3)	0	2 (100.0)	1 (7.1)	1 (6.3)
外耳炎	1 (10.0)	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜40 歳 (n=10)	≧40 歳 (n=16)	＜40 歳 (n=6)	≧40 歳 (n=2)	＜40 歳 (n=14)	≧40 歳 (n=16)
歯周炎	0	0	0	0	0	1 (6.3)
咽頭炎	0	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
副鼻腔炎	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	1 (7.1)	0
ウイルス性上気道感染	3 (30.0)	4 (25.0)	1 (16.7)	0	4 (28.6)	6 (37.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (30.0)	8 (50.0)	2 (33.3)	1 (50.0)	5 (35.7)	11 (68.8)
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (6.3)
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (7.1)	0
顔面骨骨折	1 (10.0)	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
転倒	2 (20.0)	2 (12.5)	2 (33.3)	0	4 (28.6)	4 (25.0)
靭帯捻挫	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (6.3)
皮下血腫	0	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
顔面損傷	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
挫傷	2 (20.0)	2 (12.5)	0	1 (50.0)	2 (14.3)	5 (31.3)
創傷	0	0	0	0	0	1 (6.3)
熱傷	0	1 (6.3)	0	0	0	2 (12.5)
歯牙破折	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
皮膚擦過傷	0	3 (18.8)	0	0	0	4 (25.0)
筋挫傷	0	0	0	0	0	1 (6.3)
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	0	1 (7.1)	0
臨床検査	0	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	2 (12.5)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (16.7)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (6.3)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	6 (37.5)	0	0	2 (14.3)	8 (50.0)
関節痛	0	2 (12.5)	0	0	0	4 (25.0)
背部痛	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
筋痙縮	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
筋肉痛	1 (10.0)	0	0	0	2 (14.3)	0
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (6.3)
四肢痛	0	3 (18.8)	0	0	0	3 (18.8)
関節周囲炎	0	0	0	0	0	1 (6.3)
腱鞘炎	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (50.0)	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	1 (50.0)	0	0
神経系障害	0	4 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (14.3)	6 (37.5)
頭痛	0	4 (25.0)	0	0	2 (14.3)	4 (25.0)
感覚鈍麻	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (12.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
胎児死亡	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
精神障害	0	1 (6.3)	1 (16.7)	0	1 (7.1)	1 (6.3)
不眠症	0	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
適応障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
尿路結石	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
閉経期症状	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (6.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	3 (18.8)	1 (16.7)	1 (50.0)	2 (14.3)	4 (25.0)
肝斑	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
寒冷蕁麻疹	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
皮膚炎	0	0	0	1 (50.0)	0	0
湿疹	1 (10.0)	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	2 (12.5)
汗疹	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜40 歳 (n=10)	≧40 歳 (n=16)	＜40 歳 (n=6)	≧40 歳 (n=2)	＜40 歳 (n=14)	≧40 歳 (n=16)
発疹	0	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (7.1)	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (6.3)
大腸ポリープ切除	0	0	0	0	0	1 (6.3)
血管障害	1 (10.0)	0	0	0	2 (14.3)	0
内出血	1 (10.0)	0	0	0	2 (14.3)	0

表 2.7.4.2-12 に、発現した副作用を年齢別に示した。

副作用全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、40 歳未満 2/14 例（14.3%）、40 歳以上 5/16 例（31.3%）で、40 歳未満の発現率が低かった。層別した各群において複数例に発現した副作用は、40 歳以上のみに発現した胃腸障害（軟便）のみで、この副作用は 40 歳未満には発現しなかった。

表 2.7.4.2-12 年齢別の副作用発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜40 歳 (n=10)	≧40 歳 (n=16)	＜40 歳 (n=6)	≧40 歳 (n=2)	＜40 歳 (n=14)	≧40 歳 (n=16)
副作用全体	1 (10.0)	3 (18.8)	1 (16.7)	0	2 (14.3)	5 (31.3)
胃腸障害	0	2 (12.5)	1 (16.7)	0	1 (7.1)	3 (18.8)
口角口唇炎	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
便秘	0	1 (6.3)	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
口内炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	2 (12.5)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (6.3)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (6.3)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
四肢痛	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
神経系障害	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
頭痛	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
胎児死亡	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
発疹	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)

3)　体重別の有害事象

表 2.7.4.2-13 に、発現した有害事象を体重別に示した。

有害事象全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、60 kg 未満 16/17 例（94.1%）、60 kg 以上 11/13 例（84.6%）と体重により発現率に大きな違いはなかった。60 kg 未満のみで複数例に発現した有害事象は、胃腸障害（腹痛、胃食道逆流性疾患、悪心、軟便）、免疫系障害（免疫反応）、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、上咽頭炎、咽頭炎）、傷害、中毒および処置合併症（顔面骨骨折、皮下血腫）、精神障害（不眠症）、皮膚および

皮下組織障害（湿疹）、血管障害（内出血）であり、60 kg 以上のみに複数例発現した有害事象は、胆道系障害（肝機能異常）、筋骨格系および結合組織障害（関節痛）、神経系障害（感覚鈍麻）であった。

表 2.7.4.2-13 体重別の有害事象発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜60 kg (n=16)	≧60 kg (n=10)	＜60 kg (n=4)	≧60 kg (n=4)	＜60 kg (n=17)	≧60 kg (n=13)
有害事象全体	15 (93.8)	8 (80.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	16 (94.1)	11 (84.6)
耳および迷路障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
回転性めまい	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
眼障害	1 (6.3)	1 (10.0)	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
ドライアイ	1 (6.3)	1 (10.0)	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
胃腸障害	10 (62.5)	2 (20.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	11 (64.7)	5 (38.5)
腹部不快感	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
腹痛	1 (6.3)	0	0	0	2 (11.8)	0
上腹部痛	1 (6.3)	0	0	1 (25.0)	1 (5.9)	0
口角口唇炎	1 (6.3)	1 (10.0)	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
バレット食道	0	0	0	0	1 (5.9)	0
慢性胃炎	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
便秘	2 (12.5)	0	0	1 (25.0)	2 (11.8)	1 (7.7)
齲歯	1 (6.3)	0	0	1 (25.0)	1 (5.9)	0
下痢	3 (18.8)	0	1 (25.0)	0	3 (17.6)	1 (7.7)
消化不良	0	0	1 (25.0)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	1 (7.7)
胃ポリープ	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
胃炎	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (7.7)
胃食道逆流性疾患	2 (12.5)	0	0	0	2 (11.8)	0
悪心	2 (12.5)	0	0	0	2 (11.8)	0
口内炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0
顎下腺腫大	0	0	0	0	0	1 (7.7)
大腸ポリープ	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
軟便	0	0	0	0	2 (11.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (10.0)	2 (50.0)	0	2 (11.8)	3 (23.1)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
疼痛	0	0	0	0	0	1 (7.7)
発熱	1 (6.3)	1 (10.0)	2 (50.0)	0	1 (5.9)	1 (7.7)
肝胆道系障害	0	3 (30.0)	0	0	0	3 (23.1)
胆石症	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
肝機能異常	0	2 (20.0)	0	0	0	2 (15.4)
免疫系障害	4 (25.0)	0	1 (25.0)	0	4 (23.5)	0
過敏症	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
免疫反応	3 (18.8)	0	1 (25.0)	0	3 (17.6)	0
感染症および寄生虫症	9 (56.3)	5 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	10 (58.8)	6 (46.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (25.0)	0	0	0
胃腸炎	1 (6.3)	0	0	1 (25.0)	1 (5.9)	1 (7.7)
ウイルス性胃腸炎	2 (12.5)	0	0	0	2 (11.8)	0
歯肉炎	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
麦粒腫	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
インフルエンザ	2 (12.5)	0	0	0	2 (11.8)	0
上咽頭炎	2 (12.5)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (11.8)	0
外耳炎	1 (6.3)	1 (10.0)	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
歯周炎	0	0	0	0	0	1 (7.7)
咽頭炎	1 (6.3)	0	0	0	2 (11.8)	0
副鼻腔炎	1 (6.3)	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
ウイルス性上気道感染	4 (25.0)	3 (30.0)	0	1 (25.0)	6 (35.3)	4 (30.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検 （第Ⅱ/Ⅲ相延長試験） を含む全SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜60 kg (n=16)	≧60 kg (n=10)	＜60 kg (n=4)	≧60 kg (n=4)	＜60 kg (n=17)	≧60 kg (n=13)
傷害、中毒および処置合併症	6 (37.5)	5 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	9 (52.9)	7 (53.8)
足関節部骨折	0	0	0	0	1 (5.9)	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (5.9)	0
顔面骨骨折	2 (12.5)	0	0	0	2 (11.8)	0
転倒	2 (12.5)	2 (20.0)	2 (50.0)	0	4 (23.5)	4 (30.8)
靱帯捻挫	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (5.9)	0
皮下血腫	1 (6.3)	0	0	0	2 (11.8)	0
顔面損傷	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
挫傷	2 (12.5)	2 (20.0)	0	1 (25.0)	4 (23.5)	3 (23.1)
創傷	0	0	0	0	1 (5.9)	0
熱傷	0	1 (10.0)	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
歯牙破折	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
皮膚擦過傷	2 (12.5)	1 (10.0)	0	0	2 (11.8)	2 (15.4)
筋挫傷	0	0	0	0	1 (5.9)	0
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	0	1 (5.9)	0
臨床検査	0	1 (10.0)	1 (25.0)	0	1 (5.9)	1 (7.7)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (25.0)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (5.9)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (18.8)	4 (40.0)	0	0	4 (23.5)	6 (46.2)
関節痛	0	2 (20.0)	0	0	0	4 (30.8)
背部痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋痙縮	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋肉痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
頚部痛	0	0	0	0	1 (5.9)	0
四肢痛	1 (6.3)	2 (20.0)	0	0	1 (5.9)	2 (15.4)
関節周囲炎	0	0	0	0	0	1 (7.7)
腱鞘炎	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (25.0)	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	1 (25.0)	0	0
神経系障害	4 (25.0)	0	0	1 (25.0)	5 (29.4)	3 (23.1)
頭痛	4 (25.0)	0	0	0	5 (29.4)	1 (7.7)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (15.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
胎児死亡	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
精神障害	1 (6.3)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
不眠症	1 (6.3)	0	0	0	2 (11.8)	0
適応障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
尿路結石	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
閉経期症状	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (5.9)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (18.8)	1 (10.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	5 (29.4)	1 (7.7)
肝斑	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
寒冷蕁麻疹	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0
湿疹	2 (12.5)	0	0	0	3 (17.6)	0
汗疹	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (7.7)
発疹	0	1 (10.0)	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (5.9)	0

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜60 kg (n=16)	≧60 kg (n=10)	＜60 kg (n=4)	≧60 kg (n=4)	＜60 kg (n=17)	≧60 kg (n=13)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (7.7)
大腸ポリープ切除	0	0	0	0	0	1 (7.7)
血管障害	1 (6.3)	0	0	0	2 (11.8)	0
内出血	1 (6.3)	0	0	0	2 (11.8)	0

