第 2 部　CTD の概要

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：[redacted]

2.7.3　臨床的有効性
ネキシウム®カプセル、ネキシウム®懸濁用顆粒分包

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験 5
2.7.3.1.2 D961WC00001 試験の概要 7
2.7.3.1.2.1 試験デザイン 7
2.7.3.1.2.2 対象被験者 7
2.7.3.1.2.3 用法・用量及び投与期間 8
2.7.3.1.2.4 有効性の評価項目 9
2.7.3.1.2.5 有効性の評価方法 9
2.7.3.1.2.5.1 有効性の複合エンドポイントの評価 9
2.7.3.1.2.5.2 EGD による評価 10
2.7.3.1.2.5.3 問診による上部消化器症状の評価 11
2.7.3.1.2.6 解析方法 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 D961WC00001 試験 13
2.7.3.2.1.1 RE の維持療法 13
2.7.3.2.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1 試験対象集団 14
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 14
2.7.3.3.1.1.1 RE の維持療法 14
2.7.3.3.1.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 14
2.7.3.3.1.2 解析対象集団 15
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.2.1 RE の維持療法 17
2.7.3.3.2.1.1 再発割合 17
2.7.3.3.2.1.2 RE 関連症状 21
2.7.3.3.2.1.3 内視鏡所見 26
2.7.3.3.2.1.4 胃内及び食道 pH 26
2.7.3.3.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 26
2.7.3.3.2.2.1 再発割合 26
2.7.3.3.2.2.2 GU 又は DU 関連症状 29
2.7.3.3.2.2.3 内視鏡所見 33
2.7.3.3.2.2.4 胃内及び食道 pH 33
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 33
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 34

表目次

表 1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 6
表 2 LA 分類 10
表 3 改訂 LANZA スコア 11
表 4 解析対象集団（登録被験者） 16
表 5 Week 8～32 の RE の再発割合（維持療法期の有効性解析対象集団） 17
表 6 Week 8～52 の RE の再発割合（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 20
表 7 Week 0～8 の最終観察時の RE 関連症状の変化（初期治療期の有効性解析対象集団） 23
表 8 Week 8～32 の最終観察時の RE 関連症状の変化（維持療法期の有効性解析対象集団） 24
表 9 Week 8～52 の最終観察時の RE 関連症状の変化（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 25
表 10 Week 0～32 の GU 又は DU の再発割合（再発抑制期の有効性解析対象集団） 26
表 11 Week 0～52 の GU 又は DU の再発割合（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 28
表 12 Week 0～32 の最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化（再発抑制期の有効性解析対象集団） 31
表 13 Week 0～52 の最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 32

図目次

図 1 試験デザインの概要 7
図 2 Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間（維持療法期の有効性解析対象集団） 18
図 3 Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 21
図 4 Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間（再発抑制期の有効性解析対象集団） 27
図 5 Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 29

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CEC	central evaluation committee：中央評価委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CSR	clinical study report：治験総括報告書
DU	duodenal ulcer：十二指腸潰瘍
EGD	esophagogastroduodenoscopy：上部消化管内視鏡検査
GU	gastric ulcer：胃潰瘍
LA	Los Angeles：ロサンゼルス
LDA	low-dose aspirin：低用量アスピリン
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
RE	reflux esophagitis：逆流性食道炎

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本医療用医薬品の承認事項一部変更承認申請における有効性の評価は、小児を対象とした国内第 III 相試験（D961WC00001 試験）の成績を基に行った（表 1）。

表 1　　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験名／開発相／実施国／状況	試験デザイン	目的	投与経路、用量、投与例数	対象
D961WC00001／第 III 相／日本／完了	オープンラベル、並行群間、多施設共同	RE の日本人小児患者に対する初期治療後の維持療法において、D961H の有効性及び安全性を評価。 GU 又は DU であると過去に診断され、NSAIDs 又は LDA を長期間服用している日本人小児患者の GU 又は DU の再発抑制において、D961H の有効性及び安全性を評価。	1 日 1 回、朝食後に D961H を経口投与 **RE の維持療法：** グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：初期治療期間（8 週間）10 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日 グループ 2（体重 20 kg 以上）：初期治療期間（8 週間）20 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日（20 mg/日まで増量可能） **NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制：** グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：10 mg/日（32 又は 52 週間） グループ 4（体重 20 kg 以上）：10 mg/日（20 mg/日まで増量可能）（32 又は 52 週間） **RE の維持療法：** グループ 1：維持療法開始例 7 例 グループ 2：維持療法開始例 20 例 **NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制：** グループ 3：投与開始例 9 例 グループ 4：投与開始例 13 例	**RE の維持療法：** 初期治療（8 週間）終了時に症候的に RE の治癒が確認され、EGD を実施する場合は、粘膜の障害が認められない 1～14 歳の日本人小児患者。 **NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制：** GU 又は DU であると過去に診断され、NSAIDs 又は LDA を長期間服用している 1～14 歳の日本人小児患者。

DU; 十二指腸潰瘍、EGD; 上部消化管内視鏡検査、GU; 胃潰瘍、LDA; 低用量アスピリン、NSAIDs; 非ステロイド性抗炎症薬、RE; 逆流性食道炎

2.7.3.1.2 D961WC00001 試験の概要

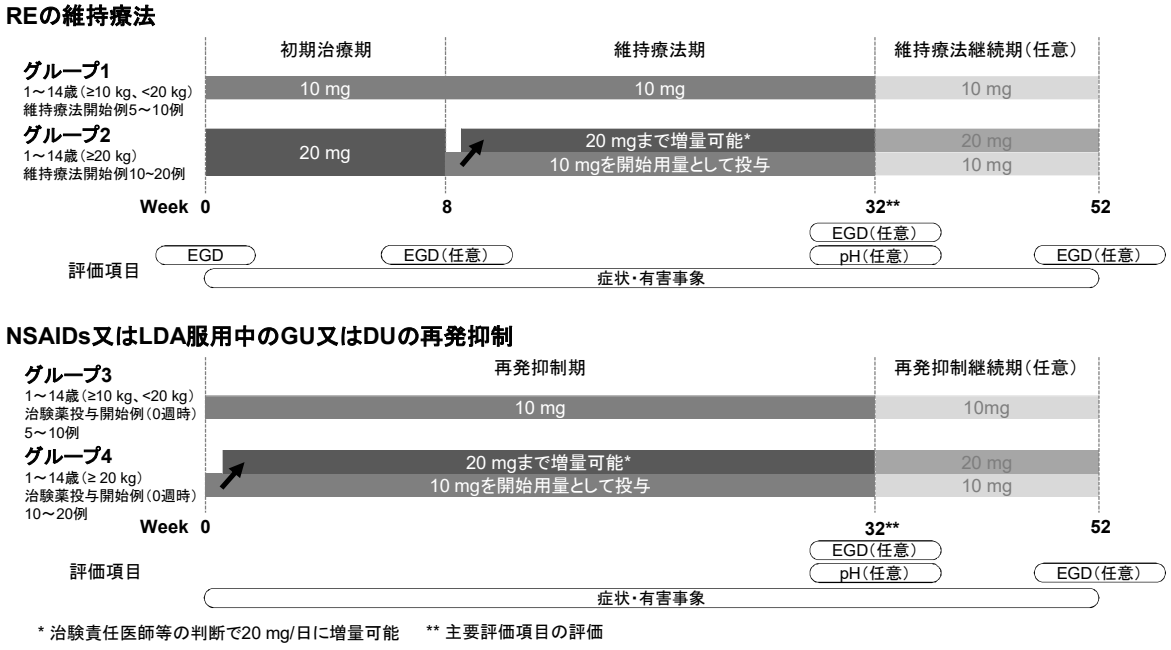
2.7.3.1.2.1 試験デザイン

D961WC00001 試験は、日本人小児患者の逆流性食道炎（RE）の初期治療後の維持療法、及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又は低用量アスピリン（LDA）を服用している日本人小児患者の胃潰瘍（GU）又は十二指腸潰瘍（DU）の再発抑制における、D961H の有効性及び安全性を評価するオープンラベル、並行群間、多施設共同、第 III 相試験であった。

本試験は対象患者が 1～14 歳と体重個体差が大きいことから、RE の維持療法を対象としたグループと NSAIDs 又は LDA を服用中の GU 又は DU の再発抑制を目的としたグループをそれぞれ 2 つ（体重 10 kg 以上 20 kg 未満、体重 20 kg 以上）に分け、D961H の投与量を規定した。体重 10 kg 以上 20 kg 未満（グループ 1 及び 3）と体重 20 kg 以上（グループ 2 及び 4）で、それぞれ異なる投与レジメンで実施した。倫理的な観点から本試験ではプラセボは使用しなかった。

試験デザインの概要を図 1 に示す。

図 1　　試験デザインの概要



DU; 十二指腸潰瘍、EGD; 上部消化管内視鏡検査、GU; 胃潰瘍、LDA; 低用量アスピリン、NSAIDs; 非ステロイド性抗炎症薬、pH; 食道・胃 pH モニタリング、RE; 逆流性食道炎

2.7.3.1.2.2 対象被験者

RE の維持療法

中央評価委員会（CEC）の判定により、内視鏡的にロサンゼルス（LA）分類（Lundell et al 1999）（表 2）で Grade A 以上の RE であると確認された 1～14 歳の患者を対象とした。維持療法期への移行は、初期治療（8 週間）終了時に症候的に RE の治癒（RE 関連症状の程度がなし又

は軽度）が確認された被験者を対象とした。上部消化管内視鏡検査（EGD）を実施した場合は粘膜の障害が認められない被験者とした。体重が 10 kg 未満の患者は除外した。

予定被験者数は、グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）で維持療法開始例 5～10 例、グループ 2（体重 20 kg 以上）で維持療法開始例 10～20 例とした。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

過去の上部消化器症状、便潜血、EGD 所見等により、GU 又は DU を有していたと判断でき、試験期間中に 32 週間以上にわたり NSAIDs 又は LDA 治療（一定用量であることが望ましい）が必要であると予想される 1～14 歳の患者を対象とした。なお、疾患修飾性抗リウマチ薬（メトトレキサート等）を服用している場合は、D961H 投与開始前にその薬剤を一定用量で 4 週間以上服用していることとした。体重が 10 kg 未満の患者は除外した。

予定被験者数は、グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）で 5～10 例、グループ 4（体重 20 kg 以上）で 10～20 例とした。

2.7.3.1.2.3 用法・用量及び投与期間

各被験者に投与する D961H の剤型（懸濁用顆粒及びカプセル）については治験責任（分担）医師が選択した。

被験者には 1 日 1 回、朝食後に D961H を経口投与した。

RE の維持療法

- グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：初期治療期間（8 週間）10 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日
- グループ 2（体重 20 kg 以上）：初期治療期間（8 週間）20 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日（治験責任［分担］医師の判断で 20 mg/日まで増量可能）

初期治療では、グループ 1 の被験者に D961H 10 mg/日を投与し、グループ 2 の被験者に D961H 20 mg/日を投与した。維持療法では、全ての被験者に D961H 10 mg/日を投与し、グループ 2 の被験者については、RE 関連症状又は所見の進展や持続により増量が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合、20 mg/日に増量可能とした。増量後の 10 mg/日への減量は不可とした。グループ 1 の被験者の体重が維持療法中に 20 kg に達した場合は、グループ 2 の投与レジメンに従い D961H の投与量を再考することとした。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

- グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：10 mg/日（32 又は 52 週間）
- グループ 4（体重 20 kg 以上）：10 mg/日（32 又は 52 週間）（治験責任［分担］医師の判断で 20 mg/日まで増量可能）

グループ 4 の被験者については、GU 又は DU 関連症状もしくは所見の進展や持続により増量が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合、20 mg/日に増量可能とした。増量後の 10 mg/日への減量は不可とした。グループ 3 の被験者の体重が D961H 投与開始後に 20 kg に達した場合は、グループ 4 の投与レジメンに従い D961H の投与量を再考することとした。

2.7.3.1.2.4 有効性の評価項目

RE の維持療法

主要評価項目：

- 全被験者を対象とした Week 8～32 の維持療法期の複合エンドポイント（RE 関連症状又は任意で実施した EGD 所見）の評価による RE 再発の有無

副次評価項目：

- Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象とした Week 8～52（Week 8～32 及び Week 32～52）の複合エンドポイント（RE 関連症状又は任意で実施した EGD 所見）の評価による RE 再発の有無
- 初期治療期（Week 0～8）の RE 関連症状
- 維持療法期の RE 関連症状
- 内視鏡所見
- 食道・胃 pH モニタリング

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

主要評価項目：

- 全被験者を対象とした Week 0～32 の再発抑制期の複合エンドポイント（GU 又は DU 関連症状もしくは任意で実施した EGD 所見）の評価による GU 又は DU の再発の有無

副次評価項目：

- Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象とした Week 0～52（Week 0～32 及び Week 32～52）の複合エンドポイント（GU 又は DU 関連症状もしくは任意で実施した EGD 所見）の評価による GU 又は DU の再発の有無
- GU 又は DU 関連症状
- 内視鏡所見
- 食道・胃 pH モニタリング

2.7.3.1.2.5 有効性の評価方法

2.7.3.1.2.5.1 有効性の複合エンドポイントの評価

RE の維持療法

治験責任（分担）医師は RE 関連症状又は所見の進展や悪化及び経過を評価し、維持療法期の各 Visit で RE の再発を確認した。

維持療法期において以下のいずれかに該当した場合、RE の再発と判断した。

1 EGD での再発（LA 分類［表 2］において Grade A～D の所見が確認された場合）

2 症状による再発（RE 関連症状は問診結果における RE 関連の 4 症状のいずれかで定義される［2.7.3.1.2.5.3 項参照］）

(a) RE 関連症状による試験中止

(b) RE 関連症状により D961H を 10 mg/日から 20 mg/日に増量する場合（体重 20 kg 以上の被験者にのみ適用）

なお、再発（RE 関連症状による試験中止は除く）後も D961H の投与は継続可能とした。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

治験責任（分担）医師は GU 又は DU 関連症状もしくは所見の進展や悪化及び経過を評価し、再発抑制期の各 Visit で GU 又は DU の再発を確認した。

再発抑制期において以下のいずれかに該当した場合、GU 又は DU の再発と判断した。

1 EGD での再発（GU 又は DU が確認された場合）

2 症状による再発（GU 又は DU 関連症状は問診結果における GU 又は DU 関連の 6 症状のいずれかで定義される［2.7.3.1.2.5.3 項参照］）。

(a) GU 又は DU 関連症状による試験中止

(b) GU 又は DU 関連症状により D961H を 10 mg/日から 20 mg/日に増量する場合（体重 20 kg 以上の被験者にのみ適用）

なお、再発（GU 又は DU 関連症状による試験中止は除く）後も D961H の投与は継続可能とした。

2.7.3.1.2.5.2 EGD による評価

対象疾患の診断に必要な食道、胃及び十二指腸の EGD は、代諾者から同意を得た被験者で実施した。EGD は、絶食下（実施前少なくとも 4 時間）で実施した。EGD は各実施医療機関の通常の方法により実施した。

RE の維持療法

EGD は Visit 1（同意取得日）に 1 回実施し、その後は任意としたが、RE の再発が疑われた場合は時点を問わず実施を推奨した。Visit 1（同意取得日）の EGD については、D961H の投与開始前 4 週間以内に実施されたものがあれば、同意取得前の検査結果であっても、代諾者の同意を得て使用可能とした。

EGD 所見による RE の評価は、LA 分類（表 2）に基づき実施した。粘膜障害に関して Grade A～D の所見が確認された場合、RE と判定した。

表 2 LA 分類

Grade A	2 条の粘膜ヒダ間で連続しておらず、長径 5 mm 未満の粘膜障害が 1 カ所以上
Grade B	2 条の粘膜ヒダ間で連続しておらず、長径 5 mm 以上の粘膜障害が 1 カ所以上
Grade C	2 条以上の粘膜ヒダに連続して広がっている粘膜障害が 1 カ所以上あり、全周の 75%未満
Grade D	粘膜障害が 1 カ所以上あり、全周の 75%以上を占める

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

EGD の実施は任意としたが、試験終了時（又は中止時）に 1 回実施することが望ましいとした。また、GU 又は DU の再発が疑われた場合等には、この時期に関わらず実施可能とした。

EGD 所見による GU 又は DU の評価は、改訂 LANZA スコア（Lanza et al 1988）（表 3）に基づき実施した。

潰瘍については、以下の特徴を伴う粘膜部位と定義した。

- 潰瘍底：滑らかかつ規則的な粘膜内における、円形又は楕円形で白又は灰白色に打ち抜かれた欠損部分
- 辺縁部：不連続、周囲との境界が極めて明瞭、規則的、滑らか、及び通常は潰瘍底と相関して隆起している
- 関連する腫瘤病変やその他の悪性疾患の所見を伴わない

表 3　　改訂 LANZA スコア

0	出血 [1]又はびらん [2]がみられないもの
1+	1 個の出血又はびらんがみられるもの
2+	2～10 個の出血又はびらんがみられるもの
3+	11～25 個の出血又はびらんがみられるもの
4+	25 個を超える出血又はびらんもしくは大きさに関わらず浸潤性潰瘍 [3]がみられるもの

1) 管腔出血を伴う粘膜出血。
2) びらんは、深部に及ばない粘膜の非連続性病変と定義する。
3) 浸潤性潰瘍は、深部に及ぶ病変*と定義する。
*潰瘍の詳細な定義は、前述の 3 点に示す。

2.7.3.1.2.5.3 問診による上部消化器症状の評価

RE の維持療法

RE 関連症状の問診は Visit 2（投与開始日）及びそれ以降の全ての Visit で実施した。被験者本人又は保護者が、各 Visit から過去 1 週間の消化器症状について問診票に記録した。その問診票は治験責任（分担）医師がレビューして回収した。治験責任（分担）医師は維持療法期の各 Visit で RE の再発を評価した。

- 胸やけ：胃又は胸の下部から首に向かって上昇する灼熱感
- 呑酸：酸味又は苦味のある液の口の中への流入
- 嚥下障害：飲み込むことの困難さ
- 心窩部痛：上腹部の中央の痛み

過去 1 週間の症状の頻度及び程度（なし、軽度、中等度、重度）を各症状の評価に含めた。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

GU 又は DU 関連症状の問診は Visit 2（投与開始日）及びそれ以降の全ての Visit で実施した。被験者本人又は保護者が、各 Visit から過去 1 週間の消化器症状について問診票に記録した。その問診票は治験責任（分担）医師がレビューして回収した。治験責任（分担）医師は投与期間中の各 Visit で GU 又は DU の再発を評価した。

- 心窩部痛：上腹部の中央の痛み
- 胃部不快感：腹部の重苦しさを伴う不快感
- 腹部膨満感：腹部の張りを感じる
- 悪心/嘔吐：吐き気/胃の内容物を吐く
- 胸やけ：胃又は胸の下部から首に向かって上昇する灼熱感
- 食欲不振：食欲がない

過去 1 週間の症状の頻度及び程度（なし、軽度、中等度、重度）を各症状の評価に含めた。

2.7.3.1.2.6 解析方法

RE の維持療法

有効性解析対象集団は、各期に治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 回有効性評価が行われた、重大かつ主要な治験実施計画書の違反又は逸脱のない全ての被験者とした。

主要評価項目の解析では、維持療法期の有効性解析対象集団を対象に、Week 8～32 の複合エンドポイント（RE 関連症状又は任意で実施した EGD 所見）の評価に基づく RE の再発割合とその 95% 信頼区間（CI）を算出し、Kaplan-Meier 法により RE 再発までの時間を算出した。RE 再発までの時間は、維持療法期の開始日を起点として、複合エンドポイントのいずれかで RE 再発基準を満たした最も早い日までの日数とした。打ち切り日は RE 関連症状又は EGD の最も遅い評価可能日とした。同様に、有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象に、Week 8～52（Week 8～32 及び Week 32～52）の複合エンドポイント（RE 関連症状又は任意で実施した EGD 所見）の評価に基づく RE 再発割合と RE 再発までの時間を算出した。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

有効性解析対象集団は、各期に治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 回有効性評価が行われた、重大かつ主要な治験実施計画書の違反又は逸脱のない全ての被験者とした。

主要評価項目の解析では、再発抑制期の有効性解析対象集団を対象に、Week 0～32 の複合エンドポイント（GU 又は DU 関連症状もしくは任意で実施した EGD 所見）の評価に基づく GU 又は DU の再発割合とその 95% CI を算出し、Kaplan-Meier 法により GU 又は DU 再発までの時間を算出した。GU 又は DU 再発までの時間は、治験薬の初回投与日を起点として、複合エンドポイントのいずれかで GU 又は DU 再発基準を満たした最も早い日までの日数とした。打ち切り日は GU 又は DU 関連症状もしくは EGD の最も遅い評価可能日とした。同様に、有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象に、Week 0～52（Week 0～32 及び Week 32～52）の複合エンドポイント（GU 又は DU 関連症状もしくは任意で実施した EGD 所見）の評価に基づく GU 又は DU の再発割合と GU 又は DU 再発までの時間を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 D961WC00001 試験

2.7.3.2.1.1 RE の維持療法

グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）及びグループ 2（体重 20 kg 以上）では、それぞれ 7 例及び 20 例の被験者が初期治療期（Week 0～8）完了後に維持療法期（Week 8～32）を開始し、6/7 例（85.7%）及び 18/20 例（90.0%）が Week 32 までの投与を完了した。

グループ 1 の 6 例及びグループ 2 の 16 例が Week 32 以降も D961H の投与を継続し、それぞれ 6/6 例（100.0%）及び 15/16 例（93.8%）が Week 52 までの投与を完了した。

有効性の主要評価項目である Week 8～32 の RE の再発割合は、グループ 1 では 0.0%（0/7 例、95% CI：0.0%, 41.0%）であった。グループ 2 では 5.3%（1/19 例、95% CI：0.1%, 26.0%）であり、D961H の増量を伴う症状による再発であった。

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 32～52 の RE の再発割合は、グループ 1 では 16.7%（1/6 例、95% CI：0.4%, 64.1%）であり、EGD 判定による再発であった。グループ 2 では 18.8%（3/16 例、95% CI：4.0%, 45.6%）であり、いずれも D961H の増量を伴う症状による再発であった。

初期治療（8 週間）後に RE が治癒した被験者において、RE の維持療法として D961H を Week 8 から Week 32 まで投与したときの D961H の安全性は許容可能であることが示された。さらに、D961H の投与を Week 52 まで延長することによる新たな問題は特定されなかった。本試験における RE の維持療法での D961H の安全性プロファイルは、D961H の既知の確立された安全性プロファイルとおおむね同様であった。

2.7.3.2.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）及びグループ 4（体重 20 kg 以上）では、それぞれ 9 例及び 13 例が D961H の投与を開始し、9/9 例（100.0%）及び 12/13 例（92.3%）が Week 32 までの投与を完了した。グループ 3 では 8 例が過去に GU の診断を受け、1 例が過去に DU の診断を受けており、グループ 4 では全例が過去に GU の診断を受けていた。全ての被験者が NSAIDs 又は LDA を使用しており、NSAIDs を使用している被験者はグループ 3 及びグループ 4 でそれぞれ 5/9 例（55.6%）及び 10/13 例（76.9%）、LDA を使用している被験者はそれぞれ 4/9 例（44.4%）及び 3/13 例（23.1%）であった。

グループ 3 の 6 例及びグループ 4 の 7 例が Week 32 以降も D961H の投与を継続し、5/6 例（83.3%）及び 7/7 例（100.0%）が Week 52 までの投与を完了した。

有効性の主要評価項目である Week 0～32 の GU 又は DU の再発割合は、グループ 3 では 11.1%（1/9 例、95% CI：0.3%, 48.2%）であり、CEC の EGD 判定による再発であった。グループ 4 では 0.0%（0/13 例、95% CI：0.0%, 24.7%）であった。

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 32～52 の GU 又は DU の再発割合は、グループ 3 で 0.0%（0/6 例、95% CI：0.0%, 45.9%）、グループ 4 で 0.0%（0/7 例、95% CI：0.0%, 41.0%）であった。

GU 又は DU であると過去に診断され、NSAIDs 又は LDA を長期間服用している被験者において、D961H を Week 32 まで投与したときの D961H の安全性は許容可能であることが示された。さらに、D961H の投与を Week 52 まで延長することによる新たな問題は特定されなかった。本試

験における GU 又は DU の再発抑制療法での D961H の安全性プロファイルは、D961H の既知の確立された安全性プロファイルとおおむね同様であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 RE の維持療法

初期治療期（Week 0～8）

グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）では、7 例に D961H が投与され、7 例全例が Week 8 までの投与を完了した（D961WC00001 試験 CSR Table 14.1.1.1 参照、以下同様）。

グループ 2（体重 20 kg 以上）では、21 例に D961H が投与され、20/21 例（95.2%）が Week 8 までの投与を完了した。1/21 例（4.8%）が Week 8 前に投与・試験を中止し、中止理由は有害事象であった。

維持療法期（Week 8～32）

グループ 1 では、7 例が維持療法期に移行し、6/7 例（85.7%）が Week 32 までの投与を完了した。1/7 例（14.3%）が Week 32 前に投与・試験を中止し、中止理由は治験責任（分担）医師の判断（RE の再発以外）であった。

グループ 2 では、20 例が維持療法期に移行し、18/20 例（90.0%）が Week 32 までの投与を完了した。2/20 例（10.0%）が Week 32 前に投与・試験を中止し、中止理由は治験責任（分担）医師の判断（RE の再発以外）が 1 例、投与継続基準を満たしていなかったため（初期治療終了時に RE が治癒していなかった）が 1 例であった。

維持療法継続期（Week 32～52）

グループ 1 では、Week 32 まで投与を完了した 6 例全例が Week 32 以降も D961H の投与を継続し、6 例全例が Week 52 までの投与を完了した。

グループ 2 では、Week 32 まで投与を完了した 18 例中 16 例（88.9%）が Week 32 以降も D961H の投与を継続し、15/16 例（93.8%）が Week 52 までの投与を完了した。1/16 例（6.3%）が Week 52 前に投与・試験を中止し、中止理由は有害事象であった。

2.7.3.3.1.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）では、9 例に D961H が投与され、9 例全例が Week 32 までの投与を完了した（D961WC00001 試験 CSR Table 14.1.1.2 参照、以下同様）。

グループ 4（体重 20 kg 以上）では、13 例に D961H が投与され、12/13 例（92.3%）が Week 32 までの投与を完了した。1/13 例（7.7%）が Week 32 前に投与・試験を中止し、中止理由は代諾者の同意撤回であった。

