

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社		
商品名：		
有効成分名：		

総括報告書 概要

試験の標題：ガバペンチン エナカルビル製造販売後臨床試験ーレストレスレッグス症候群患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験ー

試験責任医師／試験調整医師： ■■■■■ ■■■■■ ■■■ ■■■ 他

試験実施施設：51 施設，日本

公表文献：未公表

試験期間：約 1 年 3 カ月

試験開始日（最初の同意日）：2017 年 3 月

試験終了日（最終の評価日）：2018 年 6 月

開発のフェーズ：製造販売後

目的：

中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（RLS）患者を対象に，多施設共同ランダム化二重盲検群間比較法により，ガバペンチン エナカルビル 600 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与したときの，RLS の重症度評価スケール（IRLS）スコア変化量に基づくプラセボに対するガバペンチン エナカルビル 600 mg の有効性を検証する。また，ガバペンチン エナカルビル 600 mg の安全性を検討する。

試験方法：

本試験は，中等度から高度の特発性 RLS 患者（目標患者数：360 例）を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，群間比較試験として実施した。

仮登録時の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者に，単盲検下でプラセボを 1 週間投与した（前観察期）。その後，本登録時の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者に，治療期用試験薬（ガバペンチン エナカルビル 600 mg あるいはプラセボ）を二重盲検下で無作為に割り当

て、1日1回夕食後に12週間経口投与した（治療期）。12週間の投与終了後に、単盲検下でプラセボを1週間投与し、経過観察を行った（後観察期）。

ただし、本登録時の選択・除外基準を満たす患者のうち、前観察期開始時のクレアチニンクリアランス推定値が60 mL/min以上90 mL/min未満の場合は、ランダム化二重盲検下でガバペンチン エナカルビル 300 mgあるいはプラセボを1週間投与（漸増期）し、その後、ガバペンチン エナカルビル 600 mgあるいはプラセボを11週間の計12週間（治療期：漸増期を含む）投与した。

被験者数（目標、登録及び解析対象）：

目標被験者数：治療期移行例として1群180例（2群360例）

ランダム化例数：375例

解析対象例数：

Safety Analysis Set (SAF)：375例（プラセボ群186例、ガバペンチン エナカルビル群189例）

Full Analysis Set (FAS)：374例（プラセボ群186例、ガバペンチン エナカルビル群188例）

Per Protocol Set (PPS)：362例（プラセボ群181例、ガバペンチン エナカルビル群181例）

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準：

以下の基準を全て満たす場合、本試験の対象とした。

仮登録時

1. 本試験に関連する手順（例：併用禁止薬の投与中止等）を開始する前に、各実施施設の治験審査委員会が承認した同意説明文書により文書同意が得られた患者。
2. 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の外来患者。性別不問。
3. 国際RLS研究グループのRLS診断基準（2014年度版）によりRLSと診断された患者。
4. 前観察期開始時前の1カ月間において、RLSの症状が15日以上ある患者。RLSに対する治療を受けている場合は、その治療開始前1カ月間に15日以上のRLSの症状がある患者。
5. 前観察期開始時において、IRLSスコアが15以上の患者。
6. 前観察期開始日の少なくとも1週間前から、ドパミン作動薬、ドパミン製剤、ガバペンチン、ガバペンチン エナカルビル、プレガバリンを服用していない患者。
7. 前観察期開始日の少なくとも2週間前から、RLSに対する治療（オピオイド製剤、ベンゾジアゼピン製剤、長時間作用型ドパミン作動薬）を受けていない患者。
8. 女性の場合、以下のいずれかに該当した患者。

妊娠する可能性のない患者：

- 前観察期開始時に閉経している患者（1年以上月経がない）
- 外科的避妊手術を受けた患者

妊娠する可能性のある患者：

- 試験期間中及び試験薬の最終投与後の28日間妊娠しないことに同意した患者

- 前観察期開始時の妊娠検査で陰性の患者
- 異性間の性交渉を伴う場合は、試験期間中、試験薬の最終投与後の 28 日間、下記に定める確立された避妊法†から 2 種類の避妊法（少なくともうち一つはバリア法）をとることに合意した患者