表 2.7.4.2-14 に、発現した副作用を体重別に示した。

副作用全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、60 kg 未満 4/17 例（23.5%）、60 kg 以上 3/13 例（23.1%）で、体重により発現率に違いはなかった。層別した各群において複数例に発現した副作用は、60 kg 未満のみに発現した胃腸障害（軟便）のみで、この副作用は 60 kg 以上には発現しなかった。

表 2.7.4.2-14 体重別の副作用発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜60 kg (n=16)	≧60 kg (n=10)	＜60 kg (n=4)	≧60 kg (n=4)	＜60 kg (n=17)	≧60 kg (n=13)
副作用全体	2 (12.5)	2 (20.0)	1 (25.0)	0	4 (23.5)	3 (23.1)
胃腸障害	1 (6.3)	1 (10.0)	1 (25.0)	0	2 (11.8)	2 (15.4)
口角口唇炎	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
便秘	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)
口内炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0
軟便	0	0	0	0	2 (11.8)	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.9)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (5.9)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
四肢痛	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
神経系障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
頭痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
胎児死亡	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)
発疹	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.7)

4)　罹病期間別の有害事象

表 2.7.4.2-15 に、発現した有害事象を罹病期間別に示した。有害事象全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、罹病期間 15 年以下 24/27 例（88.9%）、15 年超 3/3 例（100.0%）であった。ほとんどの症例が罹病期間 15 年以下であり、15 年以下のみで複数例に発現した有害事象は全体と大きく変わりないため、15 年超で複数例に発現した有害事象を挙げると、感染症および寄生虫症（ウイルス性上気道炎）、傷害、中毒および処置合併症（転倒、挫傷）であり、15 年超のみに複数例発現した有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-15 罹病期間別の有害事象発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検 （第Ⅱ/Ⅲ相延長試験） を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	≦15 年 (n=23)	＞15 年 (n=3)	≦15 年 (n=8)	＞15 年 (n=0)	≦15 年 (n=27)	＞15 年 (n=3)
有害事象全体	20 (87.0)	3 (100.0)	7 (87.5)	－	24 (88.9)	3 (100.0)
耳および迷路障害	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
回転性めまい	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
眼障害	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
ドライアイ	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
胃腸障害	11 (47.8)	1 (33.3)	4 (50.0)	－	14 (51.9)	2 (66.7)
腹部不快感	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
腹痛	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
上腹部痛	1 (4.3)	0	1 (12.5)	－	1 (3.7)	0
口角口唇炎	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
バレット食道	0	0	0	－	1 (3.7)	0
慢性胃炎	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
便秘	1 (4.3)	1 (33.3)	1 (12.5)	－	2 (7.4)	1 (33.3)
齲歯	1 (4.3)	0	1 (12.5)	－	1 (3.7)	0
下痢	3 (13.0)	0	1 (12.5)	－	4 (14.8)	0
消化不良	0	0	1 (12.5)	－	0	0
腸炎	0	0	0	－	0	1 (33.3)
胃ポリープ	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
胃炎	0	0	1 (12.5)	－	1 (3.7)	0
胃食道逆流性疾患	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
悪心	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
口内炎	0	0	1 (12.5)	－	0	0
顎下腺腫大	0	0	0	－	1 (3.7)	0
大腸ポリープ	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
軟便	0	0	0	－	1 (3.7)	1 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.7)	0	2 (25.0)	－	4 (14.8)	1 (33.3)
末梢性浮腫	0	0	0	－	2 (7.4)	0
疼痛	0	0	0	－	0	1 (33.3)
発熱	2 (8.7)	0	2 (25.0)	－	2 (7.4)	0
肝胆道系障害	2 (8.7)	1 (33.3)	0	－	2 (7.4)	1 (33.3)
胆石症	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
肝機能異常	1 (4.3)	1 (33.3)	0	－	1 (3.7)	1 (33.3)
免疫系障害	4 (17.4)	0	1 (12.5)	－	4 (14.8)	0
過敏症	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
免疫反応	3 (13.0)	0	1 (12.5)	－	3 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	11 (47.8)	3 (100.0)	5 (62.5)	－	13 (48.1)	3 (100.0)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (12.5)	－	0	0
胃腸炎	1 (4.3)	0	1 (12.5)	－	2 (7.4)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
歯肉炎	0	1 (33.3)	0	－	0	1 (33.3)
麦粒腫	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
インフルエンザ	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
上咽頭炎	2 (8.7)	0	2 (25.0)	－	2 (7.4)	0
外耳炎	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
歯周炎	0	0	0	－	1 (3.7)	0
咽頭炎	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
副鼻腔炎	1 (4.3)	0	1 (12.5)	－	1 (3.7)	0
ウイルス性上気道感染	4 (17.4)	3 (100.0)	1 (12.5)	－	7 (25.9)	3 (100.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (39.1)	2 (66.7)	3 (37.5)	－	14 (51.9)	2 (66.7)
足関節部骨折	0	0	0	－	1 (3.7)	0
節足動物咬傷	0	0	0	－	1 (3.7)	0
顔面骨骨折	2 (8.7)	0	0	－	2 (7.4)	0
転倒	3 (13.0)	1 (33.3)	2 (25.0)	－	6 (22.2)	2 (66.7)
靭帯捻挫	0	1 (33.3)	0	－	0	1 (33.3)
肋骨骨折	0	0	0	－	1 (3.7)	0

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検 （第Ⅱ/Ⅲ相延長試験） を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	≦15 年 (n=23)	＞15 年 (n=3)	≦15 年 (n=8)	＞15 年 (n=0)	≦15 年 (n=27)	＞15 年 (n=3)
皮下血腫	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
顔面損傷	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
挫傷	3 (13.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	－	5 (18.5)	2 (66.7)
創傷	0	0	0	－	0	1 (33.3)
熱傷	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
歯牙破折	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
皮膚擦過傷	3 (13.0)	0	0	－	4 (14.8)	0
筋挫傷	0	0	0	－	1 (3.7)	0
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	－	1 (3.7)	0
臨床検査	1 (4.3)	0	1 (12.5)	－	2 (7.4)	0
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (12.5)	－	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	－	1 (3.7)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	－	1 (3.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (26.1)	1 (33.3)	0	－	8 (29.6)	2 (66.7)
関節痛	2 (8.7)	0	0	－	3 (11.1)	1 (33.3)
背部痛	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
筋痙縮	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
筋肉痛	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
頚部痛	0	0	0	－	0	1 (33.3)
四肢痛	2 (8.7)	1 (33.3)	0	－	2 (7.4)	1 (33.3)
関節周囲炎	0	0	0	－	1 (3.7)	0
腱鞘炎	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (12.5)	－	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	1 (12.5)	－	0	0
神経系障害	3 (13.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	－	7 (25.9)	1 (33.3)
頭痛	3 (13.0)	1 (33.3)	0	－	5 (18.5)	1 (33.3)
感覚鈍麻	0	0	1 (12.5)	－	2 (7.4)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
胎児死亡	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
精神障害	1 (4.3)	0	1 (12.5)	－	2 (7.4)	0
不眠症	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
適応障害	0	0	1 (12.5)	－	0	0
腎および尿路障害	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
尿路結石	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
生殖系および乳房障害	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
閉経期症状	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	－	1 (3.7)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	－	1 (3.7)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (17.4)	0	2 (25.0)	－	6 (22.2)	0
肝斑	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
寒冷蕁麻疹	1 (4.3)	0	0	－	1 (3.7)	0
皮膚炎	0	0	1 (12.5)	－	0	0
湿疹	2 (8.7)	0	0	－	3 (11.1)	0
汗疹	0	0	1 (12.5)	－	1 (3.7)	0
発疹	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (12.5)	－	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	－	1 (3.7)	0
外科および内科処置	0	0	0	－	1 (3.7)	0
大腸ポリープ切除	0	0	0	－	1 (3.7)	0
血管障害	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0
内出血	1 (4.3)	0	0	－	2 (7.4)	0

表 2.7.4.2-16 に、発現した副作用を罹病期間別に示した。

副作用全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、罹病期間 15 年以下 5/27 例（18.5%）、15 年超 2/3 例（66.7%）であった。層別した各群において複数例に発現した副作用はなかった。

表 2.7.4.2-16 罹病期間別の副作用発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	≦15 年 (n=23)	＞15 年 (n=3)	≦15 年 (n=8)	＞15 年 (n=0)	≦15 年 (n=27)	＞15 年 (n=3)
副作用全体	2 (8.7)	2 (66.7)	1 (12.5)	-	5 (18.5)	2 (66.7)
胃腸障害	1 (4.3)	1 (33.3)	1 (12.5)	-	3 (11.1)	1 (33.3)
口角口唇炎	1 (4.3)	0	0	-	1 (3.7)	0
便秘	0	1 (33.3)	0	-	1 (3.7)	1 (33.3)
口内炎	0	0	1 (12.5)	-	0	0
軟便	0	0	0	-	1 (3.7)	1 (33.3)
臨床検査	0	0	0	-	1 (3.7)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	-	1 (3.7)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	-	1 (3.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (33.3)	0	-	0	1 (33.3)
四肢痛	0	1 (33.3)	0	-	0	1 (33.3)
神経系障害	0	1 (33.3)	0	-	0	1 (33.3)
頭痛	0	1 (33.3)	0	-	0	1 (33.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (4.3)	0	0	-	1 (3.7)	0
胎児死亡	1 (4.3)	0	0	-	1 (3.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.3)	0	0	-	1 (3.7)	0
発疹	1 (4.3)	0	0	-	1 (3.7)	0