再発抑制継続期（Week 32～52）

グループ 3 では、Week 32 まで投与を完了した 9 例中 6 例（66.7%）が Week 32 以降も D961H の投与を継続し、5/6 例（83.3%）が Week 52 までの投与を完了した。1/6 例（16.7%）が Week 52 前に投与・試験を中止し、中止理由は治験責任（分担）医師の判断（GU 又は DU の再発以外）であった。

グループ 4 では、Week 32 まで投与を完了した 12 例中 7 例（58.3%）が Week 32 以降も D961H の投与を継続し、7 例全例が Week 52 までの投与を完了した。

2.7.3.3.1.2 解析対象集団

安全性解析対象集団（各期で治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 回評価が行われた被験者）、有効性解析対象集団（各期で治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 回の有効性評価を行い、重大かつ主要な治験実施計画書の違反又は逸脱のない被験者）、薬力学解析対象集団（薬力学評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書の違反又は逸脱がなく、治験薬投与後に少なくとも 1 回食道・胃 pH モニタリングデータが得られた被験者）の内訳を表 4 に示す。

RE の維持療法

初期治療期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団には 28 例（グループ 1：7 例、グループ 2：21 例、以下同順）が含まれた。維持療法期の安全性解析対象集団には 27 例（7 例、20 例）、有効性解析対象集団には 26 例（7 例、19 例）が含まれた。グループ 2 の 1 例は初期治療終了時（Week 8）に RE が治癒していなかったため、維持療法期の有効性解析対象集団から除外された。維持療法継続期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団には 22 例（6 例、16 例）が含まれた。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団には 22 例（グループ 3：9 例、グループ 4：13 例、以下同順）が含まれた。再発抑制継続期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団には 13 例（6 例、7 例）が含まれた。

表 4　　解析対象集団（登録被験者）

	Number of subjects														
	Initial healing therapy period			Maintenance therapy period			Maintenance therapy extended period			Prevention therapy period			Prevention therapy extended period		
	G1	G2	G1+2	G1	G2	G1+2	G1	G2	G1+2	G3	G4	G3+4	G3	G4	G3+4
Subjects included in Safety Analysis Set	7	21	28	7	20	27	6	16	22	9	13	22	6	7	13
Subjects excluded from Safety Analysis Set	0	0	0	0	1	1	1	5	6	0	0	0	3	6	9
DISCONTINUED IN THE PREVIOUS PERIOD	-	-	-	0	1	1	1	2	3	-	-	-	0	1	1
NOT REGISTERED	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	3	5	8
Subjects included in Efficacy Analysis Set	7	21	28	7	19	26	6	16	22	9	13	22	6	7	13
Subjects excluded from Efficacy Analysis Set	0	0	0	0	2	2	1	5	6	0	0	0	3	6	9
DISCONTINUED IN THE PREVIOUS PERIOD	-	-	-	0	1	1	1	2	3	-	-	-	0	1	1
NOT HEALED RE AT WEEK 8	-	-	-	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NOT REGISTERED	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	3	5	8
Subjects included in Pharmacodynamic Analysis Set	-	-	-	0	0	0	-	-	-	1	0	1	-	-	-
Subjects excluded from Pharmacodynamic Analysis Set	-	-	-	7	21	28	-	-	-	8	13	21	-	-	-
NO GASTROESOPHAGEAL PH MONITORING AT POST-DOSE	-	-	-	7	21	28	-	-	-	8	13	21	-	-	-

G1: Group 1
G2: Group 2
G3: Group 3
G4: Group 4
RE: reflux esophagitis
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 9

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

有効性解析対象集団における人口統計学的特性及びその他の特性は D961WC00001 試験 CSR Table 14.1.4.2.1、Table 14.1.4.2.2、Table 14.1.4.5.2 及び Table 14.1.4.5.4 を参照のこと。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 RE の維持療法

2.7.3.3.2.1.1 再発割合

維持療法期（Week 8～32）

RE の再発割合は、グループ 1 で 0.0%（0/7 例、95% CI：0.0%, 41.0%）、グループ 2 で 5.3%（1/19 例、95% CI：0.1%, 26.0%）であった（表 5）。

グループ 1 では再発は認められなかった。グループ 2 では 1 例に再発（D961H の増量を伴う症状による再発）が認められた。

再発が認められたグループ 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は [redacted] 歳の男性で、Week 8 の Visit の 4 日後に軽度の胸やけ、呑酸及び心窩部痛が認められ、投与量を 1 日 10 mg から 20 mg に増量した。その後の Week 12 の Visit ではこれらの症状は認められなかったが、Week 16 及び Week 32 の Visit では軽度の呑酸が認められた。Week 36 の Visit 以降はこれらの症状は認められなかった。本被験者は Week 52 までの投与を完了した。

表 5　　Week 8～32 の RE の再発割合（維持療法期の有効性解析対象集団）

Variable	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=19)
RE relapse rate	0.0 (0/7)	5.3 (1/19)
95% CI	0.0, 41.0	0.1, 26.0
Reason for RE relapse		
Detected by EGD	-	0.0 (0/1)
Worsening of symptoms need for withdrawal from the study	-	0.0 (0/1)
Worsening of symptoms need for increasing the dose	-	100.0 (1/1)
Other	-	0.0 (0/1)
RE relapse cumulative rate at Week 32 [a]	0.0	5.3
95% CI	-, -	0.8, 31.9

[a] The estimation of the relapse cumulative rate was derived from the Kaplan-Meier estimate, and only when there is at least one event, the corresponding CI was derived based on Greenwood formula for variance and on log-log transformation.

RE relapse is to be declared if any of the following events occur during the maintenance phase of the RE study part:

An EGD relapse is defined as an identification of a RE with LA classification grade A to D

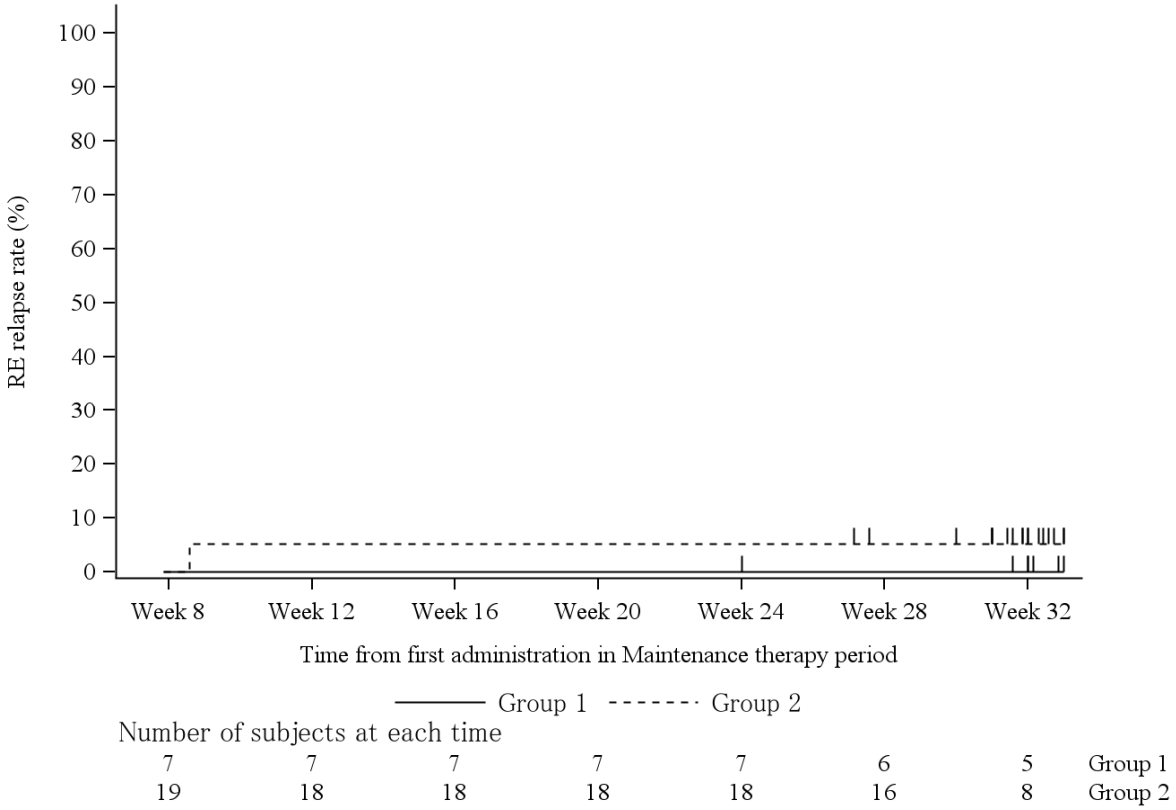
A symptom relapse is defined as any of the following:

- Withdrawal from the study due to RE-related symptoms; this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative
- Increasing the dose from 10 mg to 20 mg due to RE-related symptoms (only applicable in subjects weighting over 20 kg); this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

N = number of subjects in treatment group
CI: confidence interval, EGD: esophagogastroduodenoscopy, LA: Los Angeles, RE: reflux esophagitis
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 16

Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間を図 2 に示す。

図 2　　Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間（維持療法期の有効性解析対象集団）



RE: reflux esophagitis
Source: D961WC00001 試験 CSR Figure 4

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、グループ 1 の RE の再発割合は Week 8～32 で 0.0%（0/6 例、95% CI：0.0%, 45.9%）、Week 32～52 及び Week 8～52 で 16.7%（1/6 例、95% CI：0.4%, 64.1%）であった。グループ 2 の RE の再発割合は Week 8～32 で 6.3%（1/16 例、95% CI：0.2%, 30.2%）、Week 32～52 で 18.8%（3/16 例、95% CI：4.0%, 45.6%）、Week 8～52 で 25.0%（4/16 例、95% CI：7.3%, 52.4%）であった（表 6）。

グループ 1 では 1 例に再発（EGD 判定による再発）が認められた。グループ 2 では 4 例に再発（いずれも D961H の増量を伴う症状による再発）が認められた。

再発が認められた被験者について以下に記載する。グループ 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）については「維持療法期（Week 8～32）」に記載した。

グループ 1 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は[redacted]歳の男性で、Week 52 の Visit で実施した EGD で Grade A と判定（CEC 判定）された。

グループ 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は 1[redacted]歳の男性で、Week 44 の Visit で軽度の胸やけ及び中等度の呑酸が認められ、投与量を 1 日 10 mg から 20 mg に増量した。胸やけは Week 48 の Visit 以降認められなかった。呑酸は Week 48 の Visit では継続していたが、Week 52 の Visit では認められなかった。本被験者は Week 52 までの投与を完了した。

グループ 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は 1[redacted]歳の女性で、Week 0 より軽度の呑酸が継続しており、Week 36 の Visit に投与量を 1 日 10 mg から 20 mg に増量した。軽度の呑酸は Week 52 の Visit まで継続していた。Week 40 の Visit に中等度の心窩部痛が認められたが、Week 44 の Visit で軽度になり、Week 48 の Visit 以降は認められなかった。本被験者は Week 52 までの投与を完了した。

グループ 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は 1[redacted]歳の女性で、Week 32 の Visit に軽度の胸やけが認められ、Week 36 の Visit に投与量を 1 日 10 mg から 20 mg に増量した。Week 36 から Week 44 の Visit では胸やけは認められなかったが、Week 48 及び Week 52 の Visit で軽度の胸やけが認められた。本被験者は Week 52 までの投与を完了した。

表 6　　Week 8～52 の RE の再発割合（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

Variable	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=16)		
	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52
RE relapse rate	0.0 (0/6)	16.7 (1/6)	16.7 (1/6)	6.3 (1/16)	18.8 (3/16)	25.0 (4/16)
95% CI	0.0, 45.9	0.4, 64.1	0.4, 64.1	0.2, 30.2	4.0, 45.6	7.3, 52.4
Reason for RE relapse						
Detected by EGD	-	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)	0.0 (0/4)
Worsening of symptoms need for withdrawal from the study	-	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)	0.0 (0/4)
Worsening of symptoms need for increasing the dose	-	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)	100.0 (4/4)
Other	-	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)	0.0 (0/4)
RE relapse cumulative rate at Week 52 [a]	-	-	0.0	-	-	25.5
95% CI	-	-	-, -	-	-	10.4, 54.6

[a] The estimation of the relapse cumulative rate was derived from the Kaplan-Meier estimate, and only when there is at least one event, the corresponding CI was derived based on Greenwood formula for variance and on log-log transformation.

RE relapse is to be declared if any of the following events occur during the maintenance phase of the RE study part:

An EGD relapse is defined as an identification of a RE with LA classification grade A to D

A symptom relapse is defined as any of the following:

- Withdrawal from the study due to RE-related symptoms; this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative
- Increasing the dose from 10 mg to 20 mg due to RE-related symptoms (only applicable in subjects weighting over 20 kg); this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

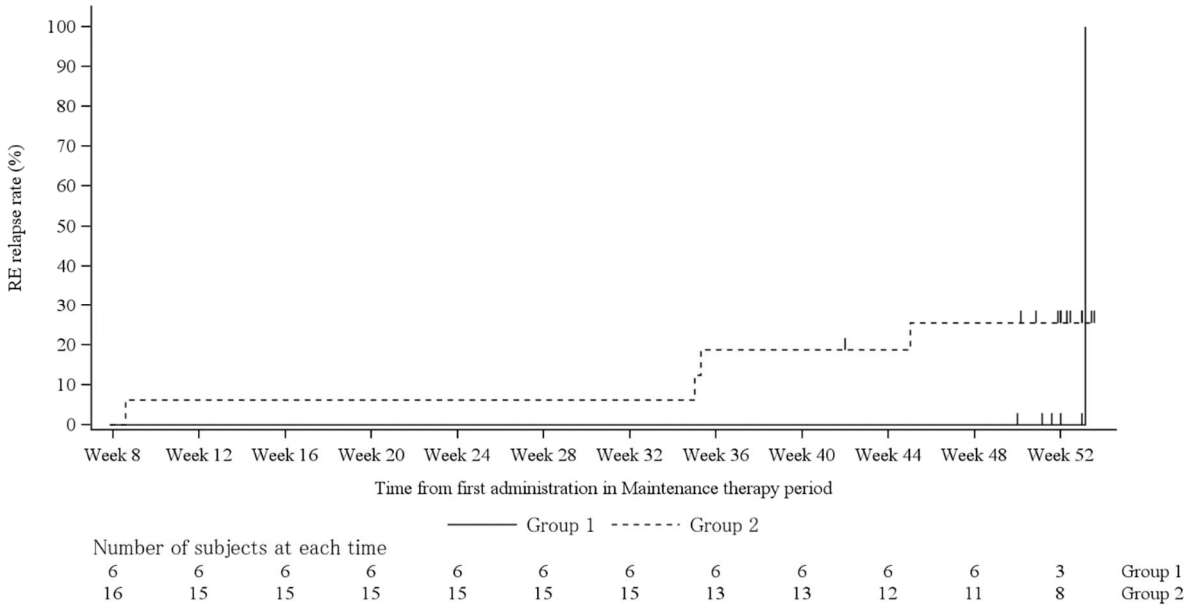
N = number of subjects in treatment group

CI: confidence interval, EGD: esophagogastroduodenoscopy, LA: Los Angeles, RE: reflux esophagitis

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 18

Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間を図 3 に示す。

図 3　Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）



RE: reflux esophagitis
Source: D961WC00001 試験 CSR Figure 6

2.7.3.3.2.1.2 RE 関連症状

初期治療期の有効性解析対象集団における Week 0 から Week 8 までの最終観察時の RE 関連症状の変化を表 7、維持療法期の有効性解析対象集団における Week 8 から Week 32 までの最終観察時の RE 関連症状の変化を表 8、有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者における Week 8 から Week 52 までの最終観察時の RE 関連症状の変化を表 9 に示す。

<u>初期治療期（Week 0～8）</u>

グループ 1 において、Week 0 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 8 までの最終観察時の症状はいずれも不変、改善又は消失であった。Week 0 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 8 までの最終観察時の症状はいずれも不変（症状なし）であった。

グループ 2 において、Week 0 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 8 までの最終観察時の症状はいずれも不変、改善又は消失であった。Week 0 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 8 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）で、呑酸が 2/15 例（13.3%）、嚥下障害が 3/20 例（15.0%）、心窩部痛が 5/14 例（35.7%）に認められた。

<u>維持療法期（Week 8～32）</u>

グループ 1 において、Week 8 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状はいずれも不変又は消失であった。Week 8 で RE 関連症状を有していなかった被験者

では、Week 32 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）で、胸やけが 1/5 例（20.0%）、呑酸が 1/6 例（16.7%）に認められた。

グループ 2 において、Week 8 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状は大部分が不変又は消失で、呑酸の悪化が 1/6 例（16.7%）、心窩部痛の悪化が 1/7 例（14.3%）に認められた。Week 8 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）で、胸やけが 2/15 例（13.3%）、呑酸が 1/13 例（7.7%）に認められた。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

グループ 1 で Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 8 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状はいずれも消失であった。Week 8 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）で、心窩部痛が 1/5 例（20.0%）に認められた。

グループ 2 で Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 8 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状は大部分が不変又は消失で、心窩部痛の悪化が 2/7 例（28.6%）に認められた。Week 8 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）で、胸やけが 1/12 例（8.3%）に認められた。

表 7　　Week 0～8 の最終観察時の RE 関連症状の変化（初期治療期の有効性解析対象集団）

			Number (%) of subjects							
			With symptom at baseline (Week 0)					Without symptom at baseline (Week 0)		
Symptoms	Time	Treatment	n[a]	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	n[b]	Unchanged	Aggravated
Heartburn	Last Observation for Initial Healing Therapy Period	Group 1 [n=7]	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=21]	11	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (27.3)	0 (0.0)	10	10 (100.0)	0 (0.0)
Acid regurgitation	Last Observation for Initial Healing Therapy Period	Group 1 [n=7]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=20]	5	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	15	13 (86.7)	2 (13.3)
Dysphagia	Last Observation for Initial Healing Therapy Period	Group 1 [n=7]	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	5	5 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=20]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20	17 (85.0)	3 (15.0)
Epigastric pain	Last Observation for Initial Healing Therapy Period	Group 1 [n=7]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=21]	7	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	14	9 (64.3)	5 (35.7)

[a] The number of subjects with the symptom at Week 0.
[b] The number of subjects without the symptom at Week 0.
RE: reflux esophagitis
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 19

表 8　　Week 8～32 の最終観察時の RE 関連症状の変化（維持療法期の有効性解析対象集団）

			Number (%) of subjects							
			With symptom at baseline (Week 8)					Without symptom at baseline (Week 8)		
Symptoms	Time	Treatment	n[a]	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	n[b]	Unchanged	Aggravated
Heartburn	Last Observation for Maintenance Therapy Period	Group 1 [n=7]	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	5	4 (80.0)	1 (20.0)
		Group 2 [n=19]	4	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	15	13 (86.7)	2 (13.3)
Acid regurgitation	Last Observation for Maintenance Therapy Period	Group 1 [n=7]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	6	5 (83.3)	1 (16.7)
		Group 2 [n=19]	6	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	13	12 (92.3)	1 (7.7)
Dysphagia	Last Observation for Maintenance Therapy Period	Group 1 [n=7]	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	5	5 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=19]	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16	16 (100.0)	0 (0.0)
Epigastric pain	Last Observation for Maintenance Therapy Period	Group 1 [n=7]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=19]	7	4 (57.1)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (14.3)	12	12 (100.0)	0 (0.0)

[a] The number of subjects with the symptom at Week 8.
[b] The number of subjects without the symptom at Week 8.
RE: reflux esophagitis
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 20

表 9　　Week 8～52 の最終観察時の RE 関連症状の変化（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

			Number (%) of subjects							
			With symptom at baseline (Week 8)					Without symptom at baseline (Week 8)		
Symptoms	Time	Treatment	n[a]	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	n[b]	Unchanged	Aggravated
Heartburn	Last Observation for Maintenance Therapy Extended Period	Group 1 [n=6]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	5 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=16]	4	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	12	11 (91.7)	1 (8.3)
Acid regurgitation	Last Observation for Maintenance Therapy Extended Period	Group 1 [n=6]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=16]	6	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	10	10 (100.0)	0 (0.0)
Dysphagia	Last Observation for Maintenance Therapy Extended Period	Group 1 [n=6]	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=16]	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	13 (100.0)	0 (0.0)
Epigastric pain	Last Observation for Maintenance Therapy Extended Period	Group 1 [n=6]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	4 (80.0)	1 (20.0)
		Group 2 [n=16]	7	4 (57.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.6)	9	9 (100.0)	0 (0.0)

[a] The number of subjects with the symptom at Week 8.

[b] The number of subjects without the symptom at Week 8.

RE: reflux esophagitis

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 21

2.7.3.3.2.1.3 内視鏡所見

グループ 1 では、初期治療期及び維持療法期に EGD を実施した被験者はいなかった。維持療法継続期（Week 52）に 1 例で EGD を実施し、LA 分類は医師判定で Grade C、CEC 判定で Grade A であった。

グループ 2 では、初期治療期（Week 8）に 1 例で EGD を実施し、医師判定で Grade N、CEC 判定で Grade A であった。維持療法期に EGD を実施した被験者はいなかった。維持療法継続期（Week 52）に 3 例で EGD を実施し、LA 分類はいずれの被験者も医師判定で Grade N 又は Grade M であった（いずれも CEC 判定はなし）。

2.7.3.3.2.1.4 胃内及び食道 pH

グループ 1 及びグループ 2 で胃内及び食道 pH を測定した被験者はいなかった。

2.7.3.3.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

2.7.3.3.2.2.1 再発割合

再発抑制期（Week 0～32）

GU 又は DU の再発割合は、グループ 3 で 11.1%（1/9 例、95% CI：0.3%, 48.2%）、グループ 4 で 0.0%（0/13 例、95% CI：0.0%, 24.7%）であった（表 10）。

グループ 3 では 1 例に再発（CEC の EGD 判定による再発）が認められた。グループ 4 では再発は認められなかった。

再発が認められたグループ 3 の 1 例（被験者番号：[redacted]）は [redacted] 歳の女性で、Week 32 の Visit で実施した EGD において、LANZA スコアは医師判定で Grade 0、CEC 判定で Grade 1+であったため、CEC 判定に従い再発と判断された。本被験者は D961H の投与を継続し、Week 52 までの投与を完了した。

表 10　　Week 0～32 の GU 又は DU の再発割合（再発抑制期の有効性解析対象集団）

Variable	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)
GU/DU recurrence rate	11.1 (1/9)	0.0 (0/13)
95% CI	0.3, 48.2	0.0, 24.7
Reason for GU/DU recurrence		
Detected by EGD	0.0 (0/1)	-
Worsening of symptoms need for withdrawal from the study	0.0 (0/1)	-
Worsening of symptoms need for increasing the dose	0.0 (0/1)	-
Other [a]	100.0 (1/1)	-
GU/DU recurrence cumulative rate at Week 32 [b]	11.1	0.0
95% CI	1.6, 56.7	-, -

[a] Evaluation of EGD by central evaluation committee.
[b] The estimation of the relapse cumulative rate was derived from the Kaplan-Meier estimate, and only when there is at least one event, the corresponding CI was derived based on Greenwood formula for variance and on log-log transformation.
A GU/DU recurrence is to be declared if any of the following events occur during the prevention phase of the NSAIDs/LDA therapy study part:

An EGD recurrence is defined as an identification of a GU or DU

A symptom recurrence (defined by any of the 6 specified symptoms in the GU/DU-related symptom questionnaire, see Section 8.1.2 in the CSP) is defined as any of the following:

- Withdrawal from the study due to GU/DU-related symptoms; this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative
- Increasing the dose from 10 mg to 20 mg due to GU/DU-related symptoms (only applicable in subjects weighting over 20 kg); this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

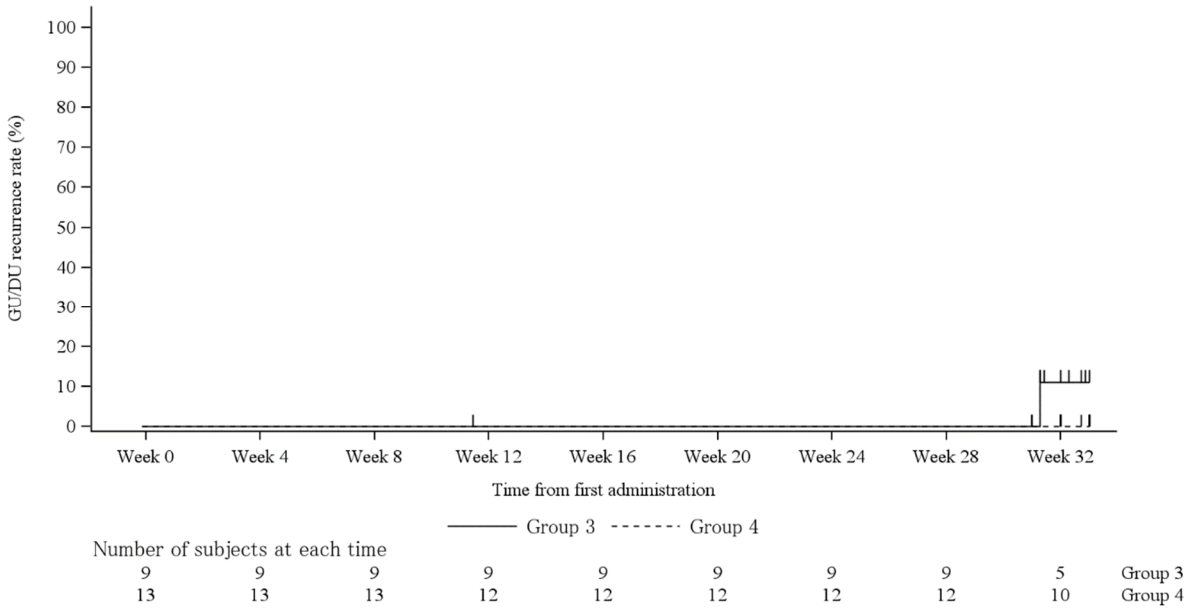
N = number of subjects in treatment group

CI: confidence interval, CSP: Clinical Study Protocol, DU: duodenal ulcer, EGD: esophagogastroduodenoscopy, GU: gastric ulcer, LDA: low-dose aspirin, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 17

Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間を図 4 に示す。

図 4　Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間（再発抑制期の有効性解析対象集団）



DU: duodenal ulcer, GU: gastric ulcer

Source: D961WC00001 試験 CSR Figure 5

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、GU 又は DU の再発割合はグループ 3 で Week 0～32 及び Week 0～52 で 16.7%（1/6 例、95% CI：0.4%, 64.1%）、Week 32～52 で 0.0%（0/6 例、95% CI：0.0%, 45.9%）であった。グループ 4 では Week 0～32、Week 32～52 及び Week 0～52 のいずれの期間も 0.0%（0/7 例、95% CI：0.0%, 41.0%）であった（表 11）。

グループ 3 で再発が認められた 1 例（被験者番号：[redacted]）については、「再発抑制期（Week 0～32）」に記載した。

表 11　　Week 0～52 の GU 又は DU の再発割合（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

Variable	Group 3 (N=6)			Group 4 (N=7)		
	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52
GU/DU recurrence rate	16.7 (1/6)	0.0 (0/6)	16.7 (1/6)	0.0 (0/7)	0.0 (0/7)	0.0 (0/7)
95% CI	0.4, 64.1	0.0, 45.9	0.4, 64.1	0.0, 41.0	0.0, 41.0	0.0, 41.0
Reason for GU/DU recurrence						
Detected by EGD	0.0 (0/1)	-	0.0 (0/1)	-	-	-
Worsening of symptoms need for withdrawal from the study	0.0 (0/1)	-	0.0 (0/1)	-	-	-
Worsening of symptoms need for increasing the dose	0.0 (0/1)	-	0.0 (0/1)	-	-	-
Other [a]	100.0 (1/1)	-	100.0 (1/1)	-	-	-
GU/DU recurrence cumulative rate at Week 52 [b]	-	-	16.7	-	-	0.0
95% CI	-	-	2.5, 72.7	-	-	-, -

[a] Evaluation of EGD by central evaluation committee.

