SIMPLIFY-2 試験（GS-US-352-1214 試験）

治験の標題

A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib

報告書番号

FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師

多施設共同試験

実施医療機関

本試験は、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、スペイン、英国及び米国の計 55 施設で実施された。

公表文献

Harrison C, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY-2): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2018 Feb;5(2):e73-e81.

治験期間

最初の被験者のスクリーニング日：2014 年 6 月 19 日
最後の被験者の最終来院日：2019 年 4 月 25 日

開発のフェーズ

第 III 相

目的

主要目的：

本試験の主要目的は、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（Post PV-MF）、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（Post ET-MF）を有し、前治療のルキソリチニブによる貧血及び／又は血小板減少症を有している被験者において、モメロチニブと Best available therapy（BAT）の有効性を比較することであった。

副次目的：

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- 24 週時の総症状スコア（TSS）の改善に対するモメロチニブと BAT の効果を比較する。
- 24 週時までの赤血球輸血割合に対するモメロチニブと BAT の効果を比較する。
- 24 週時の赤血球輸血非依存割合に対するモメロチニブと BAT の効果を比較する。
- 24 週時の赤血球輸血依存割合に対するモメロチニブと BAT の効果を比較する。

治験方法

本試験は、前治療のルキソリチニブによる貧血及び／又は血小板減少症を有する PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有する被験者を対象に、モメロチニブの有効性を BAT と比較する第 III 相、無作為化、非盲検、多施設共同試験であった。

本試験は 2 つのフェーズで実施した。本試験の主要フェーズ（無作為化期）は、最長 30 日間のスクリーニングと 24 週間の無作為化期から構成された。無作為化期終了後、被験者は更に拡大治療期で 204 週間までモメロチニブの投与を受けることが可能であった。

ベースライン時に、成人（18 歳以上）の被験者 156 例を 2：1 の比率でモメロチニブ 200 mg 錠 1 日 1 回又は BAT に無作為に割り付けた。治療割付けは、輸血依存（あり又はなし）及びベースラインの TSS（18 未満又は 18 以上）により層別化した。

スクリーニング後、被験者は modified MPN Symptom Assessment Form TSS（modified MPN-SAF TSS）version 2.0 を毎日入力するため、電子日誌（eDiary）を受け取った。被験者は 24 週間の試験参加中、modified MPN-SAF TSS を毎日入力した。定期的な治験来院時に、患者報告に基づくアウトカム（PRO）評価、臨床評価、臨床検査及び疾患評価を実施した。

被験者が治験薬の投与を中止した場合、投与終了後 12 週間の追跡調査を行い、その後は約 6 ヵ月ごとに最長 5 年間、又は治験終了まで生存状況を追跡した。

被験者数（計画時及び解析時）

登録予定の被験者数は約 150 例であり、2 つの投与群のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けられた。実際の無作為化期への登録数は 156 例であり、104 例がモメロチニブ群、52 例が BAT 群に無作為に割り付けられた。拡大治療期では、モメロチニブの投与を受けた 64 例がモメロチニブの投与を継続し（MMB to MMB 集団）、BAT の投与を受けた 40 例がモメロチニブに移行した（BAT to MMB 集団）。

診断及び主要な組入れ基準

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないこととした。

<u>選択基準</u>

1. 18 歳以上の者
2. 左肋骨縁の下方に 5 cm 以上の触知可能な脾腫を有する者
3. 世界保健機関（WHO）の基準に基づいた PMF、International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）効果判定基準に基づいた Post PV-MF 又は Post ET-MF と確定診断された者

4. PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF に対して 28 日以上のルキソリチニブ投与を現在受けている又は過去に受けたことがある患者で、以下の特徴を有する者
   - ルキソリチニブの投与中に赤血球輸血を要したことがある、又は
   - ルキソリチニブの投与開始時又は投与中にルキソリチニブ 20 mg 1 日 2 回未満に用量調節し、ルキソリチニブ投与中に下記の 1 つ以上が発現したことがある
     - 有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の血小板減少症、又は
     - CTCAE グレード 3 以上の貧血、又は
     - CTCAE グレード 3 以上の血腫（出血）
5. Dynamic International Prognostic Scoring System（DIPSS）で定義される高リスク若しくは中間-2 リスクの者、又は DIPSS の定義に基づき中間-1 リスクであり、かつ症候性脾腫及び／又は肝腫大を伴う者
6. 骨髄線維症（MF）治療を受けている場合、スクリーニング日の 2 週間以上前からスクリーニング期間まで、同じレジメンの一定用量を投与されていなければならない
7. MF 治療を受けていない場合、スクリーニング日の 2 週間以上前からスクリーニング期間まで治療を受けていない状態である
8. 無作為化前 14 日以内に得られた臨床検査値が以下の基準を満たす者
   - 7 日前から増殖因子を投与しない状態で、好中球絶対数（ANC）が 0.75×10^9/L 以上
   - 末梢血芽球数が 10%未満
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍以下（肝臓で髄外造血が生じていると治験責任医師が判断した場合又は過去 60 日以内に鉄キレート剤治療を開始した場合は、ULN の 5 倍以下）
   - クレアチニンクリアランス推定値が 45 mL/min 以上
   - 直接ビリルビン値が ULN の 2.0 倍以下
9. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータスが 0、1 又は 2 の者
10. 24 週間を超える余命が見込まれる者
11. 女性の場合、血清妊娠検査が陰性の者（手術によって不妊の女性、又は閉経後 2 年を超えた女性でない場合）
12. 異性間性交を行う男性及び妊娠可能な女性の場合、治験実施計画書に規定した避妊法の使用に同意する者
13. 授乳中の女性の場合は、モメロチニブの初回投与前に授乳を中断することに同意する者
14. 同意説明文書を理解し署名する意思がある者

<u>除外基準</u>

1. 脾臓摘出歴のある者
2. 無作為化前の 3 ヵ月以内に脾臓に放射線照射を受けた者
3. 無作為化前の 28 日以内に治験薬を使用した者

4. モメロチニブによる治療歴のある者
5. 無作為化前の 28 日以内に造血成長因子（顆粒球増殖因子、赤血球造血刺激因子製剤、トロンボポエチン模倣製剤）を使用した者
6. 治験実施計画書に規定のとおり、コントロール不良の併発疾患又は状態があり、治験要件の遵守が制限されると治療担当医師が判断する者
7. 脚ブロック以外の理由により補正 QT（QTc）間隔が 450 msec を超える者
8. 併発癌又は続発性癌の既往がある者。ただし、以下の場合を除く：適切な治療を施された限局性の皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、表在性膀胱癌、転移巣が見つかっておらず、治療の必要がない若しくはホルモン療法のみを要し、無作為化前の 1 年以上にわたって前立腺特異抗原の検査値が正常な無症候性前立腺癌、適切な治療が施され現在は完全寛解の状態にあるステージ 1 若しくは 2 の癌、又は 5 年以上にわたって完全寛解の状態にあるその他の癌
9. ヒト免疫不全ウイルス検査陽性の者
10. 慢性活動性若しくは急性の A、B、C 型肝炎ウイルス感染者（B 及び C 型肝炎の検査を要する）、又は B 若しくは C 型肝炎ウイルスのキャリア
11. 過去の治療による非血液学的毒性が未回復で CTCAE グレード 1 超の者
12. 無作為化前の 1 週間以内に強力なチトクロム P450（CYP）3A4 誘導剤を使用した者
13. 無作為化前の 14 日以内に鉄キレート剤の用量を変更した者
14. CTCAE グレード 2 以上の末梢性ニューロパチーを有する者
15. 治験実施計画書に規定された磁気共鳴画像（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）スキャン検査を受ける意思がない又は受けられない者
16. モメロチニブ、その代謝物又は製剤添加剤に過敏症を有することが既知である者

被験薬、用量及び投与方法

モメロチニブは、含量 100 mg、150 mg、200 mg の錠剤であった。無作為化期のすべての被験者のモメロチニブ開始用量は、200 mg 錠を 1 錠とした。モメロチニブは 1 日 1 回朝に経口投与し、その後は毎日ほぼ同時刻に経口投与することとした。

治験実施計画書に要約されているように、モメロチニブは用量調節を可能としていた。

無作為化期完了後、両群に無作為割付けされた被験者は、拡大治療期にモメロチニブ投与を最長 204 週間継続することを選択可能とした。

投与期間

被験者は、無作為化期に 24 週間の投与を受け、拡大治療期に最長 204 週間の追加の投与を受けた。スクリーニング期間、投与期間、投与後追跡調査期間及び生存調査期間を含む本試験の参加予定期間は、最長で約 5 年であった。

対照治療、用量及び投与方法

本試験の対照治療は BAT であった。BAT のレジメンには、化学療法（例：ヒドロキシウレア）、アナグレリド、コルチコステロイド、造血成長因子、免疫調節剤、アンドロゲン、インターフェロン等があるが、これらに限定しなかった。また MF 治療を行わないことも含まれた。

評価基準

有効性：

有効性評価は、2 週時から 24 週時（MRI 及び CT 以外の手順：±3 日、MRI 又は CT：±7 日）までの治験来院時に実施した。拡大治療期での治験継続を選択した被験者は、最初の 12 週間は 4 週ごと、残りの治験期間は 12 週ごとに来院した。有効性評価には、腹部 MRI 又は CT、MPN-SAF TSS v2、輸血記録、骨髄穿刺及び骨髄生検、治療効果、その他の PRO が含まれた。

腹部 MRI は、各実施医療機関の画像センターで実施し、脾臓容積の評価のため中央画像検査機関に送付した。被験者が MRI を受けることができない場合のみ、CT スキャンを実施した。可能な限り治験期間全体を通じて同一の画像検査方法を使用することとした。

modified MPN-SAF TSS v2 は、骨髄増殖性腫瘍（MPN）患者の症状負荷及び生活の質を評価するために開発された 8 項目の質問票である。被験者には、過去 24 時間の次の症状について、0（症状なし）から 10（これ以上ないほど最悪）の尺度を用いて評価するよう依頼した。疲労、早期満腹感、腹部の不快感、寝汗、かゆみ（掻痒）、骨痛（関節痛や関節炎ではなく広範囲の骨痛）、左側の肋骨の内側の痛み、及び非活動性（TSS には含まれない）。TSS は 0～70 のスコアであり、非活動性の症状を含まず、経時的に MPN 関連症状の変化を評価した。質問票は eDiary デバイスで毎日入力することとした。

被験者はスクリーニング期間中及び治験期間全体を通じて、日誌に輸血を記録した。日誌には、輸血の日付、種類（例：全血、血小板、濃縮血球）及び単位数を入力することとした。輸血及び、輸血時のヘモグロビン値又は血小板数は試験の観察項目として電子症例報告書（eCRF）により報告した。

各実施医療機関の血液病理医が骨髄穿刺検体及び生検の検体を評価し、骨髄線維症の重症度分類を行った。骨髄線維症の重症度分類では、レチクリン（例：銀染色）及びコラーゲン線維形成（例：トリクロム染色）も評価した。

治療効果は、MF の IWG-MRT／European Leukemia Net（EUMNET）効果判定基準（改訂版）を用いて判定した。この基準では、臨床検査（例：骨髄の組織検査、血液学的検査）、身体検査（例：脾腫）及び症状の評価に基づいて、治療効果を分類した。

その他の PRO には、Patient Global Impression of Change（PGIC）、Short Form Questionnaire-36 version 2（SF-36v2）、European Quality of Life-5 Dimension（EQ-5D）questionnaire、ECOG パフォーマンスステータスの評価があった。

安全性：

安全性評価として、有害事象及び併用薬のモニタリング、臨床検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体検査を実施した。

統計手法

主要有効性評価項目：

主要評価項目である 24 週時の脾臓縮小割合（SRR）は、MRI 又は CT で測定した脾臓容積が、ベースラインと比較して 24 週時に 35%以上減少した被験者の割合と定義した。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団に基づき層別因子で調整した Cochran Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて、モメロチニブ群と BAT 群の間で 24 週時の SRR を比較した。

BAT に対するモメロチニブの優越性を評価するため、24 週時の SRR の差（$\delta = \hat{p}a - \hat{p}c$）について、従来の両側信頼区間（CI）を算出した。δ の両側 95% CI の下限が 0 を超える場合、モメロチニブは 24 週時の SRR において BAT に対して優越性が示されるとした。δ の両側 95% CI は、層別因子で調整した CMH 推定値に基づいて算出した。また、Clopper-Pearson 法に基づく 24 週時の SRR の正確な両側 95% CI を投与群ごとに算出した。

主要有効性評価項目の結果の頑健性を評価するため、以下の感度分析を実施した。Per-Protocol 解析対象集団に基づく解析、層別因子を調整しない正確な方法及び CMH 法を用いた ITT 解析対象集団に基づく解析、及び last observation carried forward（LOCF）法を用いた解析。24 週時の SRR についても、サブグループ解析を実施した。

副次有効性評価項目：

以下の 4 項目を副次評価項目とし、第 1 種の過誤確率を制御するために逐次検定を行った。副次評価項目の検定の固定順序は以下のとおりであった。

- ベースラインから 24 週時までの TSS 改善割合。これは、modified MPN-SAF TSS v2.0 日誌によって測定した TSS が、ベースラインと比較して 24 週時に 50%以上低下した被験者の割合と定義した。
- 無作為化期の赤血球輸血割合。これは、無作為化期中の被験者の 1 ヵ月当たりの赤血球輸血単位の平均数で、臨床的に明らかな出血を伴わないものと定義した。
- 24 週時の赤血球輸血非依存割合。これは、24 週時に輸血非依存であった被験者の割合と定義した。輸血非依存は、臨床的に明らかな出血を伴う被験者を除き、過去 12 週間に赤血球輸血を受けず、かつヘモグロビン値が 8 g/dL 以上と定義した。
- 24 週時の赤血球輸血依存割合。これは、24 週時に輸血依存であった被験者の割合と定義した。輸血依存は、臨床的に明らかな出血を伴う被験者を除き、過去 8 週間に赤血球輸血を 4 単位以上受けた又はヘモグロビン値が 8 g/dL 未満と定義した。

本試験の主要評価項目及び副次評価項目全体にわたって、第 1 種の過誤確率を両側有意水準 0.05 で一定に保つため、副次有効性評価項目の有効性仮説を検証する前に、主要有効性仮説を両側有意水準 0.05 で棄却した。4 項目の副次評価項目は、上記の順序に、両側有意水準 0.05 で順次検定した。帰無仮説が棄却されない場合、正式の逐次検定を中止し、残りの副次評価項目については名目上の有意水準のみ記載することとした。

24 週時の SRR と同様の解析手法を用いて、24 週時の TSS 改善割合、輸血非依存割合及び輸血依存割合を解析した。

赤血球輸血割合は、追跡調査期間をオフセットパラメータとした負の二項回帰モデルにより解析した。分散の頑健なサンドイッチ推定量を伴う比例平均モデル（Andersen-Gill モデル）を用いた、複数イベントまでの時間（反復輸血イベント）解析を補助的解析として使用した。複数単位の輸血を考慮するため、同一の繰り返し時点を、同一ではないものとみなした。主要解析は ITT 解析対象集団を対象に実施し、感度分析は Per-Protocol 解析対象集団を対象に実施した。また、サブグループ解析も実施した。

24 週時の SRR、TSS 改善割合及び輸血非依存割合について、以下の被験者カテゴリーごとに要約した。評価項目の達成なし、1 つ以上の評価項目を達成、1 つの評価項目のみ達成、2 つの評価項目のみ達成、及び 3 つの評価項目すべてを達成。

事前に規定したサブグループ解析及び事後のサブグループ解析には以下を含めた。年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）、性別、人種（白人又はその他すべての人種）、ベースラインの脾臓容積（中央値未満又は中央値以上）、ベースラインのヘモグロビン値（8 g/dL 未満又は 8 g/dL 以上）、DIPSS 予後分類（中間リスク又は高リスク）、MF（PMF、Post PV-MF、又は Post ET-MF）、JAK2V617F 変異（陽性又は陰性）、無作為化前に投与されたルキソリチニブの投与期間（12 週以上又は 12 週未満）、無作為化以降に投与されたルキソリチニブの最高用量（20 mg 1 日 2 回以上又は 20 mg 1 日 2 回未満、BAT 群のみ）、ベースラインの輸血非依存、ベースラインの非輸血非依存、ベースラインの TSS（10 未満又は 10 以上）、ベースラインのヘモグロビン値（10 g/dL 未満又は 10 g/dL 以上）、ベースラインの TSS10 以上かつヘモグロビン値 10 g/dL 未満、及びベースラインの血小板数［100 未満、150 未満、100 以上 200 以下、200 超（$\times 10^9$/L）］。

<u>薬物動態</u>：

モメロチニブ及びその主要代謝物である GS-644603（M21）の薬物動態（PK）パラメータは、標準的なノンコンパートメント法（WinNonlin®ソフトウェア）を用いて推定し、用量、投与時間、血漿中濃度、及び実測値は、可能な限り投与時間に基づいて入力した。モメロチニブ及び M21 の PK パラメータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。

また、M21 とモメロチニブの曝露量［最高血漿中濃度（Cmax）、0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUClast）及び定常状態における投与間隔ごとの AUC（AUCtau）］のモル比も算出し、要約した。

<u>安全性</u>：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 22.0 版を用いてコード化した。治験治療下で発現した以下の有害事象の概要を、投与群別に被験者数及び割合で簡潔に示した。すべての有害事象、グレード 3 以上の有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、治験薬（治験治療）と関連がある有害事象、グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連がある重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、投与中断又は減量に至った有害事象、死亡に至った有害事象、注目すべき有害事象｛末梢性ニューロパ

チー［MedDRA 標準検索式（SMQ）狭域］｝、及び初回投与効果として定義される有害事象。有害事象の要約には、安全性解析対象集団に基づき、有害事象を発現した被験者数及び割合を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、及び一般的な重症度（特に定義されていない場合）を投与群別に示した。臨床検査データは定量的及び定性的手法の両方を用いて解析し、要約した。

結果

合計 156 例の被験者が本試験に組み入れられ、無作為化期にモメロチニブ群（104 例）又は BAT 群（52 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。無作為化されたすべての被験者はモメロチニブ又は BAT の治療を 1 回以上受け、BAT には医師判断による治療や無治療が含まれた。モメロチニブ群に無作為化された被験者 104 例のうち、77 例（74.0%）が無作為化期を完了し、69 例（66.3%）が無作為化期で 24 週間の治験薬投与を完了した。モメロチニブ群に無作為化された 35 例（33.7%）が無作為化期間中に治験薬投与を中止した。

組み入れられた被験者のベースラインの疾患特性は、高いアンメットメディカルニーズを有する高リスク MF 患者集団の疾患特性と一致していた。ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の治療歴を有する被験者のうち、ベースライン時に DIPSS 中間-2 リスクに分類された被験者は 57.7%、DIPSS 高リスクは 17.3%であった。また、ヘモグロビン値 8 g/dL 未満は 21.2%、ヘモグロビン値 10 g/dL 未満は 67.3%、輸血依存は 54.5%、輸血依存又は輸血を要する（すなわち輸血非依存ではない）は 67.3%、血小板数 100×10^9/L 未満は 44.2%であった。

有効性の結果

モメロチニブ群及び BAT 群の被験者の追跡期間の中央値はそれぞれ 28.2 ヵ月及び 27.2 ヵ月であった。主要評価項目である 24 週時の SRR の優越性は示されなかった。脾臓縮小を達成した被験者の割合は、モメロチニブ群（6.7%）と BAT 群（5.8%）で同程度であった。主に以下に挙げる意図していなかった治験デザインが影響し、脾臓縮小に関する主要評価項目が未達となった可能性がある。

- 本試験は、事実上のモメロチニブとルキソリチニブの直接比較試験となっており、BAT 群の 88%の被験者がルキソリチニブの投与を受けた。
- 無作為化前にルキソリチニブ投与のウォッシュアウト期間を設けていなかった。ウォッシュアウト期間がなかったことにより、ルキソリチニブによる持ち越し効果が認められ、その後の脾臓縮小の評価に影響した可能性がある。
- モメロチニブ群の被験者には追加の治療は許容されていなかったが、ルキソリチニブの投与を受けた BAT 群の被験者には別の MF 治療を同時併用又は逐次併用することが認められていた。

拡大治療期にモメロチニブを継続した集団（MMB to MMB 集団）では、10.9%の被験者に新たな脾臓縮小が認められた。拡大治療期で BAT からモメロチニブに移行した集団（BAT to MMB 集団）では、被験者の 15.0%に新たな脾臓縮小が認められた。無作為化期と拡大治療期を合わせると、モメロチニブ群の 13.5%、BAT 群の 17.3%で脾臓容積がベースラインから 35%以上減少した。モメロチニブ曝露期間全体では、被験者の 16.0%で、いずれの時点で

も脾臓縮小が認められた。脾臓縮小の持続期間の中央値は、モメロチニブ群では到達せず、BAT 群では 89.0 週間であった。これは、モメロチニブ群及び BAT 群で被験者の打ち切りがそれぞれ 64.3%及び 66.7%であり、被験者の多数が打ち切りとなったことに留意する必要がある。

更なる正式な統計学的検定を中止したものの、24 週時の TSS 改善割合は、モメロチニブ群の方が BAT 群よりも大幅に高く、名目上は統計学的に良好な結果であった（それぞれ 26.2%及び 5.9%、名目上の $p < 0.001$）。24 週時におけるモメロチニブの症状改善効果は、事前に規定したサブグループ及び事後解析したサブグループのすべてで認められ、特にベースライン時に症状を有していた被験者（TSS10 以上）、貧血（ベースラインのヘモグロビン値：10 g/dL 未満、8 g/dL 未満）、輸血依存性の被験者又は輸血非依存性でない被験者、及びすべての血小板数のサブグループで顕著であった。これらのデータから、本試験対象集団の中でアンメットメディカルニーズを有する被験者は、モメロチニブ投与により症状改善を達成する可能性が示唆された。

主な貧血の改善所見を以下に要約する。

- モメロチニブ群及び BAT 群の輸血非依存割合を、24 週時のランドマーク解析（43.3%及び 21.2%）及び 12 週間のローリング解析（51.9%及び 26.9%）で評価したところ、いずれにおいてもモメロチニブ群で BAT 群と比較して名目上統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。
- 24 週間の試験中、モメロチニブ投与を受けた被験者の輸血非依存割合は増加したが、BAT 群（88%の被験者がルキソリチニブを投与）では経時的にその割合は減少した。モメロチニブ群の輸血非依存割合はベースライン時及び 24 週時に 30.7%及び 43.2%であったが、BAT 群ではそれぞれ 36.5%及び 21.1%であった。
- 24 週時の輸血非依存割合と同様に、24 週時までの非輸血割合は、モメロチニブ群で BAT 群と比較して高かった（それぞれ 58.7%、42.3%）。
- 拡大治療期にモメロチニブを継続した被験者を含め、モメロチニブ群に無作為化された被験者では、無作為化期及び拡大治療期を合わせた期間の輸血非依存反応の持続期間は 74 週間（95% CI：59.0、NA）であった。拡大治療期にモメロチニブに移行した被験者を含む BAT 群に無作為化された被験者での輸血非依存反応の持続期間は、101 週間（95% CI：53.6、NA）であった。
- サブグループ解析では、貧血を有する被験者及び症状を有する被験者において、輸血非依存割合が BAT 群と比較してモメロチニブ群で名目上高かったことが示された。類似の結果は、ベースライン時に輸血依存性であった被験者（モメロチニブ群 32.8%、BAT 群 3.7%）及びベースライン時に輸血非依存性でなかった被験者（モメロチニブ群 34.7%、BAT 群 3.0%）でも認められた。
- ベースラインの血小板数が 100×10^9/L 未満、$100 \sim 200 \times 10^9$/L、及び 200×10^9/L 超の被験者では、モメロチニブ投与で認められた輸血非依存反応は同様であった。
- 赤血球輸血割合は、モメロチニブ群で名目上低く、中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）は 0.5（0.0、2.4）単位／月であったのに対し、BAT 群では 1.2（0.0、2.8）単位／月であった。

- モメロチニブ投与により、ITT 解析対象集団及び輸血非依存集団において、24 週時のヘモグロビンが増加した。ITT 解析対象集団において、モメロチニブを投与された被験者の 13.5%が 2 g/dL 以上のヘモグロビン値の増加を示したのに対し、BAT で治療された被験者では 0%であった。輸血非依存集団において、モメロチニブを投与された被験者の 15.6%が 2 g/dL 以上のヘモグロビン値の増加を示したのに対し、BAT で治療された被験者では 0%であった。

無作為化期と拡大治療期を合わせた生存期間の中央値は、モメロチニブを投与された被験者では 34.3 ヵ月、BAT で治療された被験者では 37.5 ヵ月であった（ハザード比 = 0.96）。

24 週時に臨床的改善を達成し、事前に規定した評価項目（SRR、TSS 又は輸血非依存）のうち 1 つ以上を達成した被験者の割合は、モメロチニブ群で BAT 群の約 2 倍であった。

薬物動態の結果

概して、モメロチニブ及び M21 の血漿中濃度は 2 週間以内に定常状態に達すると考えられ、2 週時及び 24 週時で同程度であった。被験者のサブセットから算出された PK パラメータは、いずれの試験で算出されたパラメータも類似していた。

安全性の結果

無作為化期にモメロチニブ群に無作為化された被験者及び拡大治療期に BAT からモメロチニブに移行した被験者でのモメロチニブの曝露は、経時的に一貫しており、前治療がモメロチニブの忍容性に影響しないことが示唆された。モメロチニブを投与された被験者では、モメロチニブの用量強度の持続が認められた。無作為化期及び拡大治療期中（24 週時～48 週時）に高い用量強度が持続した。BAT 群に無作為化され、ルキソリチニブの投与を受けた被験者では、用量強度は低く、推奨用量である 20～25 mg 1 日 2 回で無作為化期を完了した被験者は 46 例中 2 例のみであった。拡大治療期（24 週時～48 週時）に BAT からモメロチニブに移行した被験者では、モメロチニブの用量強度は高かった。用量強度の解析により、モメロチニブの忍容性は良好であり、被験者の大半が 1 日当たりの推奨用量 200 mg に忍容性を示した。モメロチニブの忍容性及び用量強度は、ルキソリチニブに忍容性がない被験者でも高かった。

35 例の被験者が無作為化期中にモメロチニブを中止し、13 例（12.5%）は主に有害事象による中止であった。無作為化期中に有害事象により BAT を中止した被験者はいなかった。

下痢は、無作為化期中に BAT 群と比較してモメロチニブ群で高頻度（10%のカットオフ）に報告された唯一の有害事象であった（モメロチニブ群 32.7%、BAT 群 15.4%）。拡大治療期の最初の 24 週間（24 週時～48 週時）に最も多く報告された有害事象は、MMB to MMB 集団で下痢（22.5%）及び咳嗽（18.8%）、BAT to MMB 集団で下痢、発熱及び無力症（各 22.5%）、並びに咳嗽及び血小板減少症（各 20.0%）であった。

治験期間中にモメロチニブに曝露した被験者で最も多く報告された有害事象は、下痢（36.1%）、咳嗽（27.1%）、発熱（25.7%）、貧血（25.0%）、無力症（24.3%）、血小板減少症（23.6%）及び悪心（21.5%）であった。モメロチニブに曝露した集団全体（Overall Exposed to MMB 集団）では、有害事象の発現割合は、無作為化期にモメロチニブ群で認め

られた有害事象の発現割合、拡大治療期（24 週時～48 週時）に BAT to MMB 集団に認められた有害事象の発現割合と一致していたが、BAT to MMB 集団で発現割合はわずかに高かった。有害事象はモメロチニブの最初の投与期間中から認められたが、被験者が投与を継続しても著しい増加は認められず、モメロチニブの継続投与により新たな又は進行性の毒性は引き起こされないことが示された。

無作為化期中に最も高頻度に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、貧血（モメロチニブ群 13.5%、BAT 群 17.3%）及び血小板減少症（モメロチニブ群 10.6%、BAT 群 5.8%）であった。拡大治療期の最初の 24 週間において、グレード 3 又は 4 の有害事象は、MMB to MMB 集団（28.1%）と比較して BAT to MMB 集団（55.0%）で発現割合が高かった。貧血（15.0%）及び血小板減少症（12.5%）は、BAT to MMB 集団に最もよく認められたグレード 3 又は 4 の有害事象であり、無作為化期にモメロチニブ群で認められたもの（貧血 13.5%及び血小板減少症 10.5%）と同程度の割合で発現した。

治験薬と関連があるグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、モメロチニブを継続した集団（24～48 週時）の方が、無作為化期（0～24 週時）に最初にモメロチニブに曝露した集団よりも低かったことから、モメロチニブの継続投与によりグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合が上昇することはないことが示された。血小板減少症及び貧血の有害事象以外に、その他のグレード 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者の割合は、無作為化期中にモメロチニブに曝露した集団と Overall Exposed to MMB 集団とで類似していた。これらのデータから、モメロチニブへの曝露を継続しても、グレードの高い有害事象が高頻度に発現することはないことが示唆された。

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は、BAT 群と比較してモメロチニブ群で高頻度に報告された。本試験は非盲検試験であったため、この報告は、治療割付けを知り、また BAT 群で使用される薬剤で患者を治療した経験を有する治験責任医師によって交絡が生じた可能性がある。しかし、重症度が高い（グレード 3 及び 4）治験薬と関連があると判断された有害事象については、モメロチニブ曝露によりその発現が増加したという徴候はない。無作為化期中、治験責任医師により治験薬と関連があると判断されたグレード 3 又は 4 の有害事象は、BAT 群とモメロチニブ群間で同程度の発現割合であった。2 群間の発現頻度の差は、主に 1 例のみで発現した有害事象の種類が異なることによるものであった。治験期間中のいずれかの時点でモメロチニブを投与された被験者において、グレード 3 又は 4 の治験薬と関連がある有害事象（発現頻度 5%超）の発現頻度は、血小板減少症（12.5%）及び貧血（8.3%）であった。これらの貧血及び血小板減少症の頻度の高さは、基礎疾患によるものと考えられる。

モメロチニブに曝露した被験者では、血小板数のベースライン値が 150×10^9/L 未満の血小板減少性の被験者の有害事象プロファイルは、血小板数のベースライン値が 150×10^9/L 以上の非血小板減少性の被験者のそれと類似しており、有害事象の顕著な増加は認められなかった。同様に、ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の貧血の被験者の有害事象プロファイルは、ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以上の被験者のそれと類似しており、有害事象の顕著な増加は認められなかった。

末梢性ニューロパチー：無作為化期では、BAT 群と比較して、モメロチニブ群で事象（狭義の末梢性ニューロパチー）の発現数が多かった（モメロチニブ群 12 例、BAT 群 0 例）。無作為化期中、グレード 3 の事象 1 例を除き、ほぼすべての事象がグレード 1 又は 2 であった。無作為化期中、4 例の被験者で末梢性ニューロパチーが回復した。無作為化期中、3 例が末梢性ニューロパチーによりモメロチニブを中止した。Overall Exposed to MMB 集団では、末梢性ニューロパチーの事象は概してグレードが低く、グレード 3 の事象は 2 例のみであり、モメロチニブへの曝露を継続してもニューロパチーは悪化しないことが示された。全体として、末梢性ニューロパチーの事象のうち 13 例（50.0%）は、治験終了までに回復しなかった。しかし、これらの未回復の事象の大半は軽度～中等度であった（8 例がグレード 1、4 例がグレード 2、1 例がグレード 3）。

治験期間中、重大な日和見感染は報告されなかった。帯状疱疹等の再活性化が原因と考えられる感染症は、無作為化期中、同じ割合で報告されており（BAT 群及びモメロチニブ群いずれも 1.9%）、Overall Exposed to MMB 集団（3.5%）で顕著に高い割合を示すことはなく、背景疾患での発現割合を反映した可能性がある。

無作為化期にモメロチニブを投与され、拡大治療期にモメロチニブを継続投与された被験者では、投与後の平均血小板数は安定しており、平均してベースライン値よりも高かったことから、モメロチニブに曝露しても血小板数は抑制されないことが示された。BAT 群の被験者が拡大治療期にモメロチニブ投与に移行した場合、平均血小板数は増加した。この所見から、ルキソリチニブ投与による骨髄抑制が解除されると、血小板数が減少から増加に転じ、モメロチニブの投与は血小板数の抑制を引き起こさないことが示唆された。

無作為化期中、死亡に関して BAT 群とモメロチニブ群で大きな差は認められなかった。中間解析時点でも、全生存期間のハザード比は 0.62 であり、これらの被験者でのモメロチニブ投与の生存ハザードが増加しないことを示す更なるエビデンスが得られた。無作為化期中、死亡例数は比較的少なく、ほとんどの事象が 1 例の死亡であり、死亡が 3 例以上の特定の事象はなかった。Overall Exposed to MMB 集団で、死亡に至った特定の事象は、3 例の死亡に至った急性骨髄性白血病を除き 2 例以下であった。3 例に、モメロチニブと関連があると報告された致死的な有害事象が認められた（心停止、重度の呼吸不全、及び腎炎、各 1 例）。全体的な死因は、MF 患者で既知の主な死因と一致していた。

無作為化期中、重篤な有害事象は 2 群間で同様の割合で報告された。重篤な有害事象の発現割合は、モメロチニブ群でわずかに高かった（モメロチニブ群で 35.6%、BAT 群で 23.1%）。しかし、個々の事象ごとに評価したところ、2 群間の差は、モメロチニブ群での特定の事象の発現割合の高さに起因するものではなかった。

結論

本第 III 相、無作為化、非盲検試験の目的は、ルキソリチニブで不応又は血液毒性のいずれかが認められた PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者を対象に、モメロチニブの有効性及び安全性を BAT と比較することであった。

主要評価項目である 24 週時の SRR に基づく優越性は示されなかった。意図していなかった試験デザインが影響して、主要評価項目が未達となった可能性がある。更なる正式な統計

学的検定を中止したが、本文書で提示したデータでは、ベースラインでの輸血状況、ベースラインのヘモグロビン値又はベースラインの血小板数に関係なく、モメロチニブは顕著な症状及び貧血の改善に寄与し、それらの維持に有効である可能性が示唆された。本試験で示された名目上有意な貧血に対するベネフィットの結果は、モメロチニブの差別化した作用機序と一致している。全生存期間の結果は、過去にルキソリチニブの投与を受けたことがある患者の過去の生存期間データに照らして優れた結果であり、生存期間に対するモメロチニブの肯定的な治療効果を強く裏付けている。

本試験の総括報告書で提示した広範な事後解析は、SIMPLIFY-2 試験自体が成功したことを示唆するものではなく、2 つの特定の目的を裏付けることを目的とした。まず、この患者集団において更なる開発が必要であると考えられたことから、Sierra Oncology 社は、モメロチニブの新たな第 III 相試験である SRA-MMB-301（MOMENTUM）試験のデザインを裏付けるために、本試験のデータを詳細に検討した。更に、MOMENTUM 試験がその目的を達成し、モメロチニブのベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが示された場合、モメロチニブを用いたすべての試験から得られたエビデンスを総合的に判断することが今後の規制当局による審査において重要な検討事項となると考えられた。

症状又は貧血に対するベネフィットを達成した被験者の割合、全生存期間の頑健な延長、及び臨床的改善を達成した被験者の割合によって示されたエビデンス全体から、JAK 阻害剤による治療歴のある進行した患者において、モメロチニブは BAT よりも総合的に良好なベネフィットをもたらすことが示唆される。

更に、MF 患者を対象とした本試験において、最長 48 週間のモメロチニブ投与の忍容性は良好であった。24 週間の無作為化期中、モメロチニブは BAT と比較して安全性が良好であった。24 週以降、モメロチニブ投与を更に継続した被験者で新たな毒性所見又は進行性の毒性所見は認められず、また、BAT から非盲検のモメロチニブ投与に移行した被験者で新たな安全性所見は認められなかった。モメロチニブの良好な血液学的安全性プロファイル及び貧血改善効果により、用量強度の持続と臨床効果の延長が可能となる。

概して、本試験の結果は、モメロチニブが症状を改善し、輸血非依存を高める可能性を示唆している。モメロチニブ投与により達成された全生存期間は良好な結果であり、JAK 阻害剤の前治療歴を有する患者集団で報告された最良の生存期間である。更に、登録時の予後集団にかかわらず、良好な転帰が示された。MF は重篤かつ生命を脅かす希少疾患であり、対象となる患者集団において有効な治療法がないというアンメットメディカルニーズの高さを考慮すると、既存のデータ全体から、現在の標準治療と直接比較する後続の第 III 相試験においてモメロチニブの総合的に良好なベネフィット・リスクが確立される可能性が示唆される。