5)　GNEM-FAS 上肢部分の点数前値別の有害事象

表 2.7.4.2-17 に、発現した有害事象を GNEM-FAS 上肢部分の点数前値別に示した。

有害事象全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、GNEM-FAS 上肢部分の点数前値が 24 未満 4/4 例（100.0%）、24 以上 23/26 例（88.5%）であった。ほとんどの症例が GNEM-FAS 上肢部分の点数前値が 24 以上であり、24 以上のみで複数例に発現した有害事象は全体と大きく変わりないため、24 未満で複数例に発現した有害事象を挙げると、感染症および寄生虫症（ウイルス性上気道炎）、傷害、中毒および処置合併症（転倒）であり、24 未満のみに複数例発現した有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-17 GNEM-FAS 上肢部分の点数前値別の有害事象発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜24 (n=3)	≧24 (n=23)	＜24 (n=1)	≧24 (n=7)	＜24 (n=4)	≧24 (n=26)
有害事象全体	3 (100.0)	20 (87.0)	1 (100.0)	6 (85.7)	4 (100.0)	23 (88.5)
耳および迷路障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
回転性めまい	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
眼障害	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
ドライアイ	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
胃腸障害	0	12 (52.2)	1 (100.0)	3 (42.9)	1 (25.0)	15 (57.7)
腹部不快感	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜24 (n=3)	≧24 (n=23)	＜24 (n=1)	≧24 (n=7)	＜24 (n=4)	≧24 (n=26)
腹痛	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)
上腹部痛	0	1 (4.3)	0	1 (14.3)	0	1 (3.8)
口角口唇炎	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
バレット食道	0	0	0	0	0	1 (3.8)
慢性胃炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
便秘	0	2 (8.7)	0	1 (14.3)	0	3 (11.5)
齲歯	0	1 (4.3)	0	1 (14.3)	0	1 (3.8)
下痢	0	3 (13.0)	0	1 (14.3)	0	4 (15.4)
消化不良	0	0	0	1 (14.3)	0	0
腸炎	0	0	0	0	1 (25.0)	0
胃ポリープ	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
胃炎	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.8)
胃食道逆流性疾患	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
悪心	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
口内炎	0	0	1 (100.0)	0	0	0
顎下腺腫大	0	0	0	0	0	1 (3.8)
大腸ポリープ	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
軟便	0	0	0	0	0	2 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (8.7)	0	2 (28.6)	1 (25.0)	4 (15.4)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	2 (7.7)
疼痛	0	0	0	0	1 (25.0)	0
発熱	0	2 (8.7)	0	2 (28.6)	0	2 (7.7)
肝胆道系障害	1 (33.3)	2 (8.7)	0	0	1 (25.0)	2 (7.7)
胆石症	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
肝機能異常	1 (33.3)	1 (4.3)	0	0	1 (25.0)	1 (3.8)
免疫系障害	0	4 (17.4)	0	1 (14.3)	0	4 (15.4)
過敏症	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
免疫反応	0	3 (13.0)	0	1 (14.3)	0	3 (11.5)
感染症および寄生虫症	3 (100.0)	11 (47.8)	1 (100.0)	4 (57.1)	4 (100.0)	12 (46.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (100.0)	0	0	0
胃腸炎	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (3.8)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
歯肉炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
麦粒腫	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)
インフルエンザ	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
上咽頭炎	0	2 (8.7)	0	2 (28.6)	0	2 (7.7)
外耳炎	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
歯周炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)
咽頭炎	0	1 (4.3)	0	0	1 (25.0)	1 (3.8)
副鼻腔炎	0	1 (4.3)	1 (100.0)	0	0	1 (3.8)
ウイルス性上気道感染	2 (66.7)	5 (21.7)	0	1 (14.3)	3 (75.0)	7 (26.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	10 (43.5)	1 (100.0)	2 (28.6)	3 (75.0)	13 (50.0)
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (3.8)
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (25.0)	0
顔面骨骨折	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.7)
転倒	1 (33.3)	3 (13.0)	1 (100.0)	1 (14.3)	2 (50.0)	6 (23.1)
靭帯捻挫	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (25.0)	0
皮下血腫	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)
顔面損傷	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
挫傷	1 (33.3)	3 (13.0)	0	1 (14.3)	1 (25.0)	6 (23.1)
創傷	0	0	0	0	0	1 (3.8)
熱傷	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)
歯牙破折	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
皮膚擦過傷	0	3 (13.0)	0	0	0	4 (15.4)
筋挫傷	0	0	0	0	1 (25.0)	0
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	0	1 (25.0)	0

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜24 (n=3)	≧24 (n=23)	＜24 (n=1)	≧24 (n=7)	＜24 (n=4)	≧24 (n=26)
臨床検査	0	1 (4.3)	0	1 (14.3)	1 (25.0)	1 (3.8)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	1 (14.3)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (25.0)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	6 (26.1)	0	0	1 (25.0)	9 (34.6)
関節痛	0	2 (8.7)	0	0	1 (25.0)	3 (11.5)
背部痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
筋痙縮	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
筋肉痛	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (3.8)
四肢痛	1 (33.3)	2 (8.7)	0	0	1 (25.0)	2 (7.7)
関節周囲炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)
腱鞘炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
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）	0	0	0	1 (14.3)	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	1 (14.3)	0	0
神経系障害	0	4 (17.4)	0	1 (14.3)	0	8 (30.8)
頭痛	0	4 (17.4)	0	0	0	6 (23.1)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (7.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
胎児死亡	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
精神障害	0	1 (4.3)	0	1 (14.3)	0	2 (7.7)
不眠症	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)
適応障害	0	0	0	1 (14.3)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
尿路結石	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
生殖系および乳房障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
閉経期症状	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (25.0)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (25.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	4 (17.4)	1 (100.0)	1 (14.3)	1 (25.0)	5 (19.2)
肝斑	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
寒冷蕁麻疹	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
皮膚炎	0	0	0	1 (14.3)	0	0
湿疹	0	2 (8.7)	0	0	0	3 (11.5)
汗疹	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (3.8)
発疹	0	1 (4.3)	0	0	1 (25.0)	1 (3.8)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (100.0)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (25.0)	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (3.8)
大腸ポリープ切除	0	0	0	0	0	1 (3.8)
血管障害	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)
内出血	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)

表 2.7.4.2-18 に、発現した副作用を GNEM-FAS 上肢部分の点数前値別に示した。

副作用全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、GNEM-FAS 上肢部分の点数前値 24 未満 2/4 例（50.0%）、24 以上 5/26 例（19.2%）であった。GNEM-FAS 上肢部分の点数前値 24 未満で複数例に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-18 GNEM-FAS 上肢部分の点数前値別の副作用発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜24 (n=3)	≧24 (n=23)	＜24 (n=1)	≧24 (n=7)	＜24 (n=4)	≧24 (n=26)
副作用全体	1 (33.3)	3 (13.0)	1 (100.0)	0	2 (50.0)	5 (19.2)
胃腸障害	0	2 (8.7)	1 (100.0)	0	0	4 (15.4)
口角口唇炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
便秘	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.7)
口内炎	0	0	1 (100.0)	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	2 (7.7)
臨床検査	0	0	0	0	1 (25.0)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (25.0)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
四肢痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	0
神経系障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
頭痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
胎児死亡	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
発疹	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)

6)　発症年齢別の有害事象

表 2.7.4.2-19 に、発現した有害事象を発症年齢別に示した。

有害事象全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、発症年齢が 25 歳未満 3/3 例（100.0%）、25 歳以上 24/27 例（88.9%）であった。発症年齢が 25 歳未満の例が少ないので、25 歳以上で複数例に発現した有害事象は多くあったが、25 歳未満で複数例に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-19 発症年齢別の有害事象発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=23)	＜25 歳 (n=1)	≧25 歳 (n=7)	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=27)
有害事象全体	3 (100.0)	20 (87.0)	1 (100.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	24 (88.9)
耳および迷路障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
回転性めまい	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
眼障害	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.4)
ドライアイ	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.4)
胃腸障害	1 (33.3)	11 (47.8)	1 (100.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	15 (55.6)
腹部不快感	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
腹痛	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.4)
上腹部痛	0	1 (4.3)	0	1 (14.3)	0	1 (3.7)
口角口唇炎	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.4)
バレット食道	0	0	0	0	0	1 (3.7)

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検 （第Ⅱ/Ⅲ相延長試験） を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=23)	＜25 歳 (n=1)	≧25 歳 (n=7)	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=27)
慢性胃炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
便秘	0	2 (8.7)	0	1 (14.3)	0	3 (11.1)
齲歯	0	1 (4.3)	0	1 (14.3)	0	1 (3.7)
下痢	1 (33.3)	2 (8.7)	1 (100.0)	0	1 (33.3)	3 (11.1)
消化不良	0	0	1 (100.0)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	1 (3.7)
胃ポリープ	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
胃炎	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.7)
胃食道逆流性疾患	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.4)
悪心	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.4)
口内炎	0	0	0	1 (14.3)	0	0
顎下腺腫大	0	0	0	0	0	1 (3.7)
大腸ポリープ	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
軟便	0	0	0	0	0	2 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (8.7)	1 (100.0)	1 (14.3)	0	5 (18.5)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	2 (7.4)
疼痛	0	0	0	0	0	1 (3.7)
発熱	0	2 (8.7)	1 (100.0)	1 (14.3)	0	2 (7.4)
肝胆道系障害	0	3 (13.0)	0	0	0	3 (11.1)
胆石症	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
肝機能異常	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.4)
免疫系障害	1 (33.3)	3 (13.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (11.1)
過敏症	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
免疫反応	1 (33.3)	2 (8.7)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (7.4)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	13 (56.5)	0	5 (71.4)	1 (33.3)	15 (55.6)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (14.3)	0	0
胃腸炎	0	1 (4.3)	0	1 (14.3)	0	2 (7.4)
ウイルス性胃腸炎	1 (33.3)	1 (4.3)	0	0	1 (33.3)	1 (3.7)
歯肉炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
麦粒腫	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.7)
インフルエンザ	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (7.4)
上咽頭炎	0	2 (8.7)	0	2 (28.6)	0	2 (7.4)
外耳炎	1 (33.3)	1 (4.3)	0	0	1 (33.3)	1 (3.7)
歯周炎	0	0	0	0	0	1 (3.7)
咽頭炎	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.4)
副鼻腔炎	0	1 (4.3)	0	1 (14.3)	0	1 (3.7)
ウイルス性上気道感染	1 (33.3)	6 (26.1)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	9 (33.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	9 (39.1)	0	3 (42.9)	2 (66.7)	14 (51.9)
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (3.7)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (3.7)
顔面骨骨折	1 (33.3)	1 (4.3)	0	0	1 (33.3)	1 (3.7)
転倒	1 (33.3)	3 (13.0)	0	2 (28.6)	1 (33.3)	7 (25.9)
靱帯捻挫	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (3.7)
皮下血腫	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.4)
顔面損傷	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0
挫傷	1 (33.3)	3 (13.0)	0	1 (14.3)	1 (33.3)	6 (22.2)
創傷	0	0	0	0	0	1 (3.7)
熱傷	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.4)
歯牙破折	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
皮膚擦過傷	0	3 (13.0)	0	0	0	4 (14.8)
筋挫傷	0	0	0	0	0	1 (3.7)
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	0	0	1 (3.7)
臨床検査	0	1 (4.3)	1 (100.0)	0	0	2 (7.4)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (100.0)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (3.7)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	1 (3.7)