[b] The estimation of the relapse cumulative rate was derived from the Kaplan-Meier estimate, and only when there is at least one event, the corresponding CI was derived based on Greenwood formula for variance and on log-log transformation.

A GU/DU recurrence is to be declared if any of the following events occur during the prevention phase of the NSAIDs/LDA therapy study part:

An EGD recurrence is defined as an identification of a GU or DU

A symptom recurrence (defined by any of the 6 specified symptoms in the GU/DU-related symptom questionnaire, see Section 8.1.2 in the CSP) is defined as any of the following:

- Withdrawal from the study due to GU/DU-related symptoms; this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative
- Increasing the dose from 10 mg to 20 mg due to GU/DU-related symptoms (only applicable in subjects weighting over 20 kg); this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

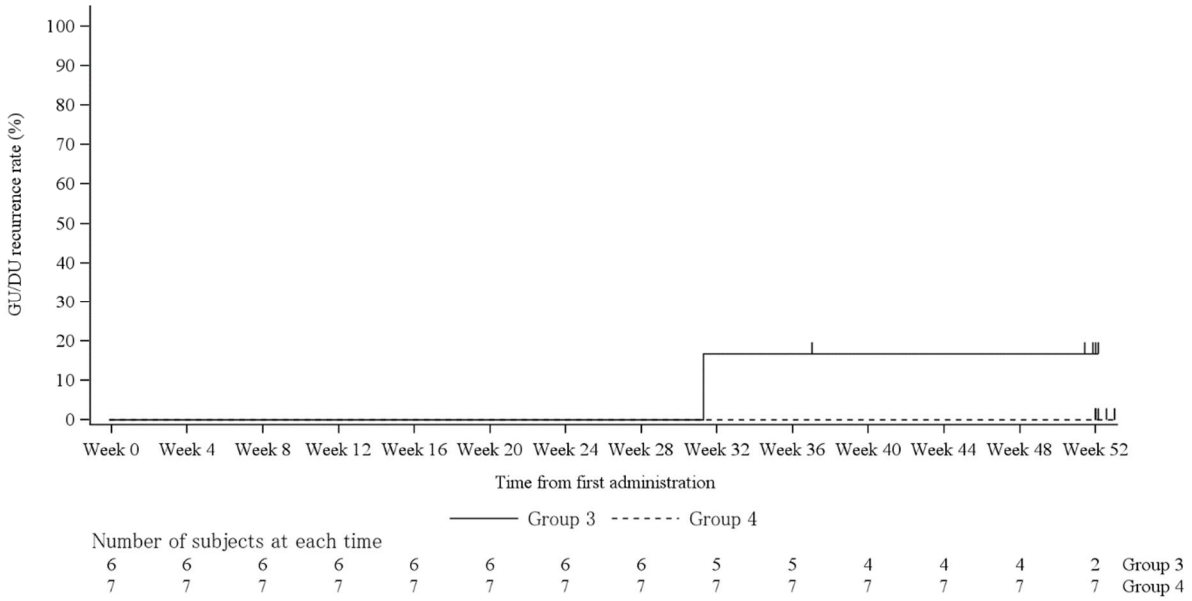
N = number of subjects in treatment group

CI: Confidence interval, CSP: Clinical Study Protocol, DU: duodenal ulcer, EGD: esophagogastroduodenoscopy, GU: gastric ulcer, LDA: low-dose aspirin, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 22

Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間を図 5 に示す。

図 5　Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）



DU: duodenal ulcer, GU: gastric ulcer
Source: D961WC00001 試験 CSR Figure 7

2.7.3.3.2.2.2 GU 又は DU 関連症状

再発抑制期の有効性解析対象集団における Week 0 から Week 32 までの最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化を表 12、有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者における Week 0 から Week 52 までの最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化を表 13 に示す。

再発抑制期（Week 0～32）

グループ 3 において、Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していた被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状はいずれも不変、改善又は消失であった。Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していなかった被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）であり、食欲不振が 1/8 例（12.5%）に認められた。

グループ 4 において、Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していた被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状はいずれも消失であった。Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していなかった被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）であり、悪心/嘔吐が 1/13 例（7.7%）に認められた。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

グループ 3 で Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していた被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状はいずれも改善又は消失であった。Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していなかった被験者では、Week 52 までの最終観察時の症

状は大部分が不変（症状なし）であり、悪心/嘔吐及び食欲不振が各 1/5 例（20.0%）に認められた。

グループ 4 で Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していた被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状はいずれも消失であった。Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していなかった被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）であり、胃部不快感が 1/7 例（14.3%）に認められた。

表 12　　Week 0～32 の最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化（再発抑制期の有効性解析対象集団）

			Number (%) of subjects							
			With symptom at baseline (Week 0)					Without symptom at baseline (Week 0)		
Symptoms	Time	Treatment	n[a]	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	n[b]	Unchanged	Aggravated
Heartburn	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9	9 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	13 (100.0)	0 (0.0)
Epigastric pain	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9	9 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	13 (100.0)	0 (0.0)
Discomfort in the stomach	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	8	8 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12	12 (100.0)	0 (0.0)
Abdomen enlarged feeling	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12	12 (100.0)	0 (0.0)
Nausea/vomiting	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8	8 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	12 (92.3)	1 (7.7)
Anorexia	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8	7 (87.5)	1 (12.5)
		Group 4 [n=13]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12	12 (100.0)	0 (0.0)

[a] The number of subjects with the symptom at Week 0.

[b] The number of subjects without the symptom at Week 0.

DU: duodenal ulcer, GU: gastric ulcer

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 23

表 13　Week 0～52 の最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

			Number (%) of subjects							
			With symptom at baseline (Week 0)					Without symptom at baseline (Week 0)		
Symptoms	Time	Treatment	n[a]	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	n[b]	Unchanged	Aggravated
Heartburn	Last Observation for Prevention Therapy Extended Period	Group 3 [n=6]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=7]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)
Epigastric pain	Last Observation for Prevention Therapy Extended Period	Group 3 [n=6]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=7]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)
Discomfort in the stomach	Last Observation for Prevention Therapy Extended Period	Group 3 [n=6]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	5 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=7]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	6 (85.7)	1 (14.3)
Abdomen enlarged feeling	Last Observation for Prevention Therapy Extended Period	Group 3 [n=6]	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=7]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)
Nausea/vomiting	Last Observation for Prevention Therapy Extended Period	Group 3 [n=6]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	4 (80.0)	1 (20.0)
		Group 4 [n=7]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)
Anorexia	Last Observation for Prevention Therapy Extended Period	Group 3 [n=6]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	4 (80.0)	1 (20.0)
		Group 4 [n=7]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)

[a] The number of subjects with the symptom at Week 0.

[b] The number of subjects without the symptom at Week 0.

DU: duodenal ulcer, GU: gastric ulcer

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 24

2.7.3.3.2.2.3 内視鏡所見

グループ 3 では、再発抑制期（Week 32）に 1 例で EGD を実施し、LANZA スコアは医師判定で Grade 0、CEC 判定で Grade 1+であった（2.7.3.3.2.2.1 項参照）。グループ 4 では EGD を実施した被験者はいなかった。

2.7.3.3.2.2.4 胃内及び食道 pH

グループ 3 の 1 例で、Week 32 に胃内及び食道 pH を測定した。投与後 12 時間における胃内 pH >4 の時間率は 66.3%、胃内 pH >3 の時間率は 76.8%、胃内 pH の中央値は 5.0 であった。投与後 12 時間における食道 pH >4 の時間率は 100.0%、酸逆流期（pH <4）の回数は 1、5 分を超える酸逆流期の回数は 0 であった（D961WC00001 試験 CSR Table 25 参照）。グループ 4 では胃内及び食道 pH を測定した被験者はいなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

D961WC00001 試験では、体重別以外の項目について部分集団による評価は行わなかった。体重別の結果は 2.7.3.3.2 項を参照のこと。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

<u>RE の維持療法</u>

グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）の被験者全例に試験期間を通して D961H 10 mg/日が投与された。グループ 2（体重 20 kg 以上）の被験者全例に初期治療期に D961H 20 mg/日が投与され、Week 8 以降の維持療法は 10 mg/日で投与開始された。Week 8 以降、4 例が 20 mg/日へ増量した。20 mg/日へ増量した 4 例では、増量後に症状は一時的又は継続的に消失し、Week 52 までの投与を完了した（2.7.3.3.2.1.1 項参照）。また、増量後の安全性に特段の懸念はなかった（2.7.4.2.1.1.1 項参照）。

以上より、1 歳以上の幼児及び小児における再発・再燃を繰り返す RE の維持療法として D961H 10 mg/日を 1 日 1 回経口投与し、体重 20 kg 以上の小児患者では症状に応じて 20 mg/日まで増量可能とする用法・用量は妥当であると考える。

<u>NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制</u>

グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）の被験者全例に試験期間を通して D961H 10 mg/日が投与された。グループ 4（体重 20 kg 以上）の被験者全例に試験期間を通して D961H 10 mg/日が投与され、20 mg/日へ増量した被験者はいなかった。

グループ 4 では全例が GU の既往歴を有する被験者であり、DU の既往歴を有する被験者はいなかった。DU は GU と同様に胃酸の分泌が過剰となることで引き起こされる。グループ 3 では DU の被験者が 1 例組み入れられたが（2.7.4.1.3.2 項参照）、本被験者に再発は認められず、52 週間の D961H の投与を完了している。また、日本人成人患者を対象に D961H の GU 及び DU の再発抑制効果を検討した D961HC00001 試験（ネキシウム®カプセル承認時資料概要［2011 年 7 月］2.7.6 項参照）及び D961PC00001 試験（ネキシウム®カプセル LDA 承認時資料概要［2012 年 6 月］2.7.6 項参照）では良好な有効性及び安全性が認められている。以上のことから、DU の既往歴を有する体重 20 kg 以上の小児患者においても、GU の既往歴を有する体重 20 kg 以上の小児患者と同様に有効性及び安全性が期待できると考える。

また、グループ 4 では 20 mg/日へ増量した被験者はいなかった。本申請は 1～14 歳の小児患者を対象としているため、臨床現場では大人と体重が大きく変わらない患者にも D961H が投与される。そのため、10 mg/日から 20 mg/日への増量の選択肢がないことは患者の不利益となる可能性がある。RE の維持療法を対象としたグループ 2（体重 20 kg 以上）では 4 例が 20 mg/日へ増量したが、Week 52 までの投与を完了し、増量後の安全性に特段の懸念はなかった。また、GU、DU、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、RE 又は Zollinger-Ellison 症候群を有する又は有する疑いのある 1～14 歳の体重 20 kg 以上の小児患者へ 20 mg/日を投与した D961TC00002 試験（ネキシウム®カプセル及び懸濁用顆粒分包小児適応承認時資料概要［2018 年 1 月］2.7.6 項参照）では、臨床的に問題となる安全性データは得られていない。

以上より、NSAIDs 又は LDA を服用している小児患者の GU 又は DU の再発抑制に対して、D961H 10 mg/日を 1 日 1 回経口投与し、体重 20 kg 以上の小児患者では症状に応じて 20 mg/日まで増量可能とする用法・用量は妥当であると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

D961WC00001 試験における長期投与時のデータは、RE の維持療法については Week 8～52、NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制については Week 0～52 のデータとして各項に示した。大部分の被験者で Week 32 又は Week 52 まで RE の再発・再燃、並びに GU 又は DU の再発が抑制された。

第 2 部　CTD の概要

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：■

2.7.4　臨床的安全性
ネキシウム®カプセル、ネキシウム®懸濁用顆粒分包

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 臨床試験の概要 6
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び評価方法 8
2.7.4.1.1.2.1 有害事象 8
2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値及びバイタルサイン 8
2.7.4.1.1.2.3 評価方法 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.2.1 RE の維持療法 9
2.7.4.1.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 9
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.3.1 RE の維持療法 10
2.7.4.1.3.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 11
2.7.4.2 有害事象 11
2.7.4.2.1 有害事象の解析 11
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約 11
2.7.4.2.1.1.1 RE の維持療法 11
2.7.4.2.1.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 15
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られた有害事象 17
2.7.4.2.1.2.1 RE の維持療法 17
2.7.4.2.1.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 21
2.7.4.2.1.3 死亡 23
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 23
2.7.4.2.1.4.1 RE の維持療法 26
2.7.4.2.1.4.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 26
2.7.4.2.1.5 治験薬投与中止に至った有害事象 26
2.7.4.2.1.5.1 RE の維持療法 28
2.7.4.2.1.5.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 28
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 28
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 28
2.7.4.2.1.7.1 RE の維持療法 28
2.7.4.2.1.7.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 29
2.7.4.2.1.8 治験薬に関連すると判断された有害事象 29
2.7.4.2.1.8.1 RE の維持療法 29
2.7.4.2.1.8.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 29
2.7.4.2.1.9 発現時期別の有害事象 30
2.7.4.2.1.9.1 RE の維持療法 30
2.7.4.2.1.9.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 30

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 30
2.7.4.3 臨床検査値の評価 30
2.7.4.3.1 血液学的検査 30
2.7.4.3.1.1 RE の維持療法 30
2.7.4.3.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 30
2.7.4.3.2 血液生化学検査 30
2.7.4.3.2.1 RE の維持療法 30
2.7.4.3.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 30
2.7.4.3.3 尿検査 31
2.7.4.3.3.1 RE の維持療法 31
2.7.4.3.3.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 31
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 31
2.7.4.4.1 RE の維持療法 31
2.7.4.4.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 31
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 31
2.7.4.5.1 内因性要因 31
2.7.4.5.1.1 体重 31
2.7.4.5.1.2 *H.pylori* 感染 31
2.7.4.5.2 薬物相互作用 31
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 32
2.7.4.5.4 過量投与 32
2.7.4.5.5 薬物乱用 32
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 32
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 32
2.7.4.6 市販後データ 32
2.7.4.6.1 臨床試験における推定累積使用被験者数 32
2.7.4.6.2 調査期間の推定使用患者数 32
2.7.4.6.3 結論及び措置 32

表目次

表 1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 7
表 2 Week 0～8 の有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団） 12
表 3 Week 8～32 の有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団） 13
表 4 有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 14

表 5　Week 0～32 の有害事象の要約（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）..... 15
表 6　有害事象の要約（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）..... 16
表 7　Week 0～8 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）..... 17
表 8　Week 8～32 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）..... 18
表 9　グループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）..... 20
表 10　Week 0～32 にグループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）..... 21
表 11　グループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）..... 22
表 12　死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）..... 24
表 13　治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）..... 27

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CEC	central evaluation committee：中央評価委員会
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CRP	C-reactive protein：C 反応性タンパク
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
DU	duodenal ulcer：十二指腸潰瘍
EGD	esophagogastroduodenoscopy：上部消化管内視鏡検査
EM	extensive metabolizer
γ-GTP	gamma glutamyl transpeptidase：ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
GU	gastric ulcer：胃潰瘍
H. pylori	*Helicobacter pylori*：ヘリコバクターピロリ
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
LA	Los Angeles：ロサンゼルス
LDA	low-dose aspirin：低用量アスピリン
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
PM	poor metabolizer
RE	reflux esophagitis：逆流性食道炎

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 臨床試験の概要

今回の医療用医薬品の承認事項一部変更承認申請における安全性の評価は、小児を対象とした国内第 III 相試験（D961WC00001 試験）の成績を基に行った（表 1）。

D961WC00001 試験は、日本人小児患者の逆流性食道炎（RE）の初期治療後の維持療法、及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又は低用量アスピリン（LDA）を服用している日本人小児患者の胃潰瘍（GU）又は十二指腸潰瘍（DU）の再発抑制における、D961H の有効性及び安全性を評価するオープンラベル、並行群間、多施設共同、第 III 相試験であった。

D961WC00001 試験の概要は 2.7.3.1.2 項を参照のこと。

表 1　　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験名／開発相／実施国／状況	試験デザイン	目的	投与経路、用量、投与例数	対象
D961WC00001／第 III 相／日本／完了	オープンラベル、並行群間、多施設共同	RE の日本人小児患者に対する初期治療後の維持療法において、D961H の有効性及び安全性を評価。 GU 又は DU であると過去に診断され、NSAIDs 又は LDA を長期間服用している日本人小児患者の GU 又は DU 再発抑制において、D961H の有効性及び安全性を評価。	1 日 1 回、朝食後に D961H を経口投与 **RE の維持療法：** グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：初期治療期間（8 週間）10 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日 グループ 2（体重 20 kg 以上）：初期治療期間（8 週間）20 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日（20 mg/日まで増量可能） **NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制：** グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：10 mg/日（32 又は 52 週間） グループ 4（体重 20 kg 以上）：10 mg/日（20 mg/日まで増量可能）（32 又は 52 週間） **RE の維持療法：** グループ 1：維持療法開始例 7 例 グループ 2：維持療法開始例 20 例 **NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制：** グループ 3：投与開始例 9 例 グループ 4：投与開始例 13 例	**RE の維持療法：** 初期治療（8 週間）終了時に症候的に RE の治癒が確認され、EGD を実施する場合は、粘膜の障害が認められない 1～14 歳の日本人小児患者。 **NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制：** GU 又は DU であると過去に診断され、NSAIDs 又は LDA を長期間服用している 1～14 歳の日本人小児患者。

DU; 十二指腸潰瘍、EGD; 上部消化管内視鏡検査、GU; 胃潰瘍、LDA; 低用量アスピリン、NSAIDs; 非ステロイド性抗炎症薬、RE; 逆流性食道炎

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び評価方法

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）との因果関係に関わらず、当該医薬品の投与中及び投与後に生じた好ましくない医療上の事象、又は投与前からの症状・徴候の悪化を指す。なお、好ましくない医療上の事象とは、徴候（例：臨床検査値異常）、症状（例：悪心、胸痛）又は医薬品との因果関係に関わらず、医薬品の投与と時間的に相関のある疾患を指す。

有害事象は治験薬の投与開始時から最終規定来院又は中止時検査まで、重篤な有害事象は同意取得後から最終規定来院又は中止時検査まで記録した。

上部消化管内視鏡検査（EGD）で得られた所見は、重篤な有害事象の定義に合致する場合、又は当該所見の悪化により試験中止に至った場合のみ、有害事象として報告した。対象疾患に伴う上部消化器症状は、重篤な有害事象の定義に合致する場合、又は当該症状の悪化により試験中止に至った場合のみ、有害事象として報告した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査評価項目を以下に示す。

- 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画［好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球］、血小板数
- 血液生化学的検査：AST、ALT、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、クレアチニン、アルブミン、グルコース、ナトリウム、カリウム、カルシウム、CK、LDH、BUN、CRP
- 尿検査（定性）：潜血、たん白、糖

臨床検査評価項目の測定は中央臨床検査機関で実施した。被験者の総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上かつ、AST 又は ALT が基準値上限 3 倍以上を示した場合は、potential Hy’s Law 及び Hy’s Law に基づく評価を行うこととした。

バイタルサインとして血圧、脈拍数及び体温を測定した。

2.7.4.1.1.2.3 評価方法

安全性の評価は安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団には各期に治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 回評価が行われた被験者を含めた。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.1 を用いてコード化した。

RE の維持療法

維持療法期の安全性解析対象集団を対象に、Week 8 から Week 32 までの安全性（有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン）について評価した。初期治療期の安全性解析対象集団を対象に、Week 0 から Week 8 までの安全性について評価した。安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象に、Week 8 から Week 52 まで（Week 8～32、Week 32～52）の安全性について評価した。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期の安全性解析対象集団を対象に、Week 0 から Week 32 までの安全性について評価した。安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象に、Week 0 から Week 52 まで（Week 0～32、Week 32～52）の安全性について評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性の解析対象集団は、2.7.3.3.1.2 項を参照のこと。

2.7.4.1.2.1 RE の維持療法

曝露期間

初期治療期（Week 0～8）

初期治療期の安全性解析対象集団（グループ 1：7 例、グループ 2：21 例）において、Week 0 を起点とした Week 0～8 の曝露期間の中央値（範囲）は、グループ 1 では 54.0 日（46～61 日）、グループ 2 では 55.0 日（16～62 日）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 26 参照、以下同様）。

維持療法期（Week 8～32）

維持療法期の安全性解析対象集団（グループ 1：7 例、グループ 2：20 例）において、Week 8 を起点とした Week 8～32 の曝露期間の中央値（範囲）は、グループ 1 では 165.0 日（112～174 日）、グループ 2 では 164.0 日（28～189 日）であった。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者（グループ 1：6 例、グループ 2：16 例）において、Week 8 を起点とした Week 8～52 の曝露期間の中央値（範囲）は、グループ 1 では 304.0 日（284～316 日）、グループ 2 では 307.0 日（232～376 日）であった。

D961H の投与量

グループ 1 では、全ての被験者に D961H 10 mg/日が投与された。

グループ 2 では、初期治療期（Week 0～8）は全ての被験者に D961H 20 mg/日が投与された。維持療法期及び維持療法継続期（Week 8～52）は、最初は全ての被験者に D961H 10 mg/日が投与され、4 例（Week 8 以降：1 例、Week 36 以降：2 例、Week 44 以降：1 例）が D961H 20 mg/日に増量した（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.1.3.1、Table 14.3.1.3.2 参照）。

2.7.4.1.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

曝露期間

再発抑制期（Week 0～32）

再発抑制期の安全性解析対象集団（グループ 3：9 例、グループ 4：13 例）において、Week 0 を起点とした Week 0～32 の曝露期間の中央値（範囲）は、グループ 3 では 219.0 日（214～252 日）、グループ 4 では 221.0 日（80～263 日）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 27 参照、以下同様）。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者（グループ 3：6 例、グループ 4：7 例）において、Week 0 を起点とした Week 0～52 の曝露期間の中央値（範囲）は、グループ 3 では 361.0 日（247～392 日）、グループ 4 では 364.0 日（361～413 日）であった。

D961H の投与量

グループ 3 及び 4 の全ての被験者に D961H 10 mg/日が投与された。グループ 4 で D961H 20 mg/日に増量した被験者はいなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.1.4 参照）。

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　RE の維持療法

初期治療期の安全性解析対象集団（グループ 1：7 例、グループ 2：21 例）の人口統計学的特性及びその他の特性を以下に示す。

グループ 1 では、年齢の中央値（範囲）は 3.0 歳（2～6 歳）であり、全例が男性であった。身長の平均値（標準偏差）は 96.70 cm（11.68 cm）、体重の平均値（標準偏差）は 14.50 kg（2.96 kg）であった。免疫グロブリン G（IgG）抗体によるヘリコバクターピロリ（*H.pylori*）検査は全例が陰性であった。チトクロム P450（CYP）2C19 遺伝子型は homo extensive metabolizer（EM）が 1/7 例（14.3%）、hetero EM が 5/7 例（71.4%）、poor metabolizer（PM）が 1/7 例（14.3%）であった。既往歴のある被験者は 4/7 例（57.1%）であった。7 例全例が併存疾患を有しており、よく見られた併存疾患（20%以上）は、アトピー性皮膚炎（3/7 例［42.9%］）、中耳炎、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎、便秘及び低身長（各 2/7 例［28.6%］）であった。手術歴を有する被験者は 3/7 例（42.9%）であった。同意取得時の EGD によるロサンゼルス（LA）分類（中央評価委員会［CEC］判定）は、Grade A が 5/7 例（71.4%）、Grade B が 1/7 例（14.3%）、Grade C が 1/7 例（14.3%）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 10、Table 14.1.4.4.1 参照、以下同様）。7 例全例が併用薬を使用していた（D961WC00001 試験 CSR Table 12 参照、以下同様）。

グループ 2 では、年齢の中央値（範囲）は 10.0 歳（7～14 歳）であり、男性が 15/21 例（71.4%）、女性が 6/21 例（28.6%）であった。身長の平均値（標準偏差）は 140.06 cm（14.21 cm）、体重の平均値（標準偏差）は 33.04 kg（9.76 kg）であった。IgG 抗体による *H.pylori* 検査は陰性が 20/21 例（95.2%）、陽性が 1/21 例（4.8%）であった。CYP2C19 遺伝子型は homo EM が 5/21 例（23.8%）、hetero EM が 14/21 例（66.7%）、PM が 2/21 例（9.5%）であった。既往歴のある被験者は 4/21 例（19.0%）であった。1 例は既往歴に DU があった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.1.4.3.1 参照）。併存疾患のある被験者は 19/21 例（90.5%）で、よく見られた併存疾患（20%以上）は、アレルギー性鼻炎（7/21 例［33.3%］）及び食物アレルギー（5/21 例［23.8%］）であった。手術歴のある被験者は 2/21 例（9.5%）であった。同意取得時の EGD による LA 分類（CEC 判定）は、Grade A が 14/21 例（66.7%）、Grade B が 7/21 例（33.3%）であった。併用薬を使用している被験者は 20/21 例（95.2%）であった。

維持療法期の安全性解析対象集団（グループ 1：7 例、グループ 2：20 例）及び維持療法継続期の安全性解析対象集団（グループ 1：6 例、グループ 2：16 例）の人口統計学的特性及びその他の特性は、初期治療期の安全性解析対象集団とおおむね同様であった。

被験者集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、RE の小児患者を代表するものと考えられた。

2.7.4.1.3.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期の安全性解析対象集団（グループ 3：9 例、グループ 4：13 例）の人口統計学的特性及びその他の特性を以下に示す。