報告書の日付

2021 年 1 月

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
有害事象発現例数 ANY EVENT	101 (97.1%)	46 (88.5%)	147 (94.2%)	60 (93.8%)	40 (100.0%)	100 (96.2%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	64 (61.5%)	23 (44.2%)	87 (55.8%)	23 (35.9%)	19 (47.5%)	42 (40.4%)
下痢 Diarrhoea	34 (32.7%)	8 (15.4%)	42 (26.9%)	13 (20.3%)	9 (22.5%)	22 (21.2%)
悪心 Nausea	20 (19.2%)	5 (9.6%)	25 (16.0%)	7 (10.9%)	3 (7.5%)	10 (9.6%)
腹痛 Abdominal pain	16 (15.4%)	8 (15.4%)	24 (15.4%)	6 (9.4%)	3 (7.5%)	9 (8.7%)
便秘 Constipation	11 (10.6%)	2 (3.8%)	13 (8.3%)	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)
消化不良 Dyspepsia	10 (9.6%)	1 (1.9%)	11 (7.1%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	8 (7.7%)	1 (1.9%)	9 (5.8%)	1 (1.6%)	3 (7.5%)	4 (3.8%)
嘔吐 Vomiting	7 (6.7%)	1 (1.9%)	8 (5.1%)	4 (6.3%)	4 (10.0%)	8 (7.7%)
腹水 Ascites	4 (3.8%)	3 (5.8%)	7 (4.5%)	2 (3.1%)	3 (7.5%)	5 (4.8%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	5 (4.8%)	1 (1.9%)	6 (3.8%)	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	4 (3.8%)	1 (1.9%)	5 (3.2%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
鼓腸 Flatulence	4 (3.8%)	1 (1.9%)	5 (3.2%)	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (1.0%)	3 (5.8%)	4 (2.6%)	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)
口内乾燥 Dry mouth	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
メレナ Melaena	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
口内炎 Stomatitis	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
下腹部痛 Abdominal pain lower	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
便意切迫 Defaecation urgency	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
吐血 Haematemesis	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
胃潰瘍 Gastric ulcer	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
食道静脈瘤 Varices oesophageal	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
肛門出血 Anal haemorrhage	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肛門直腸不快感 Anorectal discomfort	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
齲歯 Dental caries	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
心窩部不快感 Epigastric discomfort	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
排便回数増加 Frequent bowel movements	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃障害 Gastric disorder	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃炎 Gastritis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸管血管異形成 Gastrointestinal angiodysplasia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
消化管メラノーシス Gastrointestinal melanosis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
嚥下痛 Odynophagia	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
食道出血 Oesophageal haemorrhage	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口腔内不快感 Oral discomfort	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腹壁血腫 Abdominal wall haematoma	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
裂肛 Anal fissure	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
変色便 Faeces discoloured	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
胃排出不全 Impaired gastric emptying	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
大腸出血 Large intestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
口蓋障害 Palatal disorder	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
口蓋潰瘍 Palatal ulcer	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
臍ヘルニア Umbilical hernia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	53 (51.0%)	26 (50.0%)	79 (50.6%)	22 (34.4%)	19 (47.5%)	41 (39.4%)
無力症 Asthenia	20 (19.2%)	11 (21.2%)	31 (19.9%)	4 (6.3%)	9 (22.5%)	13 (12.5%)
疲労 Fatigue	16 (15.4%)	10 (19.2%)	26 (16.7%)	4 (6.3%)	4 (10.0%)	8 (7.7%)
発熱 Pyrexia	15 (14.4%)	4 (7.7%)	19 (12.2%)	9 (14.1%)	9 (22.5%)	18 (17.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	11 (10.6%)	6 (11.5%)	17 (10.9%)	6 (9.4%)	5 (12.5%)	11 (10.6%)
早期満腹 Early satiety	3 (2.9%)	6 (11.5%)	9 (5.8%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	2 (1.9%)	3 (5.8%)	5 (3.2%)	0	0	0
歩行障害 Gait disturbance	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
全身性浮腫 Generalised oedema	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
悪寒 Chills	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
異常感 Feeling abnormal	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
疼痛 Pain	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
熱感 Feeling hot	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)
胸痛 Chest pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
疾患進行 Disease progression	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
注射部位疼痛 Injection site pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
倦怠感 Malaise	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
浮腫 Oedema	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
体温調節障害 Temperature regulation disorder	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	57 (54.8%)	22 (42.3%)	79 (50.6%)	22 (34.4%)	16 (40.0%)	38 (36.5%)
尿路感染 Urinary tract infection	11 (10.6%)	4 (7.7%)	15 (9.6%)	3 (4.7%)	4 (10.0%)	7 (6.7%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	9 (8.7%)	3 (5.8%)	12 (7.7%)	3 (4.7%)	3 (7.5%)	6 (5.8%)
気管支炎 Bronchitis	5 (4.8%)	2 (3.8%)	7 (4.5%)	3 (4.7%)	4 (10.0%)	7 (6.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	7 (6.7%)	0	7 (4.5%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	4 (3.8%)	2 (3.8%)	6 (3.8%)	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
副鼻腔炎 Sinusitis	5 (4.8%)	1 (1.9%)	6 (3.8%)	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)
敗血症 Sepsis	3 (2.9%)	2 (3.8%)	5 (3.2%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
気道感染 Respiratory tract infection	3 (2.9%)	2 (3.8%)	5 (3.2%)	0	0	0
肺炎 Pneumonia	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	4 (6.3%)	1 (2.5%)	5 (4.8%)
膀胱炎 Cystitis	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
帯状疱疹 Herpes zoster	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
肺感染 Lung infection	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (1.0%)	2 (3.8%)	3 (1.9%)	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
インフルエンザ Influenza	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
結膜炎 Conjunctivitis	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
毛包炎 Folliculitis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
感染 Infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
細菌性敗血症 Bacterial sepsis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
医療機器関連敗血症 Device related sepsis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
エンテロバクター性菌血症 Enterobacter bacteraemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
丹毒 Erysipelas	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
大腸菌性腎盂腎炎 Escherichia pyelonephritis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腎感染 Kidney infection	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼帯状疱疹 Ophthalmic herpes zoster	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口腔感染 Oral infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
細菌性腹膜炎 Peritonitis bacterial	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
プロピオニバクテリウム感染 Propionibacterium infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
真菌性舌感染 Tongue fungal infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
異型肺炎 Atypical pneumonia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
シトロバクター感染 Citrobacter infection	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
歯瘻 Dental fistula	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
単純ヘルペス Herpes simplex	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
限局性感染 Localised infection	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
眼窩周囲感染 Periorbital infection	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
尿路性敗血症 Urosepsis	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
ウイルス性発疹 Viral rash	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
創傷感染 Wound infection	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
神経系障害 Nervous system disorders	51 (49.0%)	10 (19.2%)	61 (39.1%)	17 (26.6%)	19 (47.5%)	36 (34.6%)
浮動性めまい Dizziness	16 (15.4%)	4 (7.7%)	20 (12.8%)	5 (7.8%)	5 (12.5%)	10 (9.6%)
頭痛 Headache	16 (15.4%)	3 (5.8%)	19 (12.2%)	2 (3.1%)	5 (12.5%)	7 (6.7%)
錯感覚 Paraesthesia	8 (7.7%)	1 (1.9%)	9 (5.8%)	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	8 (7.7%)	0	8 (5.1%)	2 (3.1%)	5 (12.5%)	7 (6.7%)
失神寸前の状態 Presyncope	4 (3.8%)	0	4 (2.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
振戦 Tremor	4 (3.8%)	0	4 (2.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
傾眠 Somnolence	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)
平衡障害 Balance disorder	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
末梢性運動ニューロパチー Peripheral motor neuropathy	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
注意力障害 Disturbance in attention	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
失神 Syncope	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
労作性めまい Dizziness exertional	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
体位性めまい Dizziness postural	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋緊張亢進 Hypertonia	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
記憶障害 Memory impairment	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
片頭痛 Migraine	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
嗅覚錯誤 Parosmia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
会話障害 Speech disorder	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
味覚障害 Taste disorder	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
視野欠損 Visual field defect	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
くも膜嚢胞 Arachnoid cyst	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
灼熱感 Burning sensation	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
脳梗塞 Cerebral infarction	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
認知障害 Cognitive disorder	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
認知症 Dementia	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
味覚異常 Dysgeusia	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
肝性脳症 Hepatic encephalopathy	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
味覚減退 Hypogeusia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	37 (35.6%)	20 (38.5%)	57 (36.5%)	10 (15.6%)	19 (47.5%)	29 (27.9%)
貧血 Anaemia	16 (15.4%)	10 (19.2%)	26 (16.7%)	7 (10.9%)	6 (15.0%)	13 (12.5%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	18 (17.3%)	6 (11.5%)	24 (15.4%)	3 (4.7%)	8 (20.0%)	11 (10.6%)
好中球減少症 Neutropenia	7 (6.7%)	1 (1.9%)	8 (5.1%)	1 (1.6%)	3 (7.5%)	4 (3.8%)
脾腫 Splenomegaly	2 (1.9%)	3 (5.8%)	5 (3.2%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
白血球減少症 Leukopenia	2 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
白血球増加症 Leukocytosis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
脾臓梗塞 Splenic infarction	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
高フィブリノゲン血症 Hyperfibrinogenaemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
好中球増加症 Neutrophilia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
特発性血腫 Spontaneous haematoma	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血小板増加症 Thrombocytosis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	36 (34.6%)	17 (32.7%)	53 (34.0%)	17 (26.6%)	15 (37.5%)	32 (30.8%)
咳嗽 Cough	18 (17.3%)	6 (11.5%)	24 (15.4%)	12 (18.8%)	8 (20.0%)	20 (19.2%)
呼吸困難 Dyspnoea	13 (12.5%)	7 (13.5%)	20 (12.8%)	2 (3.1%)	3 (7.5%)	5 (4.8%)
鼻出血 Epistaxis	8 (7.7%)	6 (11.5%)	14 (9.0%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
喀血 Haemoptysis	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
胸水 Pleural effusion	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
無気肺 Atelectasis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
発声障害 Dysphonia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肺臓炎 Pneumonitis	0	0	0	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
呼吸窮迫 Respiratory distress	0	0	0	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
低酸素症 Hypoxia	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
鼻中隔潰瘍 Nasal septum ulceration	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
肺水腫 Pulmonary oedema	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
変色痰 Sputum discoloured	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	34 (32.7%)	19 (36.5%)	53 (34.0%)	19 (29.7%)	8 (20.0%)	27 (26.0%)
関節痛 Arthralgia	10 (9.6%)	4 (7.7%)	14 (9.0%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
四肢痛 Pain in extremity	5 (4.8%)	5 (9.6%)	10 (6.4%)	5 (7.8%)	0	5 (4.8%)
背部痛 Back pain	5 (4.8%)	4 (7.7%)	9 (5.8%)	4 (6.3%)	2 (5.0%)	6 (5.8%)
骨痛 Bone pain	2 (1.9%)	6 (11.5%)	8 (5.1%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
筋痙縮 Muscle spasms	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
側腹部痛 Flank pain	2 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
四肢不快感 Limb discomfort	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
筋肉痛 Myalgia	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
関節炎 Arthritis	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
筋力低下 Muscular weakness	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
腱炎 Tendonitis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
骨病変 Bone lesion	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
痛風性関節炎 Gouty arthritis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
側弯症 Scoliosis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
脊椎炎 Spondylitis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
中足骨痛 Metatarsalgia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
筋肉疲労 Muscle fatigue	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
骨症 Osteosis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	37 (35.6%)	16 (30.8%)	53 (34.0%)	18 (28.1%)	9 (22.5%)	27 (26.0%)
そう痒症 Pruritus	13 (12.5%)	4 (7.7%)	17 (10.9%)	6 (9.4%)	2 (5.0%)	8 (7.7%)
寝汗 Night sweats	8 (7.7%)	4 (7.7%)	12 (7.7%)	3 (4.7%)	3 (7.5%)	6 (5.8%)
多汗症 Hyperhidrosis	5 (4.8%)	5 (9.6%)	10 (6.4%)	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
発疹 Rash	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
皮膚乾燥 Dry skin	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
皮膚病変 Skin lesion	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
脱毛症 Alopecia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)
点状出血 Petechiae	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
紅斑 Erythema	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
結節性紅斑 Erythema nodosum	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
紫斑 Purpura	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群 Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
老人性紫斑 Purpura senile	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
酒さ Rosacea	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
乾皮症 Xeroderma	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
褥瘡性潰瘍 Decubitus ulcer	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
光線性皮膚症 Photodermatosis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
乾癬 Psoriasis	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	40 (38.5%)	10 (19.2%)	50 (32.1%)	11 (17.2%)	12 (30.0%)	23 (22.1%)
食欲減退 Decreased appetite	7 (6.7%)	2 (3.8%)	9 (5.8%)	3 (4.7%)	4 (10.0%)	7 (6.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
ビタミンＢ１欠乏 Vitamin B1 deficiency	7 (6.7%)	2 (3.8%)	9 (5.8%)	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	8 (7.7%)	1 (1.9%)	9 (5.8%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	6 (5.8%)	2 (3.8%)	8 (5.1%)	1 (1.6%)	3 (7.5%)	4 (3.8%)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	4 (3.8%)	2 (3.8%)	6 (3.8%)	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	4 (3.8%)	1 (1.9%)	5 (3.2%)	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)
高血糖 Hyperglycaemia	5 (4.8%)	0	5 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	4 (3.8%)	0	4 (2.6%)	1 (1.6%)	3 (7.5%)	4 (3.8%)
鉄欠乏 Iron deficiency	4 (3.8%)	0	4 (2.6%)	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
脱水 Dehydration	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
鉄過剰 Iron overload	0	2 (3.8%)	2 (1.3%)	0	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
痛風 Gout	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
ビタミンＢ６欠乏 Vitamin B6 deficiency	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
食欲障害 Appetite disorder	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
悪液質 Cachexia	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
栄養補給障害 Feeding disorder	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液量減少症 Hypovolaemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群 Tumour lysis syndrome	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ビタミンＢ群欠乏 Vitamin B complex deficiency	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
ビタミン欠乏症 Hypovitaminosis	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
ビタミンＡ欠乏 Vitamin A deficiency	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
ビタミンＣ欠乏 Vitamin C deficiency	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
臨床検査 Investigations	27 (26.0%)	7 (13.5%)	34 (21.8%)	11 (17.2%)	8 (20.0%)	19 (18.3%)
体重減少 Weight decreased	10 (9.6%)	3 (5.8%)	13 (8.3%)	1 (1.6%)	4 (10.0%)	5 (4.8%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	7 (6.7%)	0	7 (4.5%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	5 (4.8%)	1 (1.9%)	6 (3.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
心雑音 Cardiac murmur	4 (3.8%)	1 (1.9%)	5 (3.2%)	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
国際標準比増加 International normalised ratio increased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
体重増加 Weight increased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)
血圧上昇 Blood pressure increased	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
体温上昇 Body temperature increased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ヘプシジン減少 Hepcidin decreased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査異常 Laboratory test abnormal	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
プロカルシトニン増加 Procalcitonin increased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
網状赤血球数減少 Reticulocyte count decreased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血中重炭酸塩減少 Blood bicarbonate decreased	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
血中亜鉛減少 Blood zinc decreased	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
駆出率減少 Ejection fraction decreased	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
便潜血陽性 Occult blood positive	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
酸素飽和度低下 Oxygen saturation decreased	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
血管障害 Vascular disorders	16 (15.4%)	8 (15.4%)	24 (15.4%)	7 (10.9%)	10 (25.0%)	17 (16.3%)
高血圧 Hypertension	10 (9.6%)	2 (3.8%)	12 (7.7%)	4 (6.3%)	2 (5.0%)	6 (5.8%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
低血圧 Hypotension	3 (2.9%)	2 (3.8%)	5 (3.2%)	0	4 (10.0%)	4 (3.8%)
ほてり Hot flush	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
血腫 Haematoma	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)
塞栓症 Embolism	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
大動脈狭窄 Aortic stenosis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
動脈障害 Arterial disorder	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
糖尿病性血管障害 Diabetic vascular disorder	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
末梢静脈疾患 Peripheral venous disease	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
頚静脈拡張 Jugular vein distension	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
血栓性静脈炎 Thrombophlebitis	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
心臓障害 Cardiac disorders	13 (12.5%)	6 (11.5%)	19 (12.2%)	5 (7.8%)	5 (12.5%)	10 (9.6%)
心不全 Cardiac failure	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)
心房細動 Atrial fibrillation	2 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
動悸 Palpitations	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
頻脈 Tachycardia	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
不安定狭心症 Angina unstable	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心停止 Cardiac arrest	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
左室不全 Left ventricular failure	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
心嚢液貯留 Pericardial effusion	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	12 (11.5%)	6 (11.5%)	18 (11.5%)	6 (9.4%)	4 (10.0%)	10 (9.6%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
挫傷 Contusion	5 (4.8%)	3 (5.8%)	8 (5.1%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
転倒 Fall	2 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
橈骨骨折 Radius fracture	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
大腿骨骨折 Femur fracture	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
口唇損傷 Lip injury	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
皮膚裂傷 Skin laceration	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
硬膜下血腫 Subdural haematoma	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
筋断裂 Muscle rupture	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
腰椎穿刺後症候群 Post lumbar puncture syndrome	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
処置後出血 Post procedural haemorrhage	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
精神障害 Psychiatric disorders	12 (11.5%)	6 (11.5%)	18 (11.5%)	3 (4.7%)	6 (15.0%)	9 (8.7%)
不眠症 Insomnia	3 (2.9%)	4 (7.7%)	7 (4.5%)	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)
不安 Anxiety	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
うつ病 Depression	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
錯乱状態 Confusional state	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	3 (7.5%)	4 (3.8%)
激越 Agitation	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
神経過敏 Nervousness	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
落ち着きのなさ Restlessness	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
易刺激性 Irritability	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
譫妄 Delirium	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
眼障害 Eye disorders	12 (11.5%)	4 (7.7%)	16 (10.3%)	6 (9.4%)	4 (10.0%)	10 (9.6%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
霧視 Vision blurred	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
核性白内障 Cataract nuclear	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
光視症 Photopsia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
眼精疲労 Asthenopia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
白内障 Cataract	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮質白内障 Cataract cortical	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
嚢下白内障 Cataract subcapsular	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
角膜出血 Corneal bleeding	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼部腫脹 Eye swelling	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
近視性網脈絡膜変性 Myopic chorioretinal degeneration	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
ドライアイ Dry eye	0	0	0	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)
眼瞼痙攣 Blepharospasm	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
黄斑変性 Macular degeneration	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
高眼圧症 Ocular hypertension	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
網膜出血 Retinal haemorrhage	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
網膜静脈血栓症 Retinal vein thrombosis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
硝子体剥離 Vitreous detachment	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	10 (9.6%)	4 (7.7%)	14 (9.0%)	7 (10.9%)	6 (15.0%)	13 (12.5%)
急性腎障害 Acute kidney injury	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	2 (3.8%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
頻尿 Pollakiuria	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
腎機能障害 Renal impairment	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
排尿困難 Dysuria	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
腎不全 Renal failure	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
血尿 Haematuria	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
乏尿 Oliguria	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腎仙痛 Renal colic	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
尿管結石症 Ureterolithiasis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (8.7%)	5 (9.6%)	14 (9.0%)	4 (6.3%)	0	4 (3.8%)
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	1 (1.0%)	2 (3.8%)	3 (1.9%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
白血病 Leukaemia	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
膀胱癌 Bladder cancer	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ボーエン病 Bowen's disease	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚上皮内癌 Carcinoma in situ of skin	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肺腺癌 Lung adenocarcinoma	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
悪性黒色腫 Malignant melanoma	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨髄線維症 Myelofibrosis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
食道乳頭腫 Oesophageal papilloma	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
移行上皮癌 Transitional cell carcinoma	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
膀胱新生物 Bladder neoplasm	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	4 (3.8%)	2 (3.8%)	6 (3.8%)	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)
耳鳴 Tinnitus	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
回転性めまい Vertigo	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
聴力低下 Hypoacusis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
前庭障害 Vestibular disorder	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
耳不快感 Ear discomfort	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
両耳難聴 Deafness bilateral	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (1.0%)	4 (7.7%)	5 (3.2%)	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)
肝硬変 Hepatic cirrhosis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
肝機能異常 Hepatic function abnormal	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
肝腫大 Hepatomegaly	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
黄疸眼 Ocular icterus	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
門脈圧亢進症 Portal hypertension	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝不全 Hepatic failure	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
肝腎症候群 Hepatorenal syndrome	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	3 (2.9%)	1 (1.9%)	4 (2.6%)	0	0	0
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
乳房痛 Breast pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	有害事象（因果関係を問わない）					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)
甲状腺腫瘤 Thyroid mass	0	0	0	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
免疫系障害 Immune system disorders	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
過敏症 Hypersensitivity	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
有害事象発現例数 ANY EVENT	77 (74.0%)	20 (38.5%)	97 (62.2%)	19 (29.7%)	27 (67.5%)	46 (44.2%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	30 (28.8%)	2 (3.8%)	32 (20.5%)	5 (7.8%)	10 (25.0%)	15 (14.4%)
下痢 Diarrhoea	20 (19.2%)	1 (1.9%)	21 (13.5%)	2 (3.1%)	6 (15.0%)	8 (7.7%)
悪心 Nausea	14 (13.5%)	1 (1.9%)	15 (9.6%)	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)
腹痛 Abdominal pain	5 (4.8%)	1 (1.9%)	6 (3.8%)	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)
便秘 Constipation	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
消化不良 Dyspepsia	4 (3.8%)	0	4 (2.6%)	0	0	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0
嘔吐 Vomiting	4 (3.8%)	0	4 (2.6%)	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)
腹水 Ascites	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
鼓腸 Flatulence	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
口内乾燥 Dry mouth	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
メレナ Melaena	0	0	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
便意切迫 Defaecation urgency	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
吐血 Haematemesis	0	0	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
食道静脈瘤 Varices oesophageal	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛 Abdominal tenderness	0	0	0	0	0	0
肛門出血 Anal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感 Anorectal discomfort	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
齲歯 Dental caries	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感 Epigastric discomfort	0	0	0	0	0	0
排便回数増加 Frequent bowel movements	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃障害 Gastric disorder	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	0	0	0	0	0	0
胃腸管血管異形成 Gastrointestinal angiodysplasia	0	0	0	0	0	0
消化管メラノーシス Gastrointestinal melanosis	0	0	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
嚥下痛 Odynophagia	0	0	0	0	0	0
食道出血 Oesophageal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感 Oral discomfort	0	0	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0	0	0
腹壁血腫 Abdominal wall haematoma	0	0	0	0	0	0
裂肛 Anal fissure	0	0	0	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	0	0	0	0	0
胃排出不全 Impaired gastric emptying	0	0	0	0	0	0
大腸出血 Large intestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
口蓋障害 Palatal disorder	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
口蓋潰瘍 Palatal ulcer	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア Umbilical hernia	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	19 (18.3%)	3 (5.8%)	22 (14.1%)	3 (4.7%)	10 (25.0%)	13 (12.5%)
無力症 Asthenia	5 (4.8%)	1 (1.9%)	6 (3.8%)	3 (4.7%)	6 (15.0%)	9 (8.7%)
疲労 Fatigue	6 (5.8%)	3 (5.8%)	9 (5.8%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
発熱 Pyrexia	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	5 (12.5%)	5 (4.8%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	0	0	0
早期満腹 Early satiety	0	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	0	0	0	0	0	0
歩行障害 Gait disturbance	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
悪寒 Chills	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
異常感 Feeling abnormal	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
疼痛 Pain	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
熱感 Feeling hot	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胸痛 Chest pain	0	0	0	0	0	0
疾患進行 Disease progression	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛 Injection site pain	0	0	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0	0	0	0
浮腫 Oedema	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	0	0	0	0	0	0
体温調節障害 Temperature regulation disorder	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	8 (7.7%)	2 (3.8%)	10 (6.4%)	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)
尿路感染 Urinary tract infection	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
敗血症 Sepsis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
膀胱炎 Cystitis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
肺感染 Lung infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	0	0	0	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ Influenza	0	0	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0	0	0
感染 Infection	0	0	0	0	0	0
細菌性敗血症 Bacterial sepsis	0	0	0	0	0	0
医療機器関連敗血症 Device related sepsis	0	0	0	0	0	0
エンテロバクター性菌血症 Enterobacter bacteraemia	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
丹毒 Erysipelas	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
大腸菌性腎盂腎炎 Escherichia pyelonephritis	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	0	0	0	0	0	0
腎感染 Kidney infection	0	0	0	0	0	0
眼帯状疱疹 Ophthalmic herpes zoster	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口腔感染 Oral infection	0	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	0	0	0	0
細菌性腹膜炎 Peritonitis bacterial	0	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0	0	0
プロピオニバクテリウム感染 Propionibacterium infection	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	0	0	0	0	0	0
真菌性舌感染 Tongue fungal infection	0	0	0	0	0	0
扁桃炎 Tonsillitis	0	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	0	0	0	0	0
異型肺炎 Atypical pneumonia	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
シトロバクター感染 Citrobacter infection	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	0	0	0	0	0	0
歯瘻 Dental fistula	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	0	0	0	0	0	0
限局性感染 Localised infection	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲感染 Periorbital infection	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症 Urosepsis	0	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹 Viral rash	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
創傷感染 Wound infection	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	31 (29.8%)	3 (5.8%)	34 (21.8%)	7 (10.9%)	13 (32.5%)	20 (19.2%)
浮動性めまい Dizziness	11 (10.6%)	0	11 (7.1%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
頭痛 Headache	8 (7.7%)	2 (3.8%)	10 (6.4%)	1 (1.6%)	5 (12.5%)	6 (5.8%)
錯感覚 Paraesthesia	7 (6.7%)	1 (1.9%)	8 (5.1%)	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	7 (6.7%)	0	7 (4.5%)	2 (3.1%)	5 (12.5%)	7 (6.7%)
失神寸前の状態 Presyncope	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
振戦 Tremor	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
傾眠 Somnolence	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
平衡障害 Balance disorder	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
末梢性運動ニューロパチー Peripheral motor neuropathy	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0	0	0
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	0	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
労作性めまい Dizziness exertional	0	0	0	0	0	0
体位性めまい Dizziness postural	0	0	0	0	0	0
筋緊張亢進 Hypertonia	0	0	0	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
記憶障害 Memory impairment	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	0	0	0	0	0	0
神経圧迫 Nerve compression	0	0	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
嗅覚錯誤 Parosmia	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0	0	0
会話障害 Speech disorder	0	0	0	0	0	0
味覚障害 Taste disorder	0	0	0	0	0	0
視野欠損 Visual field defect	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
くも膜嚢胞 Arachnoid cyst	0	0	0	0	0	0
灼熱感 Burning sensation	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
脳梗塞 Cerebral infarction	0	0	0	0	0	0
認知障害 Cognitive disorder	0	0	0	0	0	0
認知症 Dementia	0	0	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
肝性脳症 Hepatic encephalopathy	0	0	0	0	0	0
味覚減退 Hypogeusia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	21 (20.2%)	8 (15.4%)	29 (18.6%)	6 (9.4%)	8 (20.0%)	14 (13.5%)
貧血 Anaemia	9 (8.7%)	4 (7.7%)	13 (8.3%)	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	12 (11.5%)	4 (7.7%)	16 (10.3%)	2 (3.1%)	7 (17.5%)	9 (8.7%)
好中球減少症 Neutropenia	6 (5.8%)	0	6 (3.8%)	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)
脾腫 Splenomegaly	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	1 (1.0%)	1 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	0	0	0	0	0
白血球増加症 Leukocytosis	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	0	0	0	0	0
脾臓梗塞 Splenic infarction	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
高フィブリノゲン血症 Hyperfibrinogenaemia	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0	0	0
好中球増加症 Neutrophilia	0	0	0	0	0	0
特発性血腫 Spontaneous haematoma	0	0	0	0	0	0
血小板増加症 Thrombocytosis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (5.8%)	3 (5.8%)	9 (5.8%)	0	5 (12.5%)	5 (4.8%)
咳嗽 Cough	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	0	4 (10.0%)	4 (3.8%)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
鼻出血 Epistaxis	2 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0	0	0
喀血 Haemoptysis	0	0	0	0	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	0	0	0	0
胸水 Pleural effusion	0	0	0	0	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	0	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0
無気肺 Atelectasis	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	0	0	0	0	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	0	0	0	0	0	0
肺臓炎 Pneumonitis	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫 Respiratory distress	0	0	0	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
鼻中隔潰瘍 Nasal septum ulceration	0	0	0	0	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	0	0	0	0	0	0
変色痰 Sputum discoloured	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (3.8%)	2 (3.8%)	6 (3.8%)	2 (3.1%)	4 (10.0%)	6 (5.8%)
関節痛 Arthralgia	0	0	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
背部痛 Back pain	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
骨痛 Bone pain	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
側腹部痛 Flank pain	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
四肢不快感 Limb discomfort	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
関節炎 Arthritis	0	0	0	0	0	0
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0	0	0
筋力低下 Muscular weakness	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0	0	0
骨病変 Bone lesion	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
痛風性関節炎 Gouty arthritis	0	0	0	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症 Osteoporosis	0	0	0	0	0	0
側弯症 Scoliosis	0	0	0	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	0	0	0	0	0	0
脊椎炎 Spondylitis	0	0	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0	0	0
中足骨痛 Metatarsalgia	0	0	0	0	0	0
筋肉疲労 Muscle fatigue	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
骨症 Osteosis	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (9.6%)	4 (7.7%)	14 (9.0%)	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)
そう痒症 Pruritus	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
寝汗 Night sweats	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
全身性そう痒症 Pruritus generalised	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
発疹 Rash	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
皮膚病変 Skin lesion	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
脱毛症 Alopecia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
点状出血 Petechiae	0	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	0	0	0	0	0	0
結節性紅斑 Erythema nodosum	0	0	0	0	0	0
紫斑 Purpura	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群 Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
老人性紫斑 Purpura senile	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹 Rash generalised	0	0	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0	0	0
乾皮症 Xeroderma	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
褥瘡性潰瘍 Decubitus ulcer	0	0	0	0	0	0
光線性皮膚症 Photodermatosis	0	0	0	0	0	0
乾癬 Psoriasis	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	10 (9.6%)	0	10 (6.4%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
食欲減退 Decreased appetite	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
ビタミンＢ１欠乏 Vitamin B1 deficiency	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0
鉄過剰 Iron overload	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	0	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ６欠乏 Vitamin B6 deficiency	0	0	0	0	0	0
食欲障害 Appetite disorder	0	0	0	0	0	0
悪液質 Cachexia	0	0	0	0	0	0
栄養補給障害 Feeding disorder	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	0	0	0	0	0
血液量減少症 Hypovolaemia	0	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群 Tumour lysis syndrome	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ビタミンＢ群欠乏 Vitamin B complex deficiency	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	0	0	0	0
ビタミン欠乏症 Hypovitaminosis	0	0	0	0	0	0
ビタミンＡ欠乏 Vitamin A deficiency	0	0	0	0	0	0
ビタミンＣ欠乏 Vitamin C deficiency	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
臨床検査 Investigations	11 (10.6%)	2 (3.8%)	13 (8.3%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
体重減少 Weight decreased	2 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	5 (4.8%)	0	5 (3.2%)	0	0	0
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
国際標準比増加 International normalised ratio increased	0	0	0	0	0	0
体重増加 Weight increased	0	0	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
体温上昇 Body temperature increased	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	0	0	0	0	0	0
ヘプシジン減少 Hepcidin decreased	0	0	0	0	0	0
臨床検査異常 Laboratory test abnormal	0	0	0	0	0	0
プロカルシトニン増加 Procalcitonin increased	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
網状赤血球数減少 Reticulocyte count decreased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血中重炭酸塩減少 Blood bicarbonate decreased	0	0	0	0	0	0
血中亜鉛減少 Blood zinc decreased	0	0	0	0	0	0
駆出率減少 Ejection fraction decreased	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
便潜血陽性 Occult blood positive	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下 Oxygen saturation decreased	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	7 (6.7%)	0	7 (4.5%)	2 (3.1%)	5 (12.5%)	7 (6.7%)
高血圧 Hypertension	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
低血圧 Hypotension	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	0	4 (10.0%)	4 (3.8%)
ほてり Hot flush	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
血腫 Haematoma	0	0	0	0	0	0
塞栓症 Embolism	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	0	0	0	0	0
動脈障害 Arterial disorder	0	0	0	0	0	0
糖尿病性血管障害 Diabetic vascular disorder	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
末梢静脈疾患 Peripheral venous disease	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
頚静脈拡張 Jugular vein distension	0	0	0	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎 Thrombophlebitis	0	0	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	3 (2.9%)	0	3 (1.9%)	0	0	0
心不全 Cardiac failure	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
頻脈 Tachycardia	0	0	0	0	0	0
不安定狭心症 Angina unstable	0	0	0	0	0	0
心停止 Cardiac arrest	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	0	0	0	0	0
左室不全 Left ventricular failure	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	0	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留 Pericardial effusion	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
挫傷 Contusion	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
転倒 Fall	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折 Femur fracture	0	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0	0	0	0
口唇損傷 Lip injury	0	0	0	0	0	0
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	0	0	0	0	0	0
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫 Subdural haematoma	0	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0	0	0
筋断裂 Muscle rupture	0	0	0	0	0	0
腰椎穿刺後症候群 Post lumbar puncture syndrome	0	0	0	0	0	0
処置後出血 Post procedural haemorrhage	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	2 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (2.6%)	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)
不眠症 Insomnia	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)
不安 Anxiety	0	0	0	0	0	0
うつ病 Depression	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
錯乱状態 Confusional state	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
激越 Agitation	0	0	0	0	0	0
神経過敏 Nervousness	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
落ち着きのなさ Restlessness	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	0	0	0	0	0
易刺激性 Irritability	0	0	0	0	0	0
譫妄 Delirium	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	5 (4.8%)	0	5 (3.2%)	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0	0	0
霧視 Vision blurred	2 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
核性白内障 Cataract nuclear	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
視力低下 Visual acuity reduced	0	0	0	0	0	0
光視症 Photopsia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼精疲労 Asthenopia	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
白内障 Cataract	0	0	0	0	0	0
皮質白内障 Cataract cortical	0	0	0	0	0	0
嚢下白内障 Cataract subcapsular	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
角膜出血 Corneal bleeding	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹 Eye swelling	0	0	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
近視性網脈絡膜変性 Myopic chorioretinal degeneration	0	0	0	0	0	0
眼充血 Ocular hyperaemia	0	0	0	0	0	0
ドライアイ Dry eye	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
眼瞼痙攣 Blepharospasm	0	0	0	0	0	0
黄斑変性 Macular degeneration	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
高眼圧症 Ocular hypertension	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
網膜出血 Retinal haemorrhage	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
網膜静脈血栓症 Retinal vein thrombosis	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)
硝子体剥離 Vitreous detachment	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
急性腎障害 Acute kidney injury	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	0	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	0	0	0
腎機能障害 Renal impairment	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0	0	0
腎不全 Renal failure	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0
血尿 Haematuria	0	0	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
乏尿 Oliguria	0	0	0	0	0	0
腎仙痛 Renal colic	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	0	0	0
尿管結石症 Ureterolithiasis	0	0	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	0	0	0	0	0
白血病 Leukaemia	0	0	0	0	0	0
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	0	0	0	0
膀胱癌 Bladder cancer	0	0	0	0	0	0
ボーエン病 Bowen's disease	0	0	0	0	0	0
皮膚上皮内癌 Carcinoma in situ of skin	0	0	0	0	0	0
肺腺癌 Lung adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫 Malignant melanoma	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨髄線維症 Myelofibrosis	0	0	0	0	0	0
食道乳頭腫 Oesophageal papilloma	0	0	0	0	0	0
移行上皮癌 Transitional cell carcinoma	0	0	0	0	0	0
膀胱新生物 Bladder neoplasm	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
耳鳴 Tinnitus	0	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)
聴力低下 Hypoacusis	0	0	0	0	0	0
前庭障害 Vestibular disorder	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
耳不快感 Ear discomfort	0	0	0	0	0	0
両耳難聴 Deafness bilateral	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
肝硬変 Hepatic cirrhosis	0	0	0	0	0	0
肝機能異常 Hepatic function abnormal	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
肝腫大 Hepatomegaly	0	0	0	0	0	0
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	0
黄疸眼 Ocular icterus	0	0	0	0	0	0
門脈圧亢進症 Portal hypertension	0	0	0	0	0	0
肝不全 Hepatic failure	0	0	0	0	0	0
肝腎症候群 Hepatorenal syndrome	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	0	0	0	0
乳房痛 Breast pain	0	0	0	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Randomized Treatment Phase, and First 24 Weeks in Extended Treatment Phase）