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検 （第Ⅱ/Ⅲ相延長試験） を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT（MedDRA 25.0）	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=23)	＜25 歳 (n=1)	≧25 歳 (n=7)	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=27)
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (30.4)	0	0	0	10 (37.0)
関節痛	0	2 (8.7)	0	0	0	4 (14.8)
背部痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
筋痙縮	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
筋肉痛	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.4)
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (3.7)
四肢痛	0	3 (13.0)	0	0	0	3 (11.1)
関節周囲炎	0	0	0	0	0	1 (3.7)
腱鞘炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (14.3)	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	1 (14.3)	0	0
神経系障害	0	4 (17.4)	0	1 (14.3)	0	8 (29.6)
頭痛	0	4 (17.4)	0	0	0	6 (22.2)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (7.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
胎児死亡	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
精神障害	0	1 (4.3)	1 (100.0)	0	0	2 (7.4)
不眠症	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.4)
適応障害	0	0	1 (100.0)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0
尿路結石	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
閉経期症状	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (3.7)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	0	4 (17.4)	0	2 (28.6)	0	6 (22.2)
肝斑	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
寒冷蕁麻疹	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
皮膚炎	0	0	0	1 (14.3)	0	0
湿疹	0	2 (8.7)	0	0	0	3 (11.1)
汗疹	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.7)
発疹	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.4)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (14.3)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (3.7)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (3.7)
大腸ポリープ切除	0	0	0	0	0	1 (3.7)
血管障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.7)
内出血	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (3.7)

表 2.7.4.2-20 に、発現した副作用を発症年齢別に示した。

副作用全体では、非盲検を含む全 SA-ER（n=30）において、発症年齢が 25 歳未満 0/3 例（0%）、25 歳以上 7/27 例（25.9%）であった。

表 2.7.4.2-20 発症年齢別の副作用発現例数及び頻度

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検 （第Ⅱ/Ⅲ相延長試験） を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT（MedDRA 25.0）	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=23)	＜25 歳 (n=1)	≧25 歳 (n=7)	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=27)
副作用全体	0	4 (17.4)	0	1 (14.3)	0	7 (25.9)
胃腸障害	0	2 (8.7)	0	1 (14.3)	0	4 (14.8)
口角口唇炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
便秘	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (7.4)

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）					
	SA-ER n(%)		プラセボ n(%)		非盲検 （第Ⅱ/Ⅲ相延長試験） を含む全 SA-ER n(%)	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=23)	＜25 歳 (n=1)	≧25 歳 (n=7)	＜25 歳 (n=3)	≧25 歳 (n=27)
口内炎	0	0	0	1 (14.3)	0	0
軟便	0	0	0	0	0	2 (7.4)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (3.7)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (3.7)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	1 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
四肢痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
神経系障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
頭痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
胎児死亡	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)
発疹	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.7)

2.7.4.2.1.1.5 投与量別の有害事象

6 g/日以外の投与量が使用されたのは外国第Ⅱ相試験（3 g/日）及びその延長試験（12 g/日）のみであるので、この二試験の結果にて検討した。

外国第Ⅱ相試験の 0～24 週（プラセボ対照期間）における有害事象の発現率は、本剤 6 g/日群（15 例）と 3 g/日群（18 例）でそれぞれ 100%であり、差を認めなかった（表 2.7.6.4.2-17 参照）。重症度の比較でも、グレード 1（軽度）、グレード 2（中等度）、グレード 3（重度）の発現率は、本剤 6 g/日群でそれぞれ 26.7%、60.0%、13.3%、本剤 3 g/日群でそれぞれ 33.3%、55.6%、11.1%であり、差がないと考えられた。全試験期間を通じても、同様に本剤群間で差がないと考えられた。個々の有害事象においても、本剤群間で明らかな違いは認めなかった（表 2.7.6.4.2-18 参照）。

外国第Ⅱ相延長試験では、発現率 20%以上の有害事象について本剤 6 g/日投与時と 12 g/日投与時の比較を曝露期間で調整して検討した。本剤の投与量増加に伴い、胃腸障害（下痢、消化不良、鼓腸）の発現率が増加していた。また、挫傷の発現率も増加していた。

2.7.4.2.1.1.6 投与方法別の有害事象

本剤は 6 g/日投与以下では一貫して 1 日 3 回食後投与である。外国第Ⅱ相延長試験の 12 g/日投与は 1 日 3 回又は 4 回食後投与であり、食後投与という点では共通している。また、12 g/日投与時の投与回数は 3 回と 4 回が混在しており、投与回数による違いは検討しなかった。

2.7.4.2.1.1.7 人種別の有害事象

外国臨床試験にて人種別の有害事象の違いを検討した。白人が主たる対象であり、アジア人やその他の人種は少ないが、以下に海外第Ⅲ相試験を用いて検討した。

表 2.7.4.2-21 に、海外第Ⅲ相試験試験で発現した有害事象を人種別に示した。

有害事象の発現例数及び頻度率は、プラセボ群で白人 25/33 例（75.8%）、アジア人 7/7（100.0%）、その他 4/4（100.0%）であったのに対し、SA-ER 群で白人 34/36 例（94.4%）、アジア人 6/6（100.0%）、その他 3/3（100.0%）であり、人種による違いはないと考えた。アジア人のみで複数例に発現した有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態（末梢性浮腫）のみであった。

表 2.7.4.2-21 海外第Ⅲ相試験の人種別の有害事象発現例数及び頻度

	SA-ER n(%)			プラセボ n(%)		
SOC/PT (MedDRA17.1)	白人 (n=36)	アジア人 (n=6)	その他 (n=3)	白人 (n=33)	アジア人 (n=7)	その他 (n=4)
有害事象全体	34 (94.4)	6 (100.0)	3 (100.0)	25 (75.8)	7 (100.0)	4 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (14.3)	0
貧血	0	0	0	0	1 (14.3)	0
心臓障害	2 (5.6)	0	0	1 (3.0)	1 (14.3)	0
急性心筋梗塞	1 (2.8)	0	0	0	0	0
動悸	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	1 (14.3)	0
耳および迷路障害	1 (2.8)	0	1 (33.3)	0	0	0
回転性めまい	1 (2.8)	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	1 (33.3)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (33.3)	2 (6.1)	0	0
遠視	0	0	0	1 (3.0)	0	0
流涙増加	0	0	0	1 (3.0)	0	0
近視	0	0	1 (33.3)	1 (3.0)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	2 (6.1)	0	0
胃腸障害	18 (50.0)	4 (66.7)	3 (100.0)	11 (33.3)	4 (57.1)	2 (50.0)
腹部不快感	0	0	0	1 (3.0)	0	0
腹部膨満	3 (8.3)	1 (16.7)	0	3 (9.1)	1 (14.3)	0
下腹部痛	0	0	0	1 (3.0)	0	0
上腹部痛	7 (19.4)	2 (33.3)	1 (33.3)	2 (6.1)	0	1 (25.0)
慢性胃炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
便秘	2 (5.6)	0	0	0	1 (14.3)	0
クローン病	0	0	0	1 (3.0)	0	0
齲歯	0	0	0	1 (3.0)	0	0
下痢	5 (13.9)	1 (16.7)	2 (66.7)	4 (12.1)	0	2 (50.0)
消化不良	1 (2.8)	0	0	0	1 (14.3)	0
おくび	0	0	0	0	0	1 (25.0)
鼓腸	4 (11.1)	0	2 (66.7)	2 (6.1)	1 (14.3)	2 (50.0)
排便回数増加	2 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0
胃炎	2 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0
痔核	1 (2.8)	0	0	0	0	0
悪心	4 (11.1)	0	1 (33.3)	1 (3.0)	0	1 (25.0)
嘔吐	1 (2.8)	0	0	2 (6.1)	0	0
舌発疹	0	0	0	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (22.2)	4 (66.7)	1 (33.3)	11 (33.3)	5 (71.4)	4 (100.0)
無力症	0	1 (16.7)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (50.0)
胸痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (14.3)	0
嚢胞	1 (2.8)	0	0	0	0	0
疲労	4 (11.1)	0	0	3 (9.1)	1 (14.3)	0
インフルエンザ様疾患	3 (8.3)	1 (16.7)	0	9 (27.3)	1 (14.3)	1 (25.0)
末梢性浮腫	0	2 (33.3)	0	0	1 (14.3)	0
疼痛	1 (2.8)	0	0	0	1 (14.3)	2 (50.0)
発熱	2 (5.6)	0	0	0	1 (14.3)	0
末梢腫脹	0	1 (16.7)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.8)	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (2.8)	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	0	0

	SA-ER n(%)			プラセボ n(%)		
SOC/PT (MedDRA17.1)	白人 (n=36)	アジア人 (n=6)	その他 (n=3)	白人 (n=33)	アジア人 (n=7)	その他 (n=4)
季節性アレルギー	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	0	0
感染症および寄生虫症	16 (44.4)	1 (16.7)	0	7 (21.2)	1 (14.3)	4 (100.0)
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (25.0)
結膜炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
精巣上体炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	1 (25.0)
胃腸炎	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (25.0)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (25.0)
手足口病	1 (2.8)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.8)	0	0	2 (6.1)	0	2 (50.0)
喉頭炎	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	0	0
鼻咽頭炎	2 (5.6)	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	1 (3.0)	0	0
急性中耳炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (3.0)	0	0
鼻炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	2 (6.1)	0	0
扁桃炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
上気道感染	4 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (3.0)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (14.3)	0
腹部感染	0	0	0	1 (3.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (25.0)	2 (33.3)	0	5 (15.2)	5 (71.4)	0
節足動物咬傷	1 (2.8)	0	0	0	0	0
第１度熱傷	0	1 (16.7)	0	0	0	0
転倒	6 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (12.1)	3 (42.9)	0
足骨折	0	0	0	1 (3.0)	0	0
手骨折	1 (2.8)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	0	0
筋損傷	0	0	0	0	1 (14.3)	0
交通事故	0	1 (16.7)	0	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (14.3)	0
挫傷	4 (11.1)	0	0	0	0	0
処方に基づく過量投与	1 (2.8)	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (2.8)	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (3.0)	2 (28.6)	0
臨床検査	6 (16.7)	2 (33.3)	2 (66.7)	3 (9.1)	3 (42.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)	0	1 (33.3)	1 (3.0)	1 (14.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.8)	1 (16.7)	0	0	2 (28.6)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (16.7)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0
心雑音	1 (2.8)	0	0	0	0	0
眼圧上昇	0	0	0	1 (3.0)	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (3.0)	0	0
体重減少	1 (2.8)	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	1 (14.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.8)	0	0	0	0	0
握力低下	1 (2.8)	0	0	0	0	0
バビンスキー反射試験	0	0	0	1 (3.0)	0	0
代謝および栄養障害	4 (11.1)	0	0	2 (6.1)	1 (14.3)	0
高トリグリセリド血症	1 (2.8)	0	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (3.0)	0	0
ビタミンD欠乏	1 (2.8)	0	0	2 (6.1)	0	0
食欲減退	1 (2.8)	0	0	0	1 (14.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (47.2)	3 (50.0)	3 (100.0)	9 (27.3)	5 (71.4)	2 (50.0)
関節痛	6 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	1 (3.0)	4 (57.1)	0
背部痛	4 (11.1)	1 (16.7)	0	3 (9.1)	1 (14.3)	0