グループ 3 では、年齢の中央値（範囲）は 5.0 歳（2～9 歳）であり、男性が 4/9 例（44.4%）、女性が 5/9 例（55.6%）であった。身長の平均値（標準偏差）は 101.59 cm（9.87 cm）、体重の平均値（標準偏差）は 15.48 kg（3.35 kg）であった。IgG 抗体による *H.pylori* 検査は全例が陰性であった。CYP2C19 は homo EM が 6/9 例（66.7%）、hetero EM が 3/9 例（33.3%）であった。既往歴のある被験者はいなかった。全例が併存疾患を有しており、よく見られた併存疾患（20%以上）は、若年性突発性関節炎、バーター症候群及び心室中隔欠損症（各 2/9 例［22.2%］）であった。手術歴のある被験者は 3/9 例（33.3%）であった。過去に GU の診断を受けた被験者は 8/9 例（88.9%）、DU の診断を受けた被験者は 1/9 例（11.1%）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 11、Table 14.1.4.4.2 参照、以下同様）。全例が NASIDs 又は LDA を使用しており、NSAIDs を使用している被験者は 5/9 例（55.6%）、LDA を使用している被験者は 4/9 例（44.4%）であった。全例が NSAIDs 又は LDA 以外の併用薬も使用していた（D961WC00001 試験 CSR Table 13 参照、以下同様）。

グループ 4 では、年齢の中央値（範囲）は 11.0 歳（6～14 歳）であり、男性が 6/13 例（46.2%）、女性が 7/13 例（53.8%）であった。身長の平均値（標準偏差）は 141.08 cm（15.41 cm）、体重の平均値（標準偏差）は 36.61 kg（11.18 kg）であった。IgG 抗体による *H.pylori* 検査は陰性が 12/13 例（92.3%）、陽性が 1/13 例（7.7%）であった。CYP2C19 は homo EM が 5/13 例（38.5%）、hetero EM が 7/13 例（53.8%）、PM が 1/13 例（7.7%）であった。既往歴のある被験者は 3/13 例（23.1%）であった。全例が併存疾患を有しており、よく見られた併存疾患（20%以上）は、便秘（4/13 例［30.8%］）、若年性突発性関節炎（3/13 例［23.1%］）であった。手術歴のある被験者は 5/13 例（38.5%）であった。全例が過去に GU の診断を受けていた。全例が NASIDs 又は LDA を使用しており、NSAIDs を使用している被験者は 10/13 例（76.9%）、LDA を使用している被験者は 3/13 例（23.1%）であった。全例が NSAIDs 又は LDA 以外の併用薬も使用していた。

再発抑制継続期の安全性解析対象集団（グループ 3：6 例、グループ 4：7 例）の人口統計学的特性及びその他の特性は、再発抑制期の安全性解析対象集団とおおむね同様であった。

被験者集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、GU 又は DU の既往があり NSAIDs 又は LDA を服用している小児患者を代表するものと考えられた。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1 RE の維持療法

<u>初期治療期（Week 0～8）</u>

初期治療期の安全性解析対象集団における Week 0～8 の有害事象の要約を表 2 に示す。

グループ 1 では、有害事象は 5/7 例（71.4%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

グループ 2 では、有害事象は 13/21 例（61.9%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は 1/21 例（4.8%）に認められた。

表 2　　Week 0～8 の有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=21)
Any AE	5 (71.4)	13 (61.9)
Causally related AEs	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	1 (4.8)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 29

維持療法期（Week 8～32）

維持療法期の安全性解析対象集団における Week 8～32 の有害事象の要約を表 3 に示す。

グループ 1 では、有害事象は 7 例全例（100.0%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象は 1/7 例（14.3%）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

グループ 2 では、有害事象は 16/20 例（80.0%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。死亡及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は 1/20 例（5.0%）に認められた。

表 3　Week 8～32 の有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=20)
Any AE	7 (100.0)	16 (80.0)
Causally related AEs	1 (14.3)	0 (0.0)
AEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	0 (0.0)	1 (5.0)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 28

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者における有害事象の要約を表 4 に示す。

グループ 1 では、Week 32～52 において、有害事象は 5/6 例（83.3%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象は 1/6 例（16.7%）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

グループ 2 では、Week 32～52 において、有害事象は 12/16 例（75.0%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は 1/16 例（6.3%）に認められた。

グループ 1 及び 2 のいずれにおいても、Week 8～32 と Week 32～52 で有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

Week 8～52 において、グループ 2 の 4 例が D961H 20 mg/日に増量したが、いずれの被験者でも増量後に有害事象の発現が増加する傾向はなく、治験薬に関連すると判断された有害事象もなかった（D961WC00001 試験 CSR Appendix 16.2.5.1、Appendix 16.2.7 参照）。

表 4　　有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

AE category	Number (%) of subjects [a]											
	Group 1 (N=6)						Group 2 (N=16)					
	Week 8 to 52		Week 8 to 32		Week 32 to 52		Week 8 to 52		Week 8 to 32		Week 32 to 52	
Any AE	6	(100.0)	6	(100.0)	5	(83.3)	15	(93.8)	14	(87.5)	12	(75.0)
Causally related AEs	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AEs leading to death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 30

2.7.4.2.1.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

再発抑制期の安全性解析対象集団における Week 0～32 の有害事象の要約を表 5 に示す。

グループ 3 では、有害事象は 8/9 例（88.9%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。死亡及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は 1/9 例（11.1%）に認められた。

グループ 4 では、有害事象は 11/13 例（84.6%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。死亡及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は 2/13 例（15.4%）に認められた。

表 5　Week 0～32 の有害事象の要約（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects [a]			
	Group 3 (N=9)		Group 4 (N=13)	
Any AE	8	(88.9)	11	(84.6)
Causally related AEs	0	(0.0)	0	(0.0)
AEs leading to death	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	1	(11.1)	2	(15.4)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 31

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者における有害事象の要約を表 6 に示す。

グループ 3 では、Week 32～52 において、有害事象は 4/6 例（66.7%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。死亡及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は 2/6 例（33.3%）に認められた。

グループ 4 では、Week 32～52 において、有害事象は 3/7 例（42.9%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

グループ 3 及び 4 のいずれにおいても、Week 0～32 と Week 32～52 で有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。なお、グループ 3 では Week 32～52 に重篤な有害事象が 2 例に 3 件（カンピロバクター胃腸炎：1 例、肺動脈閉鎖及び周期性嘔吐症候群：1 例）認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

表 6　　有害事象の要約（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

AE category	Number (%) of subjects [a]											
	Group 3 (N=6)						Group 4 (N=7)					
	Week 0 to 52		Week 0 to 32		Week 32 to 52		Week 0 to 52		Week 0 to 32		Week 32 to 52	
Any AE	6	(100.0)	5	(83.3)	4	(66.7)	6	(85.7)	6	(85.7)	3	(42.9)
Causally related AEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AEs leading to death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 32

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られた有害事象

2.7.4.2.1.2.1 RE の維持療法

初期治療期（Week 0～8）

初期治療期の安全性解析対象集団において、Week 0～8 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象を表 7 に示す。全ての有害事象は 2.7.4.7 付録の表 2 に示す。

2 例以上に認められた有害事象（基本語）は、グループ 1 では上咽頭炎（2/7 例［28.6%］）、グループ 2 では上咽頭炎（4/21 例［19.0%］）及び胃腸炎（2/21 例［9.5%］）であった。

認められた全ての有害事象の重症度は、グループ 1 ではいずれも軽度であった。グループ 2 では、重度の胃腸炎（1/21 例［4.8%］）を除き、いずれも軽度又は中等度であった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.2 参照）。

表 7　Week 0～8 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=21)
Subjects with any AE	5 (71.4)	13 (61.9)
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	9 (42.9)
胃腸炎	1 (14.3)	2 (9.5)
上咽頭炎	2 (28.6)	4 (19.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 25.1

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 34

維持療法期（Week 8～32）

維持療法期の安全性解析対象集団において、Week 8～32 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象を表 8 に示す。全ての有害事象は 2.7.4.7 付録の表 1 に示す。

2 例以上に認められた有害事象（基本語）は、グループ 1 では上咽頭炎（5/7 例［71.4%］）、インフルエンザ、咽頭炎及び熱傷（各 2/7 例［28.6%］）、グループ 2 では上咽頭炎、便秘（各 4/20 例［20.0%］）、胃腸炎、インフルエンザ、副鼻腔炎、季節性アレルギー、頭痛、アレルギー性鼻炎、口内炎及び嘔吐（各 2/20 例［10.0%］）であった。

認められた全ての有害事象の重症度は、グループ 1 ではいずれも軽度又は中等度で、グループ 2 では重度のカンピロバクター胃腸炎（1/20 例［5.0%］）を除き、いずれも軽度又は中等度であった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.1 参照）。

表 8 Week 8～32 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=20)
Subjects with any AE	7 (100.0)	16 (80.0)
感染症および寄生虫症	6 (85.7)	10 (50.0)
胃腸炎	1 (14.3)	2 (10.0)
インフルエンザ	2 (28.6)	2 (10.0)
上咽頭炎	5 (71.4)	4 (20.0)
咽頭炎	2 (28.6)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (10.0)
免疫系障害	0 (0.0)	3 (15.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (10.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (15.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	4 (20.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (10.0)
胃腸障害	2 (28.6)	9 (45.0)
便秘	1 (14.3)	4 (20.0)
口内炎	0 (0.0)	2 (10.0)
嘔吐	1 (14.3)	2 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9)	1 (5.0)
熱傷	2 (28.6)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 25.1

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 33

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者において、グループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象を表 9 に示す。全ての有害事象は 2.7.4.7 付録の表 3 に示す。

Week 32～52 に 2 例以上に認められた有害事象（基本語）は、グループ 1 では上咽頭炎、咽頭炎（各 3/6 例［50.0%］）及び気管支炎（2/6 例［33.3%］）、グループ 2 では上咽頭炎（4/16 例［25.0%］）、胃腸炎（3/16 例［18.8%］）及び頭痛（2/16 例［12.5%］）であった。

Week 32～52 に認められた全ての有害事象の重症度は、グループ 1 ではいずれも軽度で、グループ 2 ではいずれも軽度又は中等度であった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.3 参照）。

表 9　　グループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]											
	Group 1 (N=6)						Group 2 (N=16)					
System organ class / Preferred term	Week 8 to 52		Week 8 to 32		Week 32 to 52		Week 8 to 52		Week 8 to 32		Week 32 to 52	
Subjects with any AE	6	(100.0)	6	(100.0)	5	(83.3)	15	(93.8)	14	(87.5)	12	(75.0)
感染症および寄生虫症	5	(83.3)	5	(83.3)	4	(66.7)	10	(62.5)	9	(56.3)	7	(43.8)
気管支炎	2	(33.3)	1	(16.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(25.0)	1	(6.3)	3	(18.8)
インフルエンザ	2	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
上咽頭炎	5	(83.3)	4	(66.7)	3	(50.0)	5	(31.3)	4	(25.0)	4	(25.0)
咽頭炎	3	(50.0)	2	(33.3)	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)	1	(6.3)	3	(18.8)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	1	(6.3)	2	(12.5)
胃腸障害	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(33.3)	9	(56.3)	7	(43.8)	4	(25.0)
便秘	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(25.0)	3	(18.8)	1	(6.3)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(50.0)	3	(50.0)	1	(16.7)	2	(12.5)	1	(6.3)	2	(12.5)
熱傷	2	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 25.1

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.3

2.7.4.2.1.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

再発抑制期の安全性解析対象集団において Week 0～32 にグループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象を表 10 に示す。全ての有害事象は 2.7.4.7 付録の表 4 に示す。

2 例以上に認められた有害事象（基本語）は、グループ 3 では胃腸炎（3/9 例［33.3%］）、上咽頭炎、咽頭炎、レンサ球菌感染及び汗疹（各 2/9 例［22.2%］）、グループ 4 では上咽頭炎（4/13 例［30.8%］）及び咽頭炎（3/13 例［23.1%］）であった。

認められた全ての有害事象の重症度は、グループ 3 及び 4 でいずれも軽度又は中等度であった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.4 参照）。

表 10　Week 0～32 にグループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)
Subjects with any AE	8 (88.9)	11 (84.6)
感染症および寄生虫症	8 (88.9)	8 (61.5)
胃腸炎	3 (33.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (22.2)	4 (30.8)
咽頭炎	2 (22.2)	3 (23.1)
レンサ球菌感染	2 (22.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3)	3 (23.1)
汗疹	2 (22.2)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 25.1
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 36

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者において、グループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象を表 11 に示す。全ての有害事象は 2.7.4.7 付録の表 5 に示す。

Week 32～52 に 2 例以上に認められた有害事象（基本語）は、グループ 3 では上咽頭炎及び蕁麻疹（各 2/6 例［33.3%］）、グループ 4 ではインフルエンザ（2/7 例［28.6%］）であった。

Week 32～52 に認められた全ての有害事象の重症度は、グループ 3 では重度の肺動脈閉鎖（1/6 例［16.7%］）を除きいずれも軽度又は中等度で、グループ 4 ではいずれも軽度であった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.5 参照）。

表 11　　グループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]											
	Group 3 (N=6)						Group 4 (N=7)					
	Week 0 to 52		Week 0 to 32		Week 32 to 52		Week 0 to 52		Week 0 to 32		Week 32 to 52	
Subjects with any AE	6	(100.0)	5	(83.3)	4	(66.7)	6	(85.7)	6	(85.7)	3	(42.9)
感染症および寄生虫症	5	(83.3)	5	(83.3)	3	(50.0)	4	(57.1)	4	(57.1)	2	(28.6)
胃腸炎	2	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	1	(14.3)	2	(28.6)
上咽頭炎	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(28.6)	2	(28.6)	1	(14.3)
咽頭炎	2	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)	2	(28.6)	2	(28.6)	0	(0.0)
胃腸障害	4	(66.7)	3	(50.0)	1	(16.7)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)
嘔吐	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	4	(66.7)	3	(50.0)	2	(33.3)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)
汗疹	2	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 25.1

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.5

2.7.4.2.1.3 死亡

D961WC00001 試験では、死亡例の報告はなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 12 に示す。

重篤な有害事象は、D961H 投与開始前に 2 例（グループ 2：2 例）、D961H 投与後に 6 例（グループ 2：1 例、グループ 3：3 例、グループ 4：2 例）に認められた。

表 12　　死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Subject identifier	Group	Age/ Sex/ Race	Dictionary-derived term [a]/Reported term for the adverse event	Preferred Term [a]	Day of onset (days) [b]	Time from last dose prior to AE start date (days) [c]	Day of becoming serious [d]	Duration (days) [e]	Intensity / Serious / Causality	Action Taken / Outcome	Dose at SAE (mg)
[redacted]	Group 2	1[redacted]/M/ ASIAN	Nausea/ Nausea	悪心	-20 [f]	-385	1	2	MODERATE /Y / Not Related	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
[redacted]	Group 2	[redacted]/M/ ASIAN	Cyclic vomiting syndrome/ Attack of cyclic vomiting syndrome	周期性嘔吐症候群	-7 [f]	-368	4	7	MODERATE /Y / Not Related	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
[redacted]	Group 3	[redacted]/M/ ASIAN	Campylobacter intestinal infection/ Campylobacter enteritis	カンピロバクター胃腸炎	276	-88	35	5	MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	10
[redacted]	Group 4	1[redacted]/F/ ASIAN	Otitis media acute/acute otitis media	急性中耳炎	81	-282	5	18	MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	10
[redacted]	Group 2	[redacted]/M/ ASIAN	Campylobacter intestinal infection/ Campylobacter enteritis	カンピロバクター胃腸炎	115	-251	2	7	SEVERE / Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	20
[redacted]	Group 3	[redacted]/M/ ASIAN	Pulmonary artery atresia/ Pulmonary artery atresia	肺動脈閉鎖	294	-68	1		SEVERE / Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERING /RESOLVING	10
			Cyclic vomiting syndrome/ Cyclic vomiting syndrome	周期性嘔吐症候群	333	-29	2		MILD / Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERING /RESOLVING	10

表 12　　死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Subject identifier	Group	Age/ Sex/ Race	Dictionary-derived term [a]/Reported term for the adverse event	Preferred Term [a]	Day of onset (days) [b]	Time from last dose prior to AE start date (days) [c]	Day of becoming serious [d]	Duration (days) [e]	Intensity / Serious / Causality	Action Taken / Outcome	Dose at SAE (mg)
[redacted]	Group 4	1[redacted]/F/ ASIAN	Digital ulcer/ Digital ulcer (Left second toe and Right first toe)	皮膚潰瘍	113	-103	64		MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERING /RESOLVING	10
			Polyarteritis nodosa/ The aggravation of cutaneous Polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎	1	-215	8	14	MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	10
[redacted]	Group 3	[redacted]/F/ ASIAN	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis/ The aggravation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis	慢性再発性多発性骨髄炎	121	-104	38	48	MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	10

[a] MedDRA version 25.1
[b] Day 1 is the start date of Nexium administration:
Day of onset = (Date AE started) - (Date of first administration), when Date of AE started is before the first administration.
Day of onset = (Date AE started) - (Date of first administration) + 1, when Date of AE started is on or after the first administration.
[c] Time from last dose prior to AE start date = (Date AE started) - (Date of last administration) + 1.
[d] Day of becoming serious = (Date investigator aware of serious AE) - (Date of onset of the AE) + 1.
[e] Duration = (Date AE stopped) - (Date AE started) + 1.
[f] Excluded from summaries due to the onset prior to the first administration.
AE: adverse event, F: female, M: male, SAE: serious adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 38

2.7.4.2.1.4.1 RE の維持療法

初期治療期（Week 0～8）

いずれのグループでも重篤な有害事象はなかった。

維持療法期（Week 8～32）

グループ 1 では重篤な有害事象はなかった。グループ 2 では重篤な有害事象が 1 例（カンピロバクター胃腸炎）に認められた。当該事象と治験薬との関連は否定された。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、いずれのグループでも Week 32～52 に重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

グループ 3 では重篤な有害事象が 1 例（慢性再発性多発性骨髄炎）に認められた。グループ 4 では重篤な有害事象が 2 例に 3 件（急性中耳炎：1 例、結節性多発動脈炎及び皮膚潰瘍：1 例）認められた。いずれも治験薬との関連は否定された。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、グループ 3 では Week 32～52 に重篤な有害事象が 2 例に 3 件（カンピロバクター胃腸炎：1 例、周期性嘔吐症候群及び肺動脈閉鎖：1 例）認められた。いずれも治験薬との関連は否定された。グループ 4 では Week 32～52 に重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 13 に示す。

表 13　　治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

Subject identifier	Group	Age/Sex/ Race	Dictionary-derived term [a]/Reported term for the adverse event	Preferred Term [a]	Day of onset (days) [b]	Day of discontinuation (days) [c]	Duration (days) [d]	Intensity / Serious / Causality	Action Taken / Outcome
[redacted]	Group 2	1[redacted]/F/ ASIAN	Colitis/colitis	大腸炎	302	302		MILD / N / Not Related	DRUG WITHDRAWN /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]	Group 2	[redacted]/M/ ASIAN	Abdominal pain aggravated/ worsening of abdominal pain	腹痛	13	16	53	MODERATE /N / Not Related	DRUG WITHDRAWN /RECOVERED/ RESOLVED

[a] MedDRA version 25.1
[b] Day of onset = (Date AE started) - (Date of first administration) + 1.
[c] Day of discontinuation = (Date of discontinuation) - (Date of first administration) + 1.
[d] Duration = (Date AE stopped) - (Date AE started) + 1.
AE: adverse events, F: female, M: male
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 39

2.7.4.2.1.5.1 RE の維持療法

初期治療期（Week 0～8）

グループ 1 では治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。グループ 2 では治験薬投与中止に至った有害事象が 1 例（腹痛）に認められた。当該事象と治験薬との関連は否定された。

維持療法期（Week 8～32）

いずれのグループでも治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、グループ 1 では治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。グループ 2 では Week 32～52 に治験薬投与中止に至った有害事象が 1 例（大腸炎）に認められた。当該事象と治験薬との関連は否定された。

2.7.4.2.1.5.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

いずれのグループでも治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、いずれのグループでも治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

D961WC00001 試験では、試験期間中の安全性モニタリングを通じて、その他の重要な有害事象は特定されなかった。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.7.1 RE の維持療法

初期治療期（Week 0～8）

よく見られた有害事象の器官別大分類（30%以上）は、グループ 1 では感染症および寄生虫症（4/7 例［57.1%］）、グループ 2 では感染症および寄生虫症（9/21 例［42.9%］）であった（2.7.4.7 付録の表 2 参照）。

維持療法期（Week 8～32）

よく見られた有害事象の器官別大分類（30%以上）は、グループ 1 では感染症および寄生虫症（6/7 例［85.7%］）、並びに傷害、中毒および処置合併症（3/7 例［42.9%］）、グループ 2 では感染症および寄生虫症（10/20 例［50.0%］）、並びに胃腸障害（9/20 例［45.0%］）であった（2.7.4.7 付録の表 1 参照）。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 32～52 でよく見られた有害事象の器官別大分類（30%以上）は、グループ 1 では感染症および寄生虫症（4/6 例［66.7%］）、並びに胃

腸障害（2/6 例［33.3%］）、グループ 2 では感染症および寄生虫症（7/16 例［43.8%］）であった（2.7.4.7 付録の表 3 参照）。

2.7.4.2.1.7.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

よく見られた有害事象の器官別大分類（30%以上）は、グループ 3 では感染症および寄生虫症（8/9 例［88.9%］）、胃腸障害（4/9 例［44.4%］）、並びに皮膚および皮下組織障害（3/9 例［33.3%］）、グループ 4 では感染症および寄生虫症（8/13 例［61.5%］）、並びに筋骨格系および結合組織障害（5/13 例［38.5%］）であった（2.7.4.7 付録の表 4 参照）。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 32～52 でよく見られた有害事象の器官別大分類（30%以上）は、グループ 3 では感染症および寄生虫症（3/6 例［50.0%］）、並びに皮膚および皮下組織障害（2/6 例［33.3%］）、グループ 4 では 30%以上に見られた有害事象の器官別大分類はなく、最もよく見られた器官別大分類は感染症および寄生虫症（2/7 例［28.6%］）であった（2.7.4.7 付録の表 5 参照）。

2.7.4.2.1.8 治験薬に関連すると判断された有害事象

2.7.4.2.1.8.1 RE の維持療法

初期治療期（Week 0～8）

いずれのグループでも治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（2.7.4.7 付録の表 7 参照）。

維持療法期（Week 8～32）

グループ 1 では治験薬に関連すると判断された有害事象として便秘（1/7 例［14.3%］）が認められた。グループ 2 では治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（2.7.4.7 付録の表 6 参照）。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、グループ 1 では Week 32～52 に治験薬に関連すると判断された有害事象として好酸球性食道炎（1/6 例［16.7%］）が認められた。グループ 2 では治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（2.7.4.7 付録の表 8 参照）。

2.7.4.2.1.8.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

いずれのグループでも治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（2.7.4.7 付録の表 9 参照）。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

いずれのグループでも治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（2.7.4.7 付録の表 10 参照）。

2.7.4.2.1.9 発現時期別の有害事象

2.7.4.2.1.9.1 RE の維持療法

発現時期別の有害事象は 2.7.4.7 付録の表 11 及び表 14（グループ 1）、表 12 及び表 15（グループ 2）、表 13 及び表 16（グループ 1＋2）に示す。

2.7.4.2.1.9.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

発現時期別の有害事象は 2.7.4.7 付録の表 17 及び表 20（グループ 3）、表 18 及び表 21（グループ 4）、表 19 及び表 22（グループ 3＋4）に示す。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡（該当なし）、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象（該当なし）に関する文章による説明は、D961WC00001 試験 CSR の 14.4 項を参照のこと。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 RE の維持療法

血液学的検査値の平均値の経時的推移及びベースライン値からの変化について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

2.7.4.3.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

血液学的検査値の平均値の経時的推移及びベースライン値からの変化について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 RE の維持療法

血液生化学検査値の平均値の経時的推移及びベースライン値からの変化について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上かつ、AST 又は ALT が基準値上限 3 倍以上を示した被験者はいなかった。

2.7.4.3.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

血液生化学検査値の平均値の経時的推移及びベースライン値からの変化について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上かつ、AST 又は ALT が基準値上限 3 倍以上を示した被験者はいなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

2.7.4.3.3.1 RE の維持療法

尿検査値について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.3.3.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

尿検査値について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 RE の維持療法

バイタルサインの平均値の経時的推移及びベースライン値からの変化について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

バイタルサインの平均値の経時的推移及びベースライン値からの変化について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 体重

D961WC00001 試験では、体重により、RE の維持療法を検討する被験者をグループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）とグループ 2（体重 20 kg 以上）に、NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制を検討する被験者をグループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）とグループ 4（体重 20 kg 以上）に分類した。

グループ 1 とグループ 2、並びにグループ 3 とグループ 4 で有害事象の発現傾向及び個々の有害事象の発現割合について、臨床的に問題となるような明らかな違いは認められなかった（2.7.4.2 項参照）。

2.7.4.5.1.2 *H.pylori* 感染

D961WC00001 試験において、Week 0 で *H.pylori* 検査が陽性であったのは、グループ 2 の 1 例（被験者番号：[redacted]）及びグループ 4 の 1 例（被験者番号：[redacted]）のみであり、*H.pylori* 感染の影響を検討することは困難であった。

2.7.4.5.2 薬物相互作用

本申請資料に示したデータにおいて、薬物相互作用に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

本申請資料に示したデータにおいて、妊婦又は授乳婦に D961H を投与したときの安全性に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.4 過量投与

D961WC00001 試験において、グループ 2 の 2 例で過量投与（24 時間以内に D961H 20 mg 超を投与）が報告された。

1 例は 1[redacted] 歳の男性（被験者番号：[redacted]）で、Week 4 から Week 8 の間で 1 日、D961H 40 mg/日が投与された。他の 1 例は 1[redacted] 歳の女性（被験者番号：[redacted]）で、初期治療期（Week 0～8）の 1 日目と 2 日目に D961H 40 mg/日が投与された。いずれの被験者でも過量投与に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.5 薬物乱用

本申請資料に示したデータにおいて、薬物依存性に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

本申請資料に示したデータにおいて、離脱症状及び反跳現象に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請資料に示したデータにおいて、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討は行っていない。

2.7.4.6 市販後データ

本項では、D961H の安全性に関する市販後データとして、ネキシウム（一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物）の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）について要約する。

2.7.4.6.1 臨床試験における推定累積使用被験者数

2022 年 3 月 10 日時点で、80927 名の被験者がエソメプラゾールの投与を受けた。

2.7.4.6.2 調査期間の推定使用患者数

2022 年 2 月 28 日時点での全世界におけるネキシウム経口製剤の累積使用患者数は約 1 億 8450 万患者・年、ネキシウム静注剤の累計使用数は約 3 億 8030 万バイアル（又は投与）と推定された。また、米国でのネキシウム市販薬（一般用医薬品）の累積使用患者数は約 792 万患者・年と推定された。