†：確立された避妊法は以下のとおり

- 承認された経口避妊薬を正しく服用することによる避妊
 - IUD（intrauterine device）あるいは IUS（intrauterine system）のような子宮内器具による避妊
 - 男性用あるいは女性用のコンドームによるバリア法による避妊
 - リズム法（オギノ式）による避妊
9. 女性患者の場合、試験期間中、試験薬の最終投与後の 28 日間に、授乳を行わないことに同意した患者。
10. 女性患者の場合、試験期間中、試験薬の最終投与後の 28 日間に、卵子提供を行わないことに同意した患者。
11. 試験期間中、他の介入試験に参加しないことに同意した患者。
12. Body Mass Index（BMI）が 18.5 以上 30 未満の患者（BMI = 体重 [kg] / 身長 [m]²）。

本登録時

13. 治療期開始時において、IRLS スコアが 15 以上の患者。
14. 前観察期（1 週間）で 4 日以上 RLS の症状（夕方、夜）が認められた患者。
15. 前観察期開始時における Cockcroft-Gault 式により推定されたクレアチニークリアランス値‡が 60 mL/min 以上の患者。

‡：クレアチニークリアランス推定値の算出は、試験実施計画書の 5.7 その他の測定項目、検査項目及び測定方法を参考とした。

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する場合、本試験の対象としなかった。

仮登録時

1. RLS の評価に影響を及ぼす睡眠時無呼吸等の睡眠障害をもつ患者†。
- †：睡眠ポリグラフ検査などの睡眠時無呼吸を診断するための検査を必須とせず、患者への問診による確認を行った。さらに本登録時のエプワース眠気尺度の実測値が 11 以上の場合は、睡眠障害の合併の有無を再確認し治療期に移行した。
2. ドパミン作動薬の治療により、RLS 症状のオーグメンテーションやリバウンドの既往がある患者。
3. 神経疾患や運動障害を合併している患者（糖尿病性神経障害、パーキンソン病、多発性硬化症、ジスキネジア、ジストニア、関節リウマチ等）。

4. コントロール不良の糖尿病を合併している患者‡, 鉄欠乏性貧血の患者, あるいは鎮静・催眠剤を服用している患者。
‡: 過去 6 カ月の検査においてヘモグロビン A1c (HbA1c) > 7.5% (国際標準化 HbA1c 表記 [NGSP 値])
5. 同意取得前 6 カ月以内に自殺企図がある患者, 若しくは試験責任医師又は試験分担医師が自殺のリスクがあると判断した患者。
6. アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の高値が認められている患者 (過去 6 カ月の検査値を参考とする) (「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号] のグレード 2 以上を参考にする)。
7. 中等度あるいは重度のうつ病 (精神疾患の診断と統計マニュアル第 5 版) を合併している患者。
8. アルコール依存症又は薬物中毒の既往のある患者, 又は過去 1 年間に濫用又は依存症を経験した患者。
9. 交代勤務 (夜間勤務を含む), 職業運転手, 危険な機械操作に従事する患者。
10. 臨床的に重大あるいは不安定な状態にある患者 (例えば, 悪性腫瘍の合併若しくは既往, 重篤な心疾患§, 肝疾患§, 腎疾患§, 血液疾患§, 免疫不全, 精神疾患を有する患者)。
§: 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号) のグレード 3 を参考にする。
11. ガバペンチンに対し過敏症の既往のある患者。
12. 以前にプレガバリン, ガバペンチン エナカルビル, 又は ASP8825 (GSK1838262, XP13512 も含む) の治験薬を服用した患者。
13. 前観察期開始日前の 12 週間 (84 日) 以内に, 他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者, 又は現在参加している患者。
14. 試験依頼者, 本試験に関係する医薬品開発業務受託機関 (CRO), 治験施設支援機関又は本試験の実施医療機関に雇用されている患者。
15. 試験責任医師又は試験分担医師の判断で, 本試験参加に適さないと判断された患者。