	SA-ER n(%)			プラセボ n(%)		
SOC/PT (MedDRA17.1)	白人 (n=36)	アジア人 (n=6)	その他 (n=3)	白人 (n=33)	アジア人 (n=7)	その他 (n=4)
側腹部痛	0	0	0	1 (3.0)	0	0
関節腫脹	1 (2.8)	0	0	0	0	0
筋痙縮	2 (5.6)	0	0	1 (3.0)	1 (14.3)	0
筋攣縮	0	1 (16.7)	0	0	0	0
筋力低下	4 (11.1)	1 (16.7)	1 (33.3)	0	2 (28.6)	1 (25.0)
筋骨格痛	4 (11.1)	0	0	1 (3.0)	0	1 (25.0)
筋肉痛	3 (8.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0
頚部痛	2 (5.6)	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (25.0)
四肢痛	3 (8.3)	0	1 (33.3)	3 (9.1)	0	0
腱障害	0	0	0	1 (3.0)	1 (14.3)	0
筋緊張	1 (2.8)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (2.8)	0	0	0	0	0
椎間板圧迫	1 (2.8)	0	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	2 (6.1)	0	0
神経系障害	13 (36.1)	3 (50.0)	2 (66.7)	8 (24.2)	3 (42.9)	4 (100.0)
反射消失	0	0	0	0	1 (14.3)	0
浮動性めまい	1 (2.8)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (3.0)	0	0
味覚異常	3 (8.3)	0	0	0	0	0
頭痛	6 (16.7)	1 (16.7)	0	5 (15.2)	2 (28.6)	0
知覚過敏	0	1 (16.7)	0	0	0	0
反射減弱	0	0	1 (33.3)	0	0	0
嗜眠	1 (2.8)	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (3.0)	0	0
錯感覚	1 (2.8)	0	0	0	0	0
腓骨神経麻痺	2 (5.6)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (3.0)	0	2 (50.0)
傾眠	1 (2.8)	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害	0	0	0	0	0	2 (50.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (3.0)	0	0
流産	0	0	0	1 (3.0)	0	0
精神障害	1 (2.8)	0	0	2 (6.1)	0	3 (75.0)
不安	1 (2.8)	0	0	0	0	2 (50.0)
パニック発作	0	0	0	1 (3.0)	0	0
睡眠障害	0	0	0	1 (3.0)	0	3 (75.0)
腎および尿路障害	1 (2.8)	1 (16.7)	0	1 (3.0)	0	0
高シュウ酸塩尿	1 (2.8)	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	1 (3.0)	0	0
頻尿	0	1 (16.7)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	0	1 (25.0)
月経困難症	0	0	0	1 (3.0)	0	0
不規則月経	1 (2.8)	0	0	0	0	0
外陰膣灼熱感	0	0	0	0	0	1 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (25.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (9.1)	2 (28.6)	3 (75.0)
喘息	1 (2.8)	0	0	0	0	0
咳嗽	4 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (3.0)	2 (28.6)	1 (25.0)
呼吸困難	1 (2.8)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (3.0)	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	1 (25.0)
鼻閉	2 (5.6)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (3.0)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (3.0)	0	0
鼻漏	1 (2.8)	0	0	0	2 (28.6)	0
副鼻腔うっ血	1 (2.8)	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.8)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (3.0)	0	0
上気道うっ血	1 (2.8)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	4 (11.1)	0	0	0	1 (14.3)	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (3.0)	1 (14.3)	1 (25.0)

	SA-ER n(%)			プラセボ n(%)		
SOC/PT (MedDRA17.1)	白人 (n=36)	アジア人 (n=6)	その他 (n=3)	白人 (n=33)	アジア人 (n=7)	その他 (n=4)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (3.0)	0	0
湿疹	1 (2.8)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (2.8)	0	0	0	0	0
嵌入爪	1 (2.8)	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (5.6)	0	0	0	1 (14.3)	0
発疹	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (25.0)

表 2.7.4.2-22 に、海外第Ⅲ相試験で発現した副作用を人種別に示した。

副作用の発現例数及び頻度は、プラセボ群で白人 11/33 例（33.3%）、アジア人 4/7（57.1%）、その他 3/4（75.0%）であったのに対し、SA-ER 群で白人 15/36 例（41.7%）、アジア人 4/6（66.7%）、その他 3/3（100.0%）であり、人種による違いはないと考えた。アジア人のみで複数例に発現した副作用はなかった。

表 2.7.4.2-22 外国第Ⅲ相試験の人種別の副作用発現例数及び頻度

	SA-ER n(%)			プラセボ n(%)		
SOC/PT (MedDRA17.1)	白人 (n=36)	アジア人 (n=6)	その他 (n=3)	白人 (n=33)	アジア人 (n=7)	その他 (n=4)
副作用全体	15 (41.7)	4 (66.7)	3 (100.0)	11 (33.3)	4 (57.1)	3 (75.0)
胃腸障害	12 (33.3)	4 (66.7)	3 (100.0)	9 (27.3)	3 (42.9)	2 (50.0)
腹部不快感	0	0	0	1 (3.0)	0	0
腹部膨満	3 (8.3)	1 (16.7)	0	3 (9.1)	1 (14.3)	0
下腹部痛	0	0	0	1 (3.0)	0	0
上腹部痛	5 (13.9)	2 (33.3)	1 (33.3)	2 (6.1)	0	1 (25.0)
慢性胃炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
便秘	1 (2.8)	0	0	0	0	0
下痢	4 (11.1)	1 (16.7)	2 (66.7)	3 (9.1)	0	1 (25.0)
消化不良	0	0	0	0	1 (14.3)	0
おくび	0	0	0	0	0	1 (25.0)
鼓腸	4 (11.1)	0	2 (66.7)	2 (6.1)	1 (14.3)	2 (50.0)
排便回数増加	1 (2.8)	1 (16.7)	0	0	0	0
胃炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0
悪心	1 (2.8)	0	1 (33.3)	1 (3.0)	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (3.0)	0	0
舌発疹	0	0	0	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.8)	1 (16.7)	0	1 (3.0)	0	2 (50.0)
無力症	0	0	0	0	0	1 (25.0)
疲労	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (16.7)	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.8)	0	0	0	0	0
処方に基づく過量投与	1 (2.8)	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (8.3)	0	2 (66.7)	1 (3.0)	2 (28.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6)	0	1 (33.3)	1 (3.0)	1 (14.3)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0
体重減少	1 (2.8)	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	1 (14.3)	0
代謝および栄養障害	1 (2.8)	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (2.8)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (25.0)
筋肉痛	0	0	1 (33.3)	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (25.0)
神経系障害	3 (8.3)	0	1 (33.3)	1 (3.0)	1 (14.3)	0
浮動性めまい	0	0	1 (33.3)	0	0	0
味覚異常	2 (5.6)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (2.8)	0	0	1 (3.0)	1 (14.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (25.0)
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (25.0)
くしゃみ	1 (2.8)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	0	0	0	1 (14.3)	1 (25.0)
そう痒症	1 (2.8)	0	0	0	1 (14.3)	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (25.0)

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡例はなかった。ただし、第Ⅱ/Ⅲ相試験で妊娠した被験者があり、その後子宮内胎児死亡（関連の可能性あり）が確認された。その詳細は「2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用」に記載した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内外の臨床試験中に発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-23 に示した。表には、プラセボ群で認めた甲状腺乳頭癌、流産も含めた。この 2 例を除き、SA-ER 投与時に 12 例に 14

件の重篤な有害事象が発現した。40 歳未満が 4 例、40 歳以上が 8 例、男性が 7 例、女性が 5 例であった。重症度別では重度が 7 件、中等度が 7 件、発現時期別では、48 週未満に発現した重篤な有害事象は 8 件であり、48 週以上～96 週未満が 2 件、96 週以上が 5 件であった。

発現した重篤な有害事象で甲状腺乳頭癌、胸痛、深部静脈血栓症、急性心筋梗塞、腎生検、腎結石症、腎臓痛は、それぞれの被験者の既往歴及び合併症を考慮すると、発生し得る有害事象と考えられ、治験責任医師の治験薬との因果関係の判定は「関連なし」あるいは「関連ないらしい」であった。異型肺炎の例は 4 年以上投与後に発現しており、治験責任医師は治験薬とは「関連なし」と判定した。

四肢不全麻痺、大腿骨骨折は、治験薬との因果関係の判定は「関連なし」であり、疾患に由来するものとの判断であった。

急性胃炎、腹痛のうち前者は治験責任医師により治験薬と「関連の可能性あり」と判定されたが、後者は治験薬投与継続により未処置のまま治癒しているので、治験薬とは「関連なし」とされた。

急性胆嚢炎を発現した例は、5 年近く投与を受けた時点で発現し、この有害事象のために治験を中止した。胆石によるものと考えられ、治験薬との因果関係は「関連ないらしい」と判定された。

国内外の臨床試験では 48 週以上の長期投与例は計 158 例（国内 29 例、外国 129 例）、外国では投与期間が 5 年以上に達している例が 18 例あった。毒性試験、安全性薬理試験では有害事象に繋がるような毒性は認められず、以上のような重篤な有害事象が治験薬により発現するリスクは低いと考えられたが、進行性、消耗性の筋疾患であり、長期にわたり投与を続ける必要があるため、有害事象の発現には十分に注意する必要があると考える。