2.7.4.6.3 結論及び措置

当該調査期間中に安全性に関して重要な措置が講じられたことはなく、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

当該調査期間中に、最新の科学的知見及び入手可能なデータに基づき、既存の特定された重要なリスクの再評価を実施した。当該評価に基づき、アストラゼネカ社は全ての既存の特定された

重要なリスクについて、安全性上の懸念事項から削除し「重要でないリスク」に分類し、これ以上の評価は不要とした。Core Risk Management Plan を 20■ 年 ■ 月 ■ 日付で version ■ に改訂した。

当該調査期間中に入手した情報の評価を行った結果、承認されている効能・効果におけるベネフィット・リスクプロファイルに変更はなかった。

ネキシウムに関する定期的ベネフィット・リスク評価報告及び企業中核データシートの情報は、既知のベネフィット・リスクプロファイルを正確に反映していると考える。

第 2 部　CTD の概要

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：[redacted]

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
ネキシウム®カプセル、ネキシウム®懸濁用顆粒分包

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
2.7.4.7.1 有害事象 4
2.7.4.7.1.1 RE の維持療法 4
2.7.4.7.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 11
2.7.4.7.2 治験薬に関連すると判断された有害事象 17
2.7.4.7.2.1 RE の維持療法 17
2.7.4.7.2.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 19
2.7.4.7.3 発現時期別の有害事象 21
2.7.4.7.3.1 RE の維持療法 21
2.7.4.7.3.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 35

表目次

表 1 Week 8～32 の有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団） 4
表 2 Week 0～8 の有害事象（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団） 6
表 3 有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 7
表 4 Week 0～32 の有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団） 11
表 5 有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 14
表 6 Week 8～32 の治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団） 17
表 7 Week 0～8 の治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団） 17
表 8 治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 18
表 9 Week 0～32 の治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団） 19
表 10 治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 20

表 11 Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 1）（維持療法期の安全性解析対象集団） 21
表 12 Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 2）（維持療法期の安全性解析対象集団） 22
表 13 Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（維持療法期の安全性解析対象集団） 23
表 14 発現時期別の有害事象（グループ 1）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 26
表 15 発現時期別の有害事象（グループ 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 27
表 16 発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 31
表 17 Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 3）（再発抑制期の安全性解析対象集団） 35
表 18 Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団） 36
表 19 Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 3＋4）（再発抑制期の安全性解析対象集団） 38
表 20 発現時期別の有害事象（グループ 3）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 41
表 21 発現時期別の有害事象（グループ 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 43
表 22 発現時期別の有害事象（グループ 3＋4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 45

2.7.4.7.1 有害事象

2.7.4.7.1.1 RE の維持療法

表 1 Week 8～32 の有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=20)
Subjects with any AE	7 (100.0)	16 (80.0)
感染症および寄生虫症	6 (85.7)	10 (50.0)
気管支炎	1 (14.3)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	1 (5.0)
結膜炎	1 (14.3)	1 (5.0)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.0)
胃腸炎	1 (14.3)	2 (10.0)
インフルエンザ	2 (28.6)	2 (10.0)
上咽頭炎	5 (71.4)	4 (20.0)
咽頭炎	2 (28.6)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (10.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (5.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (5.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (5.0)
水痘	1 (14.3)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	3 (15.0)
食物アレルギー	0 (0.0)	1 (5.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (10.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (5.0)
激越	0 (0.0)	1 (5.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (15.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (10.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (5.0)
耳および迷路障害	1 (14.3)	0 (0.0)
乗物酔い	1 (14.3)	0 (0.0)
血管障害	1 (14.3)	0 (0.0)
血腫	1 (14.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	4 (20.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (5.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (10.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (5.0)
胃腸障害	2 (28.6)	9 (45.0)
腹部膨満	1 (14.3)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (5.0)

表 1　　Week 8～32 の有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=20)
便秘	1 (14.3)	4 (20.0)
下痢	0 (0.0)	1 (5.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (5.0)
口内炎	0 (0.0)	2 (10.0)
嘔吐	1 (14.3)	2 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (5.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (10.0)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (5.0)
発熱	0 (0.0)	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9)	1 (5.0)
靱帯捻挫	1 (14.3)	0 (0.0)
爪損傷	0 (0.0)	1 (5.0)
熱傷	2 (28.6)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.1

表 2 Week 0～8 の有害事象（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=21)
Subjects with any AE	5 (71.4)	13 (61.9)
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	9 (42.9)
気管支炎	1 (14.3)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (4.8)
伝染性紅斑	0 (0.0)	1 (4.8)
胃腸炎	1 (14.3)	2 (9.5)
インフルエンザ	1 (14.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (28.6)	4 (19.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (4.8)
眼障害	1 (14.3)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (14.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (9.5)
咳嗽	0 (0.0)	1 (4.8)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (4.8)
胃腸障害	2 (28.6)	1 (4.8)
腹痛	0 (0.0)	1 (4.8)
便秘	1 (14.3)	0 (0.0)
腸炎	1 (14.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (14.3)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (4.8)
発疹	0 (0.0)	1 (4.8)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (4.8)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (4.8)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.2

表 3　　有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]					
	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=16)		
System organ class / Preferred term	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52
Subjects with any AE	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	15 (93.8)	14 (87.5)	12 (75.0)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	10 (62.5)	9 (56.3)	7 (43.8)
気管支炎	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
結膜炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
伝染性紅斑	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (25.0)	1 (6.3)	3 (18.8)
手足口病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
インフルエンザ	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	0 (0.0)
伝染性軟属腫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	5 (31.3)	4 (25.0)	4 (25.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
咽頭炎	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコプラズマ性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
副鼻腔炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)
水痘	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	0 (0.0)

表 3　　有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]					
	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=16)		
System organ class / Preferred term	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
ビタミンK欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
亜鉛欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (6.3)	3 (18.8)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (12.5)
起立不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
耳および迷路障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乗物酔い	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	3 (18.8)	2 (12.5)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)
胃腸障害	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	9 (56.3)	7 (43.8)	4 (25.0)
腹部膨満	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アセトン血性嘔吐症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
便秘	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (25.0)	3 (18.8)	1 (6.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)

表 3　　有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]					
	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=16)		
System organ class / Preferred term	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52
腸炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球性食道炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	0 (0.0)
嘔吐	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (6.3)	2 (12.5)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (12.5)	2 (12.5)	0 (0.0)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (12.5)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
靭帯捻挫	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
爪損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
熱傷	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.
MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.3

2.7.4.7.1.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

表 4 Week 0～32 の有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)
Subjects with any AE	8 (88.9)	11 (84.6)
感染症および寄生虫症	8 (88.9)	8 (61.5)
急性出血性結膜炎	1 (11.1)	0 (0.0)
気管支炎	1 (11.1)	0 (0.0)
マイコプラズマ性気管支炎	1 (11.1)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (7.7)
胃腸炎	3 (33.3)	0 (0.0)
ヘルパンギーナ	1 (11.1)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (7.7)
麦粒腫	1 (11.1)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (7.7)
上咽頭炎	2 (22.2)	4 (30.8)
急性中耳炎	1 (11.1)	1 (7.7)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (7.7)
咽頭炎	2 (22.2)	3 (23.1)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	1 (7.7)
レンサ球菌感染	2 (22.2)	0 (0.0)
上気道感染	1 (11.1)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (15.4)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (7.7)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (7.7)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (15.4)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (7.7)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (7.7)
精神障害	0 (0.0)	1 (7.7)
不眠症	0 (0.0)	1 (7.7)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (7.7)
神経系障害	0 (0.0)	2 (15.4)
片頭痛	0 (0.0)	1 (7.7)
起立不耐性	0 (0.0)	1 (7.7)
眼障害	0 (0.0)	1 (7.7)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (7.7)
血管障害	0 (0.0)	1 (7.7)
結節性多発動脈炎	0 (0.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (15.4)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (7.7)

表 4 Week 0～32 の有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (7.7)
胃腸障害	4 (44.4)	3 (23.1)
慢性胃炎	0 (0.0)	1 (7.7)
便秘	1 (11.1)	0 (0.0)
齲歯	1 (11.1)	0 (0.0)
下痢	1 (11.1)	0 (0.0)
転位歯	1 (11.1)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (7.7)
嘔吐	1 (11.1)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3)	3 (23.1)
皮膚乾燥	1 (11.1)	1 (7.7)
陥入爪	0 (0.0)	1 (7.7)
汗疹	2 (22.2)	0 (0.0)
発疹	1 (11.1)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (7.7)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	5 (38.5)
強直性脊椎炎	0 (0.0)	1 (7.7)
関節痛	0 (0.0)	1 (7.7)
慢性再発性多発性骨髄炎	1 (11.1)	0 (0.0)
混合性結合組織病	0 (0.0)	1 (7.7)
筋肉痛	1 (11.1)	0 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (7.7)
リウマトイド結節	0 (0.0)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0 (0.0)
発熱	1 (11.1)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (7.7)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (23.1)
転倒	0 (0.0)	1 (7.7)
熱射病	0 (0.0)	1 (7.7)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (7.7)
外傷性血腫	0 (0.0)	1 (7.7)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.
MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.4

表 5　　有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]					
	Group 3 (N=6)			Group 4 (N=7)		
System organ class / Preferred term	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52
Subjects with any AE	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (85.7)	6 (85.7)	3 (42.9)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (57.1)	4 (57.1)	2 (28.6)
カンピロバクター胃腸炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルパンギーナ	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (28.6)
上咽頭炎	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (14.3)
中耳炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
ＲＳウイルス感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

表 5　　有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]					
	Group 3 (N=6)			Group 4 (N=7)		
System organ class / Preferred term	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
咳嗽	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)
便秘	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
周期性嘔吐症候群	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)
下痢	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転位歯	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陥入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
汗疹	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	4 (57.1)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
混合性結合組織病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
リウマトイド結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 5　　有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]					
	Group 3 (N=6)			Group 4 (N=7)		
	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52
肺動脈閉鎖	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
熱射病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.
MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.5

2.7.4.7.2 治験薬に関連すると判断された有害事象

2.7.4.7.2.1 RE の維持療法

表 6 Week 8～32 の治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=20)
Subjects with any causally related AE [b]	1 (14.3)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (14.3)	0 (0.0)
便秘	1 (14.3)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with causally related AE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
[b] Causally related to any investigational product, as judged by the investigator.
Includes only terms with at least one causally related AE.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.
MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.1

表 7 Week 0～8 の治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=21)
Subjects with any causally related AE [b]	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with causally related AE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
[b] Causally related to any investigational product, as judged by the investigator.
Includes only terms with at least one causally related AE.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.
MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.2

表 8　　治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]					
	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=16)		
System organ class / Preferred term	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52
Subjects with any causally related AE [b]	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球性食道炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with causally related AE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
[b] Causally related to any investigational product, as judged by the investigator.
Includes only terms with at least one causally related AE.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.
MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.3

2.7.4.7.2.2　NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

表 9　Week 0～32 の治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)
Subjects with any causally related AE [b]	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with causally related AE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
[b] Causally related to any investigational product, as judged by the investigator.
Includes only terms with at least one causally related AE.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.
MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.4

表 10　　治験薬に関連すると判断された有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]					
	Group 3 (N=6)			Group 4 (N=7)		
	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52
Subjects with any causally related AE [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with causally related AE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
[b] Causally related to any investigational product, as judged by the investigator.
Includes only terms with at least one causally related AE.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
AE = Adverse event. N = Number of subjects in treatment group.
MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.5

2.7.4.7.3 発現時期別の有害事象

2.7.4.7.3.1 RE の維持療法

表 11 Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 1）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]			
	Group 1			
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)		
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
Number of subjects evaluated	7	7	7	6
Number of subjects with any AE	7 (100.0)	6 (85.7)	5 (71.4)	2 (33.3)
感染症および寄生虫症	6 (85.7)	5 (71.4)	5 (71.4)	1 (16.7)
気管支炎	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
結膜炎	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)
上咽頭炎	5 (71.4)	4 (57.1)	1 (14.3)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乗物酔い	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
血腫	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (16.7)
靱帯捻挫	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
熱傷	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (16.7)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.1

表 12　　Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]							
	Group 2							
	Total		Time from first dose to onset of AE (weeks)					
			Week 8 to 16		Week 17 to 24		Week 25 to 32	
Number of subjects evaluated	21		20		19		19	
Number of subjects with any AE	16	(76.2)	13	(65.0)	10	(52.6)	9	(47.4)
感染症および寄生虫症	10	(47.6)	7	(35.0)	5	(26.3)	4	(21.1)
カンピロバクター胃腸炎	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
結膜炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
感染性皮膚炎	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(9.5)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(9.5)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
上咽頭炎	4	(19.0)	2	(10.0)	1	(5.3)	2	(10.5)
副鼻腔炎	2	(9.5)	1	(5.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
レンサ球菌感染	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	3	(14.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	2	(10.5)
食物アレルギー	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
季節性アレルギー	2	(9.5)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
精神障害	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
激越	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
神経系障害	3	(14.3)	2	(10.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
頭痛	2	(9.5)	1	(5.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
傾眠	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(19.0)	4	(20.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
口腔咽頭痛	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	2	(9.5)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(4.8)	1	(5.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
胃腸障害	9	(42.9)	3	(15.0)	2	(10.5)	4	(21.1)
腹痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
便秘	4	(19.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(10.5)
下痢	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)
口内炎	2	(9.5)	1	(5.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
嘔吐	2	(9.5)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ざ瘡	1	(4.8)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 12 Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]			
	Group 2			
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)		
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)
末梢腫脹	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
発熱	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
爪損傷	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.1

表 13 Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]			
	Group 1+2			
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)		
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
Number of subjects evaluated	28	27	26	25
Number of subjects with any AE	23 (82.1)	19 (70.4)	15 (57.7)	11 (44.0)
感染症および寄生虫症	16 (57.1)	12 (44.4)	10 (38.5)	5 (20.0)
気管支炎	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
結膜炎	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.0)
感染性皮膚炎	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (10.7)	2 (7.4)	1 (3.8)	0 (0.0)
インフルエンザ	4 (14.3)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (4.0)
上咽頭炎	9 (32.1)	6 (22.2)	2 (7.7)	2 (8.0)

表 13 Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]							
	Group 1+2							
	Total		Time from first dose to onset of AE (weeks)					
			Week 8 to 16		Week 17 to 24		Week 25 to 32	
咽頭炎	2	(7.1)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)
副鼻腔炎	2	(7.1)	1	(3.7)	1	(3.8)	1	(4.0)
レンサ球菌感染	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	3	(10.7)	0	(0.0)	1	(3.8)	2	(8.0)
食物アレルギー	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)
季節性アレルギー	2	(7.1)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(4.0)
精神障害	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
激越	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
神経系障害	3	(10.7)	2	(7.4)	1	(3.8)	1	(4.0)
頭痛	2	(7.1)	1	(3.7)	1	(3.8)	1	(4.0)
傾眠	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
乗物酔い	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
血腫	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(14.3)	4	(14.8)	1	(3.8)	1	(4.0)
口腔咽頭痛	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	2	(7.1)	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(3.6)	1	(3.7)	1	(3.8)	1	(4.0)
胃腸障害	11	(39.3)	5	(18.5)	2	(7.7)	4	(16.0)
腹部膨満	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)
便秘	5	(17.9)	3	(11.1)	0	(0.0)	2	(8.0)
下痢	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)
口内炎	2	(7.1)	1	(3.7)	1	(3.8)	0	(0.0)
嘔吐	3	(10.7)	1	(3.7)	1	(3.8)	1	(4.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
ざ瘡	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(7.1)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(4.0)
末梢腫脹	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
発熱	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)

表 13 Week 8～32 の発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]							
	Group 1+2							
	Total		Time from first dose to onset of AE (weeks)					
			Week 8 to 16		Week 17 to 24		Week 25 to 32	
傷害、中毒および処置合併症	4	(14.3)	1	(3.7)	2	(7.7)	1	(4.0)
靱帯捻挫	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
爪損傷	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
熱傷	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(4.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.1

表 14　　発現時期別の有害事象（グループ 1）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 1						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
Number of subjects evaluated	6	6	6	6	6	6	6
Number of subjects with any AE	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)
気管支炎	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
結膜炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性紅斑	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
胃腸炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性軟属腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	5 (83.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
咽頭炎	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
副鼻腔炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
水痘	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乗物酔い	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
腹部膨満	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
好酸球性食道炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
嘔吐	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 14　　発現時期別の有害事象（グループ 1）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 1						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.2

表 15　　発現時期別の有害事象（グループ 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 2						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
Number of subjects evaluated	16	16	16	16	16	16	15
Number of subjects with any AE	15 (93.8)	11 (68.8)	9 (56.3)	7 (43.8)	8 (50.0)	10 (62.5)	4 (26.7)

表 15　　発現時期別の有害事象（グループ 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]													
	Group 2													
	Total		Time from first dose to onset of AE (weeks)											
			Week 8 to 16		Week 17 to 24		Week 25 to 32		Week 33 to 40		Week 41 to 48		Week 49 and after	
感染症および寄生虫症	10	(62.5)	6	(37.5)	4	(25.0)	4	(25.0)	3	(18.8)	7	(43.8)	0	(0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性皮膚炎	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	4	(25.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(12.5)	0	(0.0)
手足口病	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(12.5)	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	5	(31.3)	2	(12.5)	1	(6.3)	2	(12.5)	1	(6.3)	3	(18.8)	0	(0.0)
中耳炎	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
マイコプラズマ性肺炎	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚感染	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
レンサ球菌感染	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)
水痘	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	2	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	2	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)
ビタミンK欠乏	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
亜鉛欠乏	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)
精神障害	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 15　　発現時期別の有害事象（グループ 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 2						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
激越	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.7)
頭痛	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.7)
起立不耐性	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (25.0)	3 (18.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	0 (0.0)
喘息	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
胃腸障害	9 (56.3)	3 (18.8)	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	0 (0.0)
アセトン血性嘔吐症	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
便秘	4 (25.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
下痢	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (18.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
ざ瘡	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
蕁麻疹	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.7)

表 15　　発現時期別の有害事象（グループ 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 2						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
背部痛	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪損傷	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.2

表 16　　発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]													
	Group 1+2													
	Total		Time from first dose to onset of AE (weeks)											
			Week 8 to 16		Week 17 to 24		Week 25 to 32		Week 33 to 40		Week 41 to 48		Week 49 and after	
Number of subjects evaluated	22		22		22		22		22		22		21	
Number of subjects with any AE	21	(95.5)	16	(72.7)	14	(63.6)	9	(40.9)	11	(50.0)	14	(63.6)	9	(42.9)
感染症および寄生虫症	15	(68.2)	10	(45.5)	9	(40.9)	5	(22.7)	6	(27.3)	11	(50.0)	4	(19.0)
気管支炎	2	(9.1)	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	2	(9.1)	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性皮膚炎	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
伝染性紅斑	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
胃腸炎	5	(22.7)	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.5)	2	(9.1)	0	(0.0)
手足口病	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)
インフルエンザ	4	(18.2)	0	(0.0)	3	(13.6)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
伝染性軟属腫	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	10	(45.5)	5	(22.7)	2	(9.1)	2	(9.1)	2	(9.1)	5	(22.7)	2	(9.5)
中耳炎	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)
咽頭炎	3	(13.6)	0	(0.0)	2	(9.1)	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(4.8)
マイコプラズマ性肺炎	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	2	(9.1)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚感染	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)
レンサ球菌感染	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
水痘	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 16　　発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 1+2						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
免疫系障害	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)
ビタミンK欠乏	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
亜鉛欠乏	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
精神障害	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.8)
頭痛	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.8)
起立不耐性	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乗物酔い	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (18.2)	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	0 (0.0)
喘息	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)
胃腸障害	11 (50.0)	5 (22.7)	2 (9.1)	2 (9.1)	2 (9.1)	3 (13.6)	1 (4.8)
腹部膨満	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アセトン血性嘔吐症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 16　　発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 1+2						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
大腸炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
便秘	5 (22.7)	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
下痢	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
好酸球性食道炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
過敏性腸症候群	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (13.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (9.5)
ざ瘡	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
蕁麻疹	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.8)
背部痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (22.7)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)
挫傷	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪損傷	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 16　　発現時期別の有害事象（グループ 1＋2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 1+2						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 8 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
創傷	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.2

2.7.4.7.3.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

表 17 Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 3）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]				
	Group 3				
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)			
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
Number of subjects evaluated	9	9	9	9	9
Number of subjects with any AE	8 (88.9)	2 (22.2)	5 (55.6)	6 (66.7)	6 (66.7)
感染症および寄生虫症	8 (88.9)	2 (22.2)	5 (55.6)	5 (55.6)	4 (44.4)
急性出血性結膜炎	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
マイコプラズマ性気管支炎	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
ヘルパンギーナ	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)
急性中耳炎	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
咽頭炎	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
上気道感染	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (44.4)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)
便秘	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
齲歯	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
下痢	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
転位歯	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
嘔吐	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
発疹	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
慢性再発性多発性骨髄炎	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
筋肉痛	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
発熱	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.3

表 18 Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]				
	Group 4				
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)			
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
Number of subjects evaluated	13	13	13	12	12
Number of subjects with any AE	11 (84.6)	9 (69.2)	8 (61.5)	6 (50.0)	7 (58.3)
感染症および寄生虫症	8 (61.5)	6 (46.2)	5 (38.5)	2 (16.7)	3 (25.0)
膀胱炎	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	4 (30.8)	3 (23.1)	3 (23.1)	2 (16.7)	1 (8.3)
急性中耳炎	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
咽頭炎	3 (23.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
皮膚細菌感染	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (8.3)
薬物過敏症	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
季節性アレルギー	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
不眠症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
神経系障害	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
片頭痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
起立不耐性	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
アレルギー性結膜炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

表 18 Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]				
	Group 4				
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)			
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
血管障害	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性多発動脈炎	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
慢性気管支炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
上気道の炎症	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (23.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
慢性胃炎	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
嘔吐	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
皮膚乾燥	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
陥入爪	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
皮膚潰瘍	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (38.5)	3 (23.1)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
強直性脊椎炎	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混合性結合組織病	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマトイド結節	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱射病	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.3

表 19　Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 3＋4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]				
	Group 3+4				
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)			
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
Number of subjects evaluated	22	22	22	21	21
Number of subjects with any AE	19 (86.4)	11 (50.0)	13 (59.1)	12 (57.1)	13 (61.9)
感染症および寄生虫症	16 (72.7)	8 (36.4)	10 (45.5)	7 (33.3)	7 (33.3)
急性出血性結膜炎	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
マイコプラズマ性気管支炎	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.8)	1 (4.8)
ヘルパンギーナ	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
上咽頭炎	6 (27.3)	4 (18.2)	3 (13.6)	3 (14.3)	3 (14.3)
急性中耳炎	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.8)
爪囲炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
咽頭炎	5 (22.7)	1 (4.5)	2 (9.1)	2 (9.5)	2 (9.5)
皮膚細菌感染	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.8)
上気道感染	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.8)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.8)	1 (4.8)
薬物過敏症	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.8)	1 (4.8)
季節性アレルギー	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)
不眠症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
神経系障害	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
片頭痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
起立不耐性	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)

表 19 Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 3＋4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]				
	Group 3+4				
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)			
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
アレルギー性結膜炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
血管障害	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性多発動脈炎	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.8)
慢性気管支炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
上気道の炎症	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (31.8)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.5)	4 (19.0)
慢性胃炎	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
齲歯	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
下痢	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
転位歯	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
口内炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
嘔吐	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (27.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (14.3)	1 (4.8)
皮膚乾燥	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.8)	0 (0.0)
陥入爪	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
汗疹	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
発疹	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (27.3)	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.8)	1 (4.8)
強直性脊椎炎	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性再発性多発性骨髄炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)
混合性結合組織病	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
骨粗鬆症	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマトイド結節	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
発熱	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
臨床検査	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (13.6)	1 (4.5)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 19　　Week 0～32 の発現時期別の有害事象（グループ 3＋4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]				
	Group 3+4				
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)			
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32
転倒	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱射病	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.3

表 20　　発現時期別の有害事象（グループ 3）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]							
	Group 3							
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)						
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
Number of subjects evaluated	6	6	6	6	6	6	5	5
Number of subjects with any AE	6 (100.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (40.0)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (20.0)	2 (40.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルパンギーナ	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
中耳炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
ＲＳウイルス感染	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
便秘	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
周期性嘔吐症候群	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
下痢	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転位歯	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)

表 20　　発現時期別の有害事象（グループ 3）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]							
	Group 3							
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)						
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
皮膚乾燥	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
肺動脈閉鎖	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.4

表 21　　発現時期別の有害事象（グループ 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]													
	Group 4													
	Total		Time from first dose to onset of AE (weeks)											
			Week 0 to 8		Week 9 to 16		Week 17 to 24		Week 25 to 32		Week 33 to 40		Week 41 to 48		Week 49 and after	
Number of subjects evaluated	7		7		7		7		7		7		7		7	
Number of subjects with any AE	6	(85.7)	4	(57.1)	5	(71.4)	3	(42.9)	4	(57.1)	3	(42.9)	2	(28.6)	1	(14.3)
感染症および寄生虫症	4	(57.1)	4	(57.1)	2	(28.6)	2	(28.6)	2	(28.6)	2	(28.6)	2	(28.6)	1	(14.3)
帯状疱疹	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	3	(42.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	2	(28.6)	2	(28.6)	1	(14.3)	2	(28.6)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
急性中耳炎	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪囲炎	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	2	(28.6)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス感染	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(28.6)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
調節障害	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性気管支炎	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 21　　発現時期別の有害事象（グループ 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]						
	Group 4						
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)					
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陥入爪	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (57.1)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混合性結合組織病	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマトイド結節	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱射病	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.4

表 22　　発現時期別の有害事象（グループ 3+4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]													
	Group 3+4													
	Total		Time from first dose to onset of AE (weeks)											
			Week 0 to 8		Week 9 to 16		Week 17 to 24		Week 25 to 32		Week 33 to 40		Week 41 to 48		Week 49 and after	
Number of subjects evaluated	13		13		13		13		13		13		12		12	
Number of subjects with any AE	12	(92.3)	6	(46.2)	9	(69.2)	7	(53.8)	7	(53.8)	6	(46.2)	5	(41.7)	3	(25.0)
感染症および寄生虫症	9	(69.2)	6	(46.2)	6	(46.2)	6	(46.2)	4	(30.8)	5	(38.5)	3	(25.0)	3	(25.0)
カンピロバクター胃腸炎	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(15.4)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘルパンギーナ	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	3	(23.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	2	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	4	(30.8)	3	(23.1)	1	(7.7)	3	(23.1)	3	(23.1)	2	(15.4)	1	(8.3)	2	(16.7)
中耳炎	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性中耳炎	2	(15.4)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪囲炎	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	4	(30.8)	1	(7.7)	2	(15.4)	2	(15.4)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)
ＲＳウイルス感染	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
レンサ球菌感染	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス感染	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(15.4)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 22　　発現時期別の有害事象（グループ 3+4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]							
	Group 3+4							
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)						
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
神経系障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
調節障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
慢性気管支炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
胃腸障害	5 (38.5)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
便秘	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
周期性嘔吐症候群	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
齲歯	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転位歯	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (38.5)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陥入爪	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (30.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混合性結合組織病	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 22　　発現時期別の有害事象（グループ 3＋4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]							
	Group 3+4							
	Total	Time from first dose to onset of AE (weeks)						
		Week 0 to 8	Week 9 to 16	Week 17 to 24	Week 25 to 32	Week 33 to 40	Week 41 to 48	Week 49 and after
骨粗鬆症	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リウマトイド結節	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
肺動脈閉鎖	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱射病	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term and time interval are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 system organ class are counted once in each of those system organ classes.