本登録時

16. 前観察期開始時に比べ, 治療期開始時の IRLS スコアが 10 以上低下した患者。
17. 試験責任医師又は試験分担医師の判断において, 臨床検査で臨床的に問題となる異常がある患者 (「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号] のグレード 3 を参考にする)。
18. コントロール不良の糖尿病を合併している患者 (前観察期の臨床検査にて HbA1c > 7.5% [NGSP 値])。
19. 前観察期開始時の臨床検査にて, 血清フェリチン 12 ng/mL 未満の患者¶。

¶: 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 鉄剤適正使用による貧血治療指針改訂第2版にて、血清フェリチン 12 ng/mL 未満は鉄欠乏で、鉄が枯渇している状態、鉄欠乏性貧血あるいは貧血のない鉄欠乏であり、治療又は予防対策が必要とされていることから、本試験では鉄欠乏貧血を血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満と定義した。

20. 前観察期開始時の臨床検査にて、ALT 若しくは AST が高値の患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[平成4年6月29日薬安第80号]のグレード2以上を参考にする）。

21. 妊娠する可能性のない患者（選択基準8に準ずる）以外の女性患者で、前観察期に実施した妊娠検査結果より妊娠していると判断された患者。

試験責任医師又は試験分担医師の判断で、本試験参加に適さないと判断された患者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

ガバペンチン エナカルビル錠 300 mg: 1錠中にガバペンチン エナカルビルとして 300 mg を含有する白色の素錠

用量及び投与方法：ガバペンチン エナカルビル錠 300 mg を1回2錠、1日1回夕食後に12週間経口投与した。ただし、本登録時の選択・除外基準を満たす患者のうち、前観察期開始時のクレアチニンクリアランス推定値が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の場合は、ガバペンチン エナカルビル錠 300 mg 及びガバペンチン エナカルビル錠プラセボを1回各1錠、1日1回夕食後に1週間投与（漸増期）し、その後、ガバペンチン エナカルビル錠 300 mg を1回2錠、1日1回夕食後に11週間経口投与した。

ロット番号：■■■■■

治療期間（適切な場合は試験期間）：

前観察期：1週間

治療期（漸増期を含む）：12週間

後観察期：1週間

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

ガバペンチン エナカルビル錠プラセボ：ガバペンチン エナカルビルは含有しない、ガバペンチン エナカルビル錠 300 mg と外観上識別不能な白色の素錠

用量及び投与方法：ガバペンチン エナカルビル錠プラセボを1回2錠、1日1回夕食後に12週間経口投与した。

ロット番号：■■■■■，■■■■■，■■■■■，■■■■■

評価基準：

有効性評価項目：

主要評価項目：治療期最終時点（試験薬投与12週時）における IRLS スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目：各評価時点における IRLS スコアのベースラインからの変化量，医師による概括有効性評価（ICGI）の有効率，被験者による概括有効性評価（PCGI）の有効率，ピッツバーグ睡眠質問票のベースラインからの変化量，アテネ不眠尺度のベースラインからの変化量，RLS 疼痛スコアのベースラインからの変化量，健康関連生活の質（QOL）を測定するために開発された包括的な評価尺度（EQ-5D-5L）のベースラインからの変化量

安全性評価項目：

バイタルサイン，有害事象，臨床検査，体重，エップワース眠気尺度

統計手法：

有効性：

主要評価項目：ベースラインから治療期最終観察時までの IRLS スコア変化量を応答とし，以下の平均構造をもつ反復測定分散分析モデルを用いて，治療期最終時点（試験薬投与 12 週時）における各投与群の調整済み平均値とその差（ガバペンチン エナカルビル群－プラセボ群）を算出し，プラセボ群とガバペンチン エナカルビル群を比較した。応答の繰り返し測定に伴う共分散構造については，Compound symmetry を規定した。主要な解析は FAS に対して実施し，検定の有意水準は両側 0.05 とした。