表 2.7.4.2-23 国内外の臨床試験中に発現したその他の重篤な有害事象

被験者番号	年齢・性	有害事象名（PT）	重症度	因果関係	試験名	発現時期 投与量	投与期間	その他の重篤な有害事象の詳細
O*	4■・男	大腸ポリープ切除	中等度	関連なし	国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	170 日 6 g/日	2.35 年	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に参加（実薬投与例）。投与開始 2 ヵ月に検診で便潜血。5 ヵ月後、1cm 程度の大腸ポリープを指摘され経過観察となる。11 ヵ月後国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験に移行。1 年 7 ヵ月後他院に入院し大腸ポリープ切除。手術日のみ 2 回分未服用。回復し、翌日より治験薬投与再開。治験責任医師は、大腸ポリープは治験中に発現したものであるが、その病態を考えると、治験薬との因果関係はないと考えた。
J*	4■・男	COVID-19 感染	中等度	関連なし	国内有効性確認試験	124 日 6 g/日	352 日	投与開始後 4 ヵ月頃に発熱（37.5℃）。咽頭痛、喀痰、味覚嗅覚異常あり、呼吸器症状なし。PCR 検査陽性となり、発熱した 7 日後に入院。体温 36.1℃、SpO2 97%　肺雑音なし。痰絡みあり。入院 5 日で退院。退院 8 日後に咽頭部違和感も治癒。COVID-19 蔓延による市中感染によるものであり、治験薬との因果関係はないと考えられた。
D*	4■・女	甲状腺乳頭癌	重度	関連なし	国内有効性確認試験	19 日 プラセボ	336 日	治験開始前より予定していた合併症マリンレンハート症候群に対する外科治療前の生検にて判明した。甲状腺全摘術を入院のうえ施行。手術当日の治験薬は休薬したが、治験は継続し、終了した。
AA*	6■・女	胸痛	中等度	関連ないらしい	外国第Ⅱ相延長試験	2.83 年 6 g/日	4.87 年	SA-ER を投与開始後 2 年 9 ヵ月後に胸痛の悪化があり、治験薬の投与は継続されているが 5 日間で消失した。高血圧症、脂質異常症、慢性虚血性心疾患を合併しており、因果関係はないらしいと判定された。
AB*	4■・男	大腿骨骨折	重度	関連なし	外国第Ⅱ相延長試験	2.23 年 12 g/日	3.71 年	転倒による左大腿骨中央 3 分の 1 でのらせん骨折で、手術により金属にて内部固定され、薬物治療及びリハビリにて回復した。治験薬を 2 年 3 ヵ月投与後の発現で、治験薬の投与は継続されており、本疾患では転倒はよく発現するため因果関係はなし、との判定であった
AC*	2■・女	深部静脈血栓症	中等度	関連なし	外国第Ⅱ相延長試験	1.05 年 6 g/日	4.21 年	第 2 部（12 g/日投与）に登録前、長時間飛行後の来院時に浮腫を伴う右足の痛みあり、深部静脈血栓症と診断された。治験薬の投与は継続。血液凝固第Ⅴ Leiden 変異及び第Ⅱ因子（prothrombin）変異があり、この素因と長時間の飛行による運動不足により生じたと考えられ、薬剤との因果関係なしと判断される。ヘパリン及び抗ビタミン K 製剤が投与された。本有害事象は発現から 378 日後の治験薬投与中に消失。
	3■・女	四肢不全麻痺	重度	関連なし	外国第Ⅱ相延長試験	2.89 年 6 g/日	4.21 年	SA-ER を投与開始後約 2 年後に発生、GNE ミオパチーの四肢不全麻痺の進展のために入院し、再教育、リハビリテーションを 34 日間受け退院。転帰は回復したが後遺症ありと報告された。治験薬の投与は継続されている。本事象は GNE ミオパチーの通常の経過と思われるとされた。
AD*	4■・男	急性心筋梗塞	重度	関連ないらしい	外国第Ⅲ相試験	51 日 6 g/日	1.38 年	左腕の間歇性の疼痛と胸の灼熱感が 2 週間続き、前日より悪化、投与 51 日目に救急治療室に入院した。トロポニン T 及び CPK が高値、心電図上は有意な変化なく ST 上昇を伴わない心筋梗塞と診断された。経皮的冠動脈インターベンションにて回復し、翌日退院した。盲検性は維持されたままで、治験薬は継続して投与された。高血圧、脂質異常症の合併があり、降圧薬、コレステロール合成阻害薬、アセチルサリチル酸を併用している。20 年間の喫煙歴と合併症より因果関係が判定された。
	4■・男	腎生検	中等度	関連なし	外国安全性有効性延	1.12 年 6 g/日	1.38 年	外国第Ⅲ相試験に参加後、外国安全性有効性延長試験に参加し 6 g/日の投与を受けていた。第Ⅲ相試験開始 8 ヵ月後にタンパク尿が認められ、延長試験開始後 75 日に、腎疾患の疑いがあるとして入院し腎生検を受けた（患者の父親が腎透析患者）。退院時腎専門医による追跡を勧告され

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号	年齢・性	有害事象名（PT）	重症度	因果関係	試験名	発現時期 投与量	投与期間	その他の重篤な有害事象の詳細
					長試験			ているが、生検結果では糸球体疾患の所見はなかった。
AE*	2■・女	流産	-	関連なし	外国第Ⅲ相試験	284 日 プラセボ	339 日	実際は中絶しているが MedDRA における基本語の「流産」を使用している。過去に 3 回出産を経験し、治験開始年に GNE ミオパチーの診断を受けていた。事象発現前の最終月経は投与開始 8 ヵ月目。10 ヵ月目に中絶術を合併症なく終え、翌々日に主訴なく健康な状態で退院した。中絶日のみ治験薬を減量したが盲検下で治験薬（プラセボ）の投与を継続。
AF*	2■・男	急性胃炎	中等度	関連の可能性あり	外国第Ⅲ相試験	50 日 6 g/日	1.26 年	投与 51 日目に、患者は酷い腹痛、嘔気、1 回の嘔吐があり、入院。PPI 投与開始後緩解し、入院 4 日後に退院した。治験薬の投与は有害事象発現と同時に中断したが盲検性は維持されたままで、中断 12 日後に投与を再開した。
AG*	4■・女	腎結石症	重度	関連なし	外国重症歩行障害対象試験	264 日 6 g/日	263 日	腎結石症（10 年前～）、尿路感染症、他、砕石術（2 回）及びステントの病歴、手術歴あり。6 g/日投与開始 9 ヵ月後に悪心、嘔吐、左背部痛を覚え、入院。尿路感染症及び左腎盂に複数の結石を認める。感染症のため結石の除去はせず、両側に JJ ステントを留置。白血球数が増加し、抗生物質と制吐剤の静脈内投与、酸素吸入を受ける。尿培養検査で大腸菌を検出。発現の 5 日後に白血球数が正常となり、退院。本事象は、回復したが後遺症ありと判断された。11 日後に断続的な悪心が消失。23 日後に左腎の結石除去術、右尿道ステントを変更した。腎結石の既往が本有害事象の原因と考えられた。治験薬投与は再開されることなく、患者が同意を撤回し治験は中止となった。
AH*	4■・女	異型肺炎	中等度	関連なし	外国安全性有効性延長試験	4.19 年 6 g/日	4.71 年	4 年 7 ヵ月前に 48 週間の第Ⅱ相二重盲検試験に参加、プラセボ又は実薬の投与を開始（24 週までプラセボ、24～48 週は 6 g/日投与）。終了後第Ⅱ相延長試験にて、6 g/日投与後 1 年 3 ヵ月間 12 g/日を投与、再度 6 g/日に減量され、更に外国安全性有効性延長試験に加わり計 2 年 1 ヵ月間 6 g/日投与を受けたところで排尿障害、体調不良、40.4℃の高熱にみまわれ、尿路感染症と診断を受け、抗生物質の投与を受けた（実薬投与開始後 4 年 2 ヵ月）。発症 6 日後、X 線撮影のうえ異型肺炎と診断され、抗生物質の静脈内投与を受けた。尿路感染症はこの日寛解したと考えられた。発症 21 日時点で症状改善するも、時折軽度の発熱。25 日後、異型肺炎は改善。治験薬の投与は、有害事象発現時も含め継続。
AI*	3■・男	急性胆嚢炎	重度	関連ないらしい	外国安全性有効性延長試験	4.95 年 6 g/日	4.95 年	外国第Ⅱ相延長試験に参加、6 g/日又は 12 g/日の投与を受けた後、外国安全性有効性延長試験に登録され、合わせて 4 年間の治療後に、右腹部に限局した胸部及び背部の突然の痛みが発現、胆石による急性胆嚢炎と診断され、腹腔鏡下で胆嚢除去術を受けた。治験薬はこの有害事象のために中止。抗菌剤と必要に応じてモルフィネの静脈内投与を 1 週間受けた。術後に尿閉、術後痛、貧血を認め、その後も不快感が残ったが、1 ヵ月後に完全に回復した。本事象は胆石によるものと考えられた。
AJ*	2■・男	腎臓痛	重度	関連なし	外国安全性有効性延長試験	56 日 6 g/日	332 日	第Ⅲ相試験を終了し、外国安全性有効性延長試験開始後 56 日に腎臓に関連した痛み（腎臓痛）が発現し、入院した。生まれつき尿管の閉塞/狭窄があった。尿路感染症に経口で抗菌薬、消炎鎮痛薬、鎮咳薬の投与で翌々日に腎臓痛は寛解し退院した。次週 CT 検査、尿路造影にて、左腎臓の肥大、集合系と腎盂の顕著な拡張を認め、左尿管の拡張は認めず、腎盂尿管移行部閉塞と診断される。 入院日のみ治験薬は 8 錠のみを服用したが、投与は継続。本事象は、尿管の解剖学的狭窄障害に

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号	年齢・性	有害事象名（PT）	重症度	因果関係	試験名	発現時期 投与量	投与期間	その他の重篤な有害事象の詳細
								よると判断された。
AK*	5[redacted]・女	腹痛	重度	関連なし	外国安全性有効性延長試験	35 日 6 g/日	336 日	延長試験開始後 30 日目頃に発現、発現 4～5 日後に悪化し、入院。X 線、血液、尿検査は正常範囲内。症状が改善し、入院日夕方に退院。治験薬は入院日の 1 回分以外は継続して服用している。腹部超音波、胸部及び腹部 X 線撮影を行ったが異常がなく、虫垂炎の疑いがあったが腹痛の原因は不明のまま回復した。入院時の臨床検査にて CRP が高値であったが、1 週間後の検査で正常となった。治験薬の投与は 1 回分のみ未服用で、継続投与にて再発せず。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

国内外の臨床試験中に発現したその他の重要な有害事象（担当医が「医学的に重要」と判断した事象）を表 2.7.4.2-24 に示した。

浸潤性乳管癌の例は投与開始から 3 年 7 ヵ月を経ていることと、家族歴として乳がんで死亡した姉妹あり、BMI 32.4 と肥満を合併していることより、治験薬とは「関連ないらしい」と判定された。

敗血症を発現した被験者は、同時期に腎盂腎炎を合併しており、治験責任医師は、敗血症は合併する腎結石症に由来するとの判断であった。

表皮内悪性黒色腫の例は、治験責任医師は非定型複合母斑の病歴があり、それとの関連で発現しているとし、治験薬とは「関連ないらしい」と判定された。

重篤有害事象又はその他重要な有害事象の中で胎児死亡のみが国内臨床試験での発現例であった。治験責任医師は、治験薬服薬は当初の 2 週間のみで、また妊娠 13 週までは胎児発育良好であるため、関連性は低いと考えるが、因果関係は完全には否定できないと考え、「関連の可能性あり」との判定であった。また、被験者本人には特に問題はなかったため、本事象をその他の重要な有害事象と判定した。その詳細は「2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用」に記載した。