	治験薬との因果関係がある有害事象					
	Randomized Phase			ET Phase (Week 24 - Week 48)		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=104)	BAT (N=52)	Total (N=156)	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)
腟出血 Vaginal haemorrhage	0	0	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫瘤 Thyroid mass	0	0	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.1, Table 15.11.2.3.1.3
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_RT_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
有害事象発現例数 ANY EVENT	63 (98.4%)	40 (100.0%)	103 (99.0%)	142 (98.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	38 (59.4%)	24 (60.0%)	62 (59.6%)	95 (66.0%)
発熱 Pyrexia	16 (25.0%)	11 (27.5%)	27 (26.0%)	37 (25.7%)
無力症 Asthenia	8 (12.5%)	11 (27.5%)	19 (18.3%)	35 (24.3%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	10 (15.6%)	6 (15.0%)	16 (15.4%)	26 (18.1%)
疲労 Fatigue	7 (10.9%)	7 (17.5%)	14 (13.5%)	28 (19.4%)
悪寒 Chills	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)	5 (3.5%)
早期満腹 Early satiety	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	6 (4.2%)
歩行障害 Gait disturbance	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	4 (2.8%)
全身性浮腫 Generalised oedema	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	4 (2.8%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
胸痛 Chest pain	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
熱感 Feeling hot	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
疼痛 Pain	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
疾患進行 Disease progression	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
異常感 Feeling abnormal	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
カテーテル留置部位疼痛 Catheter site pain	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
胸部不快感 Chest discomfort	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
顔面痛 Facial pain	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肉芽腫 Granuloma	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
炎症 Inflammation	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
浮腫 Oedema	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
骨盤腔内腫瘤 Pelvic mass	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	0	0	0	2 (1.4%)
注射部位疼痛 Injection site pain	0	0	0	1 (0.7%)
倦怠感 Malaise	0	0	0	1 (0.7%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	38 (59.4%)	21 (52.5%)	59 (56.7%)	92 (63.9%)
尿路感染 Urinary tract infection	8 (12.5%)	8 (20.0%)	16 (15.4%)	23 (16.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	9 (14.1%)	5 (12.5%)	14 (13.5%)	22 (15.3%)
気管支炎 Bronchitis	7 (10.9%)	5 (12.5%)	12 (11.5%)	17 (11.8%)
肺炎 Pneumonia	8 (12.5%)	3 (7.5%)	11 (10.6%)	14 (9.7%)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)	9 (6.3%)
敗血症 Sepsis	4 (6.3%)	1 (2.5%)	5 (4.8%)	7 (4.9%)
副鼻腔炎 Sinusitis	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)	9 (6.3%)
肺感染 Lung infection	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)	7 (4.9%)
気道感染 Respiratory tract infection	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)	7 (4.9%)
口腔ヘルペス Oral herpes	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	9 (6.3%)
帯状疱疹 Herpes zoster	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	5 (3.5%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
胃腸炎 Gastroenteritis	3 (4.7%)	0	3 (2.9%)	4 (2.8%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	4 (2.8%)
インフルエンザ Influenza	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)	4 (2.8%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)	4 (2.8%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
耳感染 Ear infection	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
せつ Furuncle	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
単純ヘルペス Herpes simplex	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
感染 Infection	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
口腔真菌感染 Oral fungal infection	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
気管炎 Tracheitis	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
膀胱炎 Cystitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
結膜炎 Conjunctivitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
毛包炎 Folliculitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
異型肺炎 Atypical pneumonia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
菌血症 Bacteraemia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
シトロバクター感染 Citrobacter infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
歯瘻 Dental fistula	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
大腸菌性菌血症 Escherichia bacteraemia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
大腸菌感染 Escherichia infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
血腫感染 Haematoma infection	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
腎感染 Kidney infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
限局性感染 Localised infection	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
爪真菌症 Onychomycosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
中耳炎 Otitis media	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
眼窩周囲感染 Periorbital infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ウイルス性肺炎 Pneumonia viral	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
尿路性敗血症 Urosepsis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
腟感染 Vaginal infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ウイルス性発疹 Viral rash	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
創傷感染 Wound infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
細菌性敗血症 Bacterial sepsis	0	0	0	1 (0.7%)
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	1 (0.7%)
エンテロバクター性菌血症 Enterobacter bacteraemia	0	0	0	1 (0.7%)
丹毒 Erysipelas	0	0	0	1 (0.7%)
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	0	0	0	1 (0.7%)
眼帯状疱疹 Ophthalmic herpes zoster	0	0	0	1 (0.7%)
口腔感染 Oral infection	0	0	0	1 (0.7%)
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	0	1 (0.7%)
細菌性腹膜炎 Peritonitis bacterial	0	0	0	1 (0.7%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
プロピオニバクテリウム感染 Propionibacterium infection	0	0	0	1 (0.7%)
皮膚感染 Skin infection	0	0	0	1 (0.7%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	0	0	0	1 (0.7%)
真菌性舌感染 Tongue fungal infection	0	0	0	1 (0.7%)
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	0	0	0	1 (0.7%)
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	0	0	1 (0.7%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	32 (50.0%)	26 (65.0%)	58 (55.8%)	100 (69.4%)
下痢 Diarrhoea	19 (29.7%)	10 (25.0%)	29 (27.9%)	52 (36.1%)
悪心 Nausea	8 (12.5%)	5 (12.5%)	13 (12.5%)	31 (21.5%)
腹痛 Abdominal pain	7 (10.9%)	5 (12.5%)	12 (11.5%)	26 (18.1%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
嘔吐 Vomiting	5 (7.8%)	4 (10.0%)	9 (8.7%)	14 (9.7%)
便秘 Constipation	5 (7.8%)	1 (2.5%)	6 (5.8%)	17 (11.8%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (3.1%)	4 (10.0%)	6 (5.8%)	13 (9.0%)
腹水 Ascites	2 (3.1%)	3 (7.5%)	5 (4.8%)	7 (4.9%)
腹部膨満 Abdominal distension	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)	6 (4.2%)
メレナ Melaena	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)	5 (3.5%)
消化不良 Dyspepsia	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	12 (8.3%)
口内乾燥 Dry mouth	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)	5 (3.5%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)
齲歯 Dental caries	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)	6 (4.2%)
嚥下障害 Dysphagia	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
吐血 Haematemesis	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
痔核 Haemorrhoids	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
腹壁血腫 Abdominal wall haematoma	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
口腔内出血 Mouth haemorrhage	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
直腸出血 Rectal haemorrhage	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	6 (4.2%)
鼓腸 Flatulence	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	5 (3.5%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
胃潰瘍 Gastric ulcer	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
口内炎 Stomatitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
裂肛 Anal fissure	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
憩室 Diverticulum	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
排便困難 Dyschezia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
変色便 Faeces discoloured	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
胃排出不全 Impaired gastric emptying	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
大腸出血 Large intestinal haemorrhage	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
口腔内痛 Oral pain	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
口蓋障害 Palatal disorder	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
口蓋潰瘍 Palatal ulcer	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
舌障害 Tongue disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
臍ヘルニア Umbilical hernia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
食道静脈瘤 Varices oesophageal	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
内臓静脈血栓症 Visceral venous thrombosis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	2 (1.4%)
便意切迫 Defaecation urgency	0	0	0	2 (1.4%)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
肛門出血 Anal haemorrhage	0	0	0	1 (0.7%)
肛門直腸不快感 Anorectal discomfort	0	0	0	1 (0.7%)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	0	0	1 (0.7%)
心窩部不快感 Epigastric discomfort	0	0	0	1 (0.7%)
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	0	0	1 (0.7%)
胃障害 Gastric disorder	0	0	0	1 (0.7%)
胃ポリープ Gastric polyps	0	0	0	1 (0.7%)
胃炎 Gastritis	0	0	0	1 (0.7%)
胃腸管血管異形成 Gastrointestinal angiodysplasia	0	0	0	1 (0.7%)
消化管メラノーシス Gastrointestinal melanosis	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	1 (0.7%)
食道出血 Oesophageal haemorrhage	0	0	0	1 (0.7%)
口腔内不快感 Oral discomfort	0	0	0	1 (0.7%)
歯痛 Toothache	0	0	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31 (48.4%)	20 (50.0%)	51 (49.0%)	74 (51.4%)
咳嗽 Cough	17 (26.6%)	8 (20.0%)	25 (24.0%)	39 (27.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	5 (7.8%)	7 (17.5%)	12 (11.5%)	24 (16.7%)
肺臓炎 Pneumonitis	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)	5 (3.5%)
鼻出血 Epistaxis	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)	11 (7.6%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
呼吸窮迫 Respiratory distress	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
胸水 Pleural effusion	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
湿性咳嗽 Productive cough	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
鼻漏 Rhinorrhoea	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
肺水腫 Pulmonary oedema	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
呼吸不全 Respiratory failure	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
無気肺 Atelectasis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
喘息 Asthma	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
気管支反応性亢進 Bronchial hyperreactivity	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
気管支壁肥厚 Bronchial wall thickening	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
低酸素症 Hypoxia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肺障害 Lung disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
鼻閉 Nasal congestion	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
鼻中隔潰瘍 Nasal septum ulceration	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
肺腫瘤 Pulmonary mass	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
気道の炎症 Respiratory tract inflammation	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
変色痰 Sputum discoloured	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
頻呼吸 Tachypnoea	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
喀血 Haemoptysis	0	0	0	2 (1.4%)
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	1 (0.7%)
発声障害 Dysphonia	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
副鼻腔痛 Sinus pain	0	0	0	1 (0.7%)
神経系障害 Nervous system disorders	28 (43.8%)	22 (55.0%)	50 (48.1%)	84 (58.3%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	6 (9.4%)	7 (17.5%)	13 (12.5%)	20 (13.9%)
浮動性めまい Dizziness	6 (9.4%)	6 (15.0%)	12 (11.5%)	25 (17.4%)
頭痛 Headache	4 (6.3%)	6 (15.0%)	10 (9.6%)	25 (17.4%)
錯感覚 Paraesthesia	4 (6.3%)	3 (7.5%)	7 (6.7%)	14 (9.7%)
傾眠 Somnolence	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)	5 (3.5%)
振戦 Tremor	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	5 (3.5%)
注意力障害 Disturbance in attention	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
失神 Syncope	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
脳血管発作 Cerebrovascular accident	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
失神寸前の状態 Presyncope	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	5 (3.5%)
平衡障害 Balance disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
異痛症 Allodynia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
健忘 Amnesia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
くも膜嚢胞 Arachnoid cyst	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
灼熱感 Burning sensation	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
頚動脈瘤 Carotid artery aneurysm	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
脳梗塞 Cerebral infarction	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
認知障害 Cognitive disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
協調運動異常 Coordination abnormal	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
認知症 Dementia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
味覚異常 Dysgeusia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝性脳症 Hepatic encephalopathy	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
味覚減退 Hypogeusia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
嗜眠 Lethargy	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
坐骨神経痛 Sciatica	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
舌の麻痺 Tongue paralysis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
末梢性運動ニューロパチー Peripheral motor neuropathy	0	0	0	2 (1.4%)
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	0	0	0	1 (0.7%)
労作性めまい Dizziness exertional	0	0	0	1 (0.7%)
体位性めまい Dizziness postural	0	0	0	1 (0.7%)
意識消失 Loss of consciousness	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
記憶障害 Memory impairment	0	0	0	1 (0.7%)
片頭痛 Migraine	0	0	0	1 (0.7%)
神経圧迫 Nerve compression	0	0	0	1 (0.7%)
神経痛 Neuralgia	0	0	0	1 (0.7%)
嗅覚錯誤 Parosmia	0	0	0	1 (0.7%)
会話障害 Speech disorder	0	0	0	1 (0.7%)
味覚障害 Taste disorder	0	0	0	1 (0.7%)
視野欠損 Visual field defect	0	0	0	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	22 (34.4%)	26 (65.0%)	48 (46.2%)	74 (51.4%)
貧血 Anaemia	15 (23.4%)	10 (25.0%)	25 (24.0%)	36 (25.0%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
血小板減少症 Thrombocytopenia	8 (12.5%)	11 (27.5%)	19 (18.3%)	34 (23.6%)
白血球増加症 Leukocytosis	5 (7.8%)	3 (7.5%)	8 (7.7%)	9 (6.3%)
好中球減少症 Neutropenia	2 (3.1%)	3 (7.5%)	5 (4.8%)	11 (7.6%)
脾臓梗塞 Splenic infarction	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)
白血球減少症 Leukopenia	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	4 (2.8%)
脾腫 Splenomegaly	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	4 (2.8%)
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
好中球増加症 Neutrophilia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
血小板増加症 Thrombocytosis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
高フィブリノゲン血症 Hyperfibrinogenaemia	0	0	0	1 (0.7%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	1 (0.7%)
特発性血腫 Spontaneous haematoma	0	0	0	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (46.9%)	15 (37.5%)	45 (43.3%)	69 (47.9%)
背部痛 Back pain	9 (14.1%)	3 (7.5%)	12 (11.5%)	15 (10.4%)
四肢痛 Pain in extremity	7 (10.9%)	1 (2.5%)	8 (7.7%)	13 (9.0%)
関節痛 Arthralgia	6 (9.4%)	1 (2.5%)	7 (6.7%)	15 (10.4%)
筋痙縮 Muscle spasms	5 (7.8%)	2 (5.0%)	7 (6.7%)	10 (6.9%)
骨痛 Bone pain	2 (3.1%)	3 (7.5%)	5 (4.8%)	7 (4.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
筋肉痛 Myalgia	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)	7 (4.9%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	5 (3.5%)
関節炎 Arthritis	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
側腹部痛 Flank pain	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
筋力低下 Muscular weakness	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
変形性関節症 Osteoarthritis	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
頚部痛 Neck pain	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
四肢不快感 Limb discomfort	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
腱炎 Tendonitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
滑液包炎 Bursitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
外骨腫 Exostosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
足変形 Foot deformity	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
関節滲出液 Joint effusion	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
中足骨痛 Metatarsalgia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
筋拘縮 Muscle contracture	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
筋肉疲労 Muscle fatigue	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
骨壊死 Osteonecrosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
骨症 Osteosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
顎痛 Pain in jaw	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
脊柱管狭窄症 Spinal stenosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
滑液嚢腫 Synovial cyst	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
痛風性関節炎 Gouty arthritis	0	0	0	1 (0.7%)
鼠径部痛 Groin pain	0	0	0	1 (0.7%)
脊椎痛 Spinal pain	0	0	0	1 (0.7%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	26 (40.6%)	15 (37.5%)	41 (39.4%)	73 (50.7%)
食欲減退 Decreased appetite	4 (6.3%)	5 (12.5%)	9 (8.7%)	16 (11.1%)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	5 (7.8%)	2 (5.0%)	7 (6.7%)	14 (9.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	4 (6.3%)	3 (7.5%)	7 (6.7%)	13 (9.0%)
ビタミンＢ１欠乏 Vitamin B1 deficiency	6 (9.4%)	1 (2.5%)	7 (6.7%)	12 (8.3%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	3 (4.7%)	4 (10.0%)	7 (6.7%)	11 (7.6%)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	2 (3.1%)	4 (10.0%)	6 (5.8%)	9 (6.3%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)	8 (5.6%)
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)	4 (2.8%)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)
糖尿病 Diabetes mellitus	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)
高血糖 Hyperglycaemia	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	7 (4.9%)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
痛風 Gout	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
ビタミンＢ群欠乏 Vitamin B complex deficiency	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
ビタミンＢ６欠乏 Vitamin B6 deficiency	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
ビタミンＤ欠乏 Vitamin D deficiency	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
水分過負荷 Fluid overload	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ビタミン欠乏症 Hypovitaminosis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ビタミンＡ欠乏 Vitamin A deficiency	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ビタミンＣ欠乏 Vitamin C deficiency	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
鉄欠乏 Iron deficiency	0	0	0	4 (2.8%)
脱水 Dehydration	0	0	0	2 (1.4%)
食欲障害 Appetite disorder	0	0	0	1 (0.7%)
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	0	1 (0.7%)
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	0	0	0	1 (0.7%)
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	0	0	1 (0.7%)
血液量減少症 Hypovolaemia	0	0	0	1 (0.7%)
腫瘍崩壊症候群 Tumour lysis syndrome	0	0	0	1 (0.7%)
臨床検査 Investigations	25 (39.1%)	13 (32.5%)	38 (36.5%)	58 (40.3%)
体重減少 Weight decreased	7 (10.9%)	5 (12.5%)	12 (11.5%)	21 (14.6%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	4 (6.3%)	1 (2.5%)	5 (4.8%)	12 (8.3%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)	9 (6.3%)
心雑音 Cardiac murmur	3 (4.7%)	0	3 (2.9%)	6 (4.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	5 (3.5%)
国際標準比増加 International normalised ratio increased	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	5 (3.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	4 (2.8%)
体重増加 Weight increased	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
芽球細胞数増加 Blast cell count increased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
血中重炭酸塩減少 Blood bicarbonate decreased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
血中クロール増加 Blood chloride increased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
血中亜鉛減少 Blood zinc decreased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
呼吸音異常 Breath sounds abnormal	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
駆出率減少 Ejection fraction decreased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
全身健康状態異常 General physical condition abnormal	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
リパーゼ増加 Lipase increased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
便潜血陽性 Occult blood positive	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
酸素飽和度低下 Oxygen saturation decreased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
血小板凝集異常 Platelet aggregation abnormal	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
トロポニン増加 Troponin increased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
体温上昇 Body temperature increased	0	0	0	1 (0.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	0	0	0	1 (0.7%)
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	0	0	0	1 (0.7%)
ヘプシジン減少 Hepcidin decreased	0	0	0	1 (0.7%)
プロカルシトニン増加 Procalcitonin increased	0	0	0	1 (0.7%)
網状赤血球数減少 Reticulocyte count decreased	0	0	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	24 (37.5%)	13 (32.5%)	37 (35.6%)	62 (43.1%)
そう痒症 Pruritus	8 (12.5%)	3 (7.5%)	11 (10.6%)	22 (15.3%)
寝汗 Night sweats	3 (4.7%)	6 (15.0%)	9 (8.7%)	17 (11.8%)
多汗症 Hyperhidrosis	3 (4.7%)	2 (5.0%)	5 (4.8%)	10 (6.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
脱毛症 Alopecia	4 (6.3%)	1 (2.5%)	5 (4.8%)	6 (4.2%)
皮膚乾燥 Dry skin	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)	5 (3.5%)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	5 (3.5%)
紅斑 Erythema	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)
発疹 Rash	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)
皮膚潰瘍 Skin ulcer	3 (4.7%)	0	3 (2.9%)	3 (2.1%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	5 (3.5%)
点状出血 Petechiae	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
過角化 Hyperkeratosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
紫斑 Purpura	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
全身性皮疹 Rash generalised	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
皮膚病変 Skin lesion	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
光線角化症 Actinic keratosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
水原性そう痒症 Aquagenic pruritus	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
褥瘡性潰瘍 Decubitus ulcer	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
接触皮膚炎 Dermatitis contact	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
多形紅斑 Erythema multiforme	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
結節性紅斑 Erythema nodosum	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
光線性皮膚症 Photodermatosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
乾癬 Psoriasis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
酒さ Rosacea	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
顔面腫脹 Swelling face	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	1 (0.7%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群 Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	0	0	1 (0.7%)
老人性紫斑 Purpura senile	0	0	0	1 (0.7%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	20 (31.3%)	12 (30.0%)	32 (30.8%)	39 (27.1%)
急性腎障害 Acute kidney injury	5 (7.8%)	4 (10.0%)	9 (8.7%)	12 (8.3%)
腎不全 Renal failure	4 (6.3%)	2 (5.0%)	6 (5.8%)	7 (4.9%)
排尿困難 Dysuria	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)	5 (3.5%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)	4 (2.8%)
尿失禁 Urinary incontinence	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)
腎結石症 Nephrolithiasis	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
蛋白尿 Proteinuria	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
血尿 Haematuria	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
腎仙痛 Renal colic	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
腎機能障害 Renal impairment	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
膀胱痙縮 Bladder spasm	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
水腎症 Hydronephrosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
緊張性膀胱 Hypertonic bladder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
腎炎 Nephritis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
腎嚢胞 Renal cyst	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
尿管結石症 Ureterolithiasis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
膀胱出血 Urinary bladder haemorrhage	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	1 (0.7%)
乏尿 Oliguria	0	0	0	1 (0.7%)
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	1 (0.7%)
血管障害 Vascular disorders	17 (26.6%)	11 (27.5%)	28 (26.9%)	38 (26.4%)
高血圧 Hypertension	5 (7.8%)	2 (5.0%)	7 (6.7%)	14 (9.7%)
血腫 Haematoma	3 (4.7%)	4 (10.0%)	7 (6.7%)	7 (4.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
低血圧 Hypotension	2 (3.1%)	4 (10.0%)	6 (5.8%)	9 (6.3%)
塞栓症 Embolism	3 (4.7%)	0	3 (2.9%)	3 (2.1%)
ほてり Hot flush	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
頚静脈拡張 Jugular vein distension	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
頚静脈血栓症 Jugular vein thrombosis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
蒼白 Pallor	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
末梢冷感 Peripheral coldness	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
末梢血管障害 Peripheral vascular disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
血栓性静脈炎 Thrombophlebitis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	0	0	1 (0.7%)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	0	1 (0.7%)
心臓障害 Cardiac disorders	9 (14.1%)	10 (25.0%)	19 (18.3%)	28 (19.4%)
心不全 Cardiac failure	2 (3.1%)	3 (7.5%)	5 (4.8%)	7 (4.9%)
心房細動 Atrial fibrillation	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)
左室不全 Left ventricular failure	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
動悸 Palpitations	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
冠動脈硬化症 Arteriosclerosis coronary artery	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
心嚢液貯留 Pericardial effusion	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
頻脈 Tachycardia	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
大動脈弁石灰化 Aortic valve calcification	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
急性心不全 Cardiac failure acute	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
心拡大 Cardiomegaly	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
心筋症 Cardiomyopathy	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
期外収縮 Extrasystoles	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	0	0	2 (1.4%)
不安定狭心症 Angina unstable	0	0	0	1 (0.7%)
心停止 Cardiac arrest	0	0	0	1 (0.7%)
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	0	0	0	1 (0.7%)
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	0	0	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	13 (20.3%)	6 (15.0%)	19 (18.3%)	27 (18.8%)
転倒 Fall	5 (7.8%)	2 (5.0%)	7 (6.7%)	9 (6.3%)
挫傷 Contusion	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)	9 (6.3%)
処置による疼痛 Procedural pain	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
歯牙破折 Tooth fracture	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
硬膜下血腫 Subdural haematoma	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
節足動物咬傷 Arthropod bite	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
関節脱臼 Joint dislocation	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
関節損傷 Joint injury	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
靱帯捻挫 Ligament sprain	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
筋断裂 Muscle rupture	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
腰椎穿刺後症候群 Post lumbar puncture syndrome	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
処置後出血 Post procedural haemorrhage	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
大腿骨骨折 Femur fracture	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
口唇損傷 Lip injury	0	0	0	1 (0.7%)
橈骨骨折 Radius fracture	0	0	0	1 (0.7%)
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	1 (0.7%)
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	1 (0.7%)
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0	1 (0.7%)
精神障害 Psychiatric disorders	10 (15.6%)	8 (20.0%)	18 (17.3%)	28 (19.4%)
不眠症 Insomnia	4 (6.3%)	3 (7.5%)	7 (6.7%)	10 (6.9%)
錯乱状態 Confusional state	3 (4.7%)	3 (7.5%)	6 (5.8%)	7 (4.9%)
不安 Anxiety	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	5 (3.5%)
抑うつ気分 Depressed mood	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
うつ病 Depression	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	4 (2.8%)
落ち着きのなさ Restlessness	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
譫妄 Delirium	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
リビドー亢進 Libido increased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
睡眠障害 Sleep disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
激越 Agitation	0	0	0	2 (1.4%)
神経過敏 Nervousness	0	0	0	2 (1.4%)
易刺激性 Irritability	0	0	0	1 (0.7%)
眼障害 Eye disorders	9 (14.1%)	7 (17.5%)	16 (15.4%)	26 (18.1%)
霧視 Vision blurred	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)	7 (4.9%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
ドライアイ Dry eye	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	5 (3.5%)
硝子体剥離 Vitreous detachment	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
嚢下白内障 Cataract subcapsular	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
光視症 Photopsia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
視力低下 Visual acuity reduced	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
眼瞼痙攣 Blepharospasm	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
結膜充血 Conjunctival hyperaemia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
緑内障 Glaucoma	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
黄斑変性 Macular degeneration	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
高眼圧症 Ocular hypertension	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
網膜ドルーゼン Retinal drusen	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
網膜出血 Retinal haemorrhage	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
網膜静脈血栓症 Retinal vein thrombosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
視力障害 Visual impairment	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
核性白内障 Cataract nuclear	0	0	0	2 (1.4%)
眼精疲労 Asthenopia	0	0	0	1 (0.7%)
白内障 Cataract	0	0	0	1 (0.7%)
皮質白内障 Cataract cortical	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
眼部腫脹 Eye swelling	0	0	0	1 (0.7%)
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	0	1 (0.7%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (17.2%)	5 (12.5%)	16 (15.4%)	21 (14.6%)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	3 (4.7%)	0	3 (2.9%)	4 (2.8%)
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	3 (2.1%)
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	4 (2.8%)
白血病 Leukaemia	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
膀胱新生物 Bladder neoplasm	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
胃腺癌 Adenocarcinoma gastric	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
ボーエン病 Bowen's disease	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
皮膚上皮内癌 Carcinoma in situ of skin	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
線維性組織球腫 Fibrous histiocytoma	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
良性単クローン性高γグロブリン血症 Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ケラトアカントーマ Keratoacanthoma	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肺腺癌 Lung adenocarcinoma	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌 Metastatic squamous cell carcinoma	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
骨髄線維症 Myelofibrosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
乳頭様甲状腺癌 Papillary thyroid cancer	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
膀胱癌 Bladder cancer	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
悪性黒色腫 Malignant melanoma	0	0	0	1 (0.7%)
食道乳頭腫 Oesophageal papilloma	0	0	0	1 (0.7%)
移行上皮癌 Transitional cell carcinoma	0	0	0	1 (0.7%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	6 (9.4%)	2 (5.0%)	8 (7.7%)	9 (6.3%)
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝不全 Hepatic failure	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝腫瘤 Hepatic mass	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝臓痛 Hepatic pain	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝腫大 Hepatomegaly	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
肝腎症候群 Hepatorenal syndrome	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
黄疸 Jaundice	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
門脈圧亢進症 Portal hypertension	0	0	0	1 (0.7%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	5 (7.8%)	2 (5.0%)	7 (6.7%)	11 (7.6%)
耳鳴 Tinnitus	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	4 (2.8%)
回転性めまい Vertigo	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
聴力低下 Hypoacusis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
両耳難聴 Deafness bilateral	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
感音性難聴 Deafness neurosensory	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
耳痛 Ear pain	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
前庭障害 Vestibular disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
内分泌障害 Endocrine disorders	3 (4.7%)	3 (7.5%)	6 (5.8%)	7 (4.9%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	4 (2.8%)
甲状腺腫瘤 Thyroid mass	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
自己免疫性甲状腺炎 Autoimmune thyroiditis	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
免疫系障害 Immune system disorders	3 (4.7%)	1 (2.5%)	4 (3.8%)	5 (3.5%)
過敏症 Hypersensitivity	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
季節性アレルギー Seasonal allergy	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	有害事象（因果関係を問わない）			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	3 (4.7%)	0	3 (2.9%)	6 (4.2%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	3 (2.1%)
陰嚢痛 Scrotal pain	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
乳房痛 Breast pain	0	0	0	1 (0.7%)
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	0	0	1 (0.7%)

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
有害事象発現例数 ANY EVENT	31 (48.4%)	30 (75.0%)	61 (58.7%)	113 (78.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	4 (6.3%)	12 (30.0%)	16 (15.4%)	34 (23.6%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
発熱 Pyrexia	0	5 (12.5%)	5 (4.8%)	7 (4.9%)
無力症 Asthenia	3 (4.7%)	7 (17.5%)	10 (9.6%)	14 (9.7%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	0	3 (2.1%)
疲労 Fatigue	1 (1.6%)	3 (7.5%)	4 (3.8%)	10 (6.9%)
悪寒 Chills	0	0	0	1 (0.7%)
早期満腹 Early satiety	0	0	0	0
歩行障害 Gait disturbance	0	0	0	1 (0.7%)
全身性浮腫 Generalised oedema	0	0	0	1 (0.7%)
胸痛 Chest pain	0	0	0	0
熱感 Feeling hot	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
疼痛 Pain	0	0	0	0
疾患進行 Disease progression	0	0	0	0
異常感 Feeling abnormal	0	0	0	2 (1.4%)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	0	0	1 (0.7%)
カテーテル留置部位疼痛 Catheter site pain	0	0	0	0
胸部不快感 Chest discomfort	0	0	0	0
顔面痛 Facial pain	0	0	0	0
肉芽腫 Granuloma	0	0	0	0
炎症 Inflammation	0	0	0	0
浮腫 Oedema	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
骨盤腔内腫瘤 Pelvic mass	0	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	0	0	0	0
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	0	0	0	0
注射部位疼痛 Injection site pain	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	0	0	0	1 (0.7%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	7 (10.9%)	2 (5.0%)	9 (8.7%)	15 (10.4%)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	0	1 (0.7%)
気管支炎 Bronchitis	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
肺炎 Pneumonia	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	4 (2.8%)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	0	0
敗血症 Sepsis	0	0	0	1 (0.7%)
副鼻腔炎 Sinusitis	0	0	0	1 (0.7%)
肺感染 Lung infection	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
気道感染 Respiratory tract infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
口腔ヘルペス Oral herpes	0	0	0	1 (0.7%)
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	3 (2.1%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
インフルエンザ Influenza	0	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	0	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
耳感染 Ear infection	0	0	0	0
せつ Furuncle	0	0	0	0
単純ヘルペス Herpes simplex	0	0	0	0
感染 Infection	0	0	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	0	0	0	0
気管炎 Tracheitis	0	0	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
膀胱炎 Cystitis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	0
異型肺炎 Atypical pneumonia	0	0	0	0
菌血症 Bacteraemia	0	0	0	0
細菌性鼻炎 Bacterial rhinitis	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎 Bronchitis viral	0	0	0	0
シトロバクター感染 Citrobacter infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	0	0	0	0
歯瘻 Dental fistula	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
大腸菌性菌血症 Escherichia bacteraemia	0	0	0	0
大腸菌感染 Escherichia infection	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
皮膚真菌感染 Fungal skin infection	0	0	0	0
血腫感染 Haematoma infection	0	0	0	0
腎感染 Kidney infection	0	0	0	0
限局性感染 Localised infection	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	0	0
中耳炎 Otitis media	0	0	0	0
眼窩周囲感染 Periorbital infection	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
ウイルス性肺炎 Pneumonia viral	0	0	0	0
軟部組織感染 Soft tissue infection	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	0	0	0	0
尿路性敗血症 Urosepsis	0	0	0	0
腟感染 Vaginal infection	0	0	0	0
ウイルス性発疹 Viral rash	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
創傷感染 Wound infection	0	0	0	0
細菌性敗血症 Bacterial sepsis	0	0	0	0
憩室炎 Diverticulitis	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
エンテロバクター性菌血症 Enterobacter bacteraemia	0	0	0	0
丹毒 Erysipelas	0	0	0	1 (0.7%)
ヘリコバクター性胃炎 Helicobacter gastritis	0	0	0	0
眼帯状疱疹 Ophthalmic herpes zoster	0	0	0	1 (0.7%)
口腔感染 Oral infection	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	0	0	0
細菌性腹膜炎 Peritonitis bacterial	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0
プロピオニバクテリウム感染 Propionibacterium infection	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	0	0	0	0
真菌性舌感染 Tongue fungal infection	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	0	0	0	1 (0.7%)
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	6 (9.4%)	11 (27.5%)	17 (16.3%)	42 (29.2%)
下痢 Diarrhoea	2 (3.1%)	6 (15.0%)	8 (7.7%)	27 (18.8%)
悪心 Nausea	1 (1.6%)	3 (7.5%)	4 (3.8%)	17 (11.8%)
腹痛 Abdominal pain	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	7 (4.9%)
嘔吐 Vomiting	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)	7 (4.9%)
便秘 Constipation	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	4 (2.8%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0
腹水 Ascites	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
メレナ Melaena	0	0	0	0
消化不良 Dyspepsia	0	0	0	4 (2.8%)
口内乾燥 Dry mouth	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
齲歯 Dental caries	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
嚥下障害 Dysphagia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
吐血 Haematemesis	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0
腹壁血腫 Abdominal wall haematoma	0	0	0	0
口腔内出血 Mouth haemorrhage	0	0	0	0
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0
鼓腸 Flatulence	0	0	0	1 (0.7%)
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
裂肛 Anal fissure	0	0	0	0
憩室 Diverticulum	0	0	0	0
排便困難 Dyschezia	0	0	0	0
変色便 Faeces discoloured	0	0	0	0
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	0	0	0
胃排出不全 Impaired gastric emptying	0	0	0	0
大腸出血 Large intestinal haemorrhage	0	0	0	0
口腔内痛 Oral pain	0	0	0	0
口蓋障害 Palatal disorder	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
口蓋潰瘍 Palatal ulcer	0	0	0	0
舌障害 Tongue disorder	0	0	0	0
臍ヘルニア Umbilical hernia	0	0	0	0
食道静脈瘤 Varices oesophageal	0	0	0	0
内臓静脈血栓症 Visceral venous thrombosis	0	0	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	0	0	0
便意切迫 Defaecation urgency	0	0	0	2 (1.4%)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0
肛門出血 Anal haemorrhage	0	0	0	0
肛門直腸不快感 Anorectal discomfort	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	0	0	1 (0.7%)
心窩部不快感 Epigastric discomfort	0	0	0	0
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	0	0	1 (0.7%)
胃障害 Gastric disorder	0	0	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	0	0	0	0
胃腸管血管異形成 Gastrointestinal angiodysplasia	0	0	0	0
消化管メラノーシス Gastrointestinal melanosis	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	0
食道出血 Oesophageal haemorrhage	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
口腔内不快感 Oral discomfort	0	0	0	0
歯痛 Toothache	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (4.7%)	5 (12.5%)	8 (7.7%)	14 (9.7%)
咳嗽 Cough	0	4 (10.0%)	4 (3.8%)	7 (4.9%)
呼吸困難 Dyspnoea	0	4 (10.0%)	4 (3.8%)	6 (4.2%)
肺臓炎 Pneumonitis	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0
呼吸窮迫 Respiratory distress	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
胸水 Pleural effusion	0	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	0	0
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	0	0	0	0
肺水腫 Pulmonary oedema	0	0	0	0
肺高血圧症 Pulmonary hypertension	0	0	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	0	0	0	1 (0.7%)
無気肺 Atelectasis	0	0	0	0
喘息 Asthma	0	0	0	0
気管支反応性亢進 Bronchial hyperreactivity	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
気管支壁肥厚 Bronchial wall thickening	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
低酸素症 Hypoxia	0	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	0	0
肺障害 Lung disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
鼻閉 Nasal congestion	0	0	0	0
鼻中隔潰瘍 Nasal septum ulceration	0	0	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	0	0	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	0	0	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	0	0	0	0
気道の炎症 Respiratory tract inflammation	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
副鼻腔うっ血 Sinus congestion	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群 Sleep apnoea syndrome	0	0	0	0
変色痰 Sputum discoloured	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
頻呼吸 Tachypnoea	0	0	0	0
上気道咳症候群 Upper-airway cough syndrome	0	0	0	0
喀血 Haemoptysis	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	11 (17.2%)	14 (35.0%)	25 (24.0%)	50 (34.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	5 (7.8%)	7 (17.5%)	12 (11.5%)	18 (12.5%)
浮動性めまい Dizziness	0	3 (7.5%)	3 (2.9%)	14 (9.7%)
頭痛 Headache	1 (1.6%)	5 (12.5%)	6 (5.8%)	13 (9.0%)
錯感覚 Paraesthesia	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	10 (6.9%)
傾眠 Somnolence	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
振戦 Tremor	0	0	0	2 (1.4%)
注意力障害 Disturbance in attention	0	0	0	0
失神 Syncope	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
脳血管発作 Cerebrovascular accident	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	0	0	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
平衡障害 Balance disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
下肢静止不能症候群 Restless legs syndrome	0	0	0	0
異痛症 Allodynia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
健忘 Amnesia	0	0	0	0
くも膜嚢胞 Arachnoid cyst	0	0	0	0
灼熱感 Burning sensation	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
頚動脈瘤 Carotid artery aneurysm	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
脳梗塞 Cerebral infarction	0	0	0	0
認知障害 Cognitive disorder	0	0	0	0
協調運動異常 Coordination abnormal	0	0	0	0
認知症 Dementia	0	0	0	0
味覚異常 Dysgeusia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝性脳症 Hepatic encephalopathy	0	0	0	0
味覚減退 Hypogeusia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0
不随意性筋収縮 Muscle contractions involuntary	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0
舌の麻痺 Tongue paralysis	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー Peripheral motor neuropathy	0	0	0	2 (1.4%)
頚髄神経根障害 Cervical radiculopathy	0	0	0	1 (0.7%)
労作性めまい Dizziness exertional	0	0	0	0
体位性めまい Dizziness postural	0	0	0	0
意識消失 Loss of consciousness	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
神経圧迫 Nerve compression	0	0	0	0
神経痛 Neuralgia	0	0	0	1 (0.7%)
嗅覚錯誤 Parosmia	0	0	0	0
会話障害 Speech disorder	0	0	0	0
味覚障害 Taste disorder	0	0	0	0
視野欠損 Visual field defect	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	11 (17.2%)	12 (30.0%)	23 (22.1%)	40 (27.8%)
貧血 Anaemia	4 (6.3%)	3 (7.5%)	7 (6.7%)	15 (10.4%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (9.4%)	9 (22.5%)	15 (14.4%)	26 (18.1%)
白血球増加症 Leukocytosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
好中球減少症 Neutropenia	1 (1.6%)	2 (5.0%)	3 (2.9%)	8 (5.6%)
脾臓梗塞 Splenic infarction	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	0	0	0	1 (0.7%)
脾腫 Splenomegaly	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	0	0	0
好中球増加症 Neutrophilia	0	0	0	0
血小板増加症 Thrombocytosis	0	0	0	1 (0.7%)
溶血性貧血 Haemolytic anaemia	0	0	0	0
高フィブリノゲン血症 Hyperfibrinogenaemia	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0
特発性血腫 Spontaneous haematoma	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (6.3%)	6 (15.0%)	10 (9.6%)	14 (9.7%)
背部痛 Back pain	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
四肢痛 Pain in extremity	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)
関節痛 Arthralgia	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle spasms	2 (3.1%)	1 (2.5%)	3 (2.9%)	5 (3.5%)
骨痛 Bone pain	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
筋肉痛 Myalgia	0	0	0	1 (0.7%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
関節炎 Arthritis	0	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
筋力低下 Muscular weakness	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0
頚部痛 Neck pain	0	0	0	0
四肢不快感 Limb discomfort	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0
腱炎 Tendonitis	0	0	0	0
滑液包炎 Bursitis	0	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
外骨腫 Exostosis	0	0	0	0
足変形 Foot deformity	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	0	0	0
中足骨痛 Metatarsalgia	0	0	0	0
筋拘縮 Muscle contracture	0	0	0	0
筋肉疲労 Muscle fatigue	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
骨壊死 Osteonecrosis	0	0	0	0
骨症 Osteosis	0	0	0	0
顎痛 Pain in jaw	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
脊柱管狭窄症 Spinal stenosis	0	0	0	0
滑液嚢腫 Synovial cyst	0	0	0	0
痛風性関節炎 Gouty arthritis	0	0	0	0
鼠径部痛 Groin pain	0	0	0	0
脊椎痛 Spinal pain	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	4 (6.3%)	0	4 (3.8%)	12 (8.3%)
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	1 (0.7%)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	0	0	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	3 (2.1%)
ビタミンＢ１欠乏 Vitamin B1 deficiency	3 (4.7%)	0	3 (2.9%)	5 (3.5%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
痛風 Gout	0	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
ビタミンＢ群欠乏 Vitamin B complex deficiency	0	0	0	1 (0.7%)
ビタミンＢ６欠乏 Vitamin B6 deficiency	0	0	0	0
ビタミンＤ欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0
水分過負荷 Fluid overload	0	0	0	0
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	0	0
ビタミン欠乏症 Hypovitaminosis	0	0	0	0
ビタミンＡ欠乏 Vitamin A deficiency	0	0	0	0
ビタミンＣ欠乏 Vitamin C deficiency	0	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
食欲障害 Appetite disorder	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	0	0	0
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	0	0	0	1 (0.7%)
高リン酸塩血症 Hyperphosphataemia	0	0	0	0
血液量減少症 Hypovolaemia	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群 Tumour lysis syndrome	0	0	0	1 (0.7%)
臨床検査 Investigations	3 (4.7%)	3 (7.5%)	6 (5.8%)	16 (11.1%)
体重減少 Weight decreased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	7 (4.9%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	0	0	0	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0
国際標準比増加 International normalised ratio increased	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	0	0	2 (1.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	2 (1.4%)
体重増加 Weight increased	0	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	0	0	0	1 (0.7%)
芽球細胞数増加 Blast cell count increased	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少 Blood bicarbonate decreased	0	0	0	0
血中クロール増加 Blood chloride increased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	0
血中亜鉛減少 Blood zinc decreased	0	0	0	0
呼吸音異常 Breath sounds abnormal	0	0	0	0
駆出率減少 Ejection fraction decreased	0	0	0	0
全身健康状態異常 General physical condition abnormal	0	0	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
リパーゼ増加 Lipase increased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
便潜血陽性 Occult blood positive	0	0	0	0
酸素飽和度低下 Oxygen saturation decreased	0	0	0	0
血小板凝集異常 Platelet aggregation abnormal	0	0	0	0
血清フェリチン減少 Serum ferritin decreased	0	0	0	0
トロポニン増加 Troponin increased	0	0	0	0
体温上昇 Body temperature increased	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
ヘマトクリット減少 Haematocrit decreased	0	0	0	0
ヘプシジン減少 Hepcidin decreased	0	0	0	0
プロカルシトニン増加 Procalcitonin increased	0	0	0	0
網状赤血球数減少 Reticulocyte count decreased	0	0	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.1%)	4 (10.0%)	6 (5.8%)	16 (11.1%)
そう痒症 Pruritus	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
寝汗 Night sweats	0	0	0	2 (1.4%)
多汗症 Hyperhidrosis	0	0	0	1 (0.7%)
脱毛症 Alopecia	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
皮膚乾燥 Dry skin	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	0	0	0	1 (0.7%)
紅斑 Erythema	0	0	0	0
発疹 Rash	0	0	0	0
皮膚潰瘍 Skin ulcer	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	4 (2.8%)
点状出血 Petechiae	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0
紫斑 Purpura	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
全身性皮疹 Rash generalised	0	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
光線角化症 Actinic keratosis	0	0	0	0
水原性そう痒症 Aquagenic pruritus	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍 Decubitus ulcer	0	0	0	0
接触皮膚炎 Dermatitis contact	0	0	0	0
多形紅斑 Erythema multiforme	0	0	0	0
結節性紅斑 Erythema nodosum	0	0	0	0
光線性皮膚症 Photodermatosis	0	0	0	0
乾癬 Psoriasis	0	0	0	0
斑状皮疹 Rash macular	0	0	0	0
酒さ Rosacea	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
顔面腫脹 Swelling face	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群 Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	0	0	1 (0.7%)
老人性紫斑 Purpura senile	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
急性腎障害 Acute kidney injury	0	0	0	0
腎不全 Renal failure	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	0
血尿 Haematuria	0	0	0	0
腎仙痛 Renal colic	0	0	0	0
腎機能障害 Renal impairment	0	0	0	0
膀胱痙縮 Bladder spasm	0	0	0	0
水腎症 Hydronephrosis	0	0	0	0
緊張性膀胱 Hypertonic bladder	0	0	0	0
腎炎 Nephritis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
尿管結石症 Ureterolithiasis	0	0	0	0
膀胱出血 Urinary bladder haemorrhage	0	0	0	0
尿意切迫 Micturition urgency	0	0	0	0
乏尿 Oliguria	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	5 (7.8%)	5 (12.5%)	10 (9.6%)	15 (10.4%)
高血圧 Hypertension	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.4%)
血腫 Haematoma	0	0	0	0
低血圧 Hypotension	1 (1.6%)	4 (10.0%)	5 (4.8%)	8 (5.6%)
塞栓症 Embolism	2 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.4%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
ほてり Hot flush	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	0	0	0
高血圧クリーゼ Hypertensive crisis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
頚静脈拡張 Jugular vein distension	0	0	0	0
頚静脈血栓症 Jugular vein thrombosis	0	0	0	0
蒼白 Pallor	0	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	0
末梢血管障害 Peripheral vascular disorder	0	0	0	0
血栓性静脈炎 Thrombophlebitis	0	0	0	0
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	0	1 (0.7%)
心臓障害 Cardiac disorders	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	4 (2.8%)
心不全 Cardiac failure	0	0	0	1 (0.7%)
心房細動 Atrial fibrillation	0	0	0	2 (1.4%)
左室不全 Left ventricular failure	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	0	0
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	0	0
冠動脈硬化症 Arteriosclerosis coronary artery	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
心嚢液貯留 Pericardial effusion	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
頻脈 Tachycardia	0	0	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	0	0	0
大動脈弁石灰化 Aortic valve calcification	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
急性心不全 Cardiac failure acute	0	0	0	0
心拡大 Cardiomegaly	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
心筋症 Cardiomyopathy	0	0	0	0
期外収縮 Extrasystoles	0	0	0	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	0	0
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
不安定狭心症 Angina unstable	0	0	0	0
心停止 Cardiac arrest	0	0	0	1 (0.7%)
左室肥大 Left ventricular hypertrophy	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	2 (1.4%)
転倒 Fall	0	0	0	0
挫傷 Contusion	0	0	0	2 (1.4%)
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	0	0	0	0
硬膜下血腫 Subdural haematoma	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	0	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	0	0	0
筋断裂 Muscle rupture	0	0	0	0
腰椎穿刺後症候群 Post lumbar puncture syndrome	0	0	0	0
処置後出血 Post procedural haemorrhage	0	0	0	0
大腿骨骨折 Femur fracture	0	0	0	0
口唇損傷 Lip injury	0	0	0	0
橈骨骨折 Radius fracture	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
交通事故 Road traffic accident	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	4 (10.0%)	4 (3.8%)	6 (4.2%)
不眠症 Insomnia	0	2 (5.0%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
錯乱状態 Confusional state	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
不安 Anxiety	0	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	0	0	0
うつ病 Depression	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
落ち着きのなさ Restlessness	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
譫妄 Delirium	0	0	0	0
リビドー亢進 Libido increased	0	0	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	0	0	0
激越 Agitation	0	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	0	0	1 (0.7%)
易刺激性 Irritability	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	2 (3.1%)	2 (5.0%)	4 (3.8%)	8 (5.6%)
霧視 Vision blurred	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	3 (2.1%)
ドライアイ Dry eye	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
硝子体剥離 Vitreous detachment	0	0	0	0
嚢下白内障 Cataract subcapsular	0	0	0	1 (0.7%)
光視症 Photopsia	0	0	0	1 (0.7%)
視力低下 Visual acuity reduced	0	0	0	0
眼瞼痙攣 Blepharospasm	0	0	0	0
結膜充血 Conjunctival hyperaemia	0	0	0	0
緑内障 Glaucoma	0	0	0	0
黄斑変性 Macular degeneration	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
高眼圧症 Ocular hypertension	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
網膜ドルーゼン Retinal drusen	0	0	0	0
網膜出血 Retinal haemorrhage	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
網膜静脈血栓症 Retinal vein thrombosis	1 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
視力障害 Visual impairment	0	0	0	0
核性白内障 Cataract nuclear	0	0	0	1 (0.7%)
眼精疲労 Asthenopia	0	0	0	1 (0.7%)
白内障 Cataract	0	0	0	0
皮質白内障 Cataract cortical	0	0	0	0
眼部腫脹 Eye swelling	0	0	0	0
流涙増加 Lacrimation increased	0	0	0	1 (0.7%)