各評価時点の IRLS スコア変化量=IRLS スコアのベースライン値+年齢カテゴリ^a+クレアチニンクリアランス推定値カテゴリ^b+投与群+時点+投与群×時点

a：年齢カテゴリ（50 歳未満，50 歳以上）

b：クレアチニンクリアランス推定値カテゴリ（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満，90 mL/min 以上）

副次評価項目：各評価時点における IRLS スコアのベースラインからの変化量について，実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し，共分散分析を用いてプラセボ群とガバペンチン エナカルビル群を比較した。実測値及びベースラインからの変化量の平均値±標準偏差のプロットを作成し，性別，年齢，RLS の家族歴，IRLS スコアのベースライン値，ドパミンアゴニストの前治療，対象疾患の罹患期間を因子としたサブグループ解析を実施した。ICGI 及び PCGI の有効率について，有効率及びその 95%信頼区間を算出し，Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群とガバペンチン エナカルビル群を比較した。有効率と 95%信頼区間のプロットを作成した。

各評価時点におけるピッツバーグ睡眠質問票，アテネ不眠尺度及び RLS 疼痛スコアのベースラインからの変化量について，実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し，共分散分析を用いてプラセボ群とガバペンチン エナカルビル群を比較した。実測値及びベースラインからの変化量の平均値±標準偏差のプロットを作成した。各評価時点における EQ-5D-5L のベースラインからの変化量について，実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

安全性：

有害事象の解析には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）（Version 19.0）の器官別大分類（SOC）と基本語（PT）の分類を用いた。有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び試験薬に関連した有害事象の例数及び割合を、器官別大分類、基本語及び治療群によって集計した。また、重症度による有害事象の例数及び割合を算出した。また、性別、年齢の項目別に層別した集団についても有害事象の例数及び割合を算出した。臨床検査値の解析では、計量値項目については、評価時点ごとに要約統計量を算出し、投与期間中、基準範囲と比較して、ベースラインから各評価時点間で認められた臨床検査値のシフトテーブルを作成した。計数値項目については、評価時点ごとに度数集計を行った。バイタルサイン、体重及びエップワース眠気尺度の解析では、実測値、ベースラインからの変化量について、評価時点ごとに要約統計量を算出した。

結果の要約／結論：

試験対象：

本試験では 533 例から同意を取得し、506 例に前観察期用試験薬が投与された。前観察期に 133 例が選択基準を満たさなかった、又は除外基準に抵触した等の理由で中止となった。前観察期を完了した 375 例を対象として前観察期開始時の年齢（50 歳未満、50 歳以上）及び前観察期開始時におけるクレアチニンクリアランス推定値（60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、90 mL/min 以上）を因子とする層別割り付けを行い、プラセボ（プラセボ群）又はガバペンチン エナカルビル 600 mg（ガバペンチン エナカルビル群）にランダムに割り付けた（プラセボ群 186 例、ガバペンチン エナカルビル群 189 例）。このうち、試験完了例は、プラセボ群 173 例、ガバペンチン エナカルビル群 173 例の合計 346 例であり、全ての患者に後観察期用試験薬が投与された。試験中止例は、プラセボ群 13 例、ガバペンチン エナカルビル群 16 例であった（図 1）。SAF は、プラセボ群 186 例、ガバペンチン エナカルビル群 189 例、FAS はプラセボ群 186 例、ガバペンチン エナカルビル群 188 例、PPS は、プラセボ群 181 例、ガバペンチン エナカルビル群 181 例であった（表 1）。

人口統計学的及び他のベースラインの特性：

人口統計学的特性のうち、男性の割合は、プラセボ群で 57.5%、ガバペンチン エナカルビル群で 52.7%であった。平均年齢は、プラセボ群で 52.2 歳、ガバペンチン エナカルビル群で 51.2 歳であり、群間ではほぼ同様であった。対象疾患の罹患期間の平均値は、プラセボ群で 12.18 年、ガバペンチン エナカルビル群で 10.80 年であった。身長、体重、BMI の平均値は、各投与群で同程度であり、投与群間に明らかな差異はみられなかった（表 2）。有効性評価項目のベースライン値のうち、IRLS スコアの平均値（SD）は、プラセボ群で 23.8（5.4）、ガバペンチン エナカルビル群で 23.7（5.2）であった。いずれの項目も、投与群間に明らかな差異はみられなかった（表 3）。