表 2.7.4.2-24 国内外の臨床試験中に発現したその他の重要な有害事象

被験者番号	年齢・性	有害事象名（PT）	重症度	因果関係	試験名	発現時期 投与量	投与期間	その他の重要な有害事象の詳細
P*	3■・女	胎児死亡	重度	関連の可能性あり	第Ⅱ/Ⅲ相試験	112 日 6 g/日	2 週間	スクリーニング検査では尿妊娠検査陰性であった。治験薬投与 2 週間で月経周期遅延を自覚し、自宅にて妊娠検査を実施、陽性反応を確認したため自己判断で服用を中止。産婦人科を受診し、妊娠検査陽性を確認。治験薬中止 9 週後、産婦人科受診にて異常なし、発育良好。その 9 日後も異常の自覚なし。妊娠 5 ヵ月目に胎動が感じられないことをおかしいと感じ、産婦人科受診 18 週 4 日目 エコーで子宮内胎児心拍認めず。19 週 1 日目 胎児摘出。「胎児の首に臍帯が比較的しっかり絡んでいた」との主治医からのコメントが被験者にあったとのこと。染色体検査で異常なし。 18 週 4 日目子宮内胎児の心拍を認めないことから、重篤に準じると判断した。胎児摘出後、母体である被験者の体調は問題ないため回復として報告する。治験薬服薬は当初の 2 週間のみで、また妊娠 13 週までは胎児発育良好であるため、関連性は低いと考えるが、因果関係は完全には否定できないと考える。
AG*	4■・女	敗血症・腎盂腎炎	重度	関連なし	外国重症歩行障害対象試験	289 日 6 g/日	263 日	（腎結石症と同一例） 投与中止後 26 日目（左腎の結石除去術の 2 日後）に頭痛、発熱、悪寒、悪心、背部痛の悪化、及び全身性疼痛を訴え救急搬送され、腎結石症、敗血症及び腎盂腎炎と診断される。全身性疼痛のために薬物治療を行う。30 日目に退院。有害事象は、寛解していると考えられた。治験責任医師は、敗血症及び腎盂腎炎の事象を医学的に重要な事象とした。治験薬投与は再開されることなく、患者が同意を撤回し治験は中止となった。
AL*	5■・女	浸潤性乳管癌	重度	関連ないらしい	外国安全性有効性延長試験	4.65 年 6 g/日	5.1 9 年	外国第Ⅱ相延長試験の被験者として 6 g/日、12 g/日の投与を経て、外国安全性有効性延長試験（CL302）にて 6 g/日に減量、減量後の 6 ヵ月来院時に発現を確認。投与開始から 3 年 7 ヵ月を経ている。乳がんで死亡した姉妹あり。BMI 32.4。来院の約 1～2 週間前に著しい乳首の痛み、皮膚の変化あるいは膿の漏出はないが、左乳房のしこりを認めたとのこと。来院時右乳房のしこりはなく左乳房の上部外側に固いしこりを認める。その後、悪性腫瘍を呈した右乳房の X 線写真と超音波検査、生検等に基づき浸潤性乳管癌の診断。腫瘍確認後約 2 ヵ月時に外来にて乳房腫瘤摘除を施行しセンチネルリンパ節生検も行う。悪性度 9（3+3+3）の浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、充実型、高い核異型度が明らかとなる。その後、腺管上皮内癌を除去するために側方縁を切除。浸潤性乳管癌は回復したが後遺症ありと報告された。放射線療法を開始予定、癌の受容体陽性のためにアジュバント化学療法が推奨された。
AM*	2■・女	表皮内悪性黒色腫	重度	関連ないらしい	外国安全性有効性延長試験	3.09 年 6 g/日	3.6 1 年	外国第Ⅱ相延長試験に参加、12 g/日の投与を開始。合併症として胃食道逆流症、過敏性腸症候群。投与開始 72 日後に背中の皮膚生検により中等度の非定型複合母斑、1 年 4 ヵ月後に単径部の皮膚生検により中等度の非定型複合母斑の病歴あり。また、1■歳時の自動車事故により、現在はほとんどが車椅子生活となっており、事故以来右脚に複数の外科手術と皮膚移植を受けている。投与開始後 2 年 9 ヵ月後に外国安全性有効性延長試験に移行、6 g/日に減量し継続投与し、その 28 日後に右腓骨部位皮膚の薄片生検により非潰瘍性表皮内悪性黒色腫の診断。同日、母斑を除去した。病理の最終診断は、非侵襲性表皮内悪性黒色腫。辺縁部切除後、黒色腫は治癒したと考えられた。治験薬投与は継続した。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 国内試験の器官別又は症候群別有害事象の解析

国内試験で発現した有害事象を統合して集計し、2例以上に発現した有害事象の器官別大分類を表 2.7.4.2-25 に示した。器官別大分類が、胃腸障害、感染症および寄生虫症、傷害、中毒および処置合併症、筋骨格系および結合組織障害の有害事象が多く認められた。SA-ER 群で多く認められた有害事象の器官別大分類は筋骨格系および結合組織障害、胆道系障害であった。

表 2.7.4.2-25 国内試験で発生した有害事象の器官別大分類別発現例数及び件数

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全 SA-ER
	SA-ER 6 g (n=26) n(%)	プラセボ (n=8) n(%)	SA-ER 6 g (n=30) n(%)
有害事象全体	23 (88.5)	7 (87.5)	27 (90.0)
眼障害	2 (7.7)	0	2 (6.7)
胃腸障害	12 (46.2)	4 (50.0)	16 (53.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.7)	2 (25.0)	5 (16.7)
肝胆道系障害	3 (11.5)	0	3 (10.0)
免疫系障害	4 (15.4)	1 (12.5)	4 (13.3)
感染症および寄生虫症	14 (53.8)	5 (62.5)	16 (53.3)
傷害、中毒および処置合併症	11 (42.3)	3 (37.5)	16 (53.3)
臨床検査	1 (3.8)	1 (12.5)	2 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (26.9)	0	10 (33.3)
神経系障害	4 (15.4)	1 (12.5)	8 (26.7)
精神障害	1 (3.8)	1 (12.5)	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (15.4)	2 (25.0)	6 (20.0)
血管障害	1 (3.8)	0	2 (6.7)

事象名 : MedDRA/J Ver.25.0

以下に国内の個々の試験で発現した有害事象の器官別大分類別発現例数及び件数を示した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で発現した有害事象の器官別大分類別発現例数及び件数を表 2.7.4.2-26 に示した。器官別大分類が、感染症および寄生虫症（75.0%）、傷害、中毒および処置合併症（50.0%）、胃腸障害（31.3%）、筋骨格系および結合組織障害（31.3%）、神経系障害（18.8%）の有害事象が多く認められた。このうち、SA-ER 群に比較的多く認められた有害事象の器官別大分類は傷害、筋骨格系および結合組織障害であった。

国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験で発現した有害事象の器官別大分類別発現例数及び件数を表 2.7.4.2-27 に示した。器官別大分類が、感染症および寄生虫症（57.9%）、傷害、中毒および処置合併症（47.4%）、胃腸障害（36.8%）、筋骨格系および結合組織障害（26.3%）、神経系障害（21.1%）の有害事象が多く認められた。

国内有効性確認試験で発現した有害事象の器官別大分類別発現例数及び件数を表 2.7.4.2-28 に示した。器官別大分類が、胃腸障害（60.0%）、免疫系障害（30.0%）、感染症および寄生虫症（30.0%）、傷害、中毒および処置合併症（30.0%）の有害事象が多く認められた。

表 2.7.4.2-26 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で発生した有害事象の器官別大分類別発現例数及び件数

	SA-ER群 (n=16)			プラセボ群 (n=4)		
	件数	例数	発現率 %	件数	例数	発現率 %
有害事象全体	67	14	87.5	10	3	75.0
感染症および寄生虫症	21	12	75.0	4	3	75.0
傷害、中毒および処置合併症	20	8	50.0	1	1	25.0
胃腸障害	8	5	31.3	2	2	50.0
筋骨格系および結合組織障害	5	5	31.3	0	0	0.0
神経系障害	3	3	18.8	1	1	25.0
肝胆道系障害	2	2	12.5	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	2	12.5	2	1	25.0
腎および尿路障害	1	1	6.3	0	0	0.0
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	6.3	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	6.3	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	6.3	0	0	0.0
精神障害	1	1	6.3	0	0	0.0

事象名 : MedDRA/J Ver.20.0

表 2.7.4.2-27 国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験で発生した有害事象の器官別大分類別発現例数及び件数

	n=19		
	件数	例数	発現率%
有害事象全体	77	15	78.9
感染症および寄生虫症	14	11	57.9
傷害、中毒および処置合併症	31	9	47.4
胃腸障害	9	7	36.8
筋骨格系および結合組織障害	6	5	26.3
神経系障害	4	4	21.1
皮膚および皮下組織障害	4	3	15.8
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	15.8
血管障害	1	1	5.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	5.3
精神障害	1	1	5.3
臨床検査	1	1	5.3

事象名 : MedDRA/J Ver.20.0

表 2.7.4.2-28 国内有効性確認試験で発生した有害事象の器官別大分類別発現例数及び件数

System Organ Class (Japanese)	SA-ER (N=10) n (%) [Number of Events]	Placebo (N=4) n (%) [Number of Events]
合計	9 (90.0) [55]	4 (100.0) [17]
耳および迷路障害	1 (10.0) [1]	0
眼障害	2 (20.0) [2]	0
胃腸障害	6 (60.0) [19]	2 (50.0) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0) [2]	2 (50.0) [2]
肝胆道系障害	1 (10.0) [1]	0
免疫系障害	3 (30.0) [4]	1 (25.0) [1]
感染症および寄生虫症	3 (30.0) [5]	2 (50.0) [2]
傷害、中毒および処置合併症	3 (30.0) [4]	2 (50.0) [3]
臨床検査	1 (10.0) [1]	1 (25.0) [1]
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0) [8]	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (25.0) [1]
神経系障害	1 (10.0) [1]	0
精神障害	0	1 (25.0) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0) [6]	1 (25.0) [1]
血管障害	1 (10.0) [1]	0

2.7.4.2.1.5.2 外国試験の器官別又は症候群別有害事象の解析

外国試験で発現した有害事象で比較的よく認められた有害事象の器官別大分類は、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症、傷害、中毒および処置合併症、筋骨格系および結合組織障害、神経系障害、精神障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、皮膚および皮下組織障害であった。

以下に外国の個々の試験で発現した有害事象の器官別大分類別解析結果を示した。

外国第Ⅱ相試験で発現した有害事象の器官別大分類別発現例数を表 2.7.4.2-29 に示す。器官別大分類が、傷害、中毒および処置合併症、筋骨格系および結合組織障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、感染症および寄生虫症の有害事象が多く認められた。このうち、SA-ER 群に比較的多く認められた有害事象の器官別大分類は傷害、中毒および処置合併症、胃腸障害であった。

表 2.7.4.2-29 プラセボ対照期間（最初の 24 週）及び全試験期間（48 週）における治療下で発現した有害事象（TEAEs）の MedDRA の器官別大分類