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	0	0	0
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	0	0	0	0
白血病 Leukaemia	0	0	0	0
膀胱新生物 Bladder neoplasm	0	0	0	0
胃腺癌 Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0
ボーエン病 Bowen's disease	0	0	0	0
皮膚上皮内癌 Carcinoma in situ of skin	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
線維性組織球腫 Fibrous histiocytoma	0	0	0	0
良性単クローン性高γグロブリン血症 Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	0	0	0	0
ケラトアカントーマ Keratoacanthoma	0	0	0	0
肺腺癌 Lung adenocarcinoma	0	0	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌 Metastatic squamous cell carcinoma	0	1 (2.5%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
骨髄線維症 Myelofibrosis	0	0	0	0
乳頭様甲状腺癌 Papillary thyroid cancer	0	0	0	0
膀胱癌 Bladder cancer	0	0	0	0
悪性黒色腫 Malignant melanoma	0	0	0	1 (0.7%)
食道乳頭腫 Oesophageal papilloma	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
移行上皮癌 Transitional cell carcinoma	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	0	0	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	0	0	0
肝不全 Hepatic failure	0	0	0	0
肝腫瘤 Hepatic mass	0	0	0	0
肝臓痛 Hepatic pain	0	0	0	0
肝腫大 Hepatomegaly	0	0	0	0
肝腎症候群 Hepatorenal syndrome	0	0	0	0
黄疸 Jaundice	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
門脈圧亢進症 Portal hypertension	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
耳鳴 Tinnitus	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	1 (1.6%)	1 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)
聴力低下 Hypoacusis	0	0	0	0
両耳難聴 Deafness bilateral	0	0	0	0
感音性難聴 Deafness neurosensory	0	0	0	0
耳痛 Ear pain	0	0	0	0
前庭障害 Vestibular disorder	0	0	0	0
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0
甲状腺腫瘤 Thyroid mass	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎 Autoimmune thyroiditis	0	0	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	0	0	0	1 (0.7%)
過敏症 Hypersensitivity	0	0	0	1 (0.7%)
アレルギー性浮腫 Allergic oedema	0	0	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	0	0	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

表 SIMPLIFY-2-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（SIMPLIFY-2試験：Extended Treatment Phase (Week 24 Onward) and Overall Exposed to MMB）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
	ET Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
System Organ Class Preferred Term	Continuing (MMB->MMB) (N=64)	Switch (BAT->MMB) (N=40)	Total (N=104)	Total (N=144)
陰嚢痛 Scrotal pain	0	0	0	0
乳房痛 Breast pain	0	0	0	0
閉経後出血 Postmenopausal haemorrhage	0	0	0	0

Data Source: GS-US-352-1214 CSR Table 15.11.2.2.1.2, Table 15.11.2.3.1.4
MedDRA Version 22.0/J Version 22.0
Population: Safety Analysis Set
GS_US_352_1214_ET_table_ae.sas 2.003.469.720

MOMENTUM 試験（SRA-MMB-301 試験）

治験の標題

A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy

治験責任医師及び実施医療機関

計 107 施設（欧州 78 施設、北米 14 施設、アジア 10 施設、オーストラレーシア 5 施設）で被験者が組み入れられた。

公表文献

Verstovsek S, Chen CC, Egyed M, et al. MOMENTUM: momelotinib vs danazol in patients with myelofibrosis previously treated with JAKi who are symptomatic and anemic. Future Oncol. 2021;17(12):1449-58.

治験期間

最初の被験者のスクリーニング日：2020 年 2 月 7 日
最初の被験者の投与開始日：2020 年 4 月 24 日
二重盲検無作為化期の最後の被験者の最終来院日：2021 年 12 月 3 日

開発のフェーズ

第 III 相

目的

主要目的

- 既承認のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤による治療歴を有する原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（Post PV-MF）又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（Post ET-MF）の被験者を対象に、Myelofibrosis Symptom Assessment Form（MFSAF）総症状スコア（TSS）の改善を指標としてモメロチニブとダナゾールの有効性を評価する。

副次目的

- 24 週時の輸血非依存性に対するモメロチニブの効果をダナゾールと比較する。
- モメロチニブの脾臓縮小割合（SRR）をダナゾールと比較する。
- モメロチニブの MFSAF TSS のベースラインからの変化量をダナゾールと比較する。
- モメロチニブの赤血球輸血の必要性をダナゾールと比較する。
- MFSAF TSS 改善の持続期間を評価する。

- 24 週時の輸血非依存性の持続期間を評価する。
- 貧血の改善及び輸血の必要性に対するモメロチニブの効果をダナゾールと比較し、その持続期間を推定する。
- モメロチニブの安全性を評価する。
- モメロチニブの全生存期間及び無白血病生存期間をダナゾールと比較する。
- 患者報告に基づく疲労及び身体機能について、モメロチニブとダナゾールを比較する。

治験方法

本第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照試験は、JAK 阻害剤による治療歴があり、症状及び貧血を有する骨髄線維症（MF）の被験者約 180 例を対象に、モメロチニブの臨床的有効性をダナゾールと比較検証することを目的とした。本試験への予定参加期間は最長で約 7 年であり、スクリーニング期、ベースライン期、二重盲検無作為化期、非盲検拡大治療期、安全性追跡調査期及び長期追跡調査期から構成された。

18 歳以上の PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF の患者で、スクリーニング時（無作為化前 6 週以内）に症状（MFSAF TSS が 10 以上と定義）及び貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）を有し、MF に対して既承認の JAK 阻害剤による治療歴がある患者を組み入れた。組み入れられた被験者は、ベースライン期（BL、その 7 日間を Day BL1～BL7 と記載）を完了した後に無作為化された。スクリーニング時に JAK 阻害剤が投与されていた被験者は、1 週間以上かけて漸減した後、Day BL1 の 7 日以上前から開始する 2 週間以上の無治療期間を設けた。

予後因子となり得る因子について投与群間の不均衡を最小化するため、非決定的バイアスコイン法を用いて無作為化を行った。層別因子として、ベースラインの MFSAF TSS（22 未満、22 以上）、ベースラインの左肋骨縁下の触知可能な脾臓長（12 cm 未満、12 cm 以上）、ベースライン（無作為化前 8 週間以内）の赤血球又は全血の輸血量（0 単位、1～4 単位、5 単位以上）及び実施医療機関を設定した。Day BL7 から 4 日後以内に、被験者をモメロチニブとダナゾールプラセボを投与する群（以下、モメロチニブ群）又はダナゾールとモメロチニブプラセボを投与する群（以下、ダナゾール群）のいずれかに 2：1 の比率で無作為化した。被験者は、Day 1 に割り当てられた治験薬の初回投与を実施医療機関で受け、それ以降は二重盲検無作為化期（24 週間）を通して被験者自身で内服することとした。

二重盲検無作為化期を完了した被験者、脾臓増大のため早期に投与中止した被験者又はその他の理由により早期に投与中止したが 24 週時までの規定評価を完了した被験者は、非盲検拡大治療期に移行できることとした。

- 二重盲検無作為化期でモメロチニブが投与され、24 週間の投与を完了した被験者は、非盲検拡大治療期で更に最長 180 週間、合計約 4 年間にわたりモメロチニブ投与を継続できる。
- 二重盲検無作為化期でダナゾールが投与された被験者は、以下の a）、b）、c）のいずれかに該当する場合に、非盲検拡大治療期でモメロチニブ投与に切り替えることができる。a）二重盲検無作為化期（24 週間）を完了した場合は 24 週の終了時、b）ダナゾール投与を中止したが治験評価を継続し、かつ治験依頼者の承認がない限り併用禁止薬を

使用しなかった場合は 24 週の終了時又は c）脾臓増大の判定基準を満たす場合は 24 週の終了前。
24 週の終了時に臨床的ベネフィットが得られた被験者は、非盲検拡大治療期においても 48 週時までダナゾール投与を継続できる。

非盲検拡大治療期で 24 週間以上のモメロチニブ投与を完了した被験者については、モメロチニブの拡大試験［SRA-MMB-4365 試験（XAP）］への移行を可能とした。

主要な有効性評価の一つとして、治験期間を通して電子患者報告アウトカム（ePRO）質問票を回答することとし、MFSAF 評価については主要評価項目としてベースライン及び二重盲検無作為化期において毎日実施することとした。また、赤血球輸血、血液学的検査及び脾臓容積も調査した。臨床評価、臨床検査及び疾患評価についても実施した。

安全性評価として、有害事象（重篤な有害事象を含む）、併用薬、臨床検査［生化学検査、血液学的検査（白血球分画を含む）、尿検査］、妊娠検査、12 誘導心電図、理学的診察・検査及びバイタルサイン等を調査した。その他の評価［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス、脾臓長、更に一部の国では眼科検査等］も安全性に関連する評価項目とした。

データモニタリング委員会は、治験の進捗状況、安全性データ及び重要な有効性評価項目を約 6 ヵ月ごとにレビューし、治験を予定どおり継続すべきか、変更のうえで継続すべきか又は中止すべきかを治験依頼者に勧告した。

治験薬投与を中止した場合でも、中止時来院を完了するよう被験者に依頼した。24 週時以前に中止した被験者には、患者報告アウトカム（PRO）を含むすべての治験評価を 24 週時まで継続するよう依頼するとともに、治験薬割付けの盲検性が維持されるよう試みた。治験薬投与中止後の PRO 評価の継続が不可能又は受け入れられない場合、被験者は PRO 評価を終了し、中止時来院の際に ePRO デバイスを返却した。治験薬の最終投与から 30 日後に安全性追跡調査が設定され、更に、治験薬初回投与の 7 年後まで、生存及び白血病移行に関する長期追跡調査（電話による調査可）が予定されている。

総括報告書には、最後の被験者が二重盲検無作為化期（24 週間）を完了又は中止した後のデータに基づく主要評価項目及び副次評価項目（主要な副次評価項目を含む）の解析結果を提示した。

被験者数（計画時及び結果）

計画時：約 180 例（モメロチニブ群 120 例、ダナゾール群 60 例）
無作為化及び治験薬投与：195 例（モメロチニブ群 130 例、ダナゾール群 65 例）

診断及び主要な組入れ基準

PMF［世界保健機関（WHO）2016 年基準に基づく］、Post PV-MF 又は Post ET-MF［International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）効果判定基準に基づく］と確定診断された 18 歳以上の患者で、既承認の JAK 阻害剤を 90 日間以上又は 28 日間以上（8 週間で 4 単位以上を要する赤血球輸血、若しくはグレード 3 又は 4 の

血小板減少症、貧血又は血腫のためにJAK阻害剤の投与が困難な場合）投与された患者を組入れ対象とした。更に、ベースライン評価初日（Day BL1）以前のスクリーニング時にMFSAF v4.0に基づき1回評価したMFSAF TSSが10以上の症状を有すること、貧血（ヘモグロビン値10 g/dL未満）を有すること、ベースライン時に脾腫［左肋骨縁下の触知可能な5 cm以上の脾臓長、若しくは超音波、磁気共鳴画像（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）の画像検査で450 cm^3以上の脾臓容積］を有すること、MFが高リスク、中間-2リスク又は中間-1リスク［Dynamic International Prognostic Scoring System（DIPSS）又はDIPSS Plusに基づく］であること、ECOGパフォーマンスステータスが0、1又は2であること、24週間を超える生存が期待できることを条件とした。

被験薬、用量及び投与方法

モメロチニブは、モメロチニブ50、100、150及び200 mg（遊離塩基換算）を含有する茶色のフィルムコーティング錠として供給した。二重盲検無作為化期では、200 mgの開始用量でモメロチニブを盲検下で1日1回経口投与とし、午前中のできる限り同じ時刻に毎日投与することとした。非盲検拡大治療期では、二重盲検無作為化期にモメロチニブを減量しない限り、モメロチニブ200 mgを1日1回投与することとした。モメロチニブは被験者自身で服用することとし、その初回投与については、投与後4時間以上の観察期間を設けるために、実施医療機関で行うこととした。

対照薬、用量及び投与方法

対応するモメロチニブプラセボ錠（モメロチニブプラセボ）は、モメロチニブ錠と外観上識別不能な、有効成分を含まない錠剤とした。実薬対照のダナゾールは、市販の100及び200 mgカプセル剤を使用し、このカプセルを不透明なカプセルに封入化して結晶セルロースで充填した。対応するプラセボカプセル（ダナゾールプラセボ）は、封入化したダナゾールカプセルと外観上識別不能で、結晶セルロースのみを含有した。二重盲検無作為化期では、600 mg（1日量）の開始用量でダナゾールを盲検下で1日2回朝夕に経口投与した。ダナゾール、ダナゾールプラセボ又はモメロチニブプラセボは被験者自身で服用することとし、その初回投与については、投与後4時間以上の観察期間を設けるために、実施医療機関で行うこととした。非盲検拡大治療期では、最大400 mg（1日量）のダナゾールを投与することとした。

治療期間

二重盲検無作為化期：24週間
非盲検拡大治療期：最長180週間
最長投与期間：約4年間

評価基準

有効性：

主要有効性評価項目：

主要評価項目は 24 週時の MFSAF TSS 改善割合とした。24 週時の直前 28 日間の MFSAF TSS の平均値がベースラインと比較して 50%以上減少した被験者の割合と定義した。

副次有効性評価項目：

主な副次評価項目については、試験全体の第一種の過誤確率を制御するため階層順に検定を行った。

- 第 1 階層：24 週時の輸血非依存割合。二重盲検無作為化期（24 週間）の最終 12 週間において輸血非依存であった被験者の割合と定義した。
- 第 2 階層：24 週時の SRR（25%以上の脾臓容積の縮小）。24 週時の脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小した被験者の割合と定義した。
- 第 3 階層：24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量。24 週時の直前 28 日間の MFSAF TSS の平均値のベースラインからの変化量と定義した。
- 第 4 階層：24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）。24 週時の脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合と定義した。
- 第 5 階層：二重盲検無作為化期（24 週間）に赤血球又は全血の輸血を行わなかった被験者の割合。二重盲検無作為化期（24 週間）の赤血球又は全血の輸血量がゼロ単位であった被験者の割合と定義した。

その他の副次評価項目は、MFSAF TSS 改善の持続期間、輸血非依存性の持続期間、輸血及びヘモグロビン値に関する評価項目（輸血の必要性、24 週時の累積輸血リスク、24 週時の輸血依存割合、ヘモグロビン値の改善）、ベースラインで輸血依存性の被験者における 24 週時の輸血非依存割合及び輸血非依存性の持続期間、全生存期間及び無白血病生存期間、MFSAF の疾患関連疲労のベースラインからの変化量、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ-C30）のがん関連疲労のベースラインからの変化量、Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）の身体機能スコアのベースラインからの変化量とした。

安全性：

安全性評価として、すべての有害事象（臨床検査値異常を含む）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、その種類、頻度、重症度、発現時期、発現期間及び治験薬との関連等を評価した。

薬物動態：

トラフ濃度の分析用に、二重盲検無作為化期（24 週間）の Day 1、8 週時、16 週時及び 24 週時の治験薬投与前に血液検体を採取した。

統計手法

症例数の決定：

180 例の被験者を 2：1 の比率でモメロチニブ群又はダナゾール群に無作為化し、両側有意水準 0.05 と仮定すると、主要評価項目である MFSAF TSS 改善割合の真の群間差 21%（モメロチニブ群 23%、ダナゾール群 2%）を検出するための検出力は 98.8%であった。同様に、主要評価項目である MFSAF TSS 改善割合の真の群間差 15%（モメロチニブ群 17%、ダナゾール群 2%）を検出するための検出力は 90%、主な副次評価項目である輸血非依存割合及び SRR のそれぞれの真の群間差 24%（モメロチニブ群 45%、ダナゾール群 21%）及び 14%（モメロチニブ群 15%、ダナゾール群 1%）を検出するための検出力は 90%であった。

解析対象集団及び解析内容：

Intent-to-treat（ITT）集団	無作為化されたすべての被験者	すべての有効性評価項目の主要解析対象集団
安全性解析対象集団	治験薬が 1 回以上投与された、ITT 集団のすべての被験者	安全性評価項目の解析
Per protocol 集団	治験薬が 1 回以上投与され、重大な治験実施計画書からの逸脱がない、無作為化された被験者	感度分析及び補足的解析

有効性：

統計学的検定は特に断りがない限りすべて両側有意水準 5%とした。主要有効性評価項目の解析で統計学的に有意（p≦0.05）なモメロチニブの効果が認められた場合、5 つの主な副次有効性評価項目を階層順に評価し、試験全体の第一種の過誤確率を制御した。なお、その他のすべての副次評価項目及び関連評価項目の解析は記述的であり、p 値は名目上のものである。

主要有効性評価項目の解析：

MFSAF TSS 改善割合について、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて群間比較を行った。層別因子として、ベースラインの MFSAF TSS（22 未満、22 以上）、ベースラインの左肋骨縁下の触知可能な脾臓長（12 cm 未満、12 cm 以上）、ベースライン（無作為化前 8 週間以内）の赤血球又は全血の輸血量（0 単位、1～4 単位、5 単位以上）を設定した。各投与群の改善割合の推定値について正確な二項 95%信頼区間（CI）を算出し、その群間差を Mantel-Haenszel の共通リスク差により推定した。主たる推定は、この CMH 検定での Wald 型統計量による漸近的 p 値に基づいた。

主な副次有効性評価項目の解析：

1. 24 週時の輸血非依存割合について、モメロチニブ群とダナゾール群の被験者の割合をそれぞれ算出し、ダナゾール群ではその割合の 80%値を用い、モメロチニブ群とダナゾール群との差の両側 95% CI（層別調整あり）を算出した。CI の下限が 0 を上回った場合、モメロチニブはダナゾールに対して非劣性であると判定することとした。非劣性が

確認された場合、名目上の優越性検定を行い、得られた p 値を 0.05 と比較することとした。

2. 24 週時の SRR（25%以上の脾臓容積の縮小）について、CMH 検定（層別調整あり）を用いて群間比較を行った。
3. 24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量について、投与群及びベースラインの層別因子を考慮した反復測定混合モデル（MMRM）を用いて解析した。最小二乗（LS）平均値、標準誤差、95% CI を投与群別に示し、LS 平均値の群間差の p 値を主たる推定に用いた。
4. 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）について、CMH 検定（層別調整あり）を用いて群間比較を行った。
5. 二重盲検無作為化期（24 週間）に赤血球又は全血の輸血を行わなかった被験者の割合について、CMH 検定（層別調整あり）を用いて群間比較を行った。

その他の副次評価項目の解析：

MFSAF TSS 改善の持続期間、ITT 集団における輸血非依存性の持続期間、ベースラインで輸血依存性の被験者における輸血非依存性の持続期間、赤血球又は全血輸血（初回、3 回目及び 5 回目）までの時間、全生存期間、無白血病生存期間について、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、あわせて Kaplan-Meier 曲線も示した。Time-to-event の評価項目については、適用できる場合は層別ログランク検定を用いて群間比較を行った。

24 週時までの赤血球又は全血の輸血量がゼロ単位であった被験者の割合及びその標準誤差について、初回の輸血までの時間を基に Kaplan-Meier 法で推定した。被験者の割合の群間比較には Wald 検定を用いた。

24 週時までの赤血球又は全血の輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合、24 週時の輸血依存割合及びヘモグロビン値の改善割合（ベースラインからの 1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上及び 2 g/dL 以上の増加）について、CMH 検定（層別調整あり）を用いて群間比較を行った。

ベースラインで輸血非依存性の被験者における輸血非依存割合について、Clopper-Pearson 法（層別調整なし）を用いて、群間差及びその正確な 95% CI を算出した。

赤血球又は全血輸血の累積輸血リスクについては、ベースラインの層別因子で調整したゼロ過剰負の二項分布モデルを用いて評価し、投与群間で比較した。

MFSAF の疲労項目（疲労、倦怠感）で評価した疾患関連疲労のベースラインからの変化量、EORTC QLQ-C30 の疲労ドメインで評価したがん関連疲労のベースラインからの変化量、PROMIS で評価した身体機能スコアのベースラインからの変化量は、MMRM を用いて解析した。

<u>安全性</u>：

曝露期間、処方及び服用回数、投与中断回数、用量強度、相対用量強度について、記述統計量を用いて投与群別に集計した。治験薬の用量変更及び投与中断の一覧を被験者別に示した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 24.0 版を用いて器官別大分類及び基本語別に分類した。有害事象の重症度は、National Cancer Institute（NCI）有害事象共通用語規準 v5.0（CTCAE v5.0）に従って判定した。治験薬投与下で発現した有害事象については、治験薬の初回投与時から治験薬最終投与 30 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義し、集計を行った。有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連がある有害事象について、カテゴリー別の要約表及び各事象の集計表（重症度を含む）を器官別大分類及び基本語別に示した。すべての有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び重症度がグレード 3 又は 4 の有害事象の一覧を被験者別に示した。死亡例については主たる死因を含めて要約を提示した。

二重盲検無作為化期（24 週間）の血液学的検査、肝機能検査及び血液生化学検査のパラメータについて、被験者ごとの CTCAE グレードの最大値を投与群別に提示した。二重盲検無作為化期（24 週間）及び非盲検拡大治療期における重症度グレードについて、ベースライン値と最大値のシフトテーブルを投与群別に示した。肝機能異常が認められた被験者の数及び割合を投与群別に示した。

治験期間の各時点の体重について、測定値及びベースラインからの変化量を投与群別に集計した。ベースライン、24 週時及び 48 週時の脾臓容積について、測定値並びにベースラインからの変化量及び変化率を投与群別に集計した。二重盲検無作為化期（24 週間）の ECOG パフォーマンスステータスについて、ベースライン値と最大値のシフトテーブルを投与群別に示した。

結果

データカットオフ日は 2021 年 12 月 3 日とし、他に規定されている場合を除き、このカットオフデータをすべての解析に使用した。ITT 集団と安全性解析対象集団は同一であった。

なお、本試験の主たる副次評価項目等において一部症例でのデータエラーが確認された。具体的には、併用禁止薬を使用した 6 例のデータセットの取り扱いにエラーが生じたことにより、当該症例のうち 1 例の主たる副次評価項目等の解析結果に誤りが認められた。本件の詳細な内容及び試験結果への影響等について要約した文書（Clinical Information Amendment、2023 年 1 月 11 日）及び訂正した解析結果を 5.3.5.1.に添付する。主たる副次評価項目である 24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR 等の結果は訂正した解析結果を示す。また、本件に関するデータ修正は、試験結果の解釈及びモメロチニブのリスク・ベネフィットプロファイルに影響を与えるものではない。

被験者の内訳

195 例の被験者が組み入れられた。モメロチニブ群に 130 例、ダナゾール群に 65 例が無作為に割り付けられ、すべての被験者に二重盲検無作為化期の治験薬が盲検下で投与された。二重盲検無作為化期を完了したのは、モメロチニブ群 94 例（72.3%）及びダナゾール群 38 例（58.5%）であった。早期投与中止の最も多かった理由は、有害事象（モメロチニブ群 12.3%、ダナゾール群 16.9%）及び被験者の判断（モメロチニブ群 4.6%、ダナゾール群 7.7%）であった。二重盲検無作為化期を完了した 127 例（モメロチニブ群 70.8%、ダナゾー

ル群 53.8%）及び二重盲検無作為化期のダナゾール投与を早期に中止したダナゾール群 5 例の計 132 例（67.7%）が非盲検拡大治療期のモメロチニブ投与を開始した（モメロチニブ群 70.8%及びダナゾール群 61.5%、非盲検拡大治療期ではそれぞれ MMB to MMB 集団及び DAN to MMB 集団と示す）。二重盲検無作為化期のダナゾール投与を完了した被験者のうち、非盲検拡大治療期でダナゾール投与の継続を選択した被験者はいなかった。

人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 集団）

ベースラインの人口統計学的特性、病歴及びその他の特性は、投与群間で類似していた。ベースライン時の年齢の中央値は 71 歳であり、63.1%が男性、80.5%が白人、86.7%がヒスパニック系又はラテン系ではない被験者であった。63.6%が PMF の診断を受け、57.4%が中間-2 リスク、60.0%が ECOG パフォーマンスステータスで 1、75.9%が JAK2V617F 変異陽性、49.7%が輸血依存性であり、36.4%が輸血を必要とした。過去の JAK 阻害剤投与期間の中央値は 98.57 週間（1.9 年）であった。ベースラインの層別因子については、MFSAF TSS 22 以上が 59.5%、左肋骨縁下の触知可能な脾臓長 12 cm 未満が 50.3%、無作為化前 8 週間の赤血球又は全血の輸血量 1～4 単位が 43.6%であった。

有効性の結果（ITT 集団）

主要有効性評価項目及び主な副次有効性評価項目について事前に規定した階層順で検定した結果、これらのすべての評価項目が達成された（表 1）。主要評価項目の複数の感度分析及びサブグループ解析においても、ITT 集団全体と一致する結果が得られた。更に、モメロチニブの治療効果は、ベースライン時に予後不良の背景因子（例：血小板数低値又はヘモグロビン数低値、高い輸血の必要性、DIPSS で高リスク）を有するサブグループでも認められた。

表 1　主要有効性評価項目及び主な副次有効性評価項目の要約

Endpoint	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)
Primary Endpoint: MFSAF TSS response rate at week 24		
Responder, n (%)	32 (24.6%)	6 (9.2%)
Response rate (95% CI) [1]	24.62 (17.49, 32.94)	9.23 (3.46, 19.02)
Treatment arm difference by stratified CMH (95% CI)	15.67 (5.54, 25.81)	
p-value	0.0095	
Key Secondary Endpoints		
First: Transfusion independence rate at week 24		
Responder, n (%)	39 (30.0%)	13 (20.0%)
Response rate (95% CI) [1]	30.00 (22.28, 38.66)	20.00 (11.10, 31.77)
Noninferiority test: Treatment arm difference for noninferiority (95% CI) [2]	13.58 (1.86, 25.30)	
1-sided p-value	0.0116	
Superiority test: Treatment arm difference by stratified CMH (95% CI)	9.80 (-2.03, 21.62)	
p-value [3]	0.1265	
Second: SRR at week 24 based on ≥ 25% reduction from baseline spleen volume		
Responder, n (%)	51 (39.2%)	4 (6.2%)
Response rate (95% CI) [1]	39.23 (30.79, 48.18)	6.15 (1.70, 15.01)
Treatment arm difference by stratified CMH (95% CI)	33.05 (22.59, 43.51)	
p-value	< 0.0001	
Third: Absolute change from baseline MFSAF TSS at week 24	n = 92	n = 37
Mean (SD)	-11.52 (12.86)	-3.93 (11.94)
Least squares mean (SE) [4]	-9.36 (1.08)	-3.13 (1.62)
Least squares mean difference (95% CI) [4]	-6.22 (-10.0, -2.43)	
p-value [5]	0.0014	
Fourth: SRR at week 24 based on ≥ 35% reduction from baseline spleen volume		
Responder, n (%)	29 (22.3%)	2 (3.1%)
Response rate (95% CI) [1]	22.31 (15.48, 30.44)	3.08 (0.37, 10.68)
Treatment arm difference by stratified CMH (95% CI)	18.18 (9.77, 26.59)	
p-value	0.0011	
Fifth: Rate of no transfusion at week 24		
Responder, n (%)	46 (35.4%)	11 (16.9%)
Response rate (95% CI) [1]	35.38 (27.20, 44.25)	16.92 (8.76, 28.27)
Treatment arm difference by stratified CMH (95% CI)	17.20 (7.99, 26.40)	
p-value	0.0012	

Source: SRA-MMB-301 CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.5, Table 14.2.5.1, MOMENTUM (corrected) Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.3
All p-values were 2-sided, except noninferiority was 1-sided.
[1] Exact binomial CI.
[2] Delta = p(MMB) - 0.8 × p(DAN); 95% CI was stratum adjusted.
[3] Nominal p-value outside of hierarchical testing for study-wide type I error control.
[4] Based on MMRM adjusted for baseline MFSAF TSS (< 22 vs ≥ 22), baseline palpable spleen length below the left costal margin (< 12 vs ≥ 12 cm), and baseline RBC or whole blood units transfused in the 8-week period before randomization (0, 1-4, ≥ 5 units).
[5] p-value for the least squares mean difference between the 2 arms from the MMRM.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; MMRM, mixed model for repeated measures; RBC, red blood cell; SRR, splenic response rate; TSS, total symptom score.

症状の改善、貧血の改善及び脾臓の縮小については、主要評価項目及び主な副次評価項目の解析に加え、その他の副次評価項目及び関連する解析でも、ダナゾールを上回るモメロチニブの治療効果が確認された。

症状の改善：

以下に示す副次評価項目及び関連項目の解析結果では、ダナゾールよりもモメロチニブの治療効果が優れていた。

- 24 週時の MFSAF 各項目スコアのベースラインからの変化量について、ダナゾール群よりもモメロチニブ群でより大きな改善が得られ、寝汗、腹部不快感、骨痛及び肋骨痛の各項目スコアの群間差が最も大きかった（p＜0.05）。
- 被験者自身が評価する副次評価項目である、24 週時の MFSAF の疾患関連疲労のベースラインからの変化量（p＝0.0513）及び EORTC QLQ-C30 のがん関連疲労のベースラインからの変化量（p＝0.0113）について、いずれもダナゾール群よりもモメロチニブ群でより大きな改善が認められた。PROMIS の身体機能スコアのベースラインからの変化量については、スコアの改善は明確には認められなかった。
- 副次評価項目である症状改善の持続期間について、24 週時の MFSAF TSS 改善例 38 例（モメロチニブ群 32 例、ダナゾール群 6 例）のうち、モメロチニブ群 1 例が症状改善開始から 286 日後に改善ではなくなった。なお、追跡調査で 48 週時及び投与中止時以降の改善評価が可能であったのは 2 例のみであった。

貧血の改善：

以下に示す副次評価項目の解析結果では、ダナゾールよりもモメロチニブの治療効果が優れていた。

- 二重盲検無作為化期で実施された赤血球又は全血輸血について、初回、3 回目及び 5 回目の輸血までの時間の中央値は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で長かった（p≦0.05）。
- 赤血球又は全血の輸血量が 24 週時までゼロ単位であった被験者の割合は、初回の輸血までの時間の Kaplan-Meier 生存曲線をもとに推定した結果、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で大きかった（p＝0.0018）。
- 24 週時のヘモグロビン値がベースラインから増加した被験者の割合は、1 g/dL 以上の増加及び 1.5 g/dL 以上の増加のいずれもダナゾール群と比較してモメロチニブ群で大きかった（p≦0.05）。
- 24 週時までの赤血球又は全血の輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合はダナゾール群と比較してモメロチニブ群で数値的に大きく（p＝0.1133）、24 週時の輸血依存割合はダナゾール群と比較してモメロチニブ群で数値的に小さかった（p＝0.1602）。
- 二重盲検無作為化期における赤血球又は全血の輸血リスクについて、ダナゾール群に対してモメロチニブ群を比較した結果、ゼロ過剰確率解析で輸血量がゼロ単位となるオッズが高いこと（オッズ比 3.18、p＝0.0492）、輸血単位の平均値が負の二項分布となる確率が低いこと（p＝0.0260）、全体の輸血単位の平均値が小さいこと（p＝0.0024）及び 24 週時の累積輸血リスク推定平均値が小さいこと（p＝0.0006）から、モメロチニブの輸血リスクはダナゾールよりも小さかった。
- 24 週時に輸血非依存を達成した 52 例（モメロチニブ群 39 例、ダナゾール群 13 例）のうち、6 例（モメロチニブ群 3 例、ダナゾール群 3 例）は、ヘモグロビン値（中央検査

機関又は実施医療機関の測定）が 8 g/dL 未満に低下したため（各群 2 例）、若しくは赤血球又は全血の輸血を要したため（各群 1 例）、輸血非依存ではなくなった。24 週時の輸血非依存の持続期間の中央値は、いずれの群でも到達しなかった。

- ベースラインで輸血依存性の被験者における 24 週時の輸血非依存割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で大きかった。ベースラインで輸血依存性の被験者で、24 週時に輸血非依存を達成した 12 例（モメロチニブ群 9 例、ダナゾール群 3 例）のうち 2 例（モメロチニブ群 1 例、ダナゾール群 1 例）は、ヘモグロビン値（中央検査機関又は実施医療機関の測定）が 8 g/dL 未満に低下し、輸血非依存ではなくなった。24 週時の輸血非依存の持続期間の中央値は、いずれの群でも到達しなかった。

脾臓の縮小：

24 週時の触診に基づく SRR（左肋骨縁下の触知可能な脾臓長がベースラインから 50%を超えて縮小した被験者の割合）は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で数値的に大きかった（p＝0.0638）。

全生存期間及び無白血病生存期間：

副次評価項目（事前に規定済）及び探索的評価項目である全生存期間及び無白血病生存期間の解析により、ダナゾール群よりもモメロチニブ群でより高い効果を示す傾向が認められた。

- 治療期全体での全生存期間（副次評価項目）の推定ハザード比は 0.734（95% CI：0.382、1.409）であった。
- 治療期全体での無白血病生存期間（副次評価項目）の推定ハザード比は 0.650（95% CI：0.351、1.206）であった。
- 41 例の死亡のうち 28 例は 24 週までに発生しており、24 週までの全生存期間を探索的に解析した結果、すべての死亡の推定ハザード比は 0.506（95% CI：0.238、1.076）であった。24 週までの COVID-19 以外の死亡の推定ハザード比は 0.325（95% CI：0.138、0.762）であり、24 週までの COVID-19 による死亡の推定ハザード比は 3.067（95% CI：0.468、20.095）であった。それぞれの解析において他の種類の死亡は競合イベントとした。

安全性の結果（安全性解析対象集団）

二重盲検無作為化期の治験薬投与期間の平均値（SD）は、モメロチニブ群で 20.61（6.21）週、ダナゾール群で 17.29（7.99）週であった。治験薬投与期間別（4 週毎の累積）の被験者の割合は、20 週以上の投与期間まで一貫してダナゾール群よりもモメロチニブ群で高かった。これは、有害事象及び被験者判断を主たる理由として、より早期に投与中止された被験者がダナゾール群で多かったことを反映していた。投与を中断した被験者の割合は、ダナゾール群（36.9%）よりもモメロチニブ群（26.2%）で低かった。データカットオフ時点で、74 例（MMB to MMB 集団の 40.0%、DAN to MMB 集団の 33.8%）が非盲検拡大治療期の投与継続中であり、モメロチニブの投与期間は最長で 60.7 週であった。