Percentages are based on the numbers of subjects who were still taking investigational product at the start of each time interval.

AE = Adverse event.

MedDRA version 25.1

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.6.4

第 2 部　CTD の概要

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：[redacted]

2.7.5　参考文献
ネキシウム®カプセル、ネキシウム®懸濁用顆粒分包

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
2.7.5.1 臨床的有効性（2.7.3） 3
2.7.5.2 臨床的安全性（2.7.4） 3

2.7.5.1 臨床的有効性（2.7.3）

Lundell et al 1999

Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999 Aug;45(2):172-80.

Lanza et al 1988

Lanza FL, Aspinall RL, Swabb EA, Davis RE, Rack MF, Rubin A. Double-blind, placebo-controlled endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus cimetidine on tolmetin-induced mucosal injury to the stomach and duodenum. Gastroenterology. 1988 Aug;95(2):289-94.

2.7.5.2 臨床的安全性（2.7.4）

該当なし

第 2 部　CTD の概要

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：■

2.7.6　個々の試験のまとめ
ネキシウム®カプセル、ネキシウム®懸濁用顆粒分包

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 5
2.7.6.2 個々の試験の概要 6
2.7.6.2.1 D961WC00001 試験（評価資料） 6
2.7.6.2.1.1 試験方法 6
2.7.6.2.1.1.1 目的及び評価項目 6
2.7.6.2.1.1.2 試験デザイン 9
2.7.6.2.1.1.3 試験対象集団及び被験者数 10
2.7.6.2.1.1.4 用法及び用量、及び投与期間 11
2.7.6.2.1.1.5 統計解析方法 11
2.7.6.2.1.2 試験成績 12
2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 12
2.7.6.2.1.2.2 解析したデータセット 14
2.7.6.2.1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 16
2.7.6.2.1.2.4 有効性 22
2.7.6.2.1.2.5 薬力学 32
2.7.6.2.1.2.6 安全性 32
2.7.6.2.1.3 結論 48

表目次

表 1 臨床試験一覧 5
表 2 目的及び評価項目 7
表 3 解析対象集団（登録被験者） 15
表 4 グループ 1 及び 2 の人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 17
表 5 グループ 3 及び 4 の人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団） 20
表 6 Week 8～32 の RE の再発割合（維持療法期の有効性解析対象集団） 22
表 7 Week 8～52 の RE の再発割合（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者） 24
表 8 Week 8～32 の最終観察時の RE 関連症状の変化（維持療法期の有効性解析対象集団） 26
表 9 Week 0～32 の GU 又は DU の再発割合（再発抑制期の有効性解析対象集団） 27

表 10　Week 0～52 の GU 又は DU の再発割合（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）..... 29
表 11　Week 0～32 の最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化（再発抑制期の有効性解析対象集団）..... 31
表 12　食道・胃 pH モニタリング個別データ（薬力学解析対象集団）..... 32
表 13　Week 8～32 の有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）..... 33
表 14　Week 8～32 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）..... 34
表 15　Week 0～8 の有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）..... 35
表 16　Week 0～8 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）..... 35
表 17　有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）..... 36
表 18　グループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）..... 37
表 19　Week 0～32 の有害事象の要約（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）..... 38
表 20　Week 0～32 にグループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）..... 39
表 21　有害事象の要約（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）..... 40
表 22　グループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）..... 41
表 23　死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）..... 44
表 24　治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）..... 47

図目次

図 1　試験デザインの概要..... 10
図 2　グループ 1 及び 2 の被験者の内訳（全被験者）..... 13
図 3　グループ 3 及び 4 の被験者の内訳（全被験者）..... 14
図 4　Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間（維持療法期の有効性解析対象集団）..... 23
図 5　Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間（再発抑制期の有効性解析対象集団）..... 28

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CEC	central evaluation committee：中央評価委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CSR	clinical study report：治験総括報告書
DU	duodenal ulcer：十二指腸潰瘍
EGD	esophagogastroduodenoscopy：上部消化管内視鏡検査
GU	gastric ulcer：胃潰瘍
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
LA	Los Angeles：ロサンゼルス
LDA	low-dose aspirin：低用量アスピリン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
RE	reflux esophagitis：逆流性食道炎

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 1　臨床試験一覧

試験名／開発相／実施国／状況／報告書の種類	資料の取扱い／試験報告書を添付した場所	試験デザイン	目的	投与経路、用量、投与期間	対象、投与例数
D961WC00001／第 III 相／日本／完了／完全な報告書	評価資料／5.3.5.2.1	オープンラベル、並行群間、多施設共同	有効性及び安全性の評価	1 日 1 回、朝食後に D961H を経口投与 **RE の維持療法：** グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：初期治療期間（8 週間）10 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日 グループ 2（体重 20 kg 以上）：初期治療期間（8 週間）20 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日（20 mg/日まで増量可能） **NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制：** グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：10 mg/日（32 又は 52 週間） グループ 4（体重 20 kg 以上）：10 mg/日（20 mg/日まで増量可能）（32 又は 52 週間）	**RE の維持療法：** 初期治療（8 週間）終了時に症候的に RE の治癒が確認され、EGD を実施する場合は、粘膜の障害が認められない 1～14 歳の日本人小児患者。 グループ 1：維持療法開始例 7 例 グループ 2：維持療法開始例 20 例 **NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制：** GU 又は DU であると過去に診断され、NSAIDs 又は LDA を長期間服用している 1～14 歳の日本人小児患者。 グループ 3：投与開始例 9 例 グループ 4：投与開始例 13 例

DU; 十二指腸潰瘍、EGD; 上部消化管内視鏡検査、GU; 胃潰瘍、LDA; 低用量アスピリン、NSAIDs; 非ステロイド性抗炎症薬、RE; 逆流性食道炎

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 D961WC00001 試験（評価資料）

治験の課題：
日本人小児患者の逆流性食道炎の初期治療後の維持療法、及び非ステロイド性抗炎症薬又は低用量アスピリンを服用している日本人小児患者の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制における、D961H の有効性及び安全性を評価するオープンラベル、並行群間、多施設共同、第 III 相試験
治験実施施設：
本試験は、日本の 17 施設で実施された。
治験期間：
最初の被験者の組入れ日　：2018 年 7 月 24 日
最後の被験者の最終来院日：2022 年 12 月 27 日
開発のフェーズ：
第 III 相

2.7.6.2.1.1 試験方法

2.7.6.2.1.1.1 目的及び評価項目

本試験の目的及び評価項目を表 2 に示す。

表 2　　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
RE の維持療法 症候的に RE が治癒し（RE 関連症状の程度がなし又は軽度）、EGD を実施する場合は、粘膜の障害が認められない 1～14 歳の日本人小児患者に対して RE の維持療法として D961H を 1 日 1 回、経口投与した際の有効性及び安全性を評価する。	RE の維持療法 • 全被験者を対象とした Week 8～32 の維持療法期の複合エンドポイント（RE 関連症状又は任意で実施した EGD 所見）の評価による RE 再発の有無 • 以下の評価による全被験者の Week 8～32 の安全性 a) 有害事象 b) 臨床検査値 c) バイタルサイン
NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 NSAIDs 又は LDA を長期間服用している 1～14 歳の日本人小児患者の GU 又は DU の再発抑制における、D961H を 1 日 1 回、経口投与した際の有効性及び安全性を評価する。	NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 • 全被験者を対象とした Week 0～32 の再発抑制期の複合エンドポイント（GU 又は DU 関連症状もしくは任意で実施した EGD 所見）の評価による GU 又は DU の再発の有無 • 以下の評価による全被験者の Week 0～32 の安全性 a) 有害事象 b) 臨床検査値 c) バイタルサイン

表 2　　目的及び評価項目

目的	評価項目
副次目的	
RE の維持療法 • Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象として、Week 8～52 の症候的な RE の治癒（RE 関連症状の程度がなし又は軽度、EGD を実施する場合は、粘膜の障害が認められない）の維持に対して、D961H を 1 日 1 回、経口投与した際の有効性を評価する。 • 全被験者を対象として、初期治療期（Week 0～8）における D961H を 1 日 1 回、経口投与した際の安全性を評価する。 • Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象として、Week 8～52 の症候的な RE の治癒（RE 関連症状の程度がなし又は軽度、EGD を実施する場合は、粘膜の障害が認められない）の維持に対して、D961H を 1 日 1 回、経口投与した際の安全性を評価する。 • 全被験者を対象として初期治療期（Week 0～8）の RE 関連症状を評価する。 • 全被験者を対象とした Week 8～32 の維持療法期の RE 関連症状、及び Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象とした Week 8～52 の RE 関連症状を評価する。 • 維持療法期間に 1 回でも EGD を実施した被験者を対象として、維持療法期間の内視鏡所見を評価する。 • 維持療法期間に 1 回でも食道・胃 pH モニタリングを実施した被験者を対象として、維持療法期間の食道・胃 pH モニタリングによる薬力学を評価する。	RE の維持療法 • Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象とした Week 8～52（Week 8～32 及び Week 32～52）の複合エンドポイント（RE 関連症状又は任意で実施した EGD 所見）の評価による RE 再発の有無 • 以下の評価による全被験者の Week 0～8 の安全性 a) 有害事象 b) 臨床検査値 c) バイタルサイン • 以下の評価による Week 32 以降の投与を継続した被験者の Week 8～52（Week 8～32 及び Week 32～52）の安全性 a) 有害事象 b) 臨床検査値 c) バイタルサイン • 初期治療期（Week 0～8）の RE 関連症状 • 維持療法期の RE 関連症状 • 内視鏡所見 • 食道・胃 pH モニタリング

表 2　　目的及び評価項目

目的	評価項目
NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 • Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象として、Week 0～52 の GU 又は DU の再発抑制に対する、D961H を 1 日 1 回、経口投与した際の有効性を評価する。 • Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象として、Week 0～52 の GU 又は DU の再発抑制に対する、D961H を 1 日 1 回、経口投与した際の安全性を評価する。 • 全被験者を対象とした Week 0～32 の GU 又は DU 関連症状、及び Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象とした Week 0～52（Week 0～32 及び Week 32～52）の GU 又は DU 関連症状を評価する。 • D961H 初回投与後に 1 回でも EGD を実施した被験者を対象として、内視鏡所見を評価する。 • D961H 初回投与後に 1 回でも食道・胃 pH モニタリングを実施した被験者を対象として、食道・胃 pH モニタリングによる薬力学を評価する。	NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制 • Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象とした Week 0～52（Week 0～32 及び Week 32～52）の複合エンドポイント（GU 又は DU 関連症状もしくは任意で実施した EGD 所見）の評価による GU 又は DU 再発の有無 • 以下の評価による Week 32 以降の投与を継続した被験者の Week 0～52（Week 0～32 及び Week 32～52）の安全性 a) 有害事象 b) 臨床検査値 c) バイタルサイン • GU 又は DU 関連症状 • 内視鏡所見 • 食道・胃 pH モニタリング

DU; 十二指腸潰瘍、EGD; 上部消化管内視鏡検査、GU; 胃潰瘍、LDA; 低用量アスピリン、NSAIDs; 非ステロイド性抗炎症薬、RE; 逆流性食道炎

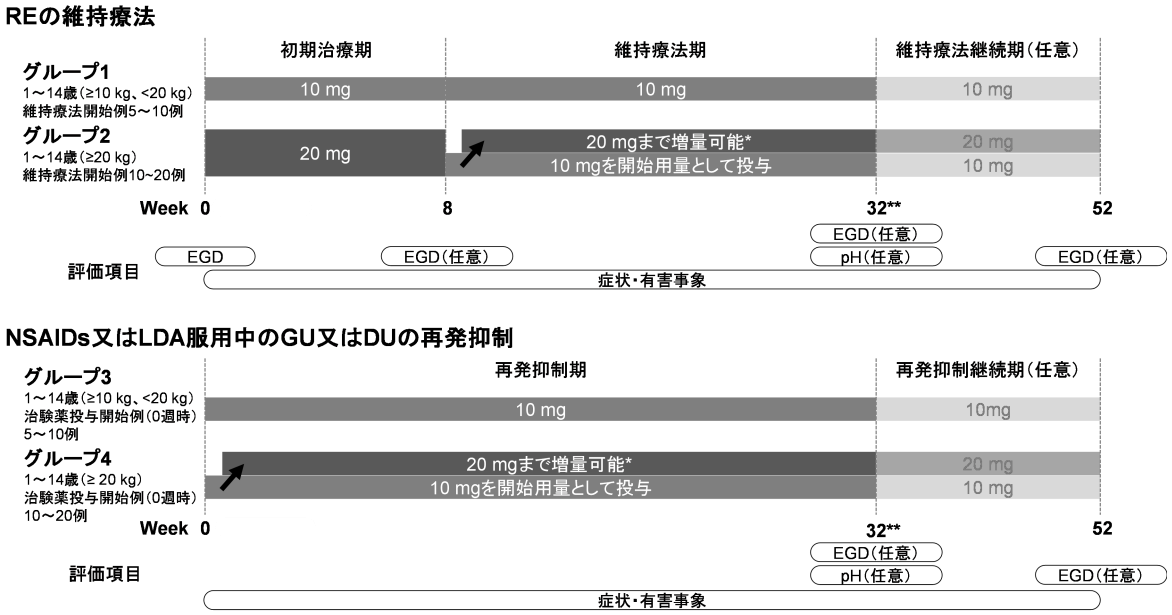
2.7.6.2.1.1.2　試験デザイン

試験デザインの概要を図 1 に示す。

本試験は、逆流性食道炎（RE）の日本人小児患者の 8 週間の初期治療後の維持療法、及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又は低用量アスピリン（LDA）を服用している日本人小児患者の胃潰瘍（GU）又は十二指腸潰瘍（DU）の再発抑制における、D961H の有効性及び安全性を評価するオープンラベル、並行群間、多施設共同、第 III 相試験であった。

対象患者が 1～14 歳と体重個体差が大きいことから、RE の維持療法を対象としたグループと NSAIDs 又は LDA を服用中の GU 又は DU の再発抑制を目的としたグループをそれぞれ 2 つ（体重 10 kg 以上 20 kg 未満、体重 20 kg 以上）に分け、D961H の投与量を規定した。体重 10 kg 以上 20 kg 未満（グループ 1 及び 3）と体重 20 kg 以上（グループ 2 及び 4）で、それぞれ異なる投与レジメンで実施した。

図 1　　試験デザインの概要



DU; 十二指腸潰瘍、EGD; 上部消化管内視鏡検査、GU; 胃潰瘍、LDA; 低用量アスピリン、NSAIDs; 非ステロイド性抗炎症薬、pH; 食道・胃 pH モニタリング、RE; 逆流性食道炎

2.7.6.2.1.1.3　試験対象集団及び被験者数

RE の維持療法

中央評価委員会（CEC）の判定により、内視鏡的にロサンゼルス（LA）分類で Grade A 以上の RE であると確認された 1～14 歳の患者を対象とした。

維持療法期への移行は、初期治療（8 週間）終了時に症候的に RE の治癒（RE 関連症状の程度がなし又は軽度）が確認された被験者を対象とした。上部消化管内視鏡検査（EGD）を実施した場合は粘膜の障害が認められない被験者とした。

予定被験者数は、グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）で維持療法開始例 5～10 例、グループ 2（体重 20 kg 以上）で維持療法開始例 10～20 例とした。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

過去の上部消化器症状、便潜血、EGD 所見等により、GU 又は DU を有していたと判断でき、試験期間中に 32 週間以上にわたり NSAIDs 又は LDA 治療（一定用量であることが望ましい）が必要であると予想される 1～14 歳の患者を対象とした。なお、疾患修飾性抗リウマチ薬（メトトレキサート等）を服用している場合は、D961H 投与開始前にその薬剤を一定用量で 4 週間以上服用していることとした。

予定被験者数は、グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）で 5～10 例、グループ 4（体重 20 kg 以上）で 10～20 例とした。

2.7.6.2.1.1.4 用法及び用量、及び投与期間

被験者には 1 日 1 回、朝食後に D961H を経口投与した。

RE の維持療法

- グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：初期治療期間（8 週間）10 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日
- グループ 2（体重 20 kg 以上）：初期治療期間（8 週間）20 mg/日、その後、維持療法期間（24 又は 44 週間）10 mg/日（治験責任［分担］医師の判断で 20 mg/日まで増量可能）

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

- グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：10 mg/日（32 又は 52 週間）
- グループ 4（体重 20 kg 以上）：10 mg/日（32 又は 52 週間）（治験責任［分担］医師の判断で 20 mg/日まで増量可能）

グループ 1 及び 3 の被験者の体重が D961H 投与開始後に 20 kg に達した場合は、グループ 2 又は 4 の投与レジメンに従い D961H の投与量を再考することとした。なお、グループ 1 では初期治療期間の増量は不可とした。

2.7.6.2.1.1.5 統計解析方法

2.7.6.2.1.1.5.1 有効性の解析

有効性解析対象集団は、各期に治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 回有効性評価が行われた、重大かつ主要な治験実施計画書の違反又は逸脱のない全ての被験者とした。

RE の維持療法

主要評価項目の解析では、維持療法期の有効性解析対象集団を対象に、Week 8～32 の複合エンドポイント（RE 関連症状又は任意で実施した EGD 所見）の評価に基づく RE の再発割合と Clopper-Pearson 法による 95% 信頼区間（CI）を算出し、Kaplan-Meier 法により RE 再発までの時間をグループごとに算出した。同様に、副次評価項目として有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者を対象に、Week 8～52（Week 8～32 及び Week 32～52）の RE 再発割合と 95% CI を算出した。その他の副次評価項目（RE 関連症状及び内視鏡所見）についてグループごとに要約した。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

主要評価項目の解析では、再発抑制期の有効性解析対象集団を対象に、Week 0～32 の複合エンドポイント（GU 又は DU 関連症状もしくは任意で実施した EGD 所見）の評価に基づく GU 又は DU の再発割合と Clopper-Pearson 法による 95% CI を算出し、Kaplan-Meier 法により GU 又は DU 再発までの時間を算出した。同様に、副次評価項目として有効性解析対象集団のうち Week 32 以降も投与を継続した被験者を対象に、Week 0～52（Week 0～32 及び Week 32～52）の GU 又は DU の再発割合と 95% CI を算出した。その他の副次評価項目（GU 又は DU 関連症状及び内視鏡所見）についてグループごとに要約した。

2.7.6.2.1.1.5.2 安全性の解析

安全性の評価は安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団には各期に治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 回評価が行われた被験者を含めた。

RE の維持療法では、主要目的の解析として、維持療法期の安全性解析対象集団を対象に、Week 8 をベースラインとして Week 32 までの安全性（有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン）について評価した。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制では、主要目的の解析として、再発抑制期の安全性解析対象集団を対象に、Week 0 から Week 32 までの安全性（有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン）について評価した。

有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現件数、発現例数及び発現割合をグループ別に要約した。これらの有害事象について、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）による器官別大分類及び基本語別に発現例数及び発現割合をグループ別に示した。

臨床検査値及びバイタルサインの連続変数は、ベースライン及び各評価時点の全てのデータをグループ別に記述統計量で要約した。臨床検査値のカテゴリ変数は、ベースライン及び各評価時点の各カテゴリの頻度と割合をグループ別に算出した。

2.7.6.2.1.1.5.3 薬力学の解析

食道・胃 pH モニタリングは、薬力学解析対象集団を対象とし、食道・胃 pH の結果を要約した。薬力学解析対象集団には薬力学評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書の違反又は逸脱がなく、治験薬投与後に少なくとも 1 回食道・胃 pH モニタリングデータが得られた被験者を含めた。

2.7.6.2.1.2 試験成績

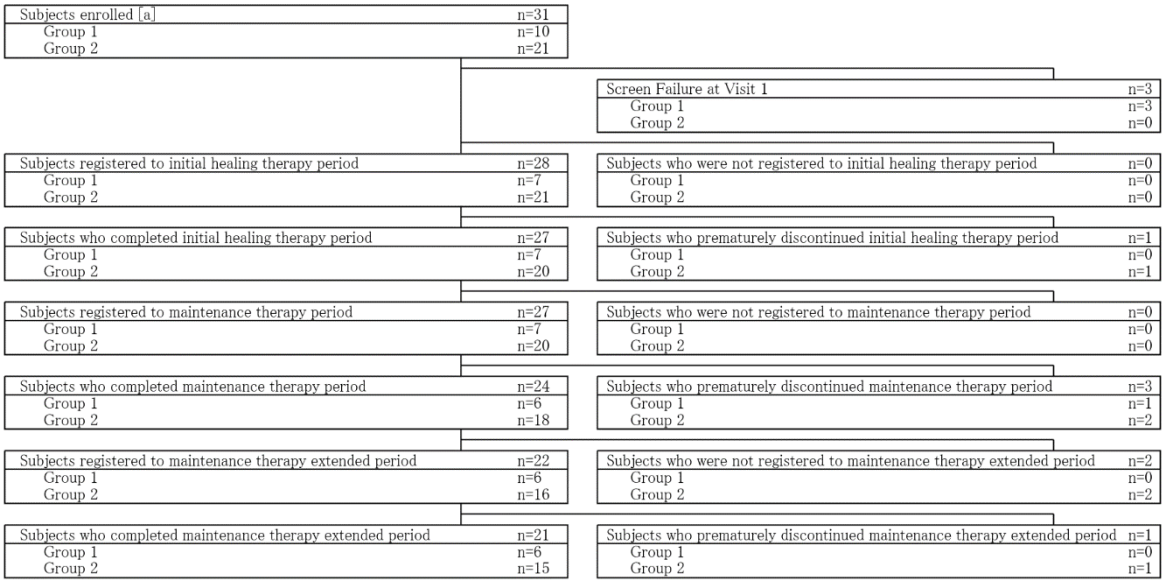
2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

RE の維持療法

グループ 1 及び 2 の被験者の内訳を図 2 に示す。

本試験に登録された 31 例のうち、3 例がスクリーニングにより脱落し、28 例が初期治療期を開始した。27 例が初期治療期を完了し、1 例が有害事象により初期治療期を中止した。27 例が維持療法期に移行し、このうち 24 例が維持療法期を完了し、3 例が維持療法期を中止した。中止理由は治験責任（分担）医師の判断（RE の再発以外）が 2 例、投与継続基準を満たしていなかったため（初期治療期終了時に RE が治癒していなかった）が 1 例であった。22 例が維持療法継続期に移行し、2 例は維持療法継続期に移行しなかった。維持療法継続期に移行しなかった理由は治験責任（分担）医師の判断（2 例）であった。21 例が維持療法継続期を完了し、1 例が有害事象により維持療法継続期を中止した。

図 2　　グループ 1 及び 2 の被験者の内訳（全被験者）



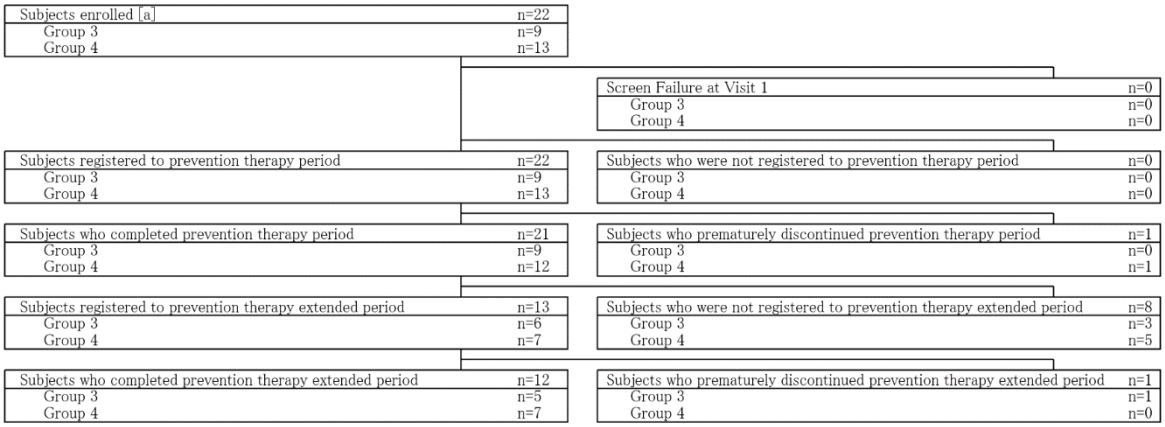
[a] Informed consent received.
Group 1, Age: >=1 year to 14 years, Weight: >=10 kg, <20 kg
Group 2, Age: >=1 year to 14 years, Weight: >=20 kg
Source: D961WC00001 試験 CSR Figure 2

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

グループ 3 及び 4 の被験者の内訳を図 3 に示す。

本試験に登録された 22 例全例が再発抑制期を開始した。21 例が再発抑制期を完了し、1 例が代諾者の同意撤回により再発抑制期を中止した。13 例が再発抑制継続期に移行し、8 例は再発抑制継続期に移行しなかった。再発抑制継続期に移行しなかった理由は治験責任（分担）医師の判断が 5 例、代諾者の同意撤回が 3 例であった。12 例が再発抑制継続期を完了し、1 例が治験責任（分担）医師の判断（GU 又は DU の再発以外）により再発抑制継続期を中止した。

図 3　　グループ 3 及び 4 の被験者の内訳（全被験者）



[a] Informed consent received.
Group 3, Age: >=1 year to 14 years, Weight: >=10 kg, <20 kg
Group 4, Age: >=1 year to 14 years, Weight: >=20 kg
Source: D961WC00001 試験 CSR Figure 3