	プラセボ対照期間 0～24 週			全試験期間 0～48 週			
	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ n=14[a]	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9[a]	0/3 g/日 n=5[a]
有害事象発現例 n(%)	15 (100.0)	18 (100.0)	13 (92.9)	15 (100.0)	18 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)
	有害事象発現例、n(%)[b]						
傷害、中毒および処置合併症	10 (66.7)	13 (72.2)	8 (57.1)	15 (100.0)	15 (83.3)	6 (66.7)	4 (80.0)
筋骨格系および結合組織障害	11 (73.3)	13 (72.2)	10 (71.4)	14 (93.3)	14 (77.8)	5 (55.6)	5 (100.0)
胃腸障害	9 (60.0)	12 (66.7)	6 (42.9)	13 (86.7)	14 (77.8)	4 (44.4)	4 (80.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (33.3)	6 (33.3)	5 (35.7)	8 (53.3)	9 (50.0)	3 (33.3)	3 (60.0)
神経系障害	6 (40.0)	7 (38.9)	6 (42.9)	8 (53.3)	8 (44.4)	5 (55.6)	4 (80.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (26.7)	4 (22.2)	5 (35.7)	8 (53.3)	6 (33.3)	3 (33.3)	4 (80.0)
感染症および寄生虫症	7 (46.7)	6 (33.3)	9 (64.3)	7 (46.7)	10 (55.6)	6 (66.7)	4 (80.0)
代謝および栄養障害	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	4 (26.7)	2 (11.1)	0	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3)	3 (16.7)	1 (7.1)	4 (26.7)	4 (22.2)	1 (11.1)	2 (40.0)
臨床検査	1 (6.7)	5 (27.8)	0	3 (20.0)	8 (44.4)	2 (22.2)	0
腎および尿路障害	2 (13.3)	2 (11.1)	0	3 (20.0)	2 (11.1)	0	2 (40.0)
生殖系および乳房障害	3 (20.0)	2 (11.1)	0	3 (20.0)	2 (11.1)	0	3 (20.0)
血管障害	2 (13.3)	1 (5.6)	0	3 (20.0)	2 (11.1)	0	0
耳および迷路障害	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (11.1)	0
精神障害	0	2 (11.1)	4 (28.6)	2 (13.3)	6 (33.3)	2 (22.2)	2 (40.0)
外科および内科処置	2 (13.3)	0	1 (7.1)	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (11.1)	0
眼障害	0	2 (11.1)	0	1 (6.7)	3 (16.7)	0	0

a 0～24 週でプラセボを服用した被験者は 24～48 週では 3 g/日又は 6 g/日の SA-ER を服用した。
b 有害事象は MedDRA v15.1 を使用してコード化した。患者に同じ基本語又は期間別大分類の有害事象が 2 件以上発現した場合でも 1 件のみを数える。患者の百分率は治療群における総数を基にした。

外国第Ⅱ相延長試験で発現した有害事象で、20%以上に発現した有害事象の器官別大分類は、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、傷害、中毒および処置合併症、筋骨格系およ

び結合組織障害、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害であり、全てが外国第Ⅱ相試験に含まれるものであった（表 2.7.6.5.2-4 参照）。

外国重症歩行障害対象試験で発現した有害事象で、10%以上に発現した有害事象の器官別大分類は、胃腸障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。(2.7.6.6.2.4.2 項参照)

外国第Ⅲ相試験で発現した有害事象のうち、SA-ER 6 g/日又はプラセボのいずれかの群に10%以上発現した有害事象の器官別大分類は、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、傷害、中毒および処置合併症、筋骨格系および結合組織障害、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。このうち、SA-ER 6 g/日群に比較的多く認められた有害事象の器官別大分類は、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害であった（表 2.7.6.7.5-2 参照）。

外国安全性有効性検討延長試験で発現した有害事象で、20%を越えて発現した有害事象の器官別大分類は、筋骨格系および結合組織障害、感染症および寄生虫症、傷害、中毒および処置合併症、胃腸障害であった。(2.7.6.8.2.5.2 項参照)

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別の説明は表 2.7.4.2-23 及び表 2.7.4.2-24 に一覧表として示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 一般臨床検査

2.7.4.3.1.1 国内臨床試験

国内臨床試験で認めた肝機能検査異常を表 2.7.4.3-1 にまとめた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、肝機能障害を 1 例に認めた。国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験では臨床検査異常の有害事象は認めなかった。国内有効性確認試験では、肝機能検査値上昇を 1 例に認めたが、治験薬の投与を継続中に回復したので因果関係はないと判定された。

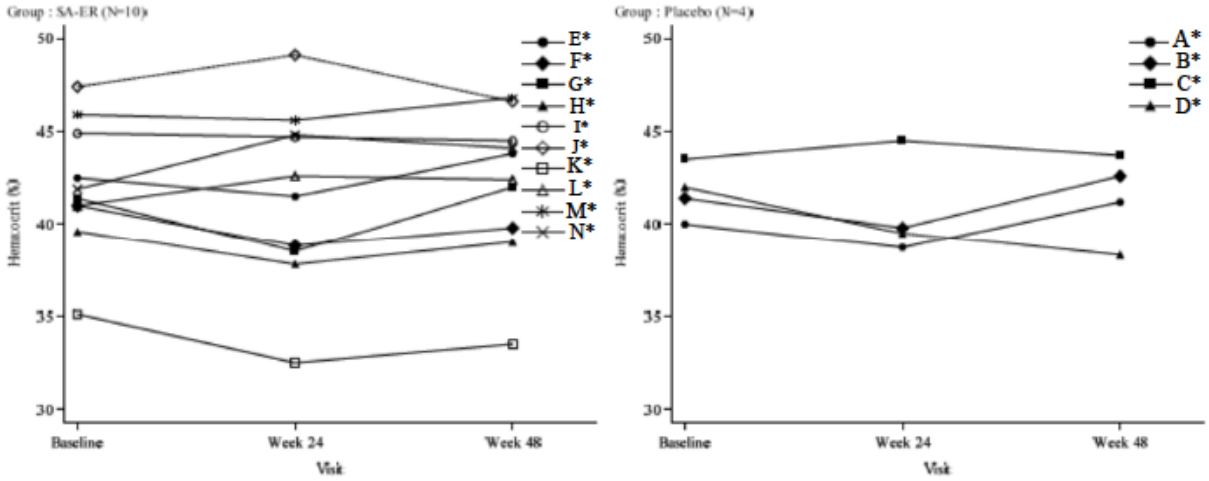
表 2.7.4.3-1 有害事象とされた肝機能検査異常一覧

試験	被験者番号	年齢・性別	有害事象名	重症度	因果関係	発現時投与量	概要
第Ⅱ/Ⅲ相試験	F*	4■・女	肝機能障害	中等度	関連ないらしい	6 g/日	6 g/日投与。一過性・偶発的。 0 8w 16w 24w 32w 40w 48w ALT(U/L) 40→ 28→ 26→ 99→ 48→ 41→ 72 AST(U/L) 35→ 24→ 23→ 67→ 45→ 26→ 54 γGTP(U/L) 72→ 74→ 43→153→ 73→ 65→ 83 終了後、延長試験に移行しさらに 72 週投与を受ける。
有効性確認試験	I*	4■・男	肝機能検査値上昇	軽度	関連なし	6 g/日	軽度・非重篤。24 週目に上昇を認める。COVID-19 感染のため入院し、退院後の飲酒の影響が疑われた。36 週目には回復。

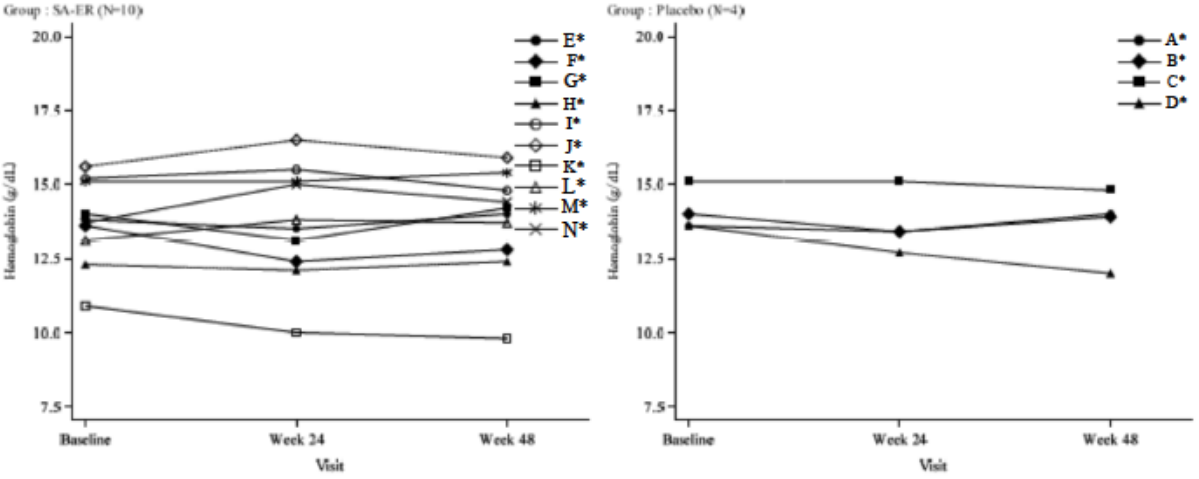
また、以下に有効性確認試験の臨床検査値の被験者ごとの推移図を示した。

＊新薬承認情報提供時に置換

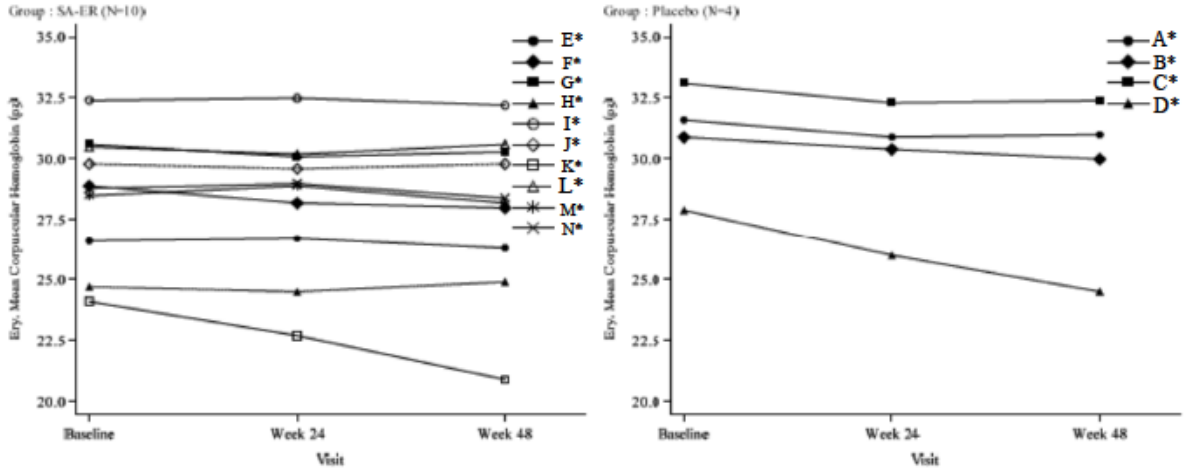
ヘマトクリット値



ヘモグロビン



平均赤血球ヘモグロビン（MCH）



＊新薬承認情報提供時に置換