二重盲検無作為化期で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、モメロチニブ群で血小板減少症及び下痢（各 22.3%）、悪心（16.2%）、無力症（13.1%）、貧血（11.5%）、体重減少及びそう痒症（各 10.8%）であり、ダナゾール群で貧血及び血中クレアチニン増加（各 15.4%）、呼吸困難及び末梢性浮腫（各 13.8%）、急性腎障害（12.3%）、疲労、そう痒症及び血小板減少症（各 10.8%）であった。モメロチニブ投与期間全体でも、下痢、血小板減少症の発現が最も多かった。

ダナゾール群よりもモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象は、血小板減少症、下痢、悪心、COVID-19、血中アルカリホスファターゼ増加、嘔吐であった。モメロチニブ群よりもダナゾール群で発現割合が 5%以上高い有害事象は、血中クレアチニン増加、呼吸困難、末梢性浮腫、急性腎障害、高血圧、肺炎、上腹部痛であった。

二重盲検無作為化期で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象は、モメロチニブ群で血小板減少症（17.7%）、下痢（12.3%）、悪心（9.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（5.4%）であり、ダナゾール群で ALT 増加（7.7%）であった。モメロチニブ投与期間全体でも、血小板減少症、下痢、悪心及び ALT 増加の発現が最も多かった。

二重盲検無作為化期での有害事象の発現割合は、重症度がグレード 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象のいずれも、ダナゾール群よりもモメロチニブ群で低かった。

- <u>グレード 3 以上の有害事象</u>：
  モメロチニブ群 53.8%、ダナゾール群 64.6%（モメロチニブ投与期間全体で 62.9%）
  - 最も多く発現したグレード 3 以上の有害事象は、モメロチニブ群で血小板減少症（16.9%）、貧血（7.7%）であり、ダナゾール群で貧血（10.8%）、急性腎障害及び肺炎（各 9.2%）であった。
  - 最も多く発現したグレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は、血小板減少症（モメロチニブ群 12.3%、ダナゾール群 4.6%）であった。

- <u>治験薬の投与中止に至った有害事象</u>：
  モメロチニブ群 17.7%、ダナゾール群 23.1%（モメロチニブ投与期間全体で 22.4%）
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象は、モメロチニブ群で急性骨髄性白血病、血小板減少症及び COVID-19 肺炎（各 2 例、1.5%）であり、ダナゾール群で貧血及び急性骨髄性白血病への転化（各 2 例、3.1%）であった。

- <u>重篤な有害事象</u>：
  モメロチニブ群 34.6%、ダナゾール群 40.0%（モメロチニブ投与期間全体で 40.0%）
  - 最も多く発現した重篤な有害事象は、モメロチニブ群で貧血（3.8%）であり、ダナゾール群で肺炎（9.2%）であった。

- 最も多く発現したグレード 3 以上の重篤な有害事象は、モメロチニブ群で貧血（3.8%）、急性腎障害（3.1%）であり、ダナゾール群で肺炎（9.2%）、貧血及び急性腎障害（各 4.6%）であった。
- 2 例以上に発現した治験薬と関連がある重篤な有害事象は、モメロチニブ群で血小板減少症（2 例、1.5%）であり、ダナゾール群で肺炎（2 例、3.1%）であった。

- 死亡に至った有害事象：
  モメロチニブ群 12.3%、ダナゾール群 16.9%（モメロチニブ投与期間全体で 14.1%）
  - 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は、モメロチニブ群で COVID-19 及び COVID-19 肺炎（各 2.3%）、急性骨髄性白血病への転化（1.5%）であり、ダナゾール群で貧血（4.6%）であった。
  - 治験薬と関連がある死亡に至った有害事象は、ダナゾール群の心原性ショック及び硬膜下血腫（各 1.5%）のみであった。

ベースラインの血小板数が 50×10^9/L 未満の被験者 31 例（モメロチニブ群 18 例、ダナゾール群 13 例）での安全性プロファイルは、安全性解析対象集団全体と類似していた。この被験者での有害事象の発現割合は、治験薬と関連がある有害事象でダナゾール群（30.8%）よりもモメロチニブ群（66.7%）で高く、グレード 3 以上の有害事象（モメロチニブ群 55.6%、ダナゾール群 69.2%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（モメロチニブ群 11.1%、ダナゾール群 23.1%）及び死亡に至った有害事象（モメロチニブ群 5.6%、ダナゾール群 30.8%）ではモメロチニブ群で低かった。重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった（モメロチニブ群 44.4%、ダナゾール群 46.2%）。

データカットオフ日の時点で、死亡例は 41 例（21.0%）であり（モメロチニブ群 19.2%、ダナゾール群 24.6%）、32 例は治験薬の最終投与後 30 日以内、9 例は 30 日超の時点の死亡であった。これらの死亡例の主たる死因は、MF 患者でよく知られる死因と類似していた。COVID-19 の合併症により死亡したのは 7 例であり、モメロチニブ群（二重盲検無作為化期）の 6 例、ダナゾール群の治験薬の最終投与後 30 日超の 1 例であった（いずれの被験者も COVID-19 ワクチン接種なし）。COVID-19 関連の有害事象が認められた被験者の多くは、1 つ以上のリスク因子を有していた。

日和見感染症の発現割合は低く、両群で同程度であった。事前に規定した臨床的に注目すべき有害事象（末梢性ニューロパチー、白内障）の発現割合も低かった。

血小板減少症はモメロチニブ投与で最もよく認められる有害事象の 1 つであるが、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象としての発現割合はいずれも低く（モメロチニブ投与期間全体で 1.8%）、死亡に至った有害事象もないことから、血小板減少症の多くは臨床的に管理可能であると考えられる。

バイタルサイン及び体重について、臨床的に重要な傾向は認められなかった。モメロチニブ群における 24 週時の脾臓容積のベースラインからの縮小については、有効性の改善効果と一致していた。妊娠の報告はなかった。

結論

本ピボタル、第 III 相、無作為化、二重盲検試験では、既承認の JAK 阻害剤による治療歴があり、症状及び貧血を有する中間リスク又は高リスクの PMF、Post PV-MF 及び Post ET-MF 患者を対象に、モメロチニブ又はダナゾールの連日経口投与による治療効果を評価した。その結果、事前に規定した主要有効性評価項目及び主な副次有効性評価項目のすべてを達成し、モメロチニブは症状の改善、貧血の改善及び脾腫の縮小に対して治療効果を示すとともに、全生存期間の解析でもモメロチニブでより高い効果がみられた。

- 主要有効性評価項目である MFSAF TSS 改善割合の主要解析の結果、24 週時にベースラインから 50%以上減少した被験者の割合はダナゾール群と比較してモメロチニブ群で有意に大きかった（p＝0.0095）。盲検解除前に実施した meaningful change threshold analysis により、閾値とした 50%に臨床的な意義があることが確認された。24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量（減少幅）についても、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で有意に大きかった（p＝0.0014）。
- 24 週時の輸血非依存割合は、ダナゾールに対するモメロチニブの非劣性が認められ（p＝0.0116、片側検定）、優越性検定ではモメロチニブ群でより高い傾向が認められた（p＝0.1265）。ダナゾール群でも貧血の改善効果が認められたことから、保守的な非劣性マージン（80%）は臨床的に意義があると考えられた。優越性検定で得られた群間差 9.80%（95% CI：-2.03、21.62）も臨床的に意義があると考えられた。二重盲検無作為化期（24 週間）で赤血球又は全血の輸血量がゼロ単位であった被験者の割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で有意に大きかった（p＝0.0012）。
- 貧血の治療効果がダナゾールよりもモメロチニブで優れていることは、赤血球又は全血輸血（初回、3 回目及び 5 回目）までの時間の中央値がより長いこと、24 週時のヘモグロビン値の改善割合（ベースラインからの 1 g/dL 以上及び 1.5 g/dL 以上の増加）がより大きいこと及び 24 週時の累積輸血リスクがより小さいことにより確認された。
- 24 週時の SRR については、脾臓容積が 25%以上縮小した被験者の割合（p＜0.0001）及び脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合（p＝0.0011）のいずれもダナゾール群と比較してモメロチニブ群で有意に大きかった。
- ダナゾール群においても、症状の改善、脾臓の縮小及び貧血の改善の治療効果が認められた。多くの被験者で 24 週時の MFSAF TSS の減少及び脾臓容積の縮小が認められ、24 週時の輸血非依存割合が増加し、更に、ヘモグロビン値及び血小板数はベースラインから急速に増加し、二重盲検無作為化期を通して維持された。
- 全生存期間及び無白血病生存期間の解析では、ダナゾール群よりもモメロチニブ群でより高い効果を示す傾向が認められ、24 週までの全生存期間を探索的に解析した結果、モメロチニブ群で全生存期間の延長が認められた。
- 二重盲検無作為化期（24 週間）の投与を完了した被験者の割合は、ダナゾール群（58.5%）よりもモメロチニブ群（72.3%）で大きかった。モメロチニブの用量強度は高く維持されており、効果的な曝露が認められた。
- 主要評価項目及び主な副次評価項目の群間比較により、注目すべきサブグループにおいてもモメロチニブの治療効果が確認された。モメロチニブの治療効果は、ベースライン

時に予後不良の背景因子（例：血小板数低値又はヘモグロビン数低値、高い輸血の必要性、DIPSS で高リスク）を有するサブグループでも認められた。

- 二重盲検無作為化期で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象は、モメロチニブ群で血小板減少症（17.7%）、下痢（12.3%）、悪心（9.2%）、ALT 増加（5.4%）であり、ダナゾール群で ALT 増加（7.7%）であった。
- 二重盲検無作為化期における重症度がグレード 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象等の重要な有害事象の発現割合は、いずれもダナゾール群と比較してモメロチニブ群で低かった。
- 日和見感染症の発現割合は低く、両群で同程度であった。事前に規定した臨床的に注目すべき有害事象（末梢性ニューロパチー、白内障）の発現割合も低かった。
- 血小板減少症はモメロチニブ投与で最もよく認められる有害事象の 1 つである。重症度別の発現割合は、すべてのグレード及びグレード 3 以上のいずれでもダナゾール群よりモメロチニブ群で高かったが、これはダナゾール群で血小板数がより大きく増加したことによると考えられた。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象としての血小板減少症の発現割合はいずれも低く（モメロチニブ投与期間全体で 1.8%）、死亡に至った有害事象もないことから、ベースラインの血小板数が低い（150×10^9/L 以下）被験者は多いものの、血小板減少症の多くは臨床的に管理可能であると考えられる。
- 本試験の治験薬投与時期と COVID-19 のパンデミック期が重なったことが影響し、モメロチニブの新たな安全性シグナルとして COVID-19 関連事象のリスク増大が特定された。しかし、現在は COVID-19 ワクチンが接種可能となっているため本リスクは低減される可能性がある。
- モメロチニブの全般的な安全性プロファイルは、COVID-19 関連事象のリスク増大を除き、これまでのモメロチニブの臨床試験と一致しており、ダナゾールと比較して良好であった。
- 本試験でモメロチニブの頑健な有効性及びダナゾールと比較して全般的に良好な安全性プロファイルが確認され、既承認の JAK 阻害剤による治療歴があり、貧血を有する成人 MF 患者におけるモメロチニブの良好なベネフィット・リスクが示された。