2.7.6.2.1.2.2　解析したデータセット

解析対象集団（安全性解析対象集団、有効性解析対象集団及び薬力学解析対象集団）の内訳を表 3 に示す。各解析対象集団の定義は 2.7.6.2.1.1.5 項を参照のこと。

表 3　　解析対象集団（登録被験者）

	Number of subjects														
	Initial healing therapy period			Maintenance therapy period			Maintenance therapy extended period			Prevention therapy period			Prevention therapy extended period		
	G1	G2	G1+2	G1	G2	G1+2	G1	G2	G1+2	G3	G4	G3+4	G3	G4	G3+4
Subjects included in Safety Analysis Set	7	21	28	7	20	27	6	16	22	9	13	22	6	7	13
Subjects excluded from Safety Analysis Set	0	0	0	0	1	1	1	5	6	0	0	0	3	6	9
DISCONTINUED IN THE PREVIOUS PERIOD	-	-	-	0	1	1	1	2	3	-	-	-	0	1	1
NOT REGISTERED	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	3	5	8
Subjects included in Efficacy Analysis Set	7	21	28	7	19	26	6	16	22	9	13	22	6	7	13
Subjects excluded from Efficacy Analysis Set	0	0	0	0	2	2	1	5	6	0	0	0	3	6	9
DISCONTINUED IN THE PREVIOUS PERIOD	-	-	-	0	1	1	1	2	3	-	-	-	0	1	1
NOT HEALED RE AT WEEK 8	-	-	-	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NOT REGISTERED	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	3	5	8
Subjects included in Pharmacodynamic Analysis Set	-	-	-	0	0	0	-	-	-	1	0	1	-	-	-
Subjects excluded from Pharmacodynamic Analysis Set	-	-	-	7	21	28	-	-	-	8	13	21	-	-	-
NO GASTROESOPHAGEAL PH MONITORING AT POST-DOSE	-	-	-	7	21	28	-	-	-	8	13	21	-	-	-

G1: Group 1
G2: Group 2
G3: Group 3
G4: Group 4
RE: reflux esophagitis
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 9

2.7.6.2.1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

RE の維持療法

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 4 に示す。

初期治療期の安全性解析対象集団において、グループ 1 では、年齢の中央値（範囲）は 3.0 歳（2～6 歳）であり、7 例全例が男性であった。体重の平均値（標準偏差）は 14.50 kg（2.96 kg）であった。同意取得時の EGD による LA 分類（CEC 判定）は、Grade A が 5/7 例（71.4%）、Grade B が 1/7 例（14.3%）、Grade C が 1/7 例（14.3%）であった。グループ 2 では、年齢の中央値（範囲）は 10.0 歳（7～14 歳）であり、男性が 15/21 例（71.4%）、女性が 6/21 例（28.6%）であった。体重の平均値（標準偏差）は 33.04 kg（9.76 kg）であった。同意取得時の EGD による LA 分類（CEC 判定）は、Grade A が 14/21 例（66.7%）、Grade B が 7/21 例（33.3%）であった。

維持療法期の安全性解析対象集団（グループ 1：7 例、グループ 2：20 例）及び維持療法継続期の安全性解析対象集団（グループ 1：6 例、グループ 2：16 例）の人口統計学的特性及びその他の特性は、初期治療期の安全性解析対象集団とおおむね同様であった。

有効性解析対象集団における人口統計学的特性及びその他の特性については、D961WC00001 試験 CSR Table 14.1.4.2.1 及び Table 14.1.4.5.2 を参照のこと。

表 4　　グループ 1 及び 2 の人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

		Number (%) of subjects								
		Initial healing therapy period			Maintenance therapy period			Maintenance therapy extended period		
Demographic characteristic	Category / Statistics	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=21)	Group 1+2 (N=28)	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=20)	Group 1+2 (N=27)	Group 1 (N=6)	Group 2 (N=16)	Group 1+2 (N=22)
Age (years)	n	7	21	28	7	20	27	6	16	22
	Mean (SD)	3.7 (1.7)	10.3 (2.2)	8.7 (3.5)	3.7 (1.7)	10.4 (2.2)	8.7 (3.6)	3.8 (1.8)	10.4 (2.3)	8.6 (3.7)
	Median	3.0	10.0	9.0	3.0	10.5	9.0	3.5	11.0	9.0
	Min - Max	2 - 6	7 - 14	2 - 14	2 - 6	7 - 14	2 - 14	2 - 6	7 - 14	2 - 14
Sex [n (%)]	Male	7 (100.0)	15 (71.4)	22 (78.6)	7 (100.0)	14 (70.0)	21 (77.8)	6 (100.0)	11 (68.8)	17 (77.3)
	Female	0 (0.0)	6 (28.6)	6 (21.4)	0 (0.0)	6 (30.0)	6 (22.2)	0 (0.0)	5 (31.3)	5 (22.7)
Race [n (%)]	Asian	7 (100.0)	21 (100.0)	28 (100.0)	7 (100.0)	20 (100.0)	27 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	22 (100.0)
Height (cm)	n	7	21	28	7	20	27	6	16	22
	Mean (SD)	96.70 (11.68)	140.06 (14.21)	129.22 (23.36)	96.70 (11.68)	140.39 (14.50)	129.06 (23.79)	97.78 (12.41)	140.06 (14.62)	128.53 (23.68)
	Median	95.30	140.00	129.50	95.30	140.75	129.20	98.90	141.20	128.85
	Min - Max	81.5 - 112.0	119.3 - 165.4	81.5 - 165.4	81.5 - 112.0	119.3 - 165.4	81.5 - 165.4	81.5 - 112.0	119.3 - 165.4	81.5 - 165.4
Weight (kg)	n	7	21	28	7	20	27	6	16	22
	Mean (SD)	14.50 (2.96)	33.04 (9.76)	28.40 (11.80)	14.50 (2.96)	33.49 (9.79)	28.56 (12.00)	14.63 (3.22)	32.78 (10.12)	27.83 (12.00)
	Median	14.60	32.10	26.35	14.60	32.90	26.90	15.10	32.90	24.90
	Min - Max	10.3 - 18.9	20.3 - 58.5	10.3 - 58.5	10.3 - 18.9	20.3 - 58.5	10.3 - 58.5	10.3 - 18.9	20.3 - 58.5	10.3 - 58.5
H. pylori test (IgG antibody) [n (%)]	Negative	7 (100.0)	20 (95.2)	27 (96.4)	7 (100.0)	19 (95.0)	26 (96.3)	6 (100.0)	16 (100.0)	22 (100.0)
	Positive	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP2C19 genotype [n (%)]	homo EM	1 (14.3)	5 (23.8)	6 (21.4)	1 (14.3)	5 (25.0)	6 (22.2)	1 (16.7)	3 (18.8)	4 (18.2)
	hetero EM	5 (71.4)	14 (66.7)	19 (67.9)	5 (71.4)	14 (70.0)	19 (70.4)	4 (66.7)	12 (75.0)	16 (72.7)
	PM	1 (14.3)	2 (9.5)	3 (10.7)	1 (14.3)	1 (5.0)	2 (7.4)	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (9.1)
	Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Primary disease [n (%)]	RE	7 (100.0)	21 (100.0)	28 (100.0)	7 (100.0)	20 (100.0)	27 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	22 (100.0)

表 4　　グループ 1 及び 2 の人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

		Number (%) of subjects								
		Initial healing therapy period			Maintenance therapy period			Maintenance therapy extended period		
Demographic characteristic	Category / Statistics	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=21)	Group 1+2 (N=28)	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=20)	Group 1+2 (N=27)	Group 1 (N=6)	Group 2 (N=16)	Group 1+2 (N=22)
Medical history [n (%)]	No	3 (42.9)	17 (81.0)	20 (71.4)	3 (42.9)	16 (80.0)	19 (70.4)	2 (33.3)	13 (81.3)	15 (68.2)
	Yes	4 (57.1)	4 (19.0)	8 (28.6)	4 (57.1)	4 (20.0)	8 (29.6)	4 (66.7)	3 (18.8)	7 (31.8)
Concurrent disease	No	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[n (%)]	Yes	7 (100.0)	19 (90.5)	26 (92.9)	7 (100.0)	18 (90.0)	25 (92.6)	6 (100.0)	16 (100.0)	22 (100.0)
History of surgery	No	4 (57.1)	19 (90.5)	23 (82.1)	4 (57.1)	18 (90.0)	22 (81.5)	3 (50.0)	14 (87.5)	17 (77.3)
[n (%)]	Yes	3 (42.9)	2 (9.5)	5 (17.9)	3 (42.9)	2 (10.0)	5 (18.5)	3 (50.0)	2 (12.5)	5 (22.7)
Endoscopic central assessment of RE	Subjects with RE judged by EGD	7 (100.0)	21 (100.0)	28 (100.0)	-	-	-	-	-	-
	Grade A	5 (71.4)	14 (66.7)	19 (67.9)	-	-	-	-	-	-
	Grade B	1 (14.3)	7 (33.3)	8 (28.6)	-	-	-	-	-	-
	Grade C	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	-	-	-	-	-	-
	Grade D	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-

N = number of subjects in treatment group.

CYP: cytochrome P450, EGD: esophagogastroduodenoscopy, EM: extensive metabolizer, *H.pylori*: *Helicobacter pylori*, IgG; immunoglobulin G, PM: poor metabolizer, RE: reflux esophagitis, SD: standard deviation

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 10

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 5 に示す。

再発抑制期の安全性解析対象集団において、グループ 3 では、年齢の中央値（範囲）は 5.0 歳（2～9 歳）であり、男性が 4/9 例（44.4%）、女性が 5/9 例（55.6%）であった。体重の平均値（標準偏差）は 15.48 kg（3.35 kg）であった。過去に GU の診断を受けた被験者は 8/9 例（88.9%）、DU の診断を受けた被験者は 1/9 例（11.1%）であった。全例が NSAIDs 又は LDA を使用しており、NSAIDs を使用している被験者は 5/9 例（55.6%）、LDA を使用している被験者は 4/9 例（44.4%）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.1.5.4.1 参照）。グループ 4 では、年齢の中央値（範囲）は 11.0 歳（6～14 歳）であり、男性が 6/13 例（46.2%）及び女性が 7/13 例（53.8%）であった。体重の平均値（標準偏差）は 36.61 kg（11.18 kg）であった。全例が過去に GU の診断を受けていた。全例が NSAIDs 又は LDA を使用しており、NSAIDs を使用している被験者は 10/13 例（76.9%）、LDA を使用している被験者は 3/13 例（23.1%）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.1.5.4.1 参照）。

再発抑制継続期の安全性解析対象集団（グループ 3：6 例、グループ 4：7 例）の人口統計学的特性及びその他の特性は、再発抑制期の安全性解析対象集団とおおむね同様であった。

有効性解析対象集団における人口統計学的特性及びその他の特性については、D961WC00001 試験 CSR Table 14.1.4.2.2 及び Table 14.1.4.5.4 を参照のこと。

表 5　　グループ 3 及び 4 の人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

		Number (%) of subjects					
		Prevention therapy period			Prevention therapy extended period		
Demographic characteristic	Category / Statistics	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)	Group 3+4 (N=22)	Group 3 (N=6)	Group 4 (N=7)	Group 3+4 (N=13)
Age (years)	n	9	13	22	6	7	13
	Mean (SD)	5.2 (2.1)	11.3 (2.4)	8.8 (3.8)	5.0 (2.4)	10.4 (2.8)	7.9 (3.8)
	Median	5.0	11.0	9.5	5.0	10.0	9.0
	Min - Max	2 - 9	6 - 14	2 - 14	2 - 9	6 - 14	2 - 14
Sex [n (%)]	Male	4 (44.4)	6 (46.2)	10 (45.5)	3 (50.0)	4 (57.1)	7 (53.8)
	Female	5 (55.6)	7 (53.8)	12 (54.5)	3 (50.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
Race [n (%)]	Asian	9 (100.0)	13 (100.0)	22 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
Height (cm)	n	9	13	22	6	7	13
	Mean (SD)	101.59 (9.87)	141.08 (15.41)	124.93 (23.83)	102.50 (10.67)	132.14 (13.96)	118.46 (19.53)
	Median	101.20	141.90	121.95	105.35	134.50	114.00
	Min - Max	89.1 - 114.0	113.3 - 159.8	89.1 - 159.8	89.1 - 114.0	113.3 - 150.4	89.1 - 150.4
Weight (kg)	n	9	13	22	6	7	13
	Mean (SD)	15.48 (3.35)	36.61 (11.18)	27.96 (13.74)	16.03 (3.42)	28.83 (4.94)	22.92 (7.82)
	Median	14.50	36.80	25.50	16.25	28.80	22.20
	Min - Max	11.8 - 19.9	22.2 - 63.2	11.8 - 63.2	11.8 - 19.9	22.2 - 36.8	11.8 - 36.8
H. pylori test (IgG antibody) [n (%)]	Negative	9 (100.0)	12 (92.3)	21 (95.5)	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
	Positive	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP2C19 genotype [n (%)]	homo EM	6 (66.7)	5 (38.5)	11 (50.0)	4 (66.7)	2 (28.6)	6 (46.2)
	hetero EM	3 (33.3)	7 (53.8)	10 (45.5)	2 (33.3)	5 (71.4)	7 (53.8)
	PM	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Primary disease [n (%)]	GU	8 (88.9)	13 (100.0)	21 (95.5)	5 (83.3)	7 (100.0)	12 (92.3)
	DU	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
Medical history [n (%)]	No	9 (100.0)	10 (76.9)	19 (86.4)	6 (100.0)	4 (57.1)	10 (76.9)
	Yes	0 (0.0)	3 (23.1)	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (23.1)

表 5　　グループ 3 及び 4 の人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

		Number (%) of subjects					
		Prevention therapy period			Prevention therapy extended period		
Demographic characteristic	Category / Statistics	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)	Group 3+4 (N=22)	Group 3 (N=6)	Group 4 (N=7)	Group 3+4 (N=13)
Concurrent disease [n (%)]	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Yes	9 (100.0)	13 (100.0)	22 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
History of surgery [n (%)]	No	6 (66.7)	8 (61.5)	14 (63.6)	3 (50.0)	4 (57.1)	7 (53.8)
	Yes	3 (33.3)	5 (38.5)	8 (36.4)	3 (50.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
Medical history on GU [n (%)]	No	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
	Yes	8 (88.9)	13 (100.0)	21 (95.5)	5 (83.3)	7 (100.0)	12 (92.3)
Medical history on DU [n (%)]	No	8 (88.9)	13 (100.0)	21 (95.5)	5 (83.3)	7 (100.0)	12 (92.3)
	Yes	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

N = number of subjects in treatment group.

CYP: cytochrome P450, DU: duodenal ulcer, EM: extensive metabolizer, GU: gastric ulcer, *H.pylori*: *Helicobacter pylori*, IgG; immunoglobulin G, PM: poor metabolizer, SD: standard deviation

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 11

2.7.6.2.1.2.4 有効性

2.7.6.2.1.2.4.1 RE の維持療法

2.7.6.2.1.2.4.1.1 再発割合

維持療法期の有効性解析対象集団における Week 8～32 の RE の再発割合を表 6 に、Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間を図 4 に示す。

Week 8～32 の RE の再発割合は、グループ 1 で 0.0%（0/7 例、95% CI：0.0%, 41.0%）、グループ 2 で 5.3%（1/19 例、95% CI：0.1%, 26.0%）であった。再発理由は「D961H の増量を伴う症状による再発」であった。

表 6　　Week 8～32 の RE の再発割合（維持療法期の有効性解析対象集団）

Variable	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=19)
RE relapse rate	0.0 (0/7)	5.3 (1/19)
95% CI	0.0, 41.0	0.1, 26.0
Reason for RE relapse		
Detected by EGD	-	0.0 (0/1)
Worsening of symptoms need for withdrawal from the study	-	0.0 (0/1)
Worsening of symptoms need for increasing the dose	-	100.0 (1/1)
Other	-	0.0 (0/1)
RE relapse cumulative rate at Week 32 [a]	0.0	5.3
95% CI	-, -	0.8, 31.9

[a] The estimation of the relapse cumulative rate was derived from the Kaplan-Meier estimate, and only when there is at least one event, the corresponding CI was derived based on Greenwood formula for variance and on log-log transformation.

RE relapse is to be declared if any of the following events occur during the maintenance phase of the RE study part:

An EGD relapse is defined as an identification of a RE with LA classification grade A to D

A symptom relapse is defined as any of the following:

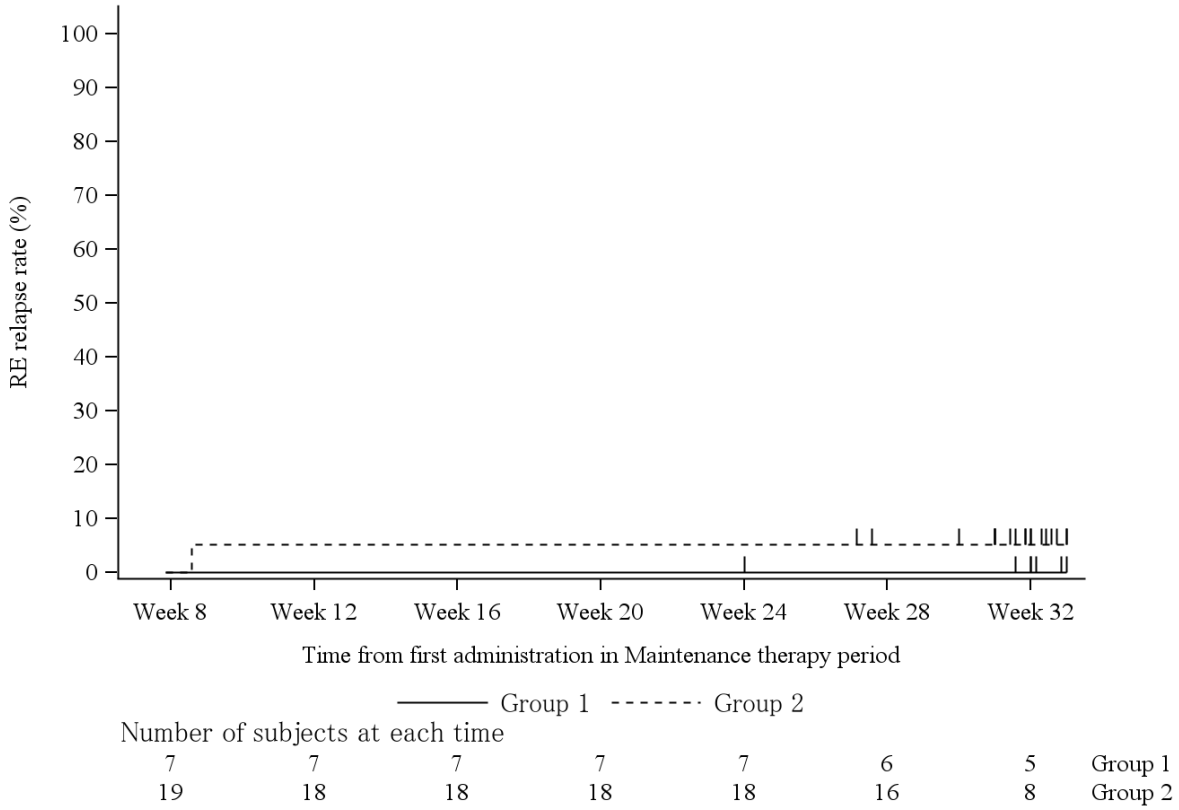
- Withdrawal from the study due to RE-related symptoms; this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative
- Increasing the dose from 10 mg to 20 mg due to RE-related symptoms (only applicable in subjects weighting over 20 kg); this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

N = number of subjects in treatment group

CI: confidence interval, EGD: esophagogastroduodenoscopy, LA: Los Angeles, RE: reflux esophagitis

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 16

図 4　　Kaplan-Meier 法による RE 再発までの時間（維持療法期の有効性解析対象集団）



RE: reflux esophagitis
Source: D961WC00001 試験 CSR Figure 4

有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者の Week 8～52 の RE の再発割合を表 7 に示す。

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、グループ 1 の RE の再発割合は Week 8～32 で 0.0%（0/6 例、95% CI：0.0%, 45.9%）、Week 32～52 及び Week 8～52 で 16.7%（1/6 例、95% CI：0.4%, 64.1%）であった。再発理由は「EGD 判定による再発」（EGD の CEC 判定が Grade A）であった。グループ 2 の RE の再発割合は Week 8～32 で 6.3%（1/16 例、95% CI：0.2%, 30.2%）、Week 32～52 で 18.8%（3/16 例、95% CI：4.0%, 45.6%）、Week 8～52 で 25.0%（4/16 例、95% CI：7.3%, 52.4%）であった。再発理由はいずれも「D961H の増量を伴う症状による再発」であった。

表 7　　Week 8～52 の RE の再発割合（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

Variable	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=16)		
	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52
RE relapse rate	0.0 (0/6)	16.7 (1/6)	16.7 (1/6)	6.3 (1/16)	18.8 (3/16)	25.0 (4/16)
95% CI	0.0, 45.9	0.4, 64.1	0.4, 64.1	0.2, 30.2	4.0, 45.6	7.3, 52.4
Reason for RE relapse						
Detected by EGD	-	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)	0.0 (0/4)
Worsening of symptoms need for withdrawal from the study	-	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)	0.0 (0/4)
Worsening of symptoms need for increasing the dose	-	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)	100.0 (4/4)
Other	-	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)	0.0 (0/4)
RE relapse cumulative rate at Week 52 [a]	-	-	0.0	-	-	25.5
95% CI	-	-	-, -	-	-	10.4, 54.6

[a] The estimation of the relapse cumulative rate was derived from the Kaplan-Meier estimate, and only when there is at least one event, the corresponding CI was derived based on Greenwood formula for variance and on log-log transformation.

RE relapse is to be declared if any of the following events occur during the maintenance phase of the RE study part:

An EGD relapse is defined as an identification of a RE with LA classification grade A to D

A symptom relapse is defined as any of the following:

- Withdrawal from the study due to RE-related symptoms; this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative
- Increasing the dose from 10 mg to 20 mg due to RE-related symptoms (only applicable in subjects weighting over 20 kg); this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

N = number of subjects in treatment group

CI: confidence interval, EGD: esophagogastroduodenoscopy, LA: Los Angeles, RE: reflux esophagitis

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 18

2.7.6.2.1.2.4.1.2　RE 関連症状

維持療法期の有効性解析対象集団における Week 8 から Week 32 までの最終観察時の RE 関連症状の変化を表 8 に示す。

Week 8 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状はグループ 1 ではいずれも不変又は消失であり、グループ 2 では大部分が不変又は消失であった。グループ 1 及び 2 で Week 8 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）であった。

表 8　　Week 8～32 の最終観察時の RE 関連症状の変化（維持療法期の有効性解析対象集団）

			Number (%) of subjects							
			With symptom at baseline (Week 8)					Without symptom at baseline (Week 8)		
Symptoms	Time	Treatment	n[a]	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	n[b]	Unchanged	Aggravated
Heartburn	Last Observation for Maintenance Therapy Period	Group 1 [n=7]	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	5	4 (80.0)	1 (20.0)
		Group 2 [n=19]	4	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	15	13 (86.7)	2 (13.3)
Acid regurgitation	Last Observation for Maintenance Therapy Period	Group 1 [n=7]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	6	5 (83.3)	1 (16.7)
		Group 2 [n=19]	6	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	13	12 (92.3)	1 (7.7)
Dysphagia	Last Observation for Maintenance Therapy Period	Group 1 [n=7]	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	5	5 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=19]	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16	16 (100.0)	0 (0.0)
Epigastric pain	Last Observation for Maintenance Therapy Period	Group 1 [n=7]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	6	6 (100.0)	0 (0.0)
		Group 2 [n=19]	7	4 (57.1)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (14.3)	12	12 (100.0)	0 (0.0)

[a] The number of subjects with the symptom at Week 8.

[b] The number of subjects without the symptom at Week 8.

RE: reflux esophagitis

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 20

初期治療期の有効性解析対象集団において、グループ 1 及び 2 で Week 0 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 8 までの最終観察時の症状はいずれも不変、改善又は消失であった。グループ 1 で Week 0 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 8 までの最終観察時の症状はいずれも不変（症状なし）であった。グループ 2 で Week 0 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 8 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 19 参照）。

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、グループ 1 で Week 8 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状はいずれも消失であった。グループ 2 で Week 8 で RE 関連症状を有していた被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状は大部分が不変又は消失であった。グループ 1 及びグループ 2 で Week 8 で RE 関連症状を有していなかった被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 21 参照）。

2.7.6.2.1.2.4.2 NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

2.7.6.2.1.2.4.2.1 再発割合

再発抑制期の有効性解析対象集団における Week 0～32 の GU 又は DU の再発割合を表 9 に、Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間を図 5 に示す。

GU 又は DU の再発割合は、グループ 3 で 11.1%（1/9 例、95% CI：0.3%, 48.2%）、グループ 4 で 0.0%（0/13 例、95% CI：0.0%, 24.7%）であった。再発理由は「その他」（CEC の EGD 判定）であった。

表 9 Week 0～32 の GU 又は DU の再発割合（再発抑制期の有効性解析対象集団）

Variable	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)
GU/DU recurrence rate	11.1 (1/9)	0.0 (0/13)
95% CI	0.3, 48.2	0.0, 24.7
Reason for GU/DU recurrence		
Detected by EGD	0.0 (0/1)	-
Worsening of symptoms need for withdrawal from the study	0.0 (0/1)	-
Worsening of symptoms need for increasing the dose	0.0 (0/1)	-
Other [a]	100.0 (1/1)	-
GU/DU recurrence cumulative rate at Week 32 [b]	11.1	0.0
95% CI	1.6, 56.7	-, -

[a] Evaluation of EGD by central evaluation committee.

[b] The estimation of the relapse cumulative rate was derived from the Kaplan-Meier estimate, and only when there is at least one event, the corresponding CI was derived based on Greenwood formula for variance and on log-log transformation.