報告書の日付

2022 年 4 月

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
有害事象発現例数 ANY EVENT	122 (93.8%)	62 (95.4%)	184 (94.4%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	72 (55.4%)	29 (44.6%)	101 (51.8%)
下痢 Diarrhoea	29 (22.3%)	6 (9.2%)	35 (17.9%)
悪心 Nausea	21 (16.2%)	6 (9.2%)	27 (13.8%)
腹痛 Abdominal pain	10 (7.7%)	6 (9.2%)	16 (8.2%)
便秘 Constipation	11 (8.5%)	5 (7.7%)	16 (8.2%)
嘔吐 Vomiting	9 (6.9%)	0	9 (4.6%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	3 (2.3%)	5 (7.7%)	8 (4.1%)
腹部膨満 Abdominal distension	6 (4.6%)	1 (1.5%)	7 (3.6%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	4 (3.1%)	2 (3.1%)	6 (3.1%)
消化不良 Dyspepsia	2 (1.5%)	3 (4.6%)	5 (2.6%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	4 (3.1%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
腹水 Ascites	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
鼓腸 Flatulence	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
口内炎 Stomatitis	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
胃炎 Gastritis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
歯肉出血 Gingival bleeding	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
メレナ Melaena	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
直腸出血 Rectal haemorrhage	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
肛門発疹 Anal rash	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
慢性胃炎 Chronic gastritis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
腸憩室 Diverticulum intestinal	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
嚥下障害 Dysphagia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
おくび Eructation	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
穿孔性胃潰瘍 Gastric ulcer perforation	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
吐血 Haematemesis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血便排泄 Haematochezia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
腹膜腔出血 Haemoperitoneum	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
痔核 Haemorrhoids	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
回腸潰瘍 Ileal ulcer	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
食道静脈瘤出血 Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
口腔障害 Oral disorder	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
歯の障害 Tooth disorder	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
歯痛 Toothache	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
食道静脈瘤 Varices oesophageal	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	50 (38.5%)	29 (44.6%)	79 (40.5%)
無力症 Asthenia	17 (13.1%)	6 (9.2%)	23 (11.8%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	10 (7.7%)	9 (13.8%)	19 (9.7%)
発熱 Pyrexia	12 (9.2%)	5 (7.7%)	17 (8.7%)
疲労 Fatigue	8 (6.2%)	7 (10.8%)	15 (7.7%)
早期満腹 Early satiety	2 (1.5%)	3 (4.6%)	5 (2.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	3 (2.3%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
限局性浮腫 Localised oedema	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
浮腫 Oedema	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
疼痛 Pain	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
悪寒 Chills	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
カテーテル留置部位静脈炎 Catheter site phlebitis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
胸痛 Chest pain	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
死亡 Death	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
疾患進行 Disease progression	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
運動耐性低下 Exercise tolerance decreased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
異常感 Feeling abnormal	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
歩行障害 Gait disturbance	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
全身性浮腫 Generalised oedema	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
注射部位出血 Injection site haemorrhage	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
倦怠感 Malaise	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
粘膜障害 Mucosal disorder	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
粘膜の炎症 Mucosal inflammation	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
前癌状態 Precancerous condition	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
突然死 Sudden death	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	41 (31.5%)	28 (43.1%)	69 (35.4%)
食欲減退 Decreased appetite	9 (6.9%)	6 (9.2%)	15 (7.7%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	9 (6.9%)	4 (6.2%)	13 (6.7%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	6 (4.6%)	6 (9.2%)	12 (6.2%)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	3 (2.3%)	4 (6.2%)	7 (3.6%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	2 (1.5%)	3 (4.6%)	5 (2.6%)
脱水 Dehydration	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
水分過負荷 Fluid overload	3 (2.3%)	0	3 (1.5%)
高リン血症 Hyperphosphataemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	3 (4.6%)	3 (1.5%)
血液量減少症 Hypovolaemia	3 (2.3%)	0	3 (1.5%)
糖尿病 Diabetes mellitus	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
悪液質 Cachexia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
葉酸欠乏 Folate deficiency	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
痛風 Gout	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
高クロール血症 Hyperchloraemia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
高クレアチニン血症 Hypercreatininaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
高血糖 Hyperglycaemia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
低フェリチン血症 Hypoferritinaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
低血糖 Hypoglycaemia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
過小食 Hypophagia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
低リン血症 Hypophosphataemia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
鉄欠乏 Iron deficiency	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
マグネシウム欠乏 Magnesium deficiency	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
栄養障害 Malnutrition	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	44 (33.8%)	23 (35.4%)	67 (34.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９ COVID-19	12 (9.2%)	0	12 (6.2%)
肺炎 Pneumonia	4 (3.1%)	6 (9.2%)	10 (5.1%)
尿路感染 Urinary tract infection	6 (4.6%)	3 (4.6%)	9 (4.6%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 COVID-19 pneumonia	3 (2.3%)	0	3 (1.5%)
蜂巣炎 Cellulitis	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
膀胱炎 Cystitis	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
副鼻腔炎 Sinusitis	3 (2.3%)	0	3 (1.5%)
気管支炎 Bronchitis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
丹毒 Erysipelas	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
帯状疱疹 Herpes zoster	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
感染 Infection	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
鼻炎 Rhinitis	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９ Asymptomatic COVID-19	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
胆道性敗血症 Biliary sepsis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 Clostridium difficile colitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
結膜炎 Conjunctivitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
腸球菌性敗血症 Enterococcal sepsis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
大腸菌性敗血症 Escherichia sepsis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
麦粒腫 Hordeolum	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
関節膿瘍 Joint abscess	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
喉頭炎 Laryngitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
リステリア性敗血症 Listeria sepsis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
鼻前庭炎 Nasal vestibulitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
爪真菌症 Onychomycosis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
口腔真菌感染 Oral fungal infection	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
外耳炎 Otitis externa	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
膿疱性皮疹 Rash pustular	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ＲＳウイルス感染 Respiratory syncytial virus infection	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
敗血症性ショック Septic shock	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
皮膚感染 Skin infection	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
レンサ球菌性菌血症 Streptococcal bacteraemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
尿路カンジダ症 Urinary tract candidiasis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	43 (33.1%)	21 (32.3%)	64 (32.8%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	29 (22.3%)	7 (10.8%)	36 (18.5%)
貧血 Anaemia	15 (11.5%)	10 (15.4%)	25 (12.8%)
好中球減少症 Neutropenia	7 (5.4%)	2 (3.1%)	9 (4.6%)
白血球増加症 Leukocytosis	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
白血球減少症 Leukopenia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
脾臓梗塞 Splenic infarction	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
著明な白血球増多 Hyperleukocytosis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
脾腫 Splenomegaly	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
失血性貧血 Blood loss anaemia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
出血性素因 Haemorrhagic diathesis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ヘパリン起因性血小板減少症 Heparin-induced thrombocytopenia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
赤血球増加症 Polycythaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
脾血腫 Splenic haematoma	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
脾臓病変 Splenic lesion	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
脾静脈血栓症 Splenic vein thrombosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
臨床検査 Investigations	41 (31.5%)	22 (33.8%)	63 (32.3%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	10 (7.7%)	10 (15.4%)	20 (10.3%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
体重減少 Weight decreased	14 (10.8%)	4 (6.2%)	18 (9.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	9 (6.9%)	5 (7.7%)	14 (7.2%)
血小板数減少 Platelet count decreased	9 (6.9%)	3 (4.6%)	12 (6.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	7 (5.4%)	3 (4.6%)	10 (5.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	10 (7.7%)	0	10 (5.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	6 (4.6%)	2 (3.1%)	8 (4.1%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	5 (3.8%)	0	5 (2.6%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	4 (3.1%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
血中尿素増加 Blood urea increased	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
抱合ビリルビン増加 Bilirubin conjugated increased	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
糸球体濾過率減少 Glomerular filtration rate decreased	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
体重増加 Weight increased	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
血中クロール増加 Blood chloride increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血中フィブリノゲン増加 Blood fibrinogen increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血圧上昇 Blood pressure increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
心雑音 Cardiac murmur	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
全身健康状態異常 General physical condition abnormal	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
リパーゼ増加 Lipase increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
リンパ球数増加 Lymphocyte count increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血小板数増加 Platelet count increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血清フェリチン増加 Serum ferritin increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	36 (27.7%)	20 (30.8%)	56 (28.7%)
呼吸困難 Dyspnoea	10 (7.7%)	9 (13.8%)	19 (9.7%)
咳嗽 Cough	9 (6.9%)	2 (3.1%)	11 (5.6%)
鼻出血 Epistaxis	7 (5.4%)	4 (6.2%)	11 (5.6%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	3 (2.3%)	3 (4.6%)	6 (3.1%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
湿性咳嗽 Productive cough	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
肺うっ血 Pulmonary congestion	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
息詰まり Choking	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
発声障害 Dysphonia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肺気腫 Emphysema	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
鼻茸 Nasal polyps	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
胸水 Pleural effusion	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肺臓炎 Pneumonitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肺腫瘤 Pulmonary mass	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ラ音 Rales	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
呼吸不全 Respiratory failure	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
変色痰 Sputum discoloured	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
神経系障害 Nervous system disorders	42 (32.3%)	12 (18.5%)	54 (27.7%)
浮動性めまい Dizziness	8 (6.2%)	1 (1.5%)	9 (4.6%)
錯感覚 Paraesthesia	8 (6.2%)	1 (1.5%)	9 (4.6%)
頭痛 Headache	6 (4.6%)	1 (1.5%)	7 (3.6%)
注意力障害 Disturbance in attention	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
坐骨神経痛 Sciatica	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
失神 Syncope	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	3 (2.3%)	0	3 (1.5%)
振戦 Tremor	0	3 (4.6%)	3 (1.5%)
健忘 Amnesia	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
脳血管発作 Cerebrovascular accident	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
味覚不全 Dysgeusia	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
大脳萎縮 Cerebral atrophy	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
不全片麻痺 Hemiparesis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
嗜眠 Lethargy	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
記憶障害 Memory impairment	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
モートン神経痛 Morton's neuralgia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
多発ニューロパチー Polyneuropathy	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
失神寸前の状態 Presyncope	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
傾眠 Somnolence	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
脊髄血腫 Spinal cord haematoma	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	30 (23.1%)	17 (26.2%)	47 (24.1%)
そう痒症 Pruritus	14 (10.8%)	7 (10.8%)	21 (10.8%)
寝汗 Night sweats	4 (3.1%)	3 (4.6%)	7 (3.6%)
発疹 Rash	2 (1.5%)	4 (6.2%)	6 (3.1%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
多汗症 Hyperhidrosis	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
脱毛症 Alopecia	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
皮膚炎 Dermatitis	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
斑状出血 Ecchymosis	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
点状出血 Petechiae	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
紫斑 Purpura	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
ざ瘡 Acne	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
後天性汗孔角化症 Acquired porokeratosis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
皮膚乾燥 Dry skin	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
湿疹 Eczema	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
過角化 Hyperkeratosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
爪の障害 Nail disorder	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
斑状皮疹 Rash macular	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
皮膚病変 Skin lesion	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	22 (16.9%)	11 (16.9%)	33 (16.9%)
背部痛 Back pain	6 (4.6%)	3 (4.6%)	9 (4.6%)
骨痛 Bone pain	4 (3.1%)	3 (4.6%)	7 (3.6%)
関節痛 Arthralgia	4 (3.1%)	2 (3.1%)	6 (3.1%)
四肢痛 Pain in extremity	5 (3.8%)	1 (1.5%)	6 (3.1%)
筋痙縮 Muscle spasms	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
頚部痛 Neck pain	3 (2.3%)	0	3 (1.5%)
筋肉痛 Myalgia	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
変形性関節症 Osteoarthritis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
側腹部痛 Flank pain	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
関節腫脹 Joint swelling	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
筋萎縮 Muscle atrophy	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
筋肉疲労 Muscle fatigue	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
筋緊張 Muscle tightness	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
関節周囲炎 Periarthritis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	16 (12.3%)	17 (26.2%)	33 (16.9%)
急性腎障害 Acute kidney injury	6 (4.6%)	8 (12.3%)	14 (7.2%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
腎不全 Renal failure	4 (3.1%)	2 (3.1%)	6 (3.1%)
血尿 Haematuria	3 (2.3%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
頻尿 Pollakiuria	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
蛋白尿 Proteinuria	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
水腎症 Hydronephrosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
夜間頻尿 Nocturia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
腎動脈狭窄症 Renal artery stenosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
腎嚢胞 Renal cyst	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
腎機能障害 Renal impairment	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
尿失禁 Urinary incontinence	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
尿閉 Urinary retention	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血管障害 Vascular disorders	20 (15.4%)	11 (16.9%)	31 (15.9%)
高血圧 Hypertension	5 (3.8%)	6 (9.2%)	11 (5.6%)
低血圧 Hypotension	5 (3.8%)	2 (3.1%)	7 (3.6%)
血腫 Haematoma	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
大動脈狭窄 Aortic stenosis	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
潮紅 Flushing	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
循環虚脱 Circulatory collapse	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血液溢出 Extravasation blood	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
充血 Hyperaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
蒼白 Pallor	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
末梢冷感 Peripheral coldness	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
出血性ショック Shock haemorrhagic	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
静脈障害 Vein disorder	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
静脈血栓症 Venous thrombosis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	19 (14.6%)	10 (15.4%)	29 (14.9%)
転倒 Fall	7 (5.4%)	4 (6.2%)	11 (5.6%)
挫傷 Contusion	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
四肢損傷 Limb injury	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
処置による疼痛 Procedural pain	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
肋骨骨折 Rib fracture	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
皮膚裂傷 Skin laceration	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
アレルギー性輸血反応 Allergic transfusion reaction	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
骨挫傷 Bone contusion	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
頚椎骨折 Cervical vertebral fracture	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
大腿骨骨折 Femur fracture	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
足骨折 Foot fracture	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
頭部損傷 Head injury	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
関節脱臼 Joint dislocation	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
皮膚擦過傷 Skin abrasion	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
硬膜下血腫 Subdural haematoma	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
熱傷 Thermal burn	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
心臓障害 Cardiac disorders	12 (9.2%)	9 (13.8%)	21 (10.8%)
心房細動 Atrial fibrillation	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
狭心症 Angina pectoris	3 (2.3%)	0	3 (1.5%)
頻脈 Tachycardia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
不整脈 Arrhythmia	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
動悸 Palpitations	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
大動脈弁狭窄 Aortic valve stenosis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
慢性心不全 Cardiac failure chronic	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
心原性ショック Cardiogenic shock	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
心血管障害 Cardiovascular disorder	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
冠動脈狭窄 Coronary artery stenosis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
洞性不整脈 Sinus arrhythmia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
精神障害 Psychiatric disorders	9 (6.9%)	10 (15.4%)	19 (9.7%)
不眠症 Insomnia	3 (2.3%)	3 (4.6%)	6 (3.1%)
錯乱状態 Confusional state	1 (0.8%)	3 (4.6%)	4 (2.1%)
譫妄 Delirium	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
睡眠障害 Sleep disorder	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
感情障害 Affective disorder	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
不安 Anxiety	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
うつ病 Depression	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
幻覚 Hallucination	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
病気不安症 Illness anxiety disorder	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
眼障害 Eye disorders	12 (9.2%)	4 (6.2%)	16 (8.2%)
霧視 Vision blurred	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
視力障害 Visual impairment	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
霰粒腫 Chalazion	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
羞明 Photophobia	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
核性白内障 Cataract nuclear	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
硝子体変性 Vitreous degeneration	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	8 (6.2%)	7 (10.8%)	15 (7.7%)
急性骨髄性白血病への転化 Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
肝臓血管腫 Haemangioma of liver	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
皮膚白血病 Leukaemia cutis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫 Metastatic malignant melanoma	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
骨髄線維症 Myelofibrosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
皮膚癌 Skin cancer	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
舌の悪性新生物、病期不明 Tongue neoplasm malignant stage unspecified	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	8 (6.2%)	5 (7.7%)	13 (6.7%)
肝炎 Hepatitis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
急性胆管炎 Cholangitis acute	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
胆汁うっ滞 Cholestasis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肝硬変 Hepatic cirrhosis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
肝病変 Hepatic lesion	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
肝毒性 Hepatotoxicity	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
黄疸 Jaundice	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
門脈圧亢進症 Portal hypertension	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
門脈血栓症 Portal vein thrombosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
内分泌障害 Endocrine disorders	3 (2.3%)	4 (6.2%)	7 (3.6%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
続発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism secondary	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
抗利尿ホルモン不適合分泌 Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
甲状腺刺激ホルモン欠損症 Thyroid stimulating hormone deficiency	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	4 (3.1%)	2 (3.1%)	6 (3.1%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
乳房圧痛 Breast tenderness	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
勃起不全 Erectile dysfunction	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
前立腺炎 Prostatitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
陰嚢皮膚炎 Scrotal dermatitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
性機能不全 Sexual dysfunction	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
聴力低下 Hypoacusis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
回転性めまい Vertigo	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
免疫系障害 Immune system disorders	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
過敏症 Hypersensitivity	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
有害事象発現例数 ANY EVENT	75 (57.7%)	29 (44.6%)	104 (53.3%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	34 (26.2%)	10 (15.4%)	44 (22.6%)
下痢 Diarrhoea	16 (12.3%)	2 (3.1%)	18 (9.2%)
悪心 Nausea	12 (9.2%)	3 (4.6%)	15 (7.7%)
腹痛 Abdominal pain	3 (2.3%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
便秘 Constipation	4 (3.1%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
嘔吐 Vomiting	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
消化不良 Dyspepsia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
腹水 Ascites	0	0	0
鼓腸 Flatulence	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
口内炎 Stomatitis	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
胃炎 Gastritis	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
歯肉出血 Gingival bleeding	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	0	0
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	0	0	0
メレナ Melaena	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0
肛門発疹 Anal rash	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0
おくび Eructation	0	0	0
穿孔性胃潰瘍 Gastric ulcer perforation	0	0	0
吐血 Haematemesis	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	0	0
腹膜腔出血 Haemoperitoneum	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
痔核 Haemorrhoids	0	0	0
回腸潰瘍 Ileal ulcer	0	0	0
食道静脈瘤出血 Oesophageal varices haemorrhage	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
口腔障害 Oral disorder	0	0	0
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	0	0	0
歯の障害 Tooth disorder	0	0	0
歯痛 Toothache	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0
食道静脈瘤 Varices oesophageal	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	11 (8.5%)	5 (7.7%)	16 (8.2%)
無力症 Asthenia	5 (3.8%)	1 (1.5%)	6 (3.1%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
発熱 Pyrexia	0	0	0
疲労 Fatigue	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
早期満腹 Early satiety	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	0	0	0
限局性浮腫 Localised oedema	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
浮腫 Oedema	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
疼痛 Pain	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
悪寒 Chills	0	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0
カテーテル留置部位静脈炎 Catheter site phlebitis	0	0	0
胸痛 Chest pain	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
死亡 Death	0	0	0
疾患進行 Disease progression	0	0	0
運動耐性低下 Exercise tolerance decreased	0	0	0
異常感 Feeling abnormal	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
歩行障害 Gait disturbance	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	0	0	0
注射部位出血 Injection site haemorrhage	0	0	0
倦怠感 Malaise	0	0	0
粘膜障害 Mucosal disorder	0	0	0
粘膜の炎症 Mucosal inflammation	0	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	0	0	0
前癌状態 Precancerous condition	0	0	0
突然死 Sudden death	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	6 (4.6%)	3 (4.6%)	9 (4.6%)
食欲減退 Decreased appetite	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
脱水 Dehydration	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	0	0	0
水分過負荷 Fluid overload	0	0	0
高リン血症 Hyperphosphataemia	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	0	0
血液量減少症 Hypovolaemia	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0
悪液質 Cachexia	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0
高クロール血症 Hyperchloraemia	0	0	0
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0
高クレアチニン血症 Hypercreatininaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	0
低フェリチン血症 Hypoferritinaemia	0	0	0
低血糖 Hypoglycaemia	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
過小食 Hypophagia	0	0	0
低リン血症 Hypophosphataemia	0	0	0
鉄欠乏 Iron deficiency	0	0	0
マグネシウム欠乏 Magnesium deficiency	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	3 (2.3%)	4 (6.2%)	7 (3.6%)
ＣＯＶＩＤ－１９ COVID-19	0	0	0
肺炎 Pneumonia	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
尿路感染 Urinary tract infection	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 COVID-19 pneumonia	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
膀胱炎 Cystitis	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
副鼻腔炎 Sinusitis	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	0	0	0
丹毒 Erysipelas	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	0	0	0
感染 Infection	0	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	0	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	0	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９ Asymptomatic COVID-19	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
胆道性敗血症 Biliary sepsis	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 Clostridium difficile colitis	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0
腸球菌性敗血症 Enterococcal sepsis	0	0	0
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	0	0	0
大腸菌性敗血症 Escherichia sepsis	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	0	0
関節膿瘍 Joint abscess	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	0	0	0
リステリア性敗血症 Listeria sepsis	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
鼻前庭炎 Nasal vestibulitis	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	0
口腔真菌感染 Oral fungal infection	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	0	0	0
急性腎盂腎炎 Pyelonephritis acute	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ＲＳウイルス感染 Respiratory syncytial virus infection	0	0	0
敗血症性ショック Septic shock	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ブドウ球菌感染 Staphylococcal infection	0	0	0
レンサ球菌性菌血症 Streptococcal bacteraemia	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
尿路カンジダ症 Urinary tract candidiasis	0	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	27 (20.8%)	5 (7.7%)	32 (16.4%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	23 (17.7%)	3 (4.6%)	26 (13.3%)
貧血 Anaemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
好中球減少症 Neutropenia	5 (3.8%)	2 (3.1%)	7 (3.6%)
白血球増加症 Leukocytosis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
白血球減少症 Leukopenia	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
脾臓梗塞 Splenic infarction	0	0	0
著明な白血球増多 Hyperleukocytosis	0	0	0
脾腫 Splenomegaly	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
失血性貧血 Blood loss anaemia	0	0	0
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
出血性素因 Haemorrhagic diathesis	0	0	0
ヘパリン起因性血小板減少症 Heparin-induced thrombocytopenia	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
赤血球増加症 Polycythaemia	0	0	0
脾血腫 Splenic haematoma	0	0	0
脾臓病変 Splenic lesion	0	0	0
脾静脈血栓症 Splenic vein thrombosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
臨床検査 Investigations	22 (16.9%)	12 (18.5%)	34 (17.4%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	4 (3.1%)	3 (4.6%)	7 (3.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
体重減少 Weight decreased	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	7 (5.4%)	5 (7.7%)	12 (6.2%)
血小板数減少 Platelet count decreased	6 (4.6%)	2 (3.1%)	8 (4.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	5 (3.8%)	3 (4.6%)	8 (4.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	5 (3.8%)	0	5 (2.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	3 (2.3%)	1 (1.5%)	4 (2.1%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
血中尿素増加 Blood urea increased	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
抱合ビリルビン増加 Bilirubin conjugated increased	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0
糸球体濾過率減少 Glomerular filtration rate decreased	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	0	0
体重増加 Weight increased	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
血中クロール増加 Blood chloride increased	0	0	0
血中フィブリノゲン増加 Blood fibrinogen increased	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	0	0	0
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
全身健康状態異常 General physical condition abnormal	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	0	0
リパーゼ増加 Lipase increased	0	0	0
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
リンパ球数増加 Lymphocyte count increased	0	0	0
血小板数増加 Platelet count increased	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血清フェリチン増加 Serum ferritin increased	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (3.8%)	3 (4.6%)	8 (4.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
咳嗽 Cough	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	0
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	0	0
息詰まり Choking	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	0
肺気腫 Emphysema	0	0	0
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	0	0	0
鼻茸 Nasal polyps	0	0	0
胸水 Pleural effusion	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肺臓炎 Pneumonitis	0	0	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	0	0	0
ラ音 Rales	0	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0
変色痰 Sputum discoloured	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	18 (13.8%)	3 (4.6%)	21 (10.8%)
浮動性めまい Dizziness	5 (3.8%)	0	5 (2.6%)
錯感覚 Paraesthesia	6 (4.6%)	0	6 (3.1%)
頭痛 Headache	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
注意力障害 Disturbance in attention	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0
失神 Syncope	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
振戦 Tremor	0	0	0
健忘 Amnesia	0	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	0	0	0
味覚不全 Dysgeusia	0	0	0
大脳萎縮 Cerebral atrophy	0	0	0
不全片麻痺 Hemiparesis	0	0	0
嗜眠 Lethargy	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
記憶障害 Memory impairment	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
モートン神経痛 Morton's neuralgia	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	0
多発ニューロパチー Polyneuropathy	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
傾眠 Somnolence	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
脊髄血腫 Spinal cord haematoma	0	0	0
くも膜下出血 Subarachnoid haemorrhage	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (7.7%)	2 (3.1%)	12 (6.2%)
そう痒症 Pruritus	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
寝汗 Night sweats	0	0	0
発疹 Rash	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
多汗症 Hyperhidrosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
脱毛症 Alopecia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
皮膚炎 Dermatitis	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0
点状出血 Petechiae	0	0	0
紫斑 Purpura	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
ざ瘡 Acne	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
後天性汗孔角化症 Acquired porokeratosis	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0
爪の障害 Nail disorder	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
斑状皮疹 Rash macular	0	0	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0
皮膚病変 Skin lesion	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (3.8%)	3 (4.6%)	8 (4.1%)
背部痛 Back pain	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
関節痛 Arthralgia	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
筋痙縮 Muscle spasms	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
頚部痛 Neck pain	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
筋肉痛 Myalgia	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0
側腹部痛 Flank pain	0	0	0
関節腫脹 Joint swelling	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
筋萎縮 Muscle atrophy	0	0	0
筋肉疲労 Muscle fatigue	0	0	0
筋緊張 Muscle tightness	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	4 (3.1%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
急性腎障害 Acute kidney injury	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
腎不全 Renal failure	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
血尿 Haematuria	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
頻尿 Pollakiuria	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0
糖尿病性腎症 Diabetic nephropathy	0	0	0
水腎症 Hydronephrosis	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
腎動脈狭窄症 Renal artery stenosis	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	0
腎機能障害 Renal impairment	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
尿失禁 Urinary incontinence	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
尿閉 Urinary retention	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	6 (4.6%)	3 (4.6%)	9 (4.6%)
高血圧 Hypertension	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
低血圧 Hypotension	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
血腫 Haematoma	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
潮紅 Flushing	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
循環虚脱 Circulatory collapse	0	0	0
血液溢出 Extravasation blood	0	0	0
充血 Hyperaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
蒼白 Pallor	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0
出血性ショック Shock haemorrhagic	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
静脈障害 Vein disorder	0	0	0
静脈血栓症 Venous thrombosis	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
転倒 Fall	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
挫傷 Contusion	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	0	0	0
アレルギー性輸血反応 Allergic transfusion reaction	0	0	0
骨挫傷 Bone contusion	0	0	0
頚椎骨折 Cervical vertebral fracture	0	0	0
大腿骨骨折 Femur fracture	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
足骨折 Foot fracture	0	0	0
頭部損傷 Head injury	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0
処置後血腫 Post procedural haematoma	0	0	0
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
硬膜下血腫 Subdural haematoma	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
熱傷 Thermal burn	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
心房細動 Atrial fibrillation	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
狭心症 Angina pectoris	0	0	0
頻脈 Tachycardia	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	0
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	0	0
大動脈弁狭窄 Aortic valve stenosis	0	0	0
慢性心不全 Cardiac failure chronic	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
心原性ショック Cardiogenic shock	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
心血管障害 Cardiovascular disorder	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0
冠動脈狭窄 Coronary artery stenosis	0	0	0
洞性不整脈 Sinus arrhythmia	0	0	0
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	2 (3.1%)	2 (1.0%)
不眠症 Insomnia	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
譫妄 Delirium	0	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	0	0
感情障害 Affective disorder	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
不安 Anxiety	0	0	0
うつ病 Depression	0	0	0
幻覚 Hallucination	0	0	0
病気不安症 Illness anxiety disorder	0	0	0
眼障害 Eye disorders	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
霧視 Vision blurred	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
視力障害 Visual impairment	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
霰粒腫 Chalazion	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0
羞明 Photophobia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
核性白内障 Cataract nuclear	0	0	0
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	0	0
硝子体変性 Vitreous degeneration	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
急性骨髄性白血病への転化 Transformation to acute myeloid leukaemia	0	0	0
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	0	0	0
肝臓血管腫 Haemangioma of liver	0	0	0
皮膚白血病 Leukaemia cutis	0	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫 Metastatic malignant melanoma	0	0	0
骨髄線維症 Myelofibrosis	0	0	0
皮膚癌 Skin cancer	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
舌の悪性新生物、病期不明 Tongue neoplasm malignant stage unspecified	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	4 (3.1%)	0	4 (2.1%)
肝炎 Hepatitis	2 (1.5%)	0	2 (1.0%)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
急性胆管炎 Cholangitis acute	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	0	0	0
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	0	0
胆汁うっ滞 Cholestasis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
肝硬変 Hepatic cirrhosis	0	0	0
肝病変 Hepatic lesion	0	0	0
肝脾腫大 Hepatosplenomegaly	0	0	0
肝毒性 Hepatotoxicity	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
黄疸 Jaundice	0	0	0
門脈圧亢進症 Portal hypertension	0	0	0
門脈血栓症 Portal vein thrombosis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0
副腎機能不全 Adrenal insufficiency	0	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症 Hyperparathyroidism secondary	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌 Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	0	0
甲状腺刺激ホルモン欠損症 Thyroid stimulating hormone deficiency	0	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-1 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the 24-Week Randomized Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象		
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Total (N=195)
乳房圧痛 Breast tenderness	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
勃起不全 Erectile dysfunction	0	0	0
前立腺炎 Prostatitis	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
陰嚢皮膚炎 Scrotal dermatitis	0	0	0
性機能不全 Sexual dysfunction	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
聴力低下 Hypoacusis	0	0	0
回転性めまい Vertigo	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)
免疫系障害 Immune system disorders	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.4, Table 14.3.1.7
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_RT_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
有害事象発現例数 ANY EVENT	38 (100.0%)	87 (94.6%)	37 (92.5%)	162 (95.3%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	23 (60.5%)	55 (59.8%)	20 (50.0%)	98 (57.6%)
下痢 Diarrhoea	10 (26.3%)	25 (27.2%)	8 (20.0%)	43 (25.3%)
悪心 Nausea	5 (13.2%)	17 (18.5%)	1 (2.5%)	23 (13.5%)
腹痛 Abdominal pain	5 (13.2%)	7 (7.6%)	6 (15.0%)	18 (10.6%)
便秘 Constipation	3 (7.9%)	8 (8.7%)	3 (7.5%)	14 (8.2%)
嘔吐 Vomiting	4 (10.5%)	7 (7.6%)	1 (2.5%)	12 (7.1%)
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	6 (6.5%)	1 (2.5%)	7 (4.1%)
腹部膨満 Abdominal distension	1 (2.6%)	6 (6.5%)	0	7 (4.1%)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	2 (5.3%)	4 (4.3%)	1 (2.5%)	7 (4.1%)
消化不良 Dyspepsia	1 (2.6%)	2 (2.2%)	3 (7.5%)	6 (3.5%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (2.6%)	3 (3.3%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
腹水 Ascites	1 (2.6%)	3 (3.3%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)
口内炎 Stomatitis	1 (2.6%)	2 (2.2%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)
鼓腸 Flatulence	0	2 (2.2%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
歯肉出血 Gingival bleeding	2 (5.3%)	1 (1.1%)	0	3 (1.8%)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (2.6%)	2 (2.2%)	0	3 (1.8%)
胃炎 Gastritis	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	2 (5.3%)	0	0	2 (1.2%)
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
メレナ Melaena	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
直腸出血 Rectal haemorrhage	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
食道静脈瘤 Varices oesophageal	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
腹部腫瘤 Abdominal mass	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
肛門発疹 Anal rash	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
慢性胃炎 Chronic gastritis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
十二指腸ポリープ Duodenal polyp	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
十二指腸炎 Duodenitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
嚥下障害 Dysphagia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
おくび Eructation	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
胃粘膜肥厚 Gastric mucosal hypertrophy	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
胃ポリープ Gastric polyps	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
穿孔性胃潰瘍 Gastric ulcer perforation	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
吐血 Haematemesis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血便排泄 Haematochezia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
腹膜腔出血 Haemoperitoneum	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
痔核 Haemorrhoids	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
回腸潰瘍 Ileal ulcer	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
食道静脈瘤出血 Oesophageal varices haemorrhage	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
歯痛 Toothache	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	17 (44.7%)	40 (43.5%)	19 (47.5%)	76 (44.7%)
無力症 Asthenia	4 (10.5%)	16 (17.4%)	5 (12.5%)	25 (14.7%)
発熱 Pyrexia	7 (18.4%)	8 (8.7%)	5 (12.5%)	20 (11.8%)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (5.3%)	10 (10.9%)	6 (15.0%)	18 (10.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
疲労 Fatigue	1 (2.6%)	10 (10.9%)	6 (15.0%)	17 (10.0%)
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	2 (5.3%)	2 (2.2%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)
早期満腹 Early satiety	0	2 (2.2%)	2 (5.0%)	4 (2.4%)
浮腫 Oedema	1 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
悪寒 Chills	1 (2.6%)	0	1 (2.5%)	2 (1.2%)
限局性浮腫 Localised oedema	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
疼痛 Pain	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
医療機器関連合併症 Complication associated with device	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
運動耐性低下 Exercise tolerance decreased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
異常感 Feeling abnormal	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
歩行障害 Gait disturbance	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
全身性浮腫 Generalised oedema	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
注射部位出血 Injection site haemorrhage	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
倦怠感 Malaise	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
粘膜障害 Mucosal disorder	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
粘膜の炎症 Mucosal inflammation	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
多臓器機能不全症候群 Multiple organ dysfunction syndrome	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
前癌状態 Precancerous condition	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
突然死 Sudden death	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
腫脹 Swelling	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	17 (44.7%)	38 (41.3%)	14 (35.0%)	69 (40.6%)
ＣＯＶＩＤ－１９ COVID-19	6 (15.8%)	6 (6.5%)	0	12 (7.1%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
肺炎 Pneumonia	3 (7.9%)	4 (4.3%)	4 (10.0%)	11 (6.5%)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (2.6%)	8 (8.7%)	2 (5.0%)	11 (6.5%)
副鼻腔炎 Sinusitis	2 (5.3%)	3 (3.3%)	0	5 (2.9%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 COVID-19 pneumonia	3 (7.9%)	1 (1.1%)	0	4 (2.4%)
蜂巣炎 Cellulitis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	2 (2.2%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
気管支炎 Bronchitis	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
膀胱炎 Cystitis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
鼻炎 Rhinitis	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
アスペルギルス感染 Aspergillus infection	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９ Asymptomatic COVID-19	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
胆道性敗血症 Biliary sepsis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 Clostridium difficile colitis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
結膜炎 Conjunctivitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
心内膜炎 Endocarditis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
エンテロバクター性敗血症 Enterobacter sepsis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
丹毒 Erysipelas	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
大腸菌感染 Escherichia infection	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
熱性感染症 Febrile infection	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
ヘルパンギーナ Herpangina	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
麦粒腫 Hordeolum	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
感染 Infection	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
関節膿瘍 Joint abscess	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
喉頭炎 Laryngitis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
リステリア性敗血症 Listeria sepsis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
限局性感染 Localised infection	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
鼻前庭炎 Nasal vestibulitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
口腔ヘルペス Oral herpes	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
外耳炎 Otitis externa	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
眼窩周囲蜂巣炎 Periorbital cellulitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
咽頭炎 Pharyngitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
ブドウ球菌性肺炎 Pneumonia staphylococcal	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
腎盂腎炎 Pyelonephritis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
ＲＳウイルス感染 Respiratory syncytial virus infection	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
敗血症性ショック Septic shock	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
セラチア感染 Serratia infection	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
皮膚感染 Skin infection	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
脾臓膿瘍 Splenic abscess	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
レンサ球菌性菌血症 Streptococcal bacteraemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
歯膿瘍 Tooth abscess	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
臨床検査 Investigations	10 (26.3%)	35 (38.0%)	18 (45.0%)	63 (37.1%)
体重減少 Weight decreased	2 (5.3%)	15 (16.3%)	7 (17.5%)	24 (14.1%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2 (5.3%)	9 (9.8%)	6 (15.0%)	17 (10.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	2 (5.3%)	8 (8.7%)	4 (10.0%)	14 (8.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	2 (5.3%)	8 (8.7%)	1 (2.5%)	11 (6.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	2 (5.3%)	5 (5.4%)	3 (7.5%)	10 (5.9%)
血小板数減少 Platelet count decreased	4 (10.5%)	5 (5.4%)	1 (2.5%)	10 (5.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	3 (7.9%)	3 (3.3%)	1 (2.5%)	7 (4.1%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	1 (2.6%)	3 (3.3%)	3 (7.5%)	7 (4.1%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	1 (2.6%)	5 (5.4%)	0	6 (3.5%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	1 (2.6%)	3 (3.3%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)
血中尿素増加 Blood urea increased	0	3 (3.3%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	1 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
抱合ビリルビン増加 Bilirubin conjugated increased	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
糸球体濾過率減少 Glomerular filtration rate decreased	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
ＱＲＳ軸異常 QRS axis abnormal	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
血清フェリチン増加 Serum ferritin increased	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
芽球細胞数増加 Blast cell count increased	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
血中クロール増加 Blood chloride increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血中フィブリノゲン増加 Blood fibrinogen increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血中葉酸減少 Blood folate decreased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血圧上昇 Blood pressure increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
心雑音 Cardiac murmur	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
全身健康状態異常 General physical condition abnormal	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
心拍数不整 Heart rate irregular	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
リパーゼ増加 Lipase increased	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
リンパ球数増加 Lymphocyte count increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血小板数増加 Platelet count increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
体重増加 Weight increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
白血球数増加 White blood cell count increased	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	15 (39.5%)	33 (35.9%)	14 (35.0%)	62 (36.5%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	8 (21.1%)	24 (26.1%)	7 (17.5%)	39 (22.9%)
貧血 Anaemia	5 (13.2%)	15 (16.3%)	5 (12.5%)	25 (14.7%)
好中球減少症 Neutropenia	2 (5.3%)	6 (6.5%)	2 (5.0%)	10 (5.9%)
白血球増加症 Leukocytosis	1 (2.6%)	2 (2.2%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)
白血球減少症 Leukopenia	1 (2.6%)	2 (2.2%)	0	3 (1.8%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
脾臓梗塞 Splenic infarction	0	1 (1.1%)	2 (5.0%)	3 (1.8%)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
著明な白血球増多 Hyperleukocytosis	2 (5.3%)	0	0	2 (1.2%)
脾腫 Splenomegaly	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
出血性素因 Haemorrhagic diathesis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
単球減少症 Monocytopenia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
好中球増加症 Neutrophilia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
赤血球増加症 Polycythaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
脾血腫 Splenic haematoma	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
脾静脈血栓症 Splenic vein thrombosis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
特発性血腫 Spontaneous haematoma	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	12 (31.6%)	34 (37.0%)	14 (35.0%)	60 (35.3%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (2.6%)	10 (10.9%)	3 (7.5%)	14 (8.2%)
食欲減退 Decreased appetite	3 (7.9%)	7 (7.6%)	3 (7.5%)	13 (7.6%)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	2 (5.3%)	5 (5.4%)	2 (5.0%)	9 (5.3%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	1 (2.6%)	1 (1.1%)	4 (10.0%)	6 (3.5%)
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	1 (2.6%)	1 (1.1%)	3 (7.5%)	5 (2.9%)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (2.6%)	2 (2.2%)	2 (5.0%)	5 (2.9%)
脱水 Dehydration	1 (2.6%)	2 (2.2%)	0	3 (1.8%)
糖尿病 Diabetes mellitus	0	2 (2.2%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
水分過負荷 Fluid overload	2 (5.3%)	1 (1.1%)	0	3 (1.8%)
高リン血症 Hyperphosphataemia	1 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	1 (1.1%)	2 (5.0%)	3 (1.8%)
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
血液量減少症 Hypovolaemia	0	3 (3.3%)	0	3 (1.8%)
痛風 Gout	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
高クロール血症 Hyperchloraemia	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
栄養障害 Malnutrition	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
悪液質 Cachexia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
葉酸欠乏 Folate deficiency	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
高クレアチニン血症 Hypercreatininaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
低フェリチン血症 Hypoferritinaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
過小食 Hypophagia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
低リン血症 Hypophosphataemia	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
鉄欠乏 Iron deficiency	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
マグネシウム欠乏 Magnesium deficiency	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (18.4%)	30 (32.6%)	16 (40.0%)	53 (31.2%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
そう痒症 Pruritus	2 (5.3%)	14 (15.2%)	6 (15.0%)	22 (12.9%)
寝汗 Night sweats	0	5 (5.4%)	2 (5.0%)	7 (4.1%)
発疹 Rash	0	2 (2.2%)	3 (7.5%)	5 (2.9%)
脱毛症 Alopecia	0	1 (1.1%)	3 (7.5%)	4 (2.4%)
皮膚乾燥 Dry skin	0	2 (2.2%)	2 (5.0%)	4 (2.4%)
皮膚炎 Dermatitis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
多汗症 Hyperhidrosis	0	3 (3.3%)	0	3 (1.8%)
皮膚病変 Skin lesion	0	1 (1.1%)	2 (5.0%)	3 (1.8%)
光線角化症 Actinic keratosis	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
点状出血 Petechiae	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
紫斑 Purpura	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
ざ瘡 Acne	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
後天性汗孔角化症 Acquired porokeratosis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
斑状出血 Ecchymosis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
湿疹 Eczema	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
紅斑 Erythema	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
過角化 Hyperkeratosis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
爪の障害 Nail disorder	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
斑状皮疹 Rash macular	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
蕁麻疹 Urticaria	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (31.6%)	28 (30.4%)	12 (30.0%)	52 (30.6%)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (5.3%)	10 (10.9%)	5 (12.5%)	17 (10.0%)
咳嗽 Cough	1 (2.6%)	10 (10.9%)	2 (5.0%)	13 (7.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
鼻出血 Epistaxis	3 (7.9%)	5 (5.4%)	4 (10.0%)	12 (7.1%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	1 (2.6%)	2 (2.2%)	2 (5.0%)	5 (2.9%)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	1 (2.6%)	2 (2.2%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	1 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
胸水 Pleural effusion	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
湿性咳嗽 Productive cough	2 (5.3%)	0	0	2 (1.2%)
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
急性呼吸不全 Acute respiratory failure	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
息詰まり Choking	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
発声障害 Dysphonia	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
肺気腫 Emphysema	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
低酸素症 Hypoxia	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
鼻茸 Nasal polyps	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
肺臓炎 Pneumonitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
肺腫瘤 Pulmonary mass	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
肺水腫 Pulmonary oedema	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
ラ音 Rales	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
呼吸性アシドーシス Respiratory acidosis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
呼吸不全 Respiratory failure	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
変色痰 Sputum discoloured	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
神経系障害 Nervous system disorders	10 (26.3%)	34 (37.0%)	5 (12.5%)	49 (28.8%)
浮動性めまい Dizziness	1 (2.6%)	8 (8.7%)	4 (10.0%)	13 (7.6%)
頭痛 Headache	2 (5.3%)	6 (6.5%)	1 (2.5%)	9 (5.3%)
錯感覚 Paraesthesia	1 (2.6%)	7 (7.6%)	0	8 (4.7%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	4 (4.3%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)
注意力障害 Disturbance in attention	1 (2.6%)	3 (3.3%)	0	4 (2.4%)
失神 Syncope	1 (2.6%)	3 (3.3%)	0	4 (2.4%)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (2.6%)	2 (2.2%)	0	3 (1.8%)
坐骨神経痛 Sciatica	0	3 (3.3%)	0	3 (1.8%)
味覚不全 Dysgeusia	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
記憶障害 Memory impairment	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
大脳萎縮 Cerebral atrophy	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
脳血管発作 Cerebrovascular accident	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
不全片麻痺 Hemiparesis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
嗜眠 Lethargy	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
モートン神経痛 Morton's neuralgia	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
多発ニューロパチー Polyneuropathy	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
失神寸前の状態 Presyncope	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
傾眠 Somnolence	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (21.1%)	22 (23.9%)	7 (17.5%)	37 (21.8%)
背部痛 Back pain	3 (7.9%)	4 (4.3%)	2 (5.0%)	9 (5.3%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
骨痛 Bone pain	1 (2.6%)	3 (3.3%)	3 (7.5%)	7 (4.1%)
関節痛 Arthralgia	1 (2.6%)	4 (4.3%)	1 (2.5%)	6 (3.5%)
四肢痛 Pain in extremity	2 (5.3%)	4 (4.3%)	0	6 (3.5%)
頚部痛 Neck pain	1 (2.6%)	2 (2.2%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)
筋痙縮 Muscle spasms	1 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
筋肉痛 Myalgia	0	2 (2.2%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
変形性関節症 Osteoarthritis	0	3 (3.3%)	0	3 (1.8%)
側腹部痛 Flank pain	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
顔面非対称 Facial asymmetry	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
高クレアチン血症 Hypercreatinaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
関節滲出液 Joint effusion	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
筋萎縮 Muscle atrophy	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
筋肉疲労 Muscle fatigue	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
筋緊張 Muscle tightness	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
関節周囲炎 Periarthritis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
サルコペニア Sarcopenia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
血管障害 Vascular disorders	7 (18.4%)	19 (20.7%)	10 (25.0%)	36 (21.2%)
高血圧 Hypertension	1 (2.6%)	6 (6.5%)	8 (20.0%)	15 (8.8%)
低血圧 Hypotension	2 (5.3%)	5 (5.4%)	1 (2.5%)	8 (4.7%)
血腫 Haematoma	2 (5.3%)	4 (4.3%)	1 (2.5%)	7 (4.1%)
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
潮紅 Flushing	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
循環虚脱 Circulatory collapse	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
血液溢出 Extravasation blood	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
充血 Hyperaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
蒼白 Pallor	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
末梢冷感 Peripheral coldness	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
出血性ショック Shock haemorrhagic	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
静脈血栓症 Venous thrombosis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	6 (15.8%)	16 (17.4%)	7 (17.5%)	29 (17.1%)
急性腎障害 Acute kidney injury	4 (10.5%)	5 (5.4%)	4 (10.0%)	13 (7.6%)
腎不全 Renal failure	1 (2.6%)	5 (5.4%)	0	6 (3.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	2 (2.2%)	2 (5.0%)	4 (2.4%)
血尿 Haematuria	2 (5.3%)	1 (1.1%)	0	3 (1.8%)
蛋白尿 Proteinuria	0	1 (1.1%)	2 (5.0%)	3 (1.8%)
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
頻尿 Pollakiuria	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
排尿困難 Dysuria	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
水腎症 Hydronephrosis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
失禁 Incontinence	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
白血球尿 Leukocyturia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
下部尿路症状 Lower urinary tract symptoms	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
夜間頻尿 Nocturia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
腎動脈狭窄症 Renal artery stenosis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
腎機能障害 Renal impairment	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
尿管結石症 Ureterolithiasis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
尿失禁 Urinary incontinence	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
尿閉 Urinary retention	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	7 (18.4%)	16 (17.4%)	4 (10.0%)	27 (15.9%)
転倒 Fall	2 (5.3%)	7 (7.6%)	1 (2.5%)	10 (5.9%)
挫傷 Contusion	1 (2.6%)	3 (3.3%)	0	4 (2.4%)
四肢損傷 Limb injury	1 (2.6%)	1 (1.1%)	2 (5.0%)	4 (2.4%)
肋骨骨折 Rib fracture	2 (5.3%)	0	0	2 (1.2%)
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
骨挫傷 Bone contusion	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
頚椎骨折 Cervical vertebral fracture	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
耳部損傷 Ear injury	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
足骨折 Foot fracture	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
頭部損傷 Head injury	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
関節脱臼 Joint dislocation	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
人工関節周囲骨折 Periprosthetic fracture	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
処置後炎症 Post procedural inflammation	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
処置による疼痛 Procedural pain	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
皮膚裂傷 Skin laceration	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
硬膜下血腫 Subdural haematoma	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
心臓障害 Cardiac disorders	4 (10.5%)	13 (14.1%)	6 (15.0%)	23 (13.5%)
頻脈 Tachycardia	0	2 (2.2%)	2 (5.0%)	4 (2.4%)
狭心症 Angina pectoris	2 (5.3%)	1 (1.1%)	0	3 (1.8%)
不整脈 Arrhythmia	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
心房細動 Atrial fibrillation	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
大動脈弁狭窄 Aortic valve stenosis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
心房血栓症 Atrial thrombosis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
心不全 Cardiac failure	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
心血管障害 Cardiovascular disorder	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
心臓弁閉鎖不全 Heart valve incompetence	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
心筋虚血 Myocardial ischaemia	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
動悸 Palpitations	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
洞性不整脈 Sinus arrhythmia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
心室壁運動低下 Ventricular hypokinesia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
精神障害 Psychiatric disorders	4 (10.5%)	11 (12.0%)	5 (12.5%)	20 (11.8%)
不眠症 Insomnia	1 (2.6%)	2 (2.2%)	3 (7.5%)	6 (3.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
譫妄 Delirium	2 (5.3%)	1 (1.1%)	0	3 (1.8%)
錯乱状態 Confusional state	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
うつ病 Depression	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
睡眠障害 Sleep disorder	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
感情障害 Affective disorder	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
怒り Anger	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
不安 Anxiety	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
失見当識 Disorientation	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
幻覚 Hallucination	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
病気不安症 Illness anxiety disorder	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
人格変化 Personality change	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
眼障害 Eye disorders	5 (13.2%)	9 (9.8%)	3 (7.5%)	17 (10.0%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
霧視 Vision blurred	2 (5.3%)	2 (2.2%)	0	4 (2.4%)
視力障害 Visual impairment	1 (2.6%)	2 (2.2%)	0	3 (1.8%)
霰粒腫 Chalazion	1 (2.6%)	0	1 (2.5%)	2 (1.2%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
羞明 Photophobia	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
白内障 Cataract	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
核性白内障 Cataract nuclear	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
硝子体変性 Vitreous degeneration	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (18.4%)	6 (6.5%)	4 (10.0%)	17 (10.0%)
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	2 (5.3%)	0	1 (2.5%)	3 (1.8%)
急性骨髄性白血病への転化 Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (5.3%)	0	1 (2.5%)	3 (1.8%)
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
腺癌 Adenocarcinoma	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
ボーエン病 Bowen's disease	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
髄膜腫 Meningioma	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫 Metastatic malignant melanoma	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
骨髄線維症 Myelofibrosis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
皮膚癌 Skin cancer	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
舌の悪性新生物、病期不明 Tongue neoplasm malignant stage unspecified	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	6 (15.8%)	3 (3.3%)	1 (2.5%)	10 (5.9%)
肝炎 Hepatitis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	1 (2.6%)	0	1 (2.5%)	2 (1.2%)
急性胆管炎 Cholangitis acute	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
胆嚢炎 Cholecystitis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
胆石症 Cholelithiasis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
胆汁うっ滞 Cholestasis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
肝病変 Hepatic lesion	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
門脈血栓症 Portal vein thrombosis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (2.6%)	3 (3.3%)	2 (5.0%)	6 (3.5%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
乳房圧痛 Breast tenderness	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
勃起不全 Erectile dysfunction	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
前立腺炎 Prostatitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
陰嚢皮膚炎 Scrotal dermatitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
性機能不全 Sexual dysfunction	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (2.6%)	4 (4.3%)	0	5 (2.9%)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (2.6%)	3 (3.3%)	0	4 (2.4%)
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	有害事象（因果関係を問わない）			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
回転性めまい Vertigo	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
免疫系障害 Immune system disorders	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
過敏症 Hypersensitivity	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
有害事象発現例数 ANY EVENT	21 (55.3%)	59 (64.1%)	23 (57.5%)	103 (60.6%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	9 (23.7%)	30 (32.6%)	9 (22.5%)	48 (28.2%)
下痢 Diarrhoea	3 (7.9%)	15 (16.3%)	4 (10.0%)	22 (12.9%)
悪心 Nausea	3 (7.9%)	9 (9.8%)	1 (2.5%)	13 (7.6%)
腹痛 Abdominal pain	2 (5.3%)	2 (2.2%)	2 (5.0%)	6 (3.5%)
便秘 Constipation	0	4 (4.3%)	0	4 (2.4%)
嘔吐 Vomiting	2 (5.3%)	3 (3.3%)	1 (2.5%)	6 (3.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
消化不良 Dyspepsia	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
上腹部痛 Abdominal pain upper	0	0	0	0
腹水 Ascites	0	0	0	0
口内炎 Stomatitis	0	2 (2.2%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
鼓腸 Flatulence	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
歯肉出血 Gingival bleeding	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
痔出血 Haemorrhoidal haemorrhage	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
鼠径ヘルニア Inguinal hernia	0	0	0	0
メレナ Melaena	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
直腸出血 Rectal haemorrhage	0	0	0	0
食道静脈瘤 Varices oesophageal	0	0	0	0
腹部腫瘤 Abdominal mass	0	0	0	0
肛門発疹 Anal rash	0	0	0	0
慢性胃炎 Chronic gastritis	0	0	0	0
腸憩室 Diverticulum intestinal	0	0	0	0
十二指腸ポリープ Duodenal polyp	0	0	0	0
十二指腸炎 Duodenitis	0	0	0	0
嚥下障害 Dysphagia	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
おくび Eructation	0	0	0	0
胃粘膜肥厚 Gastric mucosal hypertrophy	0	0	0	0
胃ポリープ Gastric polyps	0	0	0	0
穿孔性胃潰瘍 Gastric ulcer perforation	0	0	0	0
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
吐血 Haematemesis	0	0	0	0
血便排泄 Haematochezia	0	0	0	0
腹膜腔出血 Haemoperitoneum	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	0
回腸潰瘍 Ileal ulcer	0	0	0	0
食道静脈瘤出血 Oesophageal varices haemorrhage	0	0	0	0
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
歯痛 Toothache	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	2 (5.3%)	11 (12.0%)	2 (5.0%)	15 (8.8%)
無力症 Asthenia	1 (2.6%)	5 (5.4%)	1 (2.5%)	7 (4.1%)
発熱 Pyrexia	0	0	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	3 (3.3%)	0	3 (1.8%)
疲労 Fatigue	0	4 (4.3%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	0	0	0	0
早期満腹 Early satiety	0	0	0	0
浮腫 Oedema	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
悪寒 Chills	0	0	0	0
限局性浮腫 Localised oedema	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
疼痛 Pain	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
末梢腫脹 Peripheral swelling	0	0	0	0
医療機器関連合併症 Complication associated with device	0	0	0	0
運動耐性低下 Exercise tolerance decreased	0	0	0	0
異常感 Feeling abnormal	0	0	0	0
歩行障害 Gait disturbance	0	0	0	0
全身性浮腫 Generalised oedema	0	0	0	0
注射部位出血 Injection site haemorrhage	0	0	0	0
倦怠感 Malaise	0	0	0	0
粘膜障害 Mucosal disorder	0	0	0	0
粘膜の炎症 Mucosal inflammation	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群 Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
前癌状態 Precancerous condition	0	0	0	0
突然死 Sudden death	0	0	0	0
腫脹 Swelling	0	0	0	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	2 (5.3%)	2 (2.2%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)
ＣＯＶＩＤ－１９ COVID-19	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
副鼻腔炎 Sinusitis	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 COVID-19 pneumonia	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
膀胱炎 Cystitis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
胃腸炎 Gastroenteritis	0	0	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	0	0	0	0
下気道感染 Lower respiratory tract infection	0	0	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	0	0	0	0
アスペルギルス感染 Aspergillus infection	0	0	0	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９ Asymptomatic COVID-19	0	0	0	0
胆道性敗血症 Biliary sepsis	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 Clostridium difficile colitis	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染 Clostridium difficile infection	0	0	0	0
結膜炎 Conjunctivitis	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
心内膜炎 Endocarditis	0	0	0	0
エンテロバクター性敗血症 Enterobacter sepsis	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	0	0	0	0
丹毒 Erysipelas	0	0	0	0
大腸菌感染 Escherichia infection	0	0	0	0
熱性感染症 Febrile infection	0	0	0	0
ヘルパンギーナ Herpangina	0	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	0	0	0	0
感染 Infection	0	0	0	0
関節膿瘍 Joint abscess	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	0	0	0	0
リステリア性敗血症 Listeria sepsis	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
限局性感染 Localised infection	0	0	0	0
鼻前庭炎 Nasal vestibulitis	0	0	0	0
上咽頭炎 Nasopharyngitis	0	0	0	0
爪真菌症 Onychomycosis	0	0	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	0	0	0	0
外耳炎 Otitis externa	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎 Periorbital cellulitis	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎 Pneumonia staphylococcal	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
腎盂腎炎 Pyelonephritis	0	0	0	0
膿疱性皮疹 Rash pustular	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
ＲＳウイルス感染 Respiratory syncytial virus infection	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
敗血症性ショック Septic shock	0	0	0	0
セラチア感染 Serratia infection	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infection	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
脾臓膿瘍 Splenic abscess	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症 Staphylococcal sepsis	0	0	0	0
レンサ球菌性菌血症 Streptococcal bacteraemia	0	0	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	0	0	0	0
細菌性尿路感染 Urinary tract infection bacterial	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染 Urinary tract infection enterococcal	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	4 (10.5%)	19 (20.7%)	7 (17.5%)	30 (17.6%)
体重減少 Weight decreased	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	4 (4.3%)	2 (5.0%)	6 (3.5%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (2.6%)	7 (7.6%)	4 (10.0%)	12 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	5 (5.4%)	1 (2.5%)	6 (3.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	1 (2.6%)	4 (4.3%)	2 (5.0%)	7 (4.1%)
血小板数減少 Platelet count decreased	2 (5.3%)	4 (4.3%)	1 (2.5%)	7 (4.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	1 (2.6%)	2 (2.2%)	0	3 (1.8%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	1 (2.6%)	3 (3.3%)	0	4 (2.4%)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
血中尿素増加 Blood urea increased	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
血中尿酸増加 Blood uric acid increased	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
抱合ビリルビン増加 Bilirubin conjugated increased	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0	0
糸球体濾過率減少 Glomerular filtration rate decreased	0	0	0	0
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0	0	0	0
ＱＲＳ軸異常 QRS axis abnormal	0	0	0	0
血清フェリチン増加 Serum ferritin increased	0	0	0	0
芽球細胞数増加 Blast cell count increased	0	0	0	0
血中クロール増加 Blood chloride increased	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加 Blood fibrinogen increased	0	0	0	0
血中葉酸減少 Blood folate decreased	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血中カリウム減少 Blood potassium decreased	0	0	0	0
血圧上昇 Blood pressure increased	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
血中トリグリセリド増加 Blood triglycerides increased	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
心雑音 Cardiac murmur	0	0	0	0
全身健康状態異常 General physical condition abnormal	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased	0	0	0	0
心拍数不整 Heart rate irregular	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
リパーゼ増加 Lipase increased	0	0	0	0
肝機能検査値上昇 Liver function test increased	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
リンパ球数増加 Lymphocyte count increased	0	0	0	0
血小板数増加 Platelet count increased	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
体重増加 Weight increased	0	0	0	0
白血球数増加 White blood cell count increased	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	8 (21.1%)	20 (21.7%)	7 (17.5%)	35 (20.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
血小板減少症 Thrombocytopenia	5 (13.2%)	19 (20.7%)	5 (12.5%)	29 (17.1%)
貧血 Anaemia	0	4 (4.3%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)
好中球減少症 Neutropenia	1 (2.6%)	5 (5.4%)	2 (5.0%)	8 (4.7%)
白血球増加症 Leukocytosis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
白血球減少症 Leukopenia	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
脾臓梗塞 Splenic infarction	0	0	0	0
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
著明な白血球増多 Hyperleukocytosis	0	0	0	0
脾腫 Splenomegaly	0	0	0	0
出血性素因 Haemorrhagic diathesis	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向 Increased tendency to bruise	0	0	0	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
単球減少症 Monocytopenia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
好中球増加症 Neutrophilia	0	0	0	0
赤血球増加症 Polycythaemia	0	0	0	0
脾血腫 Splenic haematoma	0	0	0	0
脾静脈血栓症 Splenic vein thrombosis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
特発性血腫 Spontaneous haematoma	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (2.6%)	5 (5.4%)	0	6 (3.5%)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
食欲減退 Decreased appetite	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	0
脱水 Dehydration	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	0	0
水分過負荷 Fluid overload	0	0	0	0
高リン血症 Hyperphosphataemia	0	0	0	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	0	0	0	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0
血液量減少症 Hypovolaemia	0	0	0	0
痛風 Gout	0	0	0	0
高クロール血症 Hyperchloraemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	0	0
栄養障害 Malnutrition	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
ビタミンD欠乏 Vitamin D deficiency	0	0	0	0
悪液質 Cachexia	0	0	0	0
葉酸欠乏 Folate deficiency	0	0	0	0
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	0	0	0	0
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
高クレアチニン血症 Hypercreatininaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0
高ナトリウム血症 Hypernatraemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
高トリグリセリド血症 Hypertriglyceridaemia	0	0	0	0
低フェリチン血症 Hypoferritinaemia	0	0	0	0
過小食 Hypophagia	0	0	0	0
低リン血症 Hypophosphataemia	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
低蛋白血症 Hypoproteinaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
鉄欠乏 Iron deficiency	0	0	0	0
マグネシウム欠乏 Magnesium deficiency	0	0	0	0
２型糖尿病 Type 2 diabetes mellitus	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (5.3%)	10 (10.9%)	2 (5.0%)	14 (8.2%)
そう痒症 Pruritus	0	5 (5.4%)	0	5 (2.9%)
寝汗 Night sweats	0	0	0	0
発疹 Rash	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
脱毛症 Alopecia	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
皮膚乾燥 Dry skin	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
皮膚炎 Dermatitis	0	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
皮膚病変 Skin lesion	0	0	0	0
光線角化症 Actinic keratosis	0	0	0	0
点状出血 Petechiae	0	0	0	0
紫斑 Purpura	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0
ざ瘡 Acne	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
後天性汗孔角化症 Acquired porokeratosis	0	0	0	0
斑状出血 Ecchymosis	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	0	0
紅斑 Erythema	0	0	0	0
過角化 Hyperkeratosis	0	0	0	0
爪の障害 Nail disorder	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
斑状皮疹 Rash macular	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (5.3%)	4 (4.3%)	1 (2.5%)	7 (4.1%)
呼吸困難 Dyspnoea	1 (2.6%)	2 (2.2%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)
咳嗽 Cough	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患 Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0
胸水 Pleural effusion	0	0	0	0
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	0	0	0	0
急性呼吸不全 Acute respiratory failure	0	0	0	0
息詰まり Choking	0	0	0	0
発声障害 Dysphonia	0	0	0	0
肺気腫 Emphysema	0	0	0	0
低酸素症 Hypoxia	0	0	0	0
気管支分泌増加 Increased bronchial secretion	0	0	0	0
鼻茸 Nasal polyps	0	0	0	0
肺臓炎 Pneumonitis	0	0	0	0
肺腫瘤 Pulmonary mass	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
肺水腫 Pulmonary oedema	0	0	0	0
ラ音 Rales	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス Respiratory acidosis	0	0	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	0	0	0	0
気道うっ血 Respiratory tract congestion	0	0	0	0
変色痰 Sputum discoloured	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	1 (2.6%)	18 (19.6%)	2 (5.0%)	21 (12.4%)
浮動性めまい Dizziness	1 (2.6%)	4 (4.3%)	1 (2.5%)	6 (3.5%)
頭痛 Headache	0	4 (4.3%)	1 (2.5%)	5 (2.9%)
錯感覚 Paraesthesia	0	6 (6.5%)	0	6 (3.5%)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	2 (2.2%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)
注意力障害 Disturbance in attention	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
失神 Syncope	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
坐骨神経痛 Sciatica	0	0	0	0
味覚不全 Dysgeusia	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
大脳萎縮 Cerebral atrophy	0	0	0	0
脳血管発作 Cerebrovascular accident	0	0	0	0
不全片麻痺 Hemiparesis	0	0	0	0
嗜眠 Lethargy	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
モートン神経痛 Morton's neuralgia	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	0	0
多発ニューロパチー Polyneuropathy	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
ヘルペス後神経痛 Post herpetic neuralgia	0	0	0	0
失神寸前の状態 Presyncope	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
傾眠 Somnolence	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (7.9%)	3 (3.3%)	3 (7.5%)	9 (5.3%)
背部痛 Back pain	0	0	0	0
骨痛 Bone pain	0	0	2 (5.0%)	2 (1.2%)
関節痛 Arthralgia	0	0	0	0
四肢痛 Pain in extremity	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
頚部痛 Neck pain	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
筋痙縮 Muscle spasms	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
筋肉痛 Myalgia	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
変形性関節症 Osteoarthritis	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
側腹部痛 Flank pain	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
顔面非対称 Facial asymmetry	0	0	0	0
高クレアチン血症 Hypercreatinaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
椎間板変性症 Intervertebral disc degeneration	0	0	0	0
関節滲出液 Joint effusion	0	0	0	0
筋萎縮 Muscle atrophy	0	0	0	0
筋肉疲労 Muscle fatigue	0	0	0	0
筋緊張 Muscle tightness	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	0	0	0	0
サルコペニア Sarcopenia	0	0	0	0
腱鞘炎 Tenosynovitis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
血管障害 Vascular disorders	2 (5.3%)	5 (5.4%)	2 (5.0%)	9 (5.3%)
高血圧 Hypertension	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
低血圧 Hypotension	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血腫 Haematoma	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
大動脈狭窄 Aortic stenosis	0	0	0	0
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
潮紅 Flushing	0	2 (2.2%)	0	2 (1.2%)
循環虚脱 Circulatory collapse	0	0	0	0
血液溢出 Extravasation blood	0	0	0	0
充血 Hyperaemia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
蒼白 Pallor	0	0	0	0
末梢冷感 Peripheral coldness	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
出血性ショック Shock haemorrhagic	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
静脈血栓症 Venous thrombosis	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (5.3%)	2 (2.2%)	0	4 (2.4%)
急性腎障害 Acute kidney injury	0	0	0	0
腎不全 Renal failure	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
血尿 Haematuria	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
蛋白尿 Proteinuria	0	0	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	0	0	0	0
頻尿 Pollakiuria	0	0	0	0
排尿困難 Dysuria	0	0	0	0
水腎症 Hydronephrosis	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
失禁 Incontinence	0	0	0	0
白血球尿 Leukocyturia	0	0	0	0
下部尿路症状 Lower urinary tract symptoms	0	0	0	0
夜間頻尿 Nocturia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
腎動脈狭窄症 Renal artery stenosis	0	0	0	0
腎機能障害 Renal impairment	0	0	0	0
尿管結石症 Ureterolithiasis	0	0	0	0
尿失禁 Urinary incontinence	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
尿閉 Urinary retention	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
転倒 Fall	0	0	0	0
挫傷 Contusion	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
四肢損傷 Limb injury	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
肋骨骨折 Rib fracture	0	0	0	0
皮膚擦過傷 Skin abrasion	0	0	0	0
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	0	0	0	0
骨挫傷 Bone contusion	0	0	0	0
頚椎骨折 Cervical vertebral fracture	0	0	0	0
角膜擦過傷 Corneal abrasion	0	0	0	0
耳部損傷 Ear injury	0	0	0	0
足骨折 Foot fracture	0	0	0	0
頭部損傷 Head injury	0	0	0	0
関節脱臼 Joint dislocation	0	0	0	0
人工関節周囲骨折 Periprosthetic fracture	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
処置後炎症 Post procedural inflammation	0	0	0	0
外傷後疼痛 Post-traumatic pain	0	0	0	0
処置による疼痛 Procedural pain	0	0	0	0
皮膚裂傷 Skin laceration	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	0	0	0	0
硬膜下血腫 Subdural haematoma	0	0	0	0
心臓障害 Cardiac disorders	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
頻脈 Tachycardia	0	0	0	0
狭心症 Angina pectoris	0	0	0	0
不整脈 Arrhythmia	0	0	0	0
心房細動 Atrial fibrillation	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	0	0	0
大動脈弁狭窄 Aortic valve stenosis	0	0	0	0
心房血栓症 Atrial thrombosis	0	0	0	0
心不全 Cardiac failure	0	0	0	0
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	0	0	0	0
心血管障害 Cardiovascular disorder	0	0	0	0
冠動脈疾患 Coronary artery disease	0	0	0	0
心臓弁閉鎖不全 Heart valve incompetence	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症 Mitral valve incompetence	0	0	0	0
心筋虚血 Myocardial ischaemia	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	0	0
洞性不整脈 Sinus arrhythmia	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	0	0
心室壁運動低下 Ventricular hypokinesia	0	0	0	0
心室性頻脈 Ventricular tachycardia	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
不眠症 Insomnia	0	0	0	0
譫妄 Delirium	0	0	0	0
錯乱状態 Confusional state	0	0	0	0
うつ病 Depression	0	0	0	0
睡眠障害 Sleep disorder	0	0	0	0
感情障害 Affective disorder	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
怒り Anger	0	0	0	0
不安 Anxiety	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
失見当識 Disorientation	0	0	0	0
幻覚 Hallucination	0	0	0	0
病気不安症 Illness anxiety disorder	0	0	0	0
人格変化 Personality change	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	2 (5.3%)	2 (2.2%)	0	4 (2.4%)
霧視 Vision blurred	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
視力障害 Visual impairment	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
霰粒腫 Chalazion	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
結膜出血 Conjunctival haemorrhage	0	0	0	0
羞明 Photophobia	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
白内障 Cataract	0	0	0	0
核性白内障 Cataract nuclear	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	0	0	0	0
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫 Periorbital oedema	0	0	0	0
硝子体変性 Vitreous degeneration	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
急性骨髄性白血病 Acute myeloid leukaemia	0	0	0	0
急性骨髄性白血病への転化 Transformation to acute myeloid leukaemia	0	0	0	0
基底細胞癌 Basal cell carcinoma	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌 Squamous cell carcinoma of skin	0	0	0	0
腺癌 Adenocarcinoma	0	0	0	0
ボーエン病 Bowen's disease	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
髄膜腫 Meningioma	0	0	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫 Metastatic malignant melanoma	0	0	0	0
骨髄線維症 Myelofibrosis	0	0	0	0
脂漏性角化症 Seborrhoeic keratosis	0	0	0	0
皮膚癌 Skin cancer	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
舌の悪性新生物、病期不明 Tongue neoplasm malignant stage unspecified	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	3 (7.9%)	1 (1.1%)	0	4 (2.4%)
肝炎 Hepatitis	1 (2.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.2%)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
急性胆管炎 Cholangitis acute	0	0	0	0
胆嚢炎 Cholecystitis	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
急性胆嚢炎 Cholecystitis acute	0	0	0	0
胆石症 Cholelithiasis	0	0	0	0
胆汁うっ滞 Cholestasis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
肝病変 Hepatic lesion	0	0	0	0
門脈血栓症 Portal vein thrombosis	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	0	1 (1.1%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)
良性前立腺肥大症 Benign prostatic hyperplasia	0	0	0	0
乳房圧痛 Breast tenderness	0	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
勃起不全 Erectile dysfunction	0	0	0	0
前立腺炎 Prostatitis	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
陰嚢皮膚炎 Scrotal dermatitis	0	0	0	0
性機能不全 Sexual dysfunction	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

表 MOMENTUM-2 すべての有害事象及び治験薬と関連がある有害事象（MOMENTUM試験：Over the Open-Label Extended Treatment Period）

	治験薬との因果関係がある有害事象			
System Organ Class Preferred Term	MMB (N=38)	MMB->MMB (N=92)	DAN->MMB (N=40)	Total (N=170)
内分泌障害 Endocrine disorders	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
回転性めまい Vertigo	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
免疫系障害 Immune system disorders	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	0	0	0	0

Data Source: SRA-MMB-301 CSR (Data cut off 03-Dec-2021) Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.9
MedDRA Version 24.0/J Version 24.0
Population: Safety Analysis Set
SRA_MMB_301_EP_table_ae.sas 2.003.121.720

GS-US-352-1154 試験

治験の標題

Open-label Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis, Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia

報告書番号

FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師

多施設共同試験

実施医療機関

米国 15 施設、カナダ 2 施設、フランス 2 施設、オーストラリア 2 施設、ドイツ 1 施設

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

最初の被験者のスクリーニング日：2014 年 4 月 30 日
最後の被験者の最終来院日：2018 年 12 月 6 日

開発のフェーズ

第 II 相

目的

本試験（GS-US-352-1154 試験）の主要目的は、モメロチニブの長期安全性及び忍容性を 4 つのコホートの被験者で評価することであった：

- コホート 1：CCL09101E 試験で、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（Post PV-MF）、及び本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（Post ET-MF）に対しモメロチニブカプセルを投与され、進行（PD）が確認されていない被験者
- コホート 2：YM387-II-02 試験で、PMF、Post PV/ET-MF に対しモメロチニブカプセルを投与され、PD が確認されていない被験者
- コホート 3：GS-US-354-0101 試験で、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）に対しモメロチニブ錠を投与され、24 週の投与を完了し、試験中に PD が確認されていない被験者。治験実施計画書改訂 3 版でコホート 3 はクローズした。

GS-US-354-0101 試験で PV 及び ET に対するモメロチニブの有効性が限定的であったため、登録したすべての被験者は GS-US-352-1154 試験を中止した。

- コホート 4：GS-US-352-1672 試験で、PMF、Post PV-MF 及び Post ET-MF に対しモメロチニブ錠を投与され、24 週の投与を完了し、治験責任医師の判断により試験中に治療効果が認められた被験者

本試験の副次目的は、モメロチニブの長期有効性をこれら 4 つのコホートの被験者で評価することであった。

治験方法

本試験は、PMF、Post PV-MF、Post ET-MF、PV 又は ET を有し、モメロチニブに忍容性があり、かつ 4 つのモメロチニブの親試験のいずれかの試験中に安定（SD）以上の改善が認められた被験者を対象とした非盲検拡大試験として計画された。本試験は、4 つの異なる親試験終了後にモメロチニブへの継続的なアクセスを確実にし、拡大治療期の継続的なデータ収集を可能にした。

本試験は、第 I 相の臨床薬物動態試験（GS-US-352-0102 試験）でモメロチニブのカプセル剤と同等の経口バイオアベイラビリティであることが確認された錠剤を用いて実施した。

本文書では、「コホート」という用語は関連する親試験完了後に GS-US-352-1154 試験に登録された 4 つの被験者集団、又は GS-US-352-1154 試験への登録の有無を問わない 4 つの親試験の対象集団のいずれかを指す。

モメロチニブの第 II 相の親試験には以下の被験者が組み入れられた：

CCL09101/CCL09101E 試験（コホート 1）—PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者を対象とした第 II 相非盲検試験（CCL09101 試験）及び最初の拡大試験（CCL09101E 試験）であった。コア試験である CCL09101 試験は、用量漸増期及び用量確認期で構成された。コア試験である CCL09101 試験で 9 サイクル（1 サイクル＝28 日）のモメロチニブ投与を完了した被験者は、最初の拡大試験である CCL09101E 試験に組み入れられ、コア試験で忍容性が認められ、臨床的ベネフィットが得られた 1 日用量でモメロチニブ投与を継続した。CCL09101 コア試験及び CCL09101E 拡大試験の両方でモメロチニブのカプセル剤を投与した。

YM387-II-02 試験（コホート 2）—PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者を対象とした第 I／II 相非盲検試験であった。YM387-II-02 試験は用量漸増期と用量確認期で構成され、モメロチニブを 1 日 2 回投与した。最初の 6 サイクル（1 サイクル＝28 日）後にモメロチニブへの忍容性が認められた被験者は、YM387-II-02 試験の維持期でモメロチニブの投与を継続した。YM387-II-02 試験ではモメロチニブのカプセル剤を投与した。

GS-US-354-0101 試験（コホート 3）—PV 又は ET 患者を対象とした第 II 相非盲検試験であった。親試験 GS-US-354-0101 試験の最終解析で PV 又は ET を対象としたモメロチニブの有効性が限定的であったため、本コホートは早期にクローズし、登録された 13 例の被験者は GS-US-352-1154 試験を中止した。GS-US-354-0101 試験ではモメロチニブの錠剤を投与した。

GS-US-352-1672 試験（コホート 4）―PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有する輸血依存患者を対象とした第 II 相、非盲検、トランスレーショナルバイオロジー試験であった。被験者は試験中にモメロチニブを 24 週間投与された。GS-US-352-1672 試験ではモメロチニブの錠剤を投与した。

親試験の定期的な追跡調査来院で被験者に実施された手順は、本試験でのスクリーニング基準を満たすことの確認及び新たな病歴の確認に利用可能であった。被験者へのモメロチニブの投与中は臨床評価、臨床検査及び疾患評価を含む治験来院を 3 ヵ月ごとに実施した。コホート 1 及び 2 では、1 ヵ月及び 2 ヵ月時にも治験来院を実施した。治験薬の最終投与後 30 日間、被験者の安全性及び疾患の状態を追跡調査した。治験終了時に認められた試験治療下で発現した有害事象及び臨床検査値異常はすべて、消失するまで、又は治験責任医師が当該事象を不可逆的と判断するまで追跡することとした。

本文書にコホート別に提示されたデータは、骨髄線維症（MF）患者を対象とした CCL09101 試験、YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験における完全かつ最終的な安全性及び有効性の結果を提供するものである。これらの最終的な有効性解析は、すべての被験者における新たな治療効果及び治療効果の持続性の両方が記録された、親試験の総括報告書で報告された範囲を超えるデータを提供するものである。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：コホート 1、2、3 及び 4 の被験者数に基づき、GS-US-352-1154 試験には最大 105 例を登録可能であった。本試験では正式な仮説検定は計画されなかった。

解析時：CCL09101 試験、YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験の 3 つの親試験のいずれかに組み入れられた合計 268 例の被験者が GS-US-352-1154 試験の解析に含まれ、このうち 265 例が有効性評価可能であった。GS-US-352-1154 試験のコホート 1、2 及び 4 に合計 74 例の被験者を組み入れ、安全性及び有効性を解析した。

本文書では、コホート 3 の被験者のデータは解析されず、PV 又は ET の患者を対象とした親試験である GS-US-354-0101 試験の被験者 39 例のデータも解析されなかった。

診断及び GS-US-352-1154 試験の主要な組入れ基準

モメロチニブに忍容性があり、親試験で疾患進行が認められなかった骨髄増殖性腫瘍を有する 4 つのコホートの被験者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

本試験では、第 I 相の臨床薬物動態試験（GS-US-352-0102 試験）でモメロチニブカプセル剤と錠剤が同等の曝露量であることを確認した後、以下のロット番号の錠剤を用いた。
モメロチニブ錠 100 mg、150 mg 又は 200 mg を被験者自身で 1 日 1 回服用した。
ロット番号（100 mg）：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
ロット番号（150 mg）：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

ロット番号（200 mg）：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与期間

被験者は、本試験への登録から約 48 ヵ月間又は試験終了までモメロチニブ投与を継続可能であった。

対照薬、用法及び投与方法、ロット番号

本試験では対照薬は使用しなかった。

GS-US-352-1154 試験の評価基準

有効性

評価には、生存、PD 及び白血病への移行の追跡調査が含まれた。身体検査時に触診により肝臓及び脾臓のサイズを評価した（X 線検査による確認は不要）。その他の評価には、輸血の記録、ヘモグロビン値及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが含まれた。また、24、48 ヵ月時に骨髄穿刺／生検を実施した。患者報告に基づくアウトカム（PRO）評価には、各治験来院における Patient Global Impression of Change（PGIC）が含まれた。

骨髄化生を伴う MF の治療効果に関する 2006 年の International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment（IWG-MRT）効果判定基準を用いて、脾臓縮小及び最良総合効果を含む治療効果を評価した。

安全性

評価には、有害事象の種類、発現割合、重症度［米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版によるグレード評価］、時期、重篤度、治験薬との関連及び臨床検査値の特性評価が含まれた。その他の安全性評価には、身体検査及び症状の評価、眼科検査、バイタルサイン、12 誘導心電図並びに前治療薬及び併用薬の収集が含まれた。

統計手法

解析対象集団

本試験で使用した解析対象集団は以下の通りである：

- Combined Safety Analysis Set（CSAS）には、CCL09101/CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験に組み入れられ、モメロチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者（268 例）が含まれた。この集団は、一部の安全性解析に用いた。
- Full Analysis Set（FAS）には CCL09101/CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験に組み入れられ、モメロチニブを 1 回以上投与され、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者（265 例）が含まれた。本文書の主要な有効性解析はこの集団を対象とした。

- Rollover Safety Analysis Set（RSAS）には、CCL09101/CCL09101E 試験（コホート 1）、YM387-II-02 試験（コホート 2）又は GS-US-352-1672 試験（コホート 4）から移行した被験者 74 例のみが組み入れられた。各被験者の治験薬の最終投与日から 30 日後までのデータを示す。本文書の主要な安全性解析及び一部の有効性解析はこの集団を対象とした。

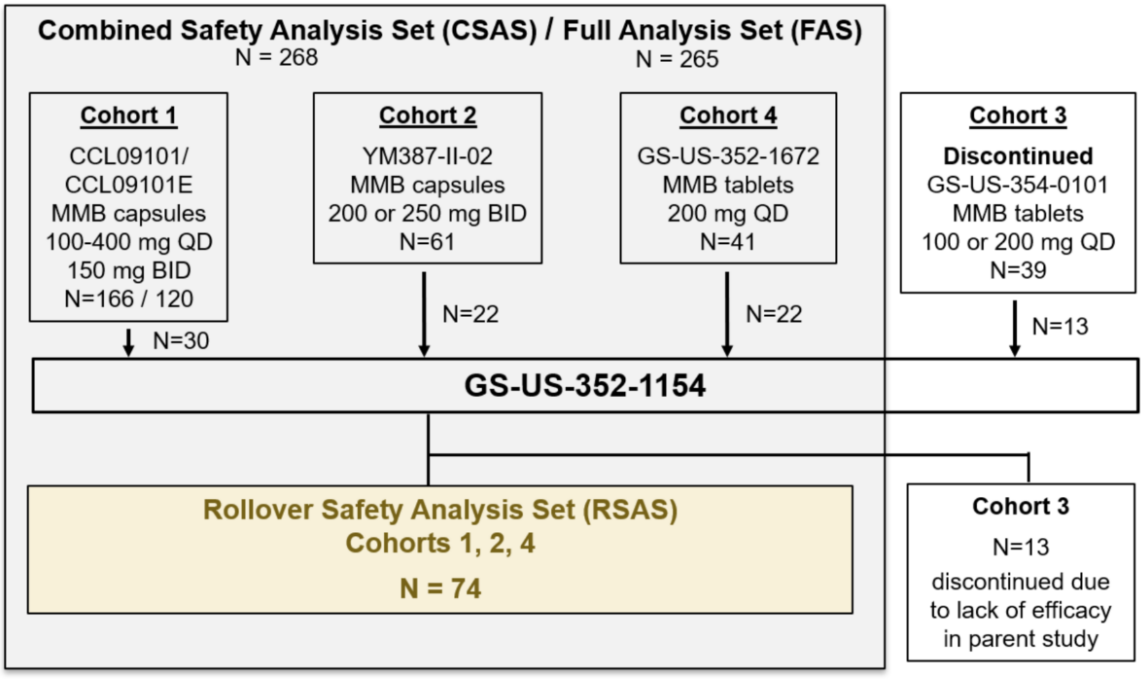


図 1　　親試験から組み入れた被験者及びその内訳

有効性

有効性解析は、親試験で得られたデータにより解析された 3 つの親試験のうちいずれか 1 試験に組み入れられ、本試験に参加し追加の有効性データが得られた 265 例の有効性評価可能な MF 被験者に主に焦点を当てた。ほとんどの有効性評価項目は、FAS 及び RSAS の両方について、全集団及びコホート別の結果を示す。

副次及び探索的有効性評価項目は、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、無白血病生存期間（LFS）、脾臓縮小割合（SRR）、脾臓縮小の持続期間、貧血改善割合、貧血改善の持続期間、輸血非依存割合及び輸血非依存の持続期間、医師評価による最良総合効果、赤血球輸血割合、経時的なヘモグロビン値の変化、並びに症状を評価するための PGIC であった。

特に指定がない限り、有効性評価項目は親試験で報告された方法と同じ方法で解析した。

副次又は探索的評価項目は以下のように解析した。

生存期間：OS、PFS、LFS を含む生存期間に関する評価項目は、Kaplan-Meier（KM）法を用いて解析した。親試験及び本試験のいずれにおいても、モメロチニブの最終投与後約 30 日に実施された安全性追跡調査の評価が完了するまで被験者を追跡調査した。

- OS―親試験でのモメロチニブの初回投与日からあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。
- PFS―親試験でのモメロチニブの初回投与から、2006 年の IWG-MRT で定義された確定的な PD が最初に記録された時点又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。
- LFS―親試験でのモメロチニブの初回投与から、統計解析計画書（SAP）で規定された関連する有害事象の発現と定義された白血病への移行が最初に記録された時点又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。

注目すべき事象（死亡、PD 又は白血病への移行）が認められなかった生存被験者及びモメロチニブを中止し追跡不能となった被験者は、OS、PFS 及び LFS の解析のため、それぞれ試験中に生存、生存及び無進行、又は生存及び無白血病であることが最後に判明した時点で打ち切りとした。被験者は、データセットに記録されたすべての対面での来院日、すなわち、骨髄生検、中央検査機関での採取、コンピュータ断層撮影（CT）スキャン検査、身体検査、施設での治験薬投与、併用薬及び併用治療開始日、心電図、安全性追跡調査、入院及び妊娠検査に基づき、生存していると判断した。

各評価項目（OS、PFS 及び LFS）について提示された生存データには、イベントが発生した又は打ち切りとなった被験者数が含まれ、生存期間の中央値、第 1 四分位（Q1）及び第 3 四分位（Q3）［95%信頼区間（CI）］、KM 生存曲線が含まれる。

<u>脾臓縮小及び脾臓縮小の持続期間：</u>GS-US-352-1154 試験では、治験責任医師による身体検査（触診）で脾臓サイズを測定し、脾臓縮小に基づく臨床的改善は、2006 年の IWG-MRT 効果判定基準に従って、（i）ベースライン時に左肋骨縁（LCM）下 10 cm 以上に触知可能な脾臓が、触診による脾臓サイズで 50%以上減少した場合、又は（ii）ベースライン時に LCM 下 5 cm 以上 10 cm 未満で触知可能な脾臓が 56 日以上触知不能になった場合と定義した。臨床的改善が認められた被験者の割合と定義される SRR は、二項分布を用いて対応する正確な両側 90%CI とともに示した。

触診による脾臓縮小を達成した被験者において、脾臓縮小の持続時間は、56 日以上持続した脾臓縮小（親試験又は本試験中）が最初に発生した日から脾臓縮小の消失日までの期間と定義した。脾臓縮小の消失は、56 日以上持続する脾臓縮小を達成した被験者（ベースライン時に LCM 下の脾腫が 10 cm 以上）で脾腫の減少が 50%未満となるか、56 日以上持続する脾臓縮小を達成した被験者（ベースライン時に LCM 下 5 cm 超 10 cm 未満の脾腫）で 0 cm を上回る脾腫が再発することと定義した。脾臓縮小を達成した被験者での脾臓縮小の持続時間は、記述統計量［n、平均、標準偏差（StD）、中央値、最小値、及び最大値］及び KM 法（中央値、Q1、Q3、範囲、対応する 90% CI、及び KM プロット）を用いて要約した。

コホート 4 の親試験（GS-US-352-1672 試験）の脾臓評価は、磁気共鳴画像（MRI）により実施され、脾臓縮小は、24 週時に脾臓容積の減少が 35%以上と定義された。コホート 4 の親試験では、脾臓縮小の持続期間は評価されなかった。

貧血改善及び貧血改善の持続期間：貧血改善は、ベースライン時に輸血依存であった被験者での輸血非依存及び、ヘモグロビン値の改善が評価可能であった被験者でのヘモグロビン値改善の複合評価項目であった。ヘモグロビン値の改善が評価可能であった被験者は、ベースライン時にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満であったが、輸血依存ではなかった被験者（CCL09101 試験）又は輸血非依存の被験者（YM387-II-02 試験）と定義した。

貧血改善が評価可能な被験者は、ベースライン時に輸血依存又はヘモグロビン値が 10 g/dL 未満であったが、輸血依存ではなかった被験者（CCL09101/CCL09101E 試験）、あるいは輸血非依存の被験者（YM387-II-02 試験）と定義した。

輸血依存は、コホート 1 及び 2 ではサイクル 1 の Day 1 前 30 日以内に 2 単位以上の赤血球を投与し（CCL09101/CCL09101E 試験及び YM387-II-02 試験）、コホート 4 ではモメロチニブの初回投与前 8 週間に 4 単位以上の赤血球を投与することと定義した（GS-US-352-1672 試験）。

輸血非依存の達成とは、親試験のベースライン時に輸血依存であり、親試験でのモメロチニブの初回投与から本試験の終了までの任意の時点で 12 週間以上の輸血非依存の持続とした。

ヘモグロビン値の改善は、ベースライン時にヘモグロビン値の改善が評価可能であり、ベースラインから 12 週間以上にわたってヘモグロビン値が 2 g/dL 以上増加することとした。ヘモグロビン測定において輸血は交絡因子と考えられるため、ベースライン時に輸血依存であった被験者ではヘモグロビン値の改善を評価しなかった。

貧血改善割合、輸血非依存割合及びヘモグロビン値の改善割合を、評価項目ごとに評価可能な被験者の二項分布を用いて対応する正確な両側 90%CI とともに示した。結果はコホート別、FAS 全体、RSAS についても同様に示した。

輸血非依存の持続期間は、輸血非依存の初回発生日（親試験又は GS-US-352-1154 試験の試験中）から最も早い消失日までの期間と定義した。輸血非依存の初回発生日は、輸血しなかった 12 週間の期間の初日と定義した。輸血非依存の消失は、輸血非依存の達成後に被験者が赤血球輸血を受けた時点と定義した。輸血非依存を維持した被験者からのデータは、最終評価日で打ち切られた。

貧血改善の持続期間は、貧血改善の初回発生日（親試験又は GS-US-352-1154 試験の試験中）から、貧血改善の最も早い消失日までの期間と定義した。貧血改善の消失は、輸血非依存又はヘモグロビン値の改善を達成後の赤血球輸血と定義した。

貧血改善を達成した被験者の貧血改善の持続期間を記述統計量（n、平均、StD、中央値、最小値、及び最大値）及び KM 法（中央値、Q1、Q3、範囲、対応する 90%CI、及び KM プロット）を用いて要約した。

その他の有効性評価項目：

医師評価による最良総合効果（2006 年の IWG-MRT 効果判定基準に従って定義）は、二項分布を用いて対応する正確な両側 90%CI とともに示した。最良総合効果は、［完全寛解（完全奏効）］（CR）、［部分寛解（部分奏効）］（PR）、臨床的改善、SD、又は PD に分類した。

ヘモグロビン値のベースライン（親試験）からの経時的変化は記述統計量を用いて要約した。

赤血球輸血割合は、すべての被験者で輸血された赤血球の合計単位数を各被験者がモメロチニブに曝露した合計期間で除して算出した。被験者月当たりの平均赤血球単位数として定義される赤血球輸血割合をコホートごとに示した。

GS-US-352-1154 試験への登録時に確認された症状負荷と比較した、被験者により自己報告された PGIC の結果は、各結果の被験者の割合について、すべての投与後来院ごとに要約した。

安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いてコード化した。要約した有害事象はすべて試験治療下で発現した有害事象とした。試験治療下で発現した有害事象は、親試験の治験薬投与開始日以降、治験薬投与の永続的な中止後 30 日以内に発現した有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象と定義した。治験参加中又は治験参加の結果として、重症度が悪化した又は性質が変化した既存の事象も有害事象とした。

新たに発現した有害事象は、GS-US-352-1154 試験の治験薬投与開始日以降、治験薬投与の永続的な中止後 30 日以内に発現した事象、又は GS-US-352-1154 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象と定義した。新たに発現した有害事象には、GS-US-352-1154 試験開始後に重症度が悪化した又は性質が変化した既存の事象も含めた。

本文書における安全性及び忍容性の解析は主に RSAS に焦点を当てており、最初の親試験への組入れから GS-US-352-1154 試験の中止までに得られたこれらの 74 例の安全性データの解析が含まれた。長期安全性をより詳細に特徴付けるため、これらの MF を有する 74 例の結果は本試験中に新たに発現した有害事象とともに、親試験期間を含む全期間に発現した有害事象を示した。

CSAS 及び RSAS について、試験治療下で発現した有害事象（MedDRA の器官別大分類及び基本語別）の要約（被験者数及び割合）を示した。有害事象は、重症度グレード、治験責任医師による治験薬との因果関係の評価、重篤性、有害事象による中止、有害事象による用量変更又は投与中断、及び死亡に至った有害事象を要約した。また、特定の血液学的検査及び血液生化学的検査値は、記述的解析を用いてグレード 3 以上の臨床検査値異常を要約した。

結果は、GS-US-352-1154 試験への組入れ時の開始用量別でも示すが、この開始用量は、先行する親試験におけるモメロチニブの忍容性及び用量変更を反映していることに留意が必要である。

CSAS について、曝露量で調整した注目すべき事象の発現割合を算出した。

結果

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

合計 268 例の MF 被験者が登録され、親試験の 1 つで治験薬を 1 回以上投与された（CSAS）。これらの被験者 268 例のうち、265 例がベースライン後の有効性評価を 1 回以上実施した（FAS）。

親試験の 1 つで治験薬を投与された MF 被験者 268 例のうち、74 例（27.6%）を本試験に組み入れた（RSAS）。被験者 74 例は、本試験組入れ時に以下の用量でモメロチニブの投与を開始した（100 mg：12 例、150 mg：10 例、200 mg：52 例）。

表 1　GS-US-352-1154：コホート別解析対象集団

GS-US-352-1154: Number of Subjects in Analysis Sets by Cohort				
Analysis Set	Cohort 1 CCL09101/ CCL09101E	Cohort 2 YM387-II-02	Cohort 4 GS-US-352-1672	Overall
Combined Safety Analysis Set (CSAS)	166	61	41	268
Full Analysis Set (FAS)	165	60	40	265
Rollover Safety Analysis Set (RSAS)	30	22	22	74

Source: GS-US-352-1154 CSR Table 15.3.5.1, Table 15.3.5.2, Table 15.1.2.2

FAS の被験者 265 例の年齢の中央値は 69.0 歳（親試験のベースライン）であった。被験者の半数以上が男性（60.4%）であり、大部分が白人（89.8%）であった。被験者の約半数（53.2%）は輸血依存であり、55.1%は親試験組入れ前に MF の治療を受けていなかった。

親試験 3 試験での被験者特性の主な違いは、親試験登録時に輸血依存であった被験者の割合［デザイン上 GS-US-352-1672 試験で最も高く（100%）、他の親試験 2 試験で 50%弱］及び MF の治療歴を有する被験者の割合［20.0%（GS-US-352-1672 試験）～73.3%（YM387-II-02 試験）］であった。

GS-US-352-1154 試験に組み入れた被験者 74 例（RSAS）の年齢の中央値は 66.5 歳（親試験のベースライン）であった。被験者の約半数は男性（51.4%）で、大部分が白人（86.5%）であった。被験者の約半数（48.6%）が輸血依存であり、多くの被験者（71.6%）は親試験のベースライン時に MF の治療歴を有していなかった。FAS の被験者 265 例と比較して、本試験に組み入れた被験者 74 例は、親試験組入れ時にわずかに若く（年齢の中央値 66.5 歳対 69.0 歳）、男性が少なく（51.4%対 60.4%）、輸血依存割合が低く（48.6%対 53.2%）、MF の治療歴を有する割合が低かった（28.4%対 44.9%）。

RSAS では、15 例（20.3%）が本試験の開始から 48 ヵ月以降の来院を完了し、48 ヵ月時より前に後続の別の拡大試験に移行した 6 例を含む、残りの被験者は試験を中止した。GS-US-352-1154 試験への参加中に被験者が治験薬を中止した最も多い理由は、治験責任医師の判断（20.3%）及び PD（17.6%）であった。本試験から 19 例が、後続の拡大アクセス試験である SRA-MMB-4365 試験に移行した。

有効性の結果

生存時間解析

単群試験デザインの性質、治験薬の最終投与後 30 日間という限られた追跡調査期間、長期生存追跡調査がないことから報告された死亡が少数であること、打ち切りの割合が高いこと及び試験対象集団と親試験デザインの違いにより、生存時間解析について決定的な結論を導くことは不可能である。したがって、OS、PFS 及び LFS のデータは記述的に示した。

OS

FAS では、265 例中 49 例（18.5%）で死亡が確認されており、内訳はコホート 1（CCL09101/CCL09101E 試験）で 21.2%、コホート 2（YM387-II-02 試験）で 13.3%、コホート 4（GS-US-352-1672 試験）で 15.0%であった。

RSAS では、74 例中 8 例（10.8%）で GS-US-352-1154 試験参加中に死亡が確認されており、内訳はコホート 1 で 10.0%、コホート 2 で 9.1%、コホート 4 で 13.6%であった。

RSAS における死亡の原因は、感染、血栓－出血性事象、心不全、白血病への移行等、MF 患者の主な死因としてよく知られているものと一致していた。

FAS 又は RSAS の解析では、OS の KM 推定による中央値は到達しなかった。

PFS

FAS では、265 例中 89 例（33.6%）で PD（2006 年の IWG-MRT 効果判定基準で定義）又は死亡が認められ、内訳はコホート 1 で 36.4%、コホート 2 で 33.3%、コホート 4 で 22.5%であった。

RSAS の PFS は解析されなかった。

FAS 全体の PFS の KM 推定による中央値は 54.9 ヵ月であり、コホート 1 で 44.1 ヵ月、コホート 2 で 63.7 ヵ月、コホート 4 で 23.1 ヵ月であった。

LFS

FAS では、265 例中 56 例（21.1%）で白血病への移行又は死亡が認められ、内訳はコホート 1 で 23.6%、コホート 2 で 16.7%、コホート 4 で 17.5%であった。全体として、13 例に白血病への移行の事象が認められた。

RSAS では、74 例中 10 例（13.5%）で白血病への移行又は死亡が認められ、内訳はコホート 1 で 10.0%、コホート 2 で 13.6%、コホート 4 で 18.2%であった。

FAS 又は RSAS の解析では、LFS の KM 推定による中央値は到達しなかった。

脾臓縮小割合及び脾臓縮小の持続期間

FAS では、ベースライン時に脾腫（5 cm 超）が認められた 229 例中 102 例（44.5%）が脾臓縮小を達成した。この脾臓縮小は 2006 年の IWG-MRT 効果判定基準に基づく脾腫の臨床的改善に従うものであった。

RSAS では、ベースライン時に脾腫（5 cm 超）が認められた 63 例中 45 例（71.4%）が脾臓縮小を達成した。GS-US-352-1154 試験へ参加中の被験者に、それぞれ 1 ヵ月及び 6 ヵ月の来院時に達成された 2 件の新たな脾臓縮小が報告された。更に、親試験で脾臓縮小を達成

したコホート 1 の 1 例は、GS-US-352-1154 試験中の 3 ヵ月の来院時に触知可能な脾腫の完全消失を示した。

モメロチニブは脾臓縮小の維持にも有効であった。

FAS では、脾臓縮小の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 364 日、KM 推定値で 2557 日であった。RSAS では、脾臓縮小の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 990 日、KM 推定値で 2557 日であった。

KM 推定値がより長い期間となる理由は、この持続期間の評価方法では、打ち切り例が非打ち切り例と同じ分布特性を有するものとして扱われているためであると予想された。

コホート別の SRR 及び脾臓縮小の持続期間を以下に示す。

表 2　コホート別の脾臓縮小割合及び脾臓縮小の持続期間

	Cohort 1 CCL09101/ CCL09101E/ GS-US-352-1154	Cohort 2 YM387-II-02/ GS-US-352-1154	Cohort 4 GS-US-352-1672/ GS-US-352-1154	Overall
Spleen Response Rate, n/N (%)				
FAS	60/147 (40.8%)	36/50 (72.0%)	6/32 (18.8%)	102/229 (44.5%)
RSAS	20/25 (80.0%)	19/21 (90.5%)	6/17 (35.3%)	45/63 (71.4%)
Median Duration of Response by Descriptive Statistics, Responders Only (Days)				
FAS	466.5	253.0	447.5	364.0
RSAS	1704.5	736.0	447.5	990.0
Median Duration of Response by KM method, Responders Only (Days)				
FAS	2557.0	990.0	NR	2557.0
RSAS	2654.0	990.0	NR	2557.0

Source: GS-US-352-1154 CSR Table 15.3.4.1, Table 15.3.4.2
FAS = Full Analysis Set; NR = not reached; RSAS = Rollover Safety Analysis Set
Note: Spleen response rate is presented as n/N (%), where n = number of responders, N = number of evaluable subjects, % = proportion of n/N.

貧血改善割合及び貧血改善の持続期間

輸血依存は MF の予後不良と強く関連があるため、輸血非依存の達成は、モメロチニブの貧血に対するベネフィットを評価する上で最も臨床的に意義のある方法と考えられる。

FAS では、ベースライン時に貧血改善が評価可能であった 191 例中 90 例（47.1%）で貧血が改善（被験者のベースライン時の輸血状況及びヘモグロビン値に応じて輸血非依存又はヘモグロビン値の改善を示した被験者と定義）した。

RSAS では、ベースライン時に貧血改善が評価可能であった 52 例中 35 例（67.3%）で貧血が改善した。GS-US-352-1154 試験へ参加中の被験者に、新たに 7 件の貧血改善が認められた。

モメロチニブは貧血改善の維持にも有効であった。

FAS では、貧血改善の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 238 日、KM 推定値で 358 日であった。RSAS では、貧血改善の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 358 日、KM 推定値で 421 日であった。

コホート別の貧血改善割合及び貧血改善の持続期間を以下に示す。

表 3　　コホート別の貧血改善割合及び貧血改善の持続期間

	Cohort 1 CCL09101/ CCL09101E/ GS-US-352-1154	Cohort 2 YM387-II-02/ GS-US-352-1154	Cohort 4 GS-US-352-1672/ GS-US-352-1154	Overall
Anemia Response Rate[a], n/N (%)				
FAS	61/111 (55.0%)	12/40 (30.0%)	17/40 (42.5%)	90/191 (47.1%)
RSAS	13/18 (72.2%)	6/12 (50.0%)	16/22 (72.7%)	35/52 (67.3%)
Transfusion Independence Response Rate[b], n/N (%)				
FAS	49/72 (68.1%)	11/29 (37.9%)	17/40 (42.5%)	77/141 (54.6%)
RSAS	7/7 (100.0%)	5/7 (71.4%)	16/22 (72.7%)	28/36 (77.8%)
Hemoglobin Response Rate[c], n/N (%)				
FAS	12/39 (30.8%)	1/11 (9.1%)	n/a[d]	13/50 (26.0%)
RSAS	6/11 (54.5%)	1/5 (20.0%)	n/a[d]	7/16 (43.8%)
Median Duration of Anemia Response by Descriptive Statistics, Responders Only (Days)				
FAS	254.0	134.5	205.0	237.5
RSAS	995.0	120.0	281.5	358.0
Median Duration of Anemia Response by KM Method, Responders Only (Days)				
FAS	413.0	134.5	358.0	358.0
RSAS	1806.0	120.0	358.0	421.0

Source: GS-US-352-1154 CSR Table 15.3.5.1, Table 15.3.5.2
FAS = Full Analysis Set; KM = Kaplan-Meier; RSAS = Rollover Safety Analysis Set; TD = transfusion-dependent
Note: Response rates are presented as n/N (%), where n = number of responders, N = number of evaluable subjects, % = proportion of n/N

a. Denominator consists of both TD subjects and subjects with Hgb < 10 g/dL at baseline who were not TD (Study CCL09101) or who were transfusion-independent (Study YM387-II-02) (ie, hemoglobin response evaluable).
b. Transfusion responders are defined as subjects who were TD at baseline having ≥ 12 weeks TI response.
c. Hemoglobin responders are defined as subjects who were hemoglobin response-evaluable having ≥ 2 g/dL increase in Hgb from baseline for ≥ 12 weeks.
d. GS-US-352-1672 subjects were not classified by hemoglobin level at baseline and were not evaluated for hemoglobin response given that all subjects were transfusion-dependent at study entry. The number of hemoglobin responders (n) and the number of subjects with Hgb < 10 g/dL at baseline (N) were noted as 0 in the statistical output table.