A GU/DU recurrence is to be declared if any of the following events occur during the prevention phase of the NSAIDs/LDA therapy study part:

An EGD recurrence is defined as an identification of a GU or DU

A symptom recurrence (defined by any of the 6 specified symptoms in the GU/DU-related symptom questionnaire, see Section 8.1.2 in the CSP) is defined as any of the following:

- Withdrawal from the study due to GU/DU-related symptoms; this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

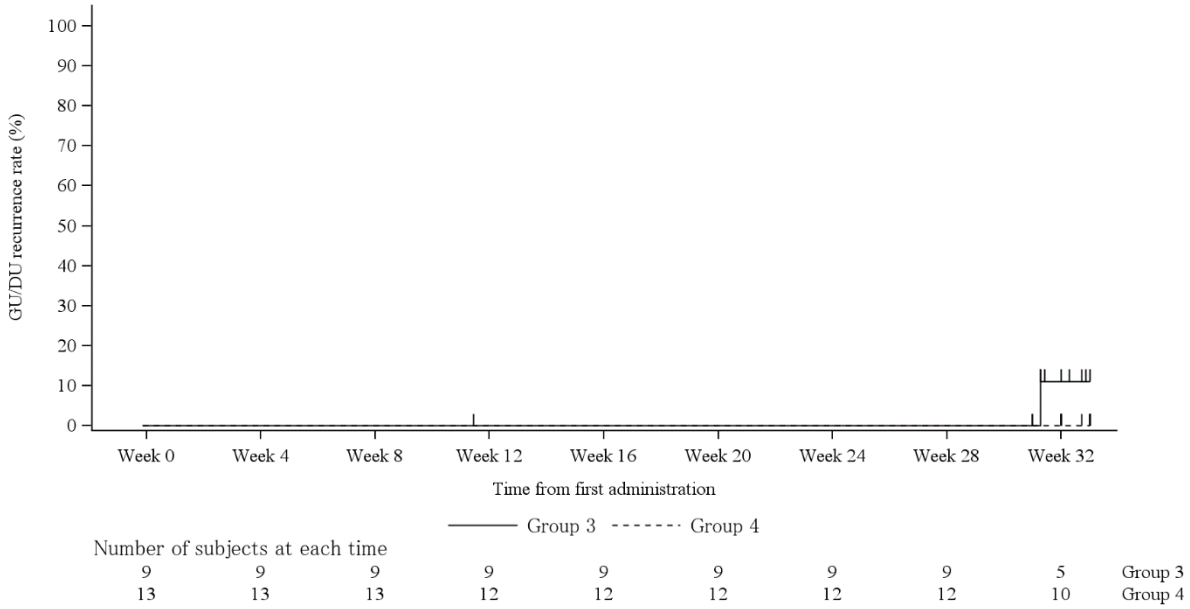
- Increasing the dose from 10 mg to 20 mg due to GU/DU-related symptoms (only applicable in subjects weighting over 20 kg); this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

N = number of subjects in treatment group

CI: confidence interval, CSP: Clinical Study Protocol, DU: duodenal ulcer, EGD: esophagogastroduodenoscopy, GU: gastric ulcer, LDA: low-dose aspirin, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 17

図 5　　Kaplan-Meier 法による GU 又は DU 再発までの時間（再発抑制期の有効性解析対象集団）



DU: duodenal ulcer, GU: gastric ulcer

Source: D961WC00001 試験 CSR Figure 5

有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者の Week 0～52 の GU 又は DU の再発割合を表 10 に示す。

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、GU 又は DU の再発割合はグループ 3 で Week 0～32 で 16.7%（1/6 例、95% CI：0.4%, 64.1%）、Week 32～52 で 0.0%（0/6 例、95% CI：0.0%, 45.9%）及び Week 0～52 で 16.7%（1/6 例、95% CI：0.4%, 64.1%）であった。再発理由は「その他」（CEC の EGD 判定）であった。グループ 4 では Week 0～32、Week 32～52 及び Week 0～52 のいずれの期間も 0.0%（0/7 例、95% CI：0.0%, 41.0%）であった。

表 10　　Week 0～52 の GU 又は DU の再発割合（有効性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

Variable	Group 3 (N=6)			Group 4 (N=7)		
	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52
GU/DU recurrence rate	16.7 (1/6)	0.0 (0/6)	16.7 (1/6)	0.0 (0/7)	0.0 (0/7)	0.0 (0/7)
95% CI	0.4, 64.1	0.0, 45.9	0.4, 64.1	0.0, 41.0	0.0, 41.0	0.0, 41.0
Reason for GU/DU recurrence						
Detected by EGD	0.0 (0/1)	-	0.0 (0/1)	-	-	-
Worsening of symptoms need for withdrawal from the study	0.0 (0/1)	-	0.0 (0/1)	-	-	-
Worsening of symptoms need for increasing the dose	0.0 (0/1)	-	0.0 (0/1)	-	-	-
Other [a]	100.0 (1/1)	-	100.0 (1/1)	-	-	-
GU/DU recurrence cumulative rate at Week 52 [b]	-	-	16.7	-	-	0.0
95% CI	-	-	2.5, 72.7	-	-	-, -

[a] Evaluation of EGD by central evaluation committee.

[b] The estimation of the relapse cumulative rate was derived from the Kaplan-Meier estimate, and only when there is at least one event, the corresponding CI was derived based on Greenwood formula for variance and on log-log transformation.

A GU/DU recurrence is to be declared if any of the following events occur during the prevention phase of the NSAIDs/LDA therapy study part:

An EGD recurrence is defined as an identification of a GU or DU

A symptom recurrence (defined by any of the 6 specified symptoms in the GU/DU-related symptom questionnaire, see Section 8.1.2 in the CSP) is defined as any of the following:

- Withdrawal from the study due to GU/DU-related symptoms; this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative
- Increasing the dose from 10 mg to 20 mg due to GU/DU-related symptoms (only applicable in subjects weighting over 20 kg); this decision is to be taken by the investigator in collaboration with the subject/subject's legally authorised representative

N = number of subjects in treatment group

CI: confidence interval, CSP: Clinical Study Protocol, DU: duodenal ulcer, EGD: esophagogastroduodenoscopy, GU: gastric ulcer, LDA: low-dose aspirin, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 22

2.7.6.2.1.2.4.2.2　GU 又は DU 関連症状

再発抑制期の有効性解析対象集団における Week 0 から 32 までの最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化を表 11 に示す。

Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していた被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状はグループ 3 でいずれも不変、改善又は消失であり、グループ 4 でいずれも消失であった。グループ 3 及び 4 で、Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していなかった被験者では、Week 32 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）であった。

表 11　　Week 0～32 の最終観察時の GU 又は DU 関連症状の変化（再発抑制期の有効性解析対象集団）

			Number (%) of subjects							
			With symptom at baseline (Week 0)					Without symptom at baseline (Week 0)		
Symptoms	Time	Treatment	n[a]	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	n[b]	Unchanged	Aggravated
Heartburn	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9	9 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	13 (100.0)	0 (0.0)
Epigastric pain	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9	9 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	13 (100.0)	0 (0.0)
Discomfort in the stomach	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	8	8 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12	12 (100.0)	0 (0.0)
Abdomen enlarged feeling	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7	7 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12	12 (100.0)	0 (0.0)
Nausea/vomiting	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8	8 (100.0)	0 (0.0)
		Group 4 [n=13]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13	12 (92.3)	1 (7.7)
Anorexia	Last Observation for Prevention Therapy Period	Group 3 [n=9]	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8	7 (87.5)	1 (12.5)
		Group 4 [n=13]	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12	12 (100.0)	0 (0.0)

[a] The number of subjects with the symptom at Week 0.

[b] The number of subjects without the symptom at Week 0.

DU: duodenal ulcer, GU: gastric ulcer

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 23

Week 32 以降の投与を継続した被験者において、Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していた被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状はグループ 3 でいずれも改善又は消失であり、グループ 4 でいずれも消失であった。グループ 3 及び 4 で、Week 0 で GU 又は DU 関連症状を有していなかった被験者では、Week 52 までの最終観察時の症状は大部分が不変（症状なし）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 24 参照）。

2.7.6.2.1.2.5 薬力学

グループ 3 の 1 例で Week 32 に実施した食道・胃 pH モニタリングの結果を表 12 に示す。

投与後 12 時間における胃内 pH >4 の時間率は 66.3%、胃内 pH >3 の時間率は 76.8%、胃内 pH の中央値は 5.0 であった。投与後 12 時間における食道 pH >4 の時間率は 100.0%、酸逆流期（pH <4）の回数は 1、5 分を超える酸逆流期の回数は 0 であった。

表 12 食道・胃 pH モニタリング個別データ（薬力学解析対象集団）

Subject identifier	Group	Weeks of measurement date after study drug administration	Percentages of time (Intragastric pH >4)	Percentages of time (Intragastric pH >3)	Median Intragastric pH during 12 hours	Percentages of time (Intra-esophageal pH >4)	Number of acid reflux periods (Intra-esophageal pH <4)	Number of acid reflux periods longer than 5 minutes
[redacted]	Group 3	32 weeks	66.3	76.8	5.0	100.0	1	0

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 25

2.7.6.2.1.2.6 安全性

2.7.6.2.1.2.6.1 曝露状況

RE の維持療法

維持療法期の安全性解析対象集団（グループ 1：7 例、グループ 2：20 例）において、Week 8 を起点とした Week 8～32 の曝露期間の中央値（範囲）は、グループ 1 では 165.0 日（112～174 日）、グループ 2 では 164.0 日（28～189 日）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 26 参照）。

Week 8 から Week 52 の間にグループ 2 の 4 例が 20 mg/日に増量した（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.1.3.1、Table 14.3.1.3.2 参照）。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期の安全性解析対象集団（グループ 3：9 例、グループ 4：13 例）において、Week 0 を起点とした Week 0～32 の曝露期間の中央値（範囲）は、グループ 3 では 219.0 日（214～252 日）、グループ 4 では 221.0 日（80～263 日）であった（D961WC00001 試験 CSR Table 27 参照）。

試験期間を通じて 20 mg/日に増量した被験者はいなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.1.4 参照）。

2.7.6.2.1.2.6.2 有害事象

2.7.6.2.1.2.6.2.1 有害事象の発現状況

RE の維持療法

維持療法期（Week 8～32）

維持療法期の安全性解析対象集団における Week 8～32 の有害事象の要約を表 13 に、Week 8～32 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象を表 14 に示す。

有害事象は、グループ 1 で 7 例全例（100.0%）に、グループ 2 で 16/20 例（80.0%）に認められた。最も発現割合が高かった有害事象（基本語）は、グループ 1 で上咽頭炎（5/7 例［71.4%］）、グループ 2 で上咽頭炎及び便秘（各 4/20 例［20.0%］）であった。

表 13 Week 8～32 の有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects [a]			
	Group 1 (N=7)		Group 2 (N=20)	
Any AE	7	(100.0)	16	(80.0)
Causally related AEs	1	(14.3)	0	(0.0)
AEs leading to death	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	0	(0.0)	1	(5.0)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 28

表 14 Week 8～32 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（維持療法期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=20)
Subjects with any AE	7 (100.0)	16 (80.0)
感染症および寄生虫症	6 (85.7)	10 (50.0)
胃腸炎	1 (14.3)	2 (10.0)
インフルエンザ	2 (28.6)	2 (10.0)
上咽頭炎	5 (71.4)	4 (20.0)
咽頭炎	2 (28.6)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (10.0)
免疫系障害	0 (0.0)	3 (15.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (10.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (15.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	4 (20.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (10.0)
胃腸障害	2 (28.6)	9 (45.0)
便秘	1 (14.3)	4 (20.0)
口内炎	0 (0.0)	2 (10.0)
嘔吐	1 (14.3)	2 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9)	1 (5.0)
熱傷	2 (28.6)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 25.1

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 33

初期治療期（Week 0～8）

初期治療期の安全性解析対象集団における Week 0～8 の有害事象の要約を表 15 に、Week 0～8 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象を表 16 に示す。

有害事象は、グループ 1 で 5/7 例（71.4%）に、グループ 2 で 13/21 例（61.9%）に認められた。最も発現割合が高かった有害事象（基本語）は、いずれのグループも上咽頭炎（グループ 1 で 2/7 例［28.6%］、グループ 2 で 4/21 例［19.0%］）であった。

表 15 Week 0～8 の有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=21)
Any AE	5 (71.4)	13 (61.9)
Causally related AEs	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	1 (4.8)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 29

表 16 Week 0～8 にグループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（初期治療期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 1 (N=7)	Group 2 (N=21)
Subjects with any AE	5 (71.4)	13 (61.9)
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	9 (42.9)
胃腸炎	1 (14.3)	2 (9.5)
上咽頭炎	2 (28.6)	4 (19.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 25.1
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 34

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者における有害事象の要約を表 17 に、グループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象を表 18 に示す。

Week 32～52 では、有害事象はグループ 1 で 5/6 例（83.3%）に、グループ 2 で 12/16 例（75.0%）に認められた。Week 32～52 で最も発現割合が高かった有害事象（基本語）は、グループ 1 で上咽頭炎及び咽頭炎（各 3/6 例［50.0%］）、グループ 2 で上咽頭炎（4/16 例［25.0%］）であった。

表 17 有害事象の要約（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

AE category	Number (%) of subjects [a]					
	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=16)		
	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52	Week 8 to 52	Week 8 to 32	Week 32 to 52
Any AE	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	15 (93.8)	14 (87.5)	12 (75.0)
Causally related AEs	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 30

表 18　　グループ 1 又は 2 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 1 及び 2）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]											
	Group 1 (N=6)						Group 2 (N=16)					
System organ class / Preferred term	Week 8 to 52		Week 8 to 32		Week 32 to 52		Week 8 to 52		Week 8 to 32		Week 32 to 52	
Subjects with any AE	6	(100.0)	6	(100.0)	5	(83.3)	15	(93.8)	14	(87.5)	12	(75.0)
感染症および寄生虫症	5	(83.3)	5	(83.3)	4	(66.7)	10	(62.5)	9	(56.3)	7	(43.8)
気管支炎	2	(33.3)	1	(16.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(25.0)	1	(6.3)	3	(18.8)
インフルエンザ	2	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
上咽頭炎	5	(83.3)	4	(66.7)	3	(50.0)	5	(31.3)	4	(25.0)	4	(25.0)
咽頭炎	3	(50.0)	2	(33.3)	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)	1	(6.3)	3	(18.8)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	1	(6.3)	2	(12.5)
胃腸障害	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(33.3)	9	(56.3)	7	(43.8)	4	(25.0)
便秘	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	4	(25.0)	3	(18.8)	1	(6.3)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(50.0)	3	(50.0)	1	(16.7)	2	(12.5)	1	(6.3)	2	(12.5)
熱傷	2	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 25.1

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.3

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

再発抑制期の安全性解析対象集団における Week 0～32 の有害事象の要約を表 19 に、Week 0～32 にグループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象を表 20 に示す。

有害事象は、グループ 3 で 8/9 例（88.9%）に、グループ 4 で 11/13 例（84.6%）に認められた。最も発現割合が高かった有害事象（基本語）は、グループ 3 で胃腸炎（3/9 例［33.3%］）、グループ 4 で上咽頭炎（4/13 例［30.8%］）であった。

表 19　Week 0～32 の有害事象の要約（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects [a]			
	Group 3 (N=9)		Group 4 (N=13)	
Any AE	8	(88.9)	11	(84.6)
Causally related AEs	0	(0.0)	0	(0.0)
AEs leading to death	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	1	(11.1)	2	(15.4)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 31

表 20　Week 0～32 にグループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 3 及び 4）（再発抑制期の安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Group 3 (N=9)	Group 4 (N=13)
Subjects with any AE	8 (88.9)	11 (84.6)
感染症および寄生虫症	8 (88.9)	8 (61.5)
胃腸炎	3 (33.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (22.2)	4 (30.8)
咽頭炎	2 (22.2)	3 (23.1)
レンサ球菌感染	2 (22.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3)	3 (23.1)
汗疹	2 (22.2)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).
MedDRA version 25.1
N = number of subjects in treatment group.
AE: adverse event
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 36

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者における有害事象の要約を表 21 に、グループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象を表 22 に示す。

Week 32～52 では、有害事象はグループ 3 で 4/6 例（66.7%）に、グループ 4 で 3/7 例（42.9%）に認められた。Week 32～52 で最も発現割合が高かった有害事象（基本語）は、グループ 3 では上咽頭炎及び蕁麻疹（各 2/6 例［33.3%］）、グループ 4 ではインフルエンザ（2/7 例［28.6%］）であった。

表 21 有害事象の要約（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

AE category	Number (%) of subjects [a]					
	Group 3 (N=6)			Group 4 (N=7)		
	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52	Week 0 to 52	Week 0 to 32	Week 32 to 52
Any AE	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (85.7)	6 (85.7)	3 (42.9)
Causally related AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious AEs including events without outcome = death	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
AEs leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 32

表 22　　グループ 3 又は 4 で 2 例以上に認められた有害事象（グループ 3 及び 4）（安全性解析対象集団のうち Week 32 以降の投与を継続した被験者）

	Number (%) of subjects [a]											
	Group 3 (N=6)						Group 4 (N=7)					
System organ class / Preferred term	Week 0 to 52		Week 0 to 32		Week 32 to 52		Week 0 to 52		Week 0 to 32		Week 32 to 52	
Subjects with any AE	6	(100.0)	5	(83.3)	4	(66.7)	6	(85.7)	6	(85.7)	3	(42.9)
感染症および寄生虫症	5	(83.3)	5	(83.3)	3	(50.0)	4	(57.1)	4	(57.1)	2	(28.6)
胃腸炎	2	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(42.9)	1	(14.3)	2	(28.6)
上咽頭炎	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(28.6)	2	(28.6)	1	(14.3)
咽頭炎	2	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)	2	(28.6)	2	(28.6)	0	(0.0)
胃腸障害	4	(66.7)	3	(50.0)	1	(16.7)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)
嘔吐	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	4	(66.7)	3	(50.0)	2	(33.3)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)
汗疹	2	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 25.1

N = number of subjects in treatment group.

AE: adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.3.5

2.7.6.2.1.2.6.2.2 治験薬に関連すると判断された有害事象

RE の維持療法

維持療法期（Week 8～32）

治験薬と関連すると判断された有害事象は、グループ 1 で 1 例（便秘）に認められた（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.1 参照）。

初期治療期（Week 0～8）

治験薬と関連すると判断された有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.2 参照）。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32～52 では、治験薬と関連すると判断された有害事象は、グループ 1 で 1 例（好酸球性食道炎）に認められた（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.3 参照）。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

治験薬に関連すると判断された有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.4 参照）。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32～52 では、治験薬に関連すると判断された有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.4.5 参照）。

2.7.6.2.1.2.6.2.3 重症度別の有害事象

RE の維持療法

維持療法期（Week 8～32）

重度の有害事象は、グループ 2 で 1 例（カンピロバクター胃腸炎）に認められたが、治験薬との関連性は否定された（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.1、Appendix 16.2.7.1 参照）。

初期治療期（Week 0～8）

重度の有害事象は、グループ 2 で 1 例（胃腸炎）に認められたが、治験薬との関連性は否定された（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.2、Appendix 16.2.7.1 参照）。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32～52 では、重度の有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.3 参照）。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

重度の有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.4 参照）。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32～52 では、重度の有害事象はグループ 3 で 1 例（肺動脈閉鎖）に認められたが、治験薬との関連性は否定された（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.2.5.5、Appendix 16.2.7.1 参照）。

2.7.6.2.1.2.6.3 死亡、重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象

2.7.6.2.1.2.6.3.1 死亡

本試験では、死亡例の報告はなかった（D961WC00001 試験 CSR Appendix 16.2.7.2 参照）。

2.7.6.2.1.2.6.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 23 に示す。

RE の維持療法

維持療法期（Week 8～32）

重篤な有害事象は、グループ 2 で 1 例 1 件（カンピロバクター胃腸炎）認められたが、治験薬との関連性は否定された（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.4.1.1 参照）。

初期治療期（Week 0～8）

重篤な有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.4.1.2 参照）。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32～52 では、重篤な有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.4.1.3 参照）。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

重篤な有害事象は、グループ 3 で 1 例 1 件（慢性再発性多発性骨髄炎）、グループ 4 で 2 例 3 件（急性中耳炎、結節性多発動脈炎、皮膚潰瘍）認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.4.1.4 参照）。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32～52 では、重篤な有害事象は、グループ 3 で 2 例 3 件（カンピロバクター胃腸炎、肺動脈閉鎖、周期性嘔吐症候群）認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.4.1.5 参照）。

表 23　死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Subject identifier	Group	Age/ Sex/ Race	Dictionary-derived term [a]/Reported term for the adverse event	Preferred Term [a]	Day of onset (days) [b]	Time from last dose prior to AE start date (days) [c]	Day of becoming serious [d]	Duration (days) [e]	Intensity / Serious / Causality	Action Taken / Outcome	Dose at SAE (mg)
[redacted]	Group 2	1[redacted]/M/ ASIAN	Nausea/ Nausea	悪心	-20 [f]	-385	1	2	MODERATE /Y / Not Related	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
[redacted]	Group 2	[redacted]/M/ ASIAN	Cyclic vomiting syndrome/ Attack of cyclic vomiting syndrome	周期性嘔吐症候群	-7 [f]	-368	4	7	MODERATE /Y / Not Related	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
[redacted]	Group 3	[redacted]/M/ ASIAN	Campylobacter intestinal infection/ Campylobacter enteritis	カンピロバクター胃腸炎	276	-88	35	5	MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	10
[redacted]	Group 4	1[redacted]/F/ ASIAN	Otitis media acute/acute otitis media	急性中耳炎	81	-282	5	18	MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	10
[redacted]	Group 2	[redacted]/M/ ASIAN	Campylobacter intestinal infection/ Campylobacter enteritis	カンピロバクター胃腸炎	115	-251	2	7	SEVERE / Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	20
[redacted]	Group 3	[redacted]/M/ ASIAN	Pulmonary artery atresia/ Pulmonary artery atresia	肺動脈閉鎖	294	-68	1		SEVERE / Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERING/ RESOLVING	10
			Cyclic vomiting syndrome/ Cyclic vomiting syndrome	周期性嘔吐症候群	333	-29	2		MILD / Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERING/ RESOLVING	10

表 23　　死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Subject identifier	Group	Age/ Sex/ Race	Dictionary-derived term [a]/Reported term for the adverse event	Preferred Term [a]	Day of onset (days) [b]	Time from last dose prior to AE start date (days) [c]	Day of becoming serious [d]	Duration (days) [e]	Intensity / Serious / Causality	Action Taken / Outcome	Dose at SAE (mg)
[redacted]	Group 4	1[redacted]/F/ ASIAN	Digital ulcer/ Digital ulcer (Left second toe and Right first toe)	皮膚潰瘍	113	-103	64		MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERING/ RESOLVING	10
			Polyarteritis nodosa/ The aggravation of cutaneous Polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎	1	-215	8	14	MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	10
[redacted]	Group 3	[redacted]/F/ ASIAN	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis/ The aggravation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis	慢性再発性多発性骨髄炎	121	-104	38	48	MODERATE /Y / Not Related	DOSE NOT CHANGED / RECOVERED/ RESOLVED	10

[a] MedDRA version 25.1

[b] Day 1 is the start date of Nexium administration:

Day of onset = (Date AE started) - (Date of first administration), when Date of AE started is before the first administration.

Day of onset = (Date AE started) - (Date of first administration) + 1, when Date of AE started is on or after the first administration.

[c] Time from last dose prior to AE start date = (Date AE started) - (Date of last administration) + 1.

[d] Day of becoming serious = (Date investigator aware of serious AE) - (Date of onset of the AE) + 1.

[e] Duration = (Date AE stopped) - (Date AE started) + 1.

[f] Excluded from summaries due to the onset prior to the first administration.

AE: adverse event, F: female, M: male, SAE: serious adverse event

Source: D961WC00001 試験 CSR Table 38

2.7.6.2.1.2.6.3.3 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与の中止に至った有害事象の一覧を表 24 に示す。

RE の維持療法

維持療法期（Week 8～32）

治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.5.1.1 参照）。

初期治療期（Week 0～8）

治験薬投与中止に至った有害事象は、グループ 2 で 1 例（腹痛）に認められたが、治験薬との関連性は否定された（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.5.1.2 参照）。

維持療法期＋維持療法継続期（Week 8～52）

Week 32～52 では、治験薬投与中止に至った有害事象は、グループ 2 で 1 例（大腸炎）に認められたが、治験薬との関連性は否定された（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.5.1.3 参照）。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

再発抑制期（Week 0～32）

治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.5.1.4 参照）。

再発抑制期＋再発抑制継続期（Week 0～52）

Week 32～52 では、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった（D961WC00001 試験 CSR Table 14.3.5.1.5 参照）。

表 24　　治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

Subject identifier	Group	Age/Sex/ Race	Dictionary-derived term [a]/Reported term for the adverse event	Preferred Term [a]	Day of onset (days) [b]	Day of discontinuation (days) [c]	Duration (days) [d]	Intensity / Serious / Causality	Action Taken / Outcome
[redacted]	Group 2	1[redacted]/F/ ASIAN	Colitis/colitis	大腸炎	302	302		MILD / N / Not Related	DRUG WITHDRAWN /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]	Group 2	[redacted]/M/ ASIAN	Abdominal pain aggravated/ worsening of abdominal pain	腹痛	13	16	53	MODERATE /N / Not Related	DRUG WITHDRAWN /RECOVERED/ RESOLVED

[a] MedDRA version 25.1
[b] Day of onset = (Date AE started) - (Date of first administration) + 1.
[c] Day of discontinuation = (Date of discontinuation) - (Date of first administration) + 1.
[d] Duration = (Date AE stopped) - (Date AE started) + 1.
AE: adverse events, F: female, M: male
Source: D961WC00001 試験 CSR Table 39

2.7.6.2.1.2.6.4 臨床検査及びバイタルサインの結果

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

RE の維持療法

- 有効性の主要評価項目である複合エンドポイント（RE 関連症状又は任意で実施した EGD 所見）の評価に基づく Week 8～32 の RE 再発割合は 0.0%～5.3%であり、大部分の被験者で RE の再発が抑制された。
- 安全性の主要評価項目として、RE 治癒後の日本人小児被験者に対して維持療法として D961H を Week 8 から Week 32 まで投与した際の安全性に問題はなかった。
- D961H を長期間投与した際の RE 関連症状は大部分が消失又は不変であった。
- D961H の投与を Week 52 まで延長した際の安全性に関する懸念はなかった。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

- 有効性の主要評価項目である複合エンドポイント（GU 又は DU 関連症状もしくは任意で実施した EGD 所見）の評価に基づく Week 0～32 の GU 又は DU 再発割合は 0.0%～11.1%であり、大部分の被験者で GU 又は DU の再発が抑制された。
- 安全性の主要評価項目として、NSAIDs 又は LDA を服用している GU 又は DU の既往を有する日本人小児被験者に対して D961H を Week 0 から Week 32 まで投与した際の安全性に問題はなかった。
- D961H を長期間投与した際の GU 又は DU 関連症状は大部分が不変、改善又は消失であった。
- D961H の投与を Week 52 まで延長した際の安全性に関する懸念はなかった。

概して、日本人小児患者に D961H 10 mg/日又は 20 mg/日を長期間投与することにより、RE の再発又は再燃、並びに GU 又は DU の再発は抑制された。また、D961H 10 mg/日又は 20 mg/日を長期間投与することによる新たな安全性に関する懸念はなかった。