<u>輸血非依存及び輸血非依存の持続期間</u>

FAS では、ベースライン時に輸血依存であった 141 例中 77 例（54.6%）が輸血非依存を達成した。RSAS では、ベースライン時に輸血依存であった 36 例中 28 例（77.8%）が輸血非依存を達成した。新たに認められた 7 件の貧血改善のうち 5 件は、GS-US-352-1154 試験への参加中に認められた新たな輸血非依存であった。

モメロチニブは輸血非依存の維持に有効であった。

FAS では、輸血非依存の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 185 日、KM 推定値で 235 日であった。RSAS では、輸血非依存の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 194 日、KM 推定値で 205 日であった。

表 4　　輸血非依存の持続期間

	Cohort 1 CCL09101/ CCL09101E/ GS-US-352-1154	Cohort 2 YM387-II-02/ GS-US-352-1154	Cohort 4 GS-US-352-1672/ GS-US-352-1154	Overall
Median Duration of TI Response by Descriptive Statistics, Responders Only (Days)				
FAS	198.0	126.0	205.0	185.0
RSAS	357.0	114.0	281.5	193.5
Median Duration of TI Response by KM Method, Responders Only (Days)				
FAS	240.0	126.0	358.0	235.0
RSAS	357.0	114.0	358.0	205.0

Source: GS-US-352-1154 CSR Table 15.3.10.1, Table 15.3.10.2
FAS = Full Analysis Set; KM = Kaplan-Meier; RSAS = Rollover Safety Analysis Set; TI = transfusion independence
Note: Number of responders in FAS = 141 and in RSAS = 36.

ヘモグロビン値の改善割合

FAS では、ベースライン時にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満であったが輸血依存ではなかった（CCL09101/CCL09101E 試験）又は輸血非依存であった（YM387-II-02 試験）コホート 1 及び 2 の被験者 50 例中 13 例（26.0%）でヘモグロビン値が改善（ベースラインから 12 週間以上にわたって 2 g/dL 以上の増加と定義）した。

RSAS では、ベースライン時にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満であったが輸血依存ではなかった被験者（CCL09101/CCL09101E 試験）又は輸血非依存の被験者（YM387-II-02 試験）16 例中 7 例（43.8%）でヘモグロビン値が改善した。新たに認められた 7 件の貧血改善のうち 2 件は、GS-US-352-1154 試験への参加中にヘモグロビン値の改善が認められた。

赤血球輸血割合

RSAS の被験者（74 例）は GS-US-352-1154 試験への参加期間に、対応する親試験期間よりも赤血球輸血割合が低かった（赤血球輸血割合の中央値は 0.00 単位/月対 0.08 単位/月）。

その他のベネフィット

最良総合効果

治験責任医師の評価による最良総合効果（2006 年の IWG-MRT 効果判定基準に基づく）によると、FAS の被験者 265 例中 141 例（53.2%）が臨床的改善以上を達成し、そのうち 4 例（1.5%）が PR、96 例（36.2%）が SD であった。GS-US-352-1154 試験への参加中に新たな PR が 1 件達成され、3 ヵ月の来院時に脾腫が完全に消失した。

PGIC の経時的変化

全体として 74 例中 57 例（77.0%）で GS-US-352-1154 試験への参加中に、スクリーニング後のいずれかの時点で PGIC の改善が認められた。その内訳はコホート 1 で 83.3%、コホー

ト 2 で 81.8%、コホート 4 で 63.6%であった。試験期間のいずれかの時点で「非常に良くなった」又は「良くなった」と報告した 49 例（66.2%）のうち、約 60%の被験者で 12 ヵ月間を超えて、約 40%の被験者で 24 ヵ月間を超えて改善が持続した。全体として、約 3 分の 1 の被験者で治験中止前に PGIC が悪化した。

骨髄線維症

RSAS の被験者 74 例中 23 例（31.1%）で、親試験のベースライン時、24 ヵ月及び／又は 48 ヵ月時の骨髄の結果が得られた。これら 23 例中 6 例（26.1%）で改善が認められ、そのうち 1 例はベースライン時のグレード 2 から 24 ヵ月時のグレード 0 に骨髄線維症が改善した。この改善は、細胞密度及び芽球の分析によっても裏付けられた。その他 1 グレード以上の骨髄線維症の改善として、3 例で 24 ヵ月時に 1 グレードの改善及び 2 例で 48 ヵ月時に 1 グレードの改善が認められた。同集団では、4 例で 1 グレードの悪化が認められた。1 グレード以上の変化が認められた被験者数が少なかったこと、及び欠測データが多いことから、確定的な結論は得られなかった。

安全性の結果

ここで詳述するモメロチニブの安全性及び忍容性の解析は、主に RSAS に焦点を当てている。RSAS は、コホート 1、2 及び 4 から GS-US-352-1154 試験に移行した MF 被験者 74 例で構成される。安全性に関する重要な結論は、主に本試験への参加中に新たに発現した有害事象の検討に基づいている。

曝露

GS-US-352-1154 試験の被験者 74 例での、親試験での初回投与からのモメロチニブ曝露期間の全体的な中央値は 1666 日（範囲：177～2999 日）、約 4.6 年であった。そのうち、3 例が 8 年、11 例が 7 年、20 例が 6 年を超えてモメロチニブ投与を継続した。

GS-US-352-1154 試験でのモメロチニブ曝露期間の全体的な中央値は 509 日（範囲：1～1623 日）、約 1.4 年であり、これは本試験の平均的に短かった観察期間と一致していた。

比較として、FAS の被験者 265 例におけるモメロチニブ曝露期間の中央値は 424 日（範囲：1～2999 日）、約 1.2 年であった。

有害事象

RSAS の被験者のうち 73 例（98.6%）で、親試験のモメロチニブ初回投与以降に 1 件以上の有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は、下痢（55.4%）、疲労（47.3%）、悪心（44.6%）、末梢性感覚ニューロパチー（41.9%）、呼吸困難（40.5%）であった。最も高頻度に認められたグレード 3 以上の有害事象は、血小板減少症（27.0%）、貧血（21.6%）、好中球減少症（18.9%）であった。これらの血液学的異常は、最も高頻度に認められた治験薬と関連があるグレード 3 以上の有害事象であった。

新たに発現した有害事象

RSAS の被験者 72 例（97.3%）に新たに発現した有害事象が認められた。新たに発現した有害事象は、GS-US-352-1154 試験のモメロチニブ初回投与日以降に発現した有害事象と定義された。最も高頻度に認められた新たに発現した有害事象は、疲労（29.7%）、貧血（24.3%）、呼吸困難（23.0%）、下痢（21.6%）、悪心（20.3%）であった。多くの有害事象（約 83%）はグレード 1 又は 2 であった。最も高頻度に認められたグレード 3 以上の有害事象は貧血（14.9%）、血小板減少症（8.1%）、うっ血性心不全、腹痛、肺炎、血小板数減少（各 5.4%）であった。GS-US-352-1154 試験で割り付けられたモメロチニブの 3 つの用量で、新たに発現した有害事象の発現割合に、用量に関連した増加又は減少の一般的な傾向は認められなかった。

本試験期間で RSAS の被験者に新たに発現した有害事象の発現割合及び種類を、親試験の参加期間のみ及び投与期間全体で同一被験者に認められた有害事象の発現割合及び種類と比較した。一般的に、貧血、呼吸困難又は疲労等の進行期 MF に関連がある有害事象を除き、本試験期間の RSAS の被験者に認められた一般的な有害事象の発現割合は、先行する親試験の参加期間よりも低かった。モメロチニブの長期曝露による蓄積毒性又は新たな安全性シグナルのエビデンスは認められなかった。

GS-US-352-1154 試験に参加した被験者の 14.9%で、新たに発現した有害事象として MedDRA 標準検索式の末梢性ニューロパチー（狭域）の有害事象が報告された。いずれの事象もグレード 1 又は 2 であった。新たに有害事象が発現したすべての被験者に GS-US-352-1154 試験への組入れ前から末梢性ニューロパチーの潜在的リスク因子があったと考えられた。

GS-US-352-1154 試験の被験者の 8.1%に新たに発現した有害事象として白内障が認められた。このうち 1 件を除くすべてがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の非重篤な事象が 1 件認められた。本試験で認められた白内障の発現割合は、この被験者集団の高齢集団における白内障の有病率と一致していた。

本試験中に重篤な日和見感染は認められなかった。本試験では、10.8%の被験者で新たに悪性新生物が発現し、急性骨髄性白血病及び皮膚癌が各 3 例であった。感染症及び悪性腫瘍の発現割合は、患者集団の傾向と一致していた。

本試験では、死亡に至った有害事象が 10.8%の被験者で認められたが、モメロチニブと関連があると判断されたものはなかった。

本試験では、被験者の 50.0%で新たに重篤な有害事象が発現したが、親試験での発現割合と類似していた。治験薬の投与中止に至った有害事象は被験者の 13.5%で認められ、用量変更／投与中断に至った有害事象は被験者の 27%で認められた。

その他の安全性データ

新たに発現したグレード 4 の臨床検査値異常は好中球数減少及びリンパ球数減少（各 1 例、1.4%）であった。新たに発現したグレード 3 の臨床検査値異常では、血小板数減少（4 例、5.4%）、白血球減少及び国際標準比増加（各 3 例、4.1%）が最も高い発現割合であった。

GS-US-352-1154 試験では、モメロチニブのバイタルサインに対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

結論

本試験の主要目的は、親試験であるモメロチニブの 4 つの治療的非盲検第 II 相試験に組み入れられた被験者を対象にモメロチニブの長期安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験の副次目的は、本試験及び先行する親試験のデータに基づき、これらの被験者集団におけるモメロチニブの長期有効性を更に明らかにすることであった。

このデータセットの重要な点は、多数の被験者が長期間モメロチニブを投与されたことにより、有効性の持続性及び長期安全性に関する洞察を提示することである。関連する親試験 3 試験の試験デザイン、用量、製剤、投与期間及び組入れ時期に多少の違いがあったものの、被験者の特性は概して類似していた。しかしながら、統合データ、又はコホート若しくは用量別に提示されたデータは、慎重に解釈する必要がある。

親試験である 3 つの第 II 相試験のいずれかに組み入れられた被験者の約 28%（268 例中 74 例）で、モメロチニブにより十分な臨床的ベネフィットが得られ、GS-US-352-1154 試験に移行した。GS-US-352-1154 試験の被験者において、親試験での初回投与からのモメロチニブ曝露期間の累積中央値は 1666 日（約 4.6 年）であった。そのうち 3 例が 8 年、11 例が 7 年、20 例が 6 年を超えて投与を受けた。GS-US-352-1154 試験の被験者 74 例における追加のモメロチニブ曝露期間の中央値は 509 日（約 1.4 年）であった。本試験の終了後、74 例中 19 例が後続の拡大アクセス試験（SRA-MMB-4365 試験）に移行し、モメロチニブ投与を継続した。

本試験の結果、モメロチニブは、その差別化された作用機序に基づき、MF 被験者の実質的な脾臓縮小及び貧血改善並びにその他のベネフィットの誘導及び維持に対して、有効であることが確認された。以下の結論に要約するように、本剤は蓄積毒性を示すことなく忍容性も良好であった。

- モメロチニブの長期投与時の忍容性は良好であり、GS-US-352-1154 試験に組み入れた被験者 74 例では、約 4.6 年モメロチニブを連日投与した。これらの被験者の一部は、親試験の初回投与から 8 年を超えて治療を継続した。
- これら MF 被験者 74 例でのモメロチニブの安全性プロファイルは、MF 被験者を対象とした過去のモメロチニブの臨床試験で認められたものと一致していた。新たな安全性の懸念は生じなかった。
- 3 つのコホートに組み入れた有効性評価可能な被験者の全データを含む FAS（265 例）では、脾臓、貧血及びその他の疾患に対する大きなベネフィットが確認された。モメロチニブの有効性は、RSAS（74 例）の解析で示されたように、本試験に参加し、長期的に改善が認められた被験者で特に頑健であった。
- FAS では、ベースライン時に脾腫が認められた被験者 229 例中 102 例（44.5%）が触診で評価した脾臓縮小を達成した。RSAS では、ベースライン時に脾腫が認められた被験

者 63 例中 45 例（71.4%）が脾臓縮小を達成し、そのうち 2 例は GS-US-352-1154 試験中に新たに脾臓縮小が認められた。

- モメロチニブは脾臓縮小の維持に有効であり、FAS における脾臓縮小の持続期間の中央値は記述統計量で 364 日、KM 推定値で 2557 日であった。RSAS では、脾臓縮小の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 990 日、KM 推定値で 2557 日であった。
- FAS における貧血改善割合は頑健かつ持続的であった。
  - FAS では、評価可能例 191 例中 90 例（47.1%）が貧血改善を示し、貧血改善の持続期間の中央値は記述統計量で 238 日、KM 推定値で 358 日であった。
  - ベースライン時に輸血依存であった被験者 141 例中 77 例（54.6%）が 12 週間以上の輸血非依存を達成し、期間全体の中央値は記述統計量で 185 日、KM 推定値で 235 日であった。
- RSAS では貧血改善割合が更に頑健かつ持続的であった。
- 貧血改善は、ベースライン時に貧血又は輸血依存であった 52 例中 35 例（67.3%）で達成された。これらの被験者の貧血改善の持続期間の中央値は、記述統計量で 358 日、KM 推定値で 421 日であった。
  - モメロチニブの長期曝露により、本試験中に更に 7 件の貧血改善が誘導され、そのうち 5 件は輸血非依存であった。
  - ベースライン時に輸血依存であった 36 例中 28 例（77.8%）で輸血非依存が達成され、輸血非依存の持続期間の中央値は記述統計量で 194 日、KM 推定値で 205 日であった。
  - ヘモグロビン値の改善は、ベースライン時にヘモグロビン値の改善が評価可能であった被験者 16 例中 7 例（43.8%）に認められた。
  - GS-US-352-1154 試験の試験期間での赤血球輸血割合は親試験の試験期間でのそれと比較して低かったことから、モメロチニブの長期曝露により輸血の負担を更に軽減できることが示唆された。
- OS 及び LFS の KM 推定による中央値はいずれの集団も到達しなかったが、PFS の KM 推定による中央値は、3 つのコホートに組み入れた被験者 265 例全体で 54.9 ヵ月であった。OS、PFS 及び LFS の記述的解析は、打ち切り割合が高いことと試験デザインが単群であることによって限定的であることに留意する必要がある。
- 全体として、74 例中 57 例（77.0%）が GS-US-352-1154 試験への参加中のスクリーニング後のいずれかの時点で症状負荷の指標である PGIC の改善を報告したことから、モメロチニブの長期投与により顕著な症状改善効果を引き起こしたことが示唆された。
- 265 例中 141 例（53.2%）の被験者で、治験責任医師の評価による最良総合効果として臨床的改善以上が認められた。
- 親試験のベースライン時、24 ヵ月及び／又は 48 ヵ月時の骨髄の結果が得られた 23 例中 6 例（26.1%）で骨髄線維症のグレードの改善が認められたが、欠測データが多いため確定的な結論を導くことは不可能である。

報告書の日付

2020 年 7 月

GS-US-352-1672 試験

治験の標題

A Phase 2, Open-label, Translational Biology Study of Momelotinib in Transfusion-Dependent Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)

報告書番号

FINAL CLINICAL STUDY REPORT

治験責任医師

多施設共同試験

実施医療機関

13 施設（米国及びカナダ）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

最初の被験者のスクリーニング日：2016 年 1 月 29 日
最後の被験者の最終観察日：2017 年 8 月 15 日

開発のフェーズ

第 II 相

目的

主要目的：

- モメロチニブを投与された輸血依存の骨髄線維症（MF）被験者を対象に輸血非依存割合を評価する。

副次目的：

- モメロチニブを投与された輸血依存の MF 被験者を対象に鉄代謝マーカーのベースライン値及びベースラインからの変化を評価する。
- モメロチニブを投与された輸血依存の MF 被験者を対象にヤヌスキナーゼ（JAK）1/2 の阻害を評価する。
- 輸血依存の MF 被験者を対象にモメロチニブの薬物動態（PK）を評価する。
- モメロチニブを投与された輸血依存の MF 被験者を対象に循環血中のサイトカイン及び炎症マーカーの変化を評価する。

治験方法

本試験は、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）から移行した MF（Post PV-MF）又は本態性血小板血症（ET）から移行した MF（Post ET-MF）を有する輸血依存の被験者を対象としたモメロチニブの単群非盲検試験であった。被験者は 24 週間（±7 日）モメロチニブを投与された。

24 週間（±7 日）の投与期の完了後、改善が認められた被験者は、治験責任医師の判断により、24 週間の投与期間中に被験者が忍容性を示した及び／又は 24 週間の投与期間中に臨床的ベネフィットが得られたモメロチニブの用量で、GS-US-352-1154 試験のモメロチニブ維持療法を受けることを可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：約 40 例

解析時：41 例

診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

- 18 歳以上の PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断を受けた患者
- MF 治療が必要であると治験責任医師が判断している
- Dynamic International Prognostic Scoring System（DIPSS）で定義される高リスク若しくは中間-2 リスク、又は中間-1 リスクであり、かつ症候性脾腫及び／又は肝腫大を伴う
- ベースライン時に輸血依存（モメロチニブの初回投与前 8 週間に 4 単位以上の赤血球の輸血）である
- 24 週間を超える生存が見込める

除外基準：

- 脾臓摘出歴がある
- 無作為化前 3 ヵ月以内に脾臓照射を受けた
- コントロール不良の併発疾患を有する
- 癌の併発又は続発性癌の既往がある
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性又は活動性 A、B 又は C 型肝炎の感染者
- モメロチニブによる治療歴がある
- モメロチニブの予定初回投与前 21 日以内に JAK 阻害剤による治療歴がある
- 無作為化前 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定／コントロール不良の心疾患が確認されている
- グレード 2 以上の末梢性ニューロパチーを有する

治療期間：

24 週間（±7 日）

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

すべての被験者のモメロチニブの開始用量は、200 mg（1 錠）であった。モメロチニブは 1 日 1 回朝に被験者自身で服用することとし、その後は毎日おおよそ同一時刻に服用した。モメロチニブの用量は、治験実施計画書の基準に従って中断又は調節することを可能とした。使用したロット番号は以下のとおりであった。

- モメロチニブ 100 mg：[redacted]
- モメロチニブ 150 mg：[redacted] 及び [redacted]
- モメロチニブ 200 mg：[redacted] 及び [redacted]

ロット番号 [redacted]（モメロチニブ 100 mg）は出荷され、実施医療機関に発送されたが、いずれの被験者にも投与されなかった。

評価基準

有効性：

主要評価項目は、24 週時までの輸血非依存割合とし、治験期間中の任意の時点で 12 週間以上輸血非依存であることと定義した。24 週間の投与期間中に赤血球輸血が 12 週間行われなかった場合、被験者は治験において輸血非依存とみなされた。

副次評価項目は、24 週時までの輸血改善割合（治験期間中の任意の時点で 8 週間以上輸血依存ではないと定義）、24 週時の脾臓縮小割合（SRR）［磁気共鳴画像法（MRI）により測定したベースラインから 35 %以上の脾臓容積縮小と定義］、24 週時の総症状スコア（TSS）の改善割合［modified myeloproliferative neoplasm symptom assessment form（modified MPN-SAF）TSS 日誌により評価し、TSS のベースライン値から 50 %以上の減少を達成と定義］であった。

鉄代謝及び炎症に関連する副次評価項目も評価し、ヘプシジン、貧血マーカー、肝臓の鉄含有量及び C 反応性蛋白（CRP）のベースライン値及び変化を含めた。

薬物動態：

血漿検体は、規定来院時の投与前並びに投与後 2、4 及び 6 時間後に採取した。モメロチニブ及びその主要代謝物 GS-644603（M21）の血漿中濃度を来院別及び時間別に要約した。

薬力学：

JAK1/2 の阻害は、インターロイキン-6 で刺激した T 細胞におけるシグナル伝達兼転写活性化因子 3 のリン酸化（pSTAT3）の分析により、規定来院時の投与前並びに投与後 2、4 及び 6 時間の時点で評価した。

安全性：

モメロチニブの全体的な安全性プロファイルは、すべての有害事象又は臨床検査値異常、重篤な有害事象、モメロチニブの投与中止に至った有害事象の種類、頻度、重症度、発現時期、発現期間及びモメロチニブとの因果関係により特性を明らかにした。

統計手法

探索的試験のため、本試験は特定の効果の大きさを検出するデザインではなかった。40例のサンプルサイズは、本試験にとって適切と考えられた。

安全性解析対象集団は、モメロチニブを1回以上投与されたすべての被験者とした。本試験は無作為化されていないため、安全性解析対象集団は、被験者特性、有効性及び安全性の評価項目、治験薬投与の解析に用いた。

バイオマーカー解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、特定の対象パラメータで解釈可能な結果を得るために、必要なベースライン及び試験期間中の測定結果を有する被験者を対象とした。バイオマーカー解析対象集団は、バイオマーカーの解析及びバイオマーカーと臨床的有効性評価項目との相関分析に用いた。

PK解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、特定の対象パラメータで解釈可能な結果を得るために、必要なベースライン及び試験期間中の測定結果を有する被験者を対象とした。

有効性：

輸血非依存割合、輸血改善割合、SRR及びTSS改善割合の推定値を、対応する両側90%信頼区間（二項分布を用いた正確信頼区間）と共に示した。

貧血関連バイオマーカーの記述統計量を用いて、ベースライン値及びベースラインからの変化量を集計した。CRPの実測値、ベースラインからの変化量及び変化率は、来院別及び輸血非依存の達成別に記述要約統計量を示した。来院ごとのCRPのベースラインからの変化率の中央値［第1四分位（Q1）、第3四分位（Q3）］のプロットを示した。

薬物動態：

モメロチニブ及びその主要代謝物であるGS-644603（M21）の濃度データを一覧にし、該当する場合は治験来院別の規定の検体採取時点別に記述統計量を示した。要約統計量［n、平均値、標準偏差（StD）、変動係数（%CV）、中央値、最小値、最大値、Q1及びQ3］を示した。

薬力学：

各時点及び来院時のpSTAT3の実測値、ベースラインからの変化量及び変化率は、記述要約統計量を示した。来院ごとのpSTAT3のベースラインからの変化率の中央値（Q1、Q3）のプロットを示した。

安全性：

有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）第20.0版を用いてコード化した。モメロチニブの初回交付日以降に収集したすべての安全性データは、GS-US-352-1154試験に移行しなかった被験者ではモメロチニブの最終投与日から30日後まで、移行した被験者ではGS-US-352-1154試験のDay 1又はその前までを対象に集計した。投与前期間のデータはデータ一覧に含めた。

その他：

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を一覧にし、必要に応じて集計した。

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 41 例の被験者が本試験に組み入れられ、モメロチニブを投与された。25 例（61.0%）が治験薬投与及び治験を完了し、16 例（39.0%）が治験薬投与を早期に中止した。最も高頻度に認められた治験薬の投与中止理由は、被験者の意思（5 例、12.2%）、有害事象（4 例、9.8%）、治験責任医師の判断（3 例、7.3%）であった。組み入れた被験者 41 例すべてを、安全性、PK（モメロチニブ及び GS-644603）及びバイオマーカー解析対象集団に含めた。

被験者の多くは男性（26 例、63.4%）、白人（36 例、87.8%）及び、非ヒスパニック系又は非ラテン系（37 例、90.2%）であった。被験者の平均年齢（範囲）は 70（44～87）歳であった。被験者の多く（78.0%）は PMF を有していた。すべての被験者で、診断からの期間の中央値（Q1、Q3）は 3.0（1.2、4.3）年であった。JAK2V617F 変異の有無が確認できた被験者のうち、28 例（68.3%）が変異陽性であった。

有効性の結果

24 週時までに、被験者の 34.1%が 12 週間にわたり輸血非依存であった［90% CI：（22.0%、48.1%）］。

24 週時までに、被験者の 39.0%が 8 週間以上赤血球輸血を実施しなかった［90% CI：（26.2%、53.1%）］。24 週時で、12.2%の被験者で脾臓容積が 35%以上縮小し［90% CI：（4.9%、23.9%）］、15.8%の被験者で modified MPN-SAF TSS がベースラインから 24 週時までで 50%以上減少した［90% CI：（7.1%、28.8%）］。

鉄代謝マーカー及び C 反応性蛋白：

ヘプシジンの産生は、JAK1/2 及び ACVR1 を介した炎症及び鉄貯蔵によって制御されている。いずれの時点でも、末梢ヘプシジンはモメロチニブ投与の 6 時間後に減少し、モメロチニブがヘプシジン産生を阻害することが示唆された。循環血中ヘプシジンの増加は、赤血球造血に対する鉄の利用率の低下と関連している。すべての被験者において、連日のヘプシジンの阻害では、24 週時での血清鉄をベースラインから増加させることはなかったものの、輸血非依存を達成した被験者では、4 週時の血清鉄がベースラインと比べて一時的に増加した（中央値で 39.8%の増加）。

輸血非依存の改善は、ベースラインの血清ヘプシジン、CRP、肝臓の鉄含有量、血清鉄、フェリチン、トランスフェリン飽和度の低値、ベースラインのヘマトクリット、赤血球、網状赤血球、血小板の高値、ベースラインのヘモグロビン 8 g/dL 以上と関連した。全体として、これらのバイオマーカーは、輸血非依存を達成した被験者では炎症が少なく、赤血球生成能が高い傾向があることを示唆していた。

輸血非依存を達成した被験者では、網状赤血球／赤血球比及び血清鉄の一過性の増加が認められた。輸血非依存を達成した被験者でのヘマトクリット、ヘモグロビン、総鉄結合能の増加は、いずれも赤血球造血の増加と一致した。

24 週時で、CRP の中央値はベースラインから 54.8%減少した。

薬物動態／薬力学の結果

4 週時及び 24 週時で、モメロチニブ及び GS-644603（M21）の血漿中濃度は定常状態にあり、組入れ時（初回投与時）、4 週時及び 24 週時でのモメロチニブの用量及び投与レジメンに対して想定範囲内であった。各投与時の投与 2 時間後に pSTAT3 の最大阻害が認められた。初回投与 2 時間後の pSTAT3 の阻害率の中央値は 14.3%であった。定常状態での pSTAT3 のトラフ値はベースライン値と同程度であった。

安全性の結果

モメロチニブを投与した 41 例の曝露期間の中央値（Q1、Q3）は 23.4（15.0、24.1）週であった。被験者の 15 例（36.6%）が、有害事象（9 例、22.0%）、その他の理由（5 例、12.2%）又は治験実施計画書で規定された理由（4 例、9.8%）により減量又は投与を中断した。

試験期間中に 39 例（95.1%）で 1 件以上の有害事象が認められた。最も高頻度に認められた 3 つの有害事象は、咳嗽（12 例、29.3%）、下痢（10 例、24.4%）、悪心（9 例、22.0%）であった。20 例（48.8%）でグレード 3 又は 4 の有害事象が 1 件以上認められた。最も高頻度に認められたグレード 3 又は 4 の有害事象は、貧血及び好中球減少症（各 5 例、12.2%）、血小板減少症（3 例、7.3%）、骨痛、高尿酸血症及び低血圧（各 2 例、4.9%）であった。最も高頻度に認められた治験薬と関連があるグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（4 例、9.8%）及び血小板減少症（3 例、7.3%）であった。その他の治験薬と関連があるグレード 3 以上の有害事象は、それぞれ 1 例で認められた。

末梢性ニューロパチー［SMQ（狭域）］が 5 例（12.2%）で、6 件認められた。認められた基本語（PT）は、末梢性感覚ニューロパチー（3 例、7.3%）、末梢性ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー（各 1 例、2.4%）であった。被験者 1 例に、指及び足の末梢性感覚ニューロパチーが 2 件認められた。指の末梢性感覚ニューロパチーの有害事象は投与終了前に消失し、残りの事象は試験終了時点で継続中であった。残り 4 例のうち 2 例の被験者に認められた事象は投与終了前に消失し、他の 2 例の被験者では試験終了時点で継続中であった。末梢性ニューロパチー（SMQ）の有害事象はすべてグレード 1 で非重篤であり、モメロチニブの投与中止に至った有害事象はなかった。5 例の被験者において末梢性ニューロパチー（SMQ）の最初の事象が認められるまでの時間の中央値（Q1、Q3）は 8.9（5.6、18.0）週であった。試験終了時点で、末梢性ニューロパチー（SMQ）6 件のうち 3 件が投与中に 5 例中 2 例で消失し、消失までの期間の中央値（Q1、Q3）は 3.4（0.3、6.4）週であった。

死亡は 3 例に認められた。1 例は疾患の進行、1 例は死因不明（PT：死亡）、1 例は急性骨髄性白血病の有害事象によるものであった。

最も高頻度に認められた重篤な有害事象は、急性腎障害及び貧血（各 3 例、7.3%）並びに低血圧、肺感染及び失神寸前の状態（各 2 例、4.9%）であり、いずれもモメロチニブと関連なしと判断された。その他の重篤な有害事象は、それぞれ 1 例で認められた。被験者 2 例（4.9%）で治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた。1 例の被験者に 7 件の重篤な有害事象が認められ、そのうち 3 件はモメロチニブと関連があると判断され、同時期に発現

した（代謝性脳症、敗血症及び肺炎）。これらの重篤な有害事象により、モメロチニブの投与が一時的に中断された。もう 1 例の被験者に、治験薬と関連がある重篤な有害事象として発熱及び肝酵素上昇が認められ、モメロチニブの投与を早期に中止した。

モメロチニブの投与中止に至った有害事象は 6 例（14.6%）に認められた。これらの有害事象で、2 例以上の被験者に認められたものはなかった。モメロチニブの減量又は一時的な中断に至った有害事象は 10 例（24.4%）に認められた。これらのうち、最も高頻度に認められた有害事象は、好中球減少症及び急性腎障害（各 3 例、7.3%）、血小板減少症（2 例、4.9%）であった。その他の有害事象は、それぞれ被験者 1 例で認められた。

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は 25 例（62.5%）に認められた。最も高頻度に認められたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少（グレード 3：13 例、32.5%、グレード 4：4 例、10.0%）、好中球分葉核（好中球数減少）（グレード 3：6 例、15.0%、グレード 4：3 例、7.5%）、好中球数減少及び血小板数減少（グレード 3：各 5 例、12.5%、グレード 4：各 1 例、2.5%）であった。

バイタルサインでは、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

結論

本試験の結論は以下のとおりであった。

- 24 週時までに、ベースラインで輸血依存であった MF 被験者の 34.1%が 12 週間の輸血非依存となり、39.0%の被験者では 8 週間以上赤血球輸血が行われなかった。
- 24 週時で、被験者の 12.2%で脾臓容積が 35%以上縮小し、15.8%で modified MPN-SAF TSS がベースラインから 24 週までで 50%以上減少した。
- 24 週時までの各時点で、血清ヘプシジンはモメロチニブ投与 6 時間後に減少した。
- 輸血非依存の改善は、炎症の減少及び赤血球生成能の増加を示唆するベースラインバイオマーカーと関連していた（例：ベースラインの血清ヘプシジン、CRP 及びトランスフェリン飽和度の低値、ベースラインの赤血球、網状赤血球高値、ベースラインのヘモグロビン 8 g/dL 以上）。
- 有害事象は MF 被験者を対象としたモメロチニブの過去の試験と一致しており、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

報告書の日付

2018 年 2 月

SRA-MMB-4365（XAP）試験

治験の標題

Extended Access of Momelotinib for Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)

開発のフェーズ

第 II 相

目的

主要目的：

モメロチニブを投与され、疾患進行が認められない被験者を対象に、モメロチニブを継続投与し、長期安全性を評価する。

副次目的：

すべての被験者の全生存期間及び無白血病生存期間を評価する。

試験デザイン

GS-US-352-0101、GS-US-352-1154、GS-US-352-1214 試験及び SRA-MMB-301 試験でモメロチニブを投与された被験者を対象とした第 II 相、国際共同、非盲検、拡大試験。

主要な組入れ基準

GS-US-352-0101 試験、GS-US-352-1154 試験、GS-US-352-1214 試験に参加し、モメロチニブ投与を中止しなかった、又は SRA-MMB-301 試験の投与中止後に生存追跡調査に参加した患者。

関連するグレード 3 又は 4 の非血液毒性の有害事象、又はモメロチニブの中断を要する有害事象が発現した場合には、グレード 1 又はベースライン（最終投与から 30 日以内）へ回復した患者、又は有害事象が消失した患者。

先行試験で合致した適格性基準の状態に変更がない患者。

被験者数

- 計画時：約 400 例
- 解析時：170 例（GS-US-352-0101 試験：96 例、GS-US-352-1214 試験：22 例、GS-US-352-1154 試験：19 例、SRA-MMB-301 試験：33 例）

治験薬

モメロチニブ錠

用量・用法

先行試験と同用量を 1 日 1 回経口投与

結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

- 組入れ：170 例、投与：170 例、中止：60 例、実施中：110 例（データカットオフ日：2021 年 12 月 3 日）
- 年齢の中央値：68.0 歳（65 歳以上：64.7%）
- 女性：54.7%、白人：78.2%

有効性

該当せず

安全性

モメロチニブへの曝露期間の中央値は 31.69 ヵ月であった［第 1 四分位（Q1）：7.98、第 3 四分位（Q3）：35.91］。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）で最も多く、被験者の 5%以上に認められたものは、貧血（17.1%）、尿路感染（8.2%）、下痢（7.1%）、肺炎（6.5%）、血小板数減少（5.9%）、咳嗽、発熱、皮膚有棘細胞癌及び上気道感染（各 5.3%）であった。治験薬と関連がある有害事象で最も多く認められたものは、貧血（4.7%）であった。治験薬と関連があるグレード 3 又は 4 の有害事象（8.2%）のうち、グレード 4 の血小板減少症（Day 927、中止）が 1 例、グレード 4 の血小板数減少（Day 357）及び好中球数減少（Day 757）が 1 例に認められた（モメロチニブに関する処置なし）。治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は低かった（5 例、2.9%）。2 例にグレード 2 の皮膚有棘細胞癌、1 例にグレード 2 の皮膚有棘細胞癌及びグレード 2 の皮膚病変、1 例にグレード 3 の高カリウム血症、1 例にグレード 3 の脱水及びグレード 5 の感染が認められた。モメロチニブの一時的な投与中断又は減量に至った有害事象が被験者の 20.0%に、モメロチニブの投与中止に至った有害事象が被験者の 11.2%に認められた。治験薬の投与中断又は減量に至った理由として最も多かったのは感染（8.2%）であり、治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったのは疾患進行（2.4%）であった。13 例（7.6%）が試験期間中に死亡した。死亡の内訳は、有害事象が 10 例、疾患進行、病状の悪化、突然死が各 1 例であった。感染の事象（種類は特定されていない）1 件を除き、死亡はいずれもモメロチニブと関連なしと判断された。データカットオフ時点では、妊娠は報告されなかった。

選択された有害事象

末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーは、末梢性感覚ニューロパチー（4.7%）、末梢性ニューロパチー（0.6%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（0.6%）を含み、10 例（5.9%）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤であった。モメロチニブと関連があると判断された有害事象

が 4.1%に認められた。グレード 3 の末梢性感覚運動ニューロパチー1 件を除き、いずれもグレード 1 又は 2 であった。減量に至ったグレード 2 の末梢性感覚ニューロパチーが 1 例に認められた。

血小板減少症

血小板減少症は 8 例（4.7%）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤であった。モメロチニブと関連があると判断された有害事象が 2.4%に、グレード 3 又は 4 の有害事象が 3.5%に、減量に至った有害事象が 0.6%に、治験薬の投与中断に至った有害事象が 1.2%に認められた。2 例（1.2%）が血小板減少症により治験を中止した（1 例はグレード 4 で治験薬と関連あり、1 例はグレード 3 で治験薬と関連なし）。血小板数減少が 10 例（5.9%）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤であり、試験中止に至った有害事象はなかった。モメロチニブと関連があると判断された血小板減少症が 2.9%に、グレード 3 又は 4 の有害事象が 2.9%に、モメロチニブの減量に至った有害事象が 1.2%に認められた。

感染症

64 例（37.6%）に 1 件以上の感染症が認められた。5 例以上に認められた感染症は、尿路感染（8.2%）、肺炎（6.5%）、上気道感染（5.3%）、副鼻腔炎（3.5%）、気管支炎及び COVID-19（各 2.9%）であった。モメロチニブと関連があると判断された感染症が 4.1%に認められた。2 例以上（1.2%以上）に認められたグレード 3 の感染症は、肺炎（4.1%）、尿路感染（2.4%）、敗血症性ショック（1.2%）であった。グレード 4 の感染症は 1.8%で認められ、モメロチニブと関連があると判断されたものはなかった。8.2%がモメロチニブの投与を中断し、2.4%がグレード 3 以上の感染症によりモメロチニブの投与中止に至った。

感染の重篤な有害事象は 28 例（16.5%）に認められ、肺炎（5.3%）及び尿路感染（2.4%）が最も多かった。5 例（2.9%）が感染により試験期間中に死亡した。1 件の事象（種類は特定されず）はモメロチニブと関連があると判断された。1 例が、モメロチニブの最終投与から 30 日より後に感染により死亡した。

日和見感染は、帯状疱疹（2.4%）、肺ノカルジア症、マイコバクテリウム・アブセサス感染、アスペルギルス感染（いずれも同一被験者、0.6%）、結核性胸膜炎、異型肺炎、眼帯状疱疹（各 0.6%）を含み、8 例（4.7%）に認められた。肺ノカルジア症及び結核性胸膜炎はグレード 3、異型肺炎はグレード 3 であり、重篤であった。1 例（0.6%）に、モメロチニブと関連があると判断された帯状疱疹が認められた。日和見感染による用量変更又は試験中止はなかった。

COVID-19 感染は 5 例（2.9%）に認められ、いずれも非重篤でグレードは 1 又は 2 であり、1 例はモメロチニブの中断に至った。COVID-19 肺炎は 3 例（1.8%）に認められ、そのうち 2 例は COVID-19 感染が認められた。2 例はグレード 2 の COVID-19 肺炎（重篤 1 例）、1 例はグレード 3 の COVID-19 肺炎であり、重篤で、モメロチニブの投与中断に至った。1 例に認められたグレード 1 の非重篤な COVID-19 感染はモメロチニブの最終投与から 30 日より後に発現した。COVID-19 の事象はいずれも試験中止に至らず、モメロチニブと関連があると判断されなかった。

二次性悪性腫瘍および急性骨髄性白血病

器官別大分類の良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象が 26 例（15.3%）に認められた。最も多く認められた有害事象は、皮膚有棘細胞癌が 9 例（5.3%）であり、次いで基底細胞癌及び皮膚癌（各 3 例、1.8%）であった。その他の事象はいずれも 1 例又は 2 例に発現した。3 例（1.8%）に皮膚有棘細胞癌の重篤な有害事象が発現したが、投与中断又は減量となった被験者はおらず、皮膚有棘細胞癌により試験を中止した被験者もいなかった。1 例にモメロチニブと関連がない非重篤でグレード 3 の急性骨髄性白血病の有害事象が認められ、試験中止に至った。2 例が二次性悪性腫瘍（胆管細胞癌、肺腺癌）で死亡し、いずれもモメロチニブと関連なしと判断された。

白内障

4 例（2.4%）に白内障の有害事象が 5 件認められた。グレード 1 が 2 件、グレード 2 が 1 件、グレード 3 が 2 件（1 例）であった。グレード 3 の事象を除く白内障の有害事象はすべて、モメロチニブと関連があると判断された。白内障の有害事象はいずれも非重篤であり、投与中断又は減量、又は試験中止には至らなかった。

データカットオフ日

2021 年 12 月 3 日