有効性の結果：

主要評価項目

- 主要評価項目である治療期最終時点の IRLS スコアのベースラインからの変化量において、ガバペンチン エナカルビル群、プラセボ群ともに治療期最終時点の IRLS スコアに低下がみられたが、投与群間に統計的な有意差は示されなかった（Mixed model of repeated measurements [MMRM] 解析， $p=0.088$ ，有意水準 0.05）（表 4）。

副次評価項目

- 各評価時点の IRLS スコアのベースラインからの変化量では、治療期を通じてプラセボ群に比べガバペンチン エナカルビル群でより大きな改善を示し、2、4、6 及び 10 週時に、ガバペンチン エナカルビル群のプラセボ群に対する統計的に有意な差が認められた（共分散分析）（表 5）。
- ICGI 及び PCGI の有効率では、治療期を通じてプラセボ群に比べガバペンチン エナカルビル群の有効率がより高かったが、治療期最終観察時の ICGI 及び PCGI の有効率では、投与群間に統計的な有意差はみられなかった（Fisher's exact 検定）（表 6 表 7）。
- ピッツバーグ睡眠質問票、アテネ不眠尺度、RLS 疼痛スコア、EQ-5D-5L のベースラインからの変化量では、ガバペンチン エナカルビル群とプラセボ群との間に明らかな差異はみられなかった（図 2 図 3 図 4 図 5）。

安全性の結果：

- 有害事象の発現割合は、ガバペンチン エナカルビル群で 49.7%、プラセボ群で 38.2%であり、ガバペンチン エナカルビル群の発現割合が高かった。試験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、ガバペンチン エナカルビル群で 31.7%、プラセボ群で 19.4%であった（表 8）。有害事象及び試験薬との関連性が否定できない有害事象の程度は、いずれの投与群もほとんどが軽度であった（表 9）。
- 発現割合が 10%以上であった有害事象は、ガバペンチン エナカルビル群では傾眠（13.2%）、鼻咽頭炎（12.7%）、浮動性めまい（10.6%）であり、プラセボ群では鼻咽頭炎（10.8%）であった（表 10）。発現割合が 10%以上であった試験薬との関連性が否定できない有害事象は、ガバペンチン エナカルビル群でみられた傾眠（13.2%）、浮動性めまい（10.1%）であった（表 11）。
- 本試験中に死亡した患者はいなかった。
- 重篤な有害事象はガバペンチン エナカルビル群の 3 例（大腿骨骨折、虚血性大腸炎、アナフィラキシー反応；各 1 例）にみられ、いずれの事象も試験薬との関連性は否定された（表 12）。
- 試験薬の投与中止に至った有害事象は、ガバペンチン エナカルビル群で 2.1%（4/189 例）、プラセボ群で 2.2%（4/186 例）にみられた。投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの

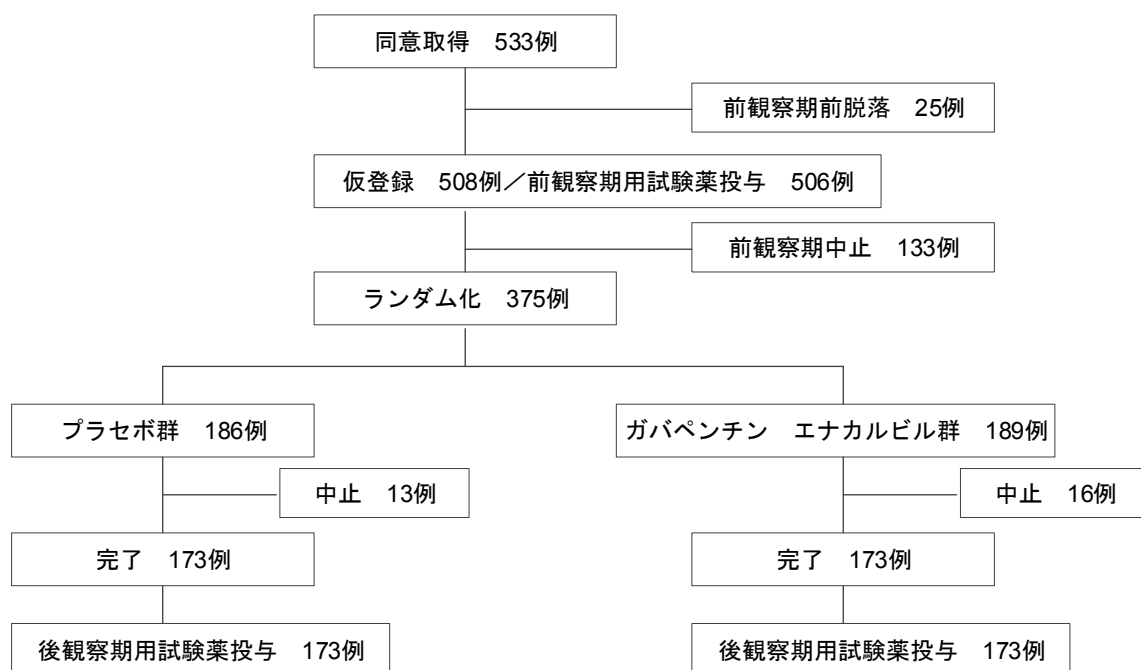
群で2例以上にみられた事象は、浮動性めまい（ガバペンチン エナカルビル群2例）であった（表13）。

- 臨床検査では、各検査結果に明らかな群間差及び臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。臨床的に重要な肝機能検査値の基準に該当した患者は、0週時（治療期用試験薬の投与前）に、ガバペンチン エナカルビル群に1例（アルカリホスファターゼ $>1.5 \times \text{ULN}$ ）みられた。
- バイタルサイン及び体重のいずれも、臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。
- エップワース眠気尺度に、明らかな群間差及び臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。

結論：

中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（RLS）患者に対するガバペンチン エナカルビル 600 mg を1日1回経口投与したときの有効性について、ガバペンチン エナカルビル群、プラセボ群ともに治療期最終時点の IRLS スコアに低下がみられたが、治療期最終時点の IRLS スコアの変化量において投与群間に統計的な有意差は示されなかった。安全性については、大きな問題はみられなかった。

図1 患者の内訳



Source : Table12.1.1.1, Table12.1.1.2, Table12.1.1.3.3

表 1 解析対象集団の内訳：ランダム化された症例

	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
SAF	186 (100.0%)	189 (100.0%)	375 (100.0%)
FAS	186 (100.0%)	188 (99.5%)	374 (99.7%)
PPS	181 (97.3%)	181 (95.8%)	362 (96.5%)

例数（割合）

Source : Table12.1.1.2

表 2 人口統計学的及び他のベースラインの特性 : FAS

項目	統計量又は カテゴリ	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=188)	合計 (N=374)
性別	男性	107 (57.5%)	99 (52.7%)	206 (55.1%)
	女性	79 (42.5%)	89 (47.3%)	168 (44.9%)
年齢 (歳) [同意取得時]	平均値 (標準偏差)	52.2 (12.4)	51.2 (13.5)	51.7 (12.9)
	最小値, 最大値	24, 80	20, 78	20, 80
	中央値	53.0	52.0	53.0
	分類 1	65 歳未満	151 (81.2%)	307 (82.1%)
		65 歳以上	35 (18.8%)	67 (17.9%)
身長 (cm) [前観察期]	平均値 (標準偏差)	165.23 (8.82)	164.02 (9.13)	164.62 (8.98)
	最小値, 最大値	140.4, 183.7	139.4, 181.9	139.4, 183.7
	中央値	165.70	164.05	165.00
体重 (kg) [前観察期]	平均値 (標準偏差)	63.58 (11.09)	62.36 (10.85)	62.97 (10.97)
	最小値, 最大値	41.4, 88.8	42.6, 93.0	41.4, 93.0
	中央値	63.50	61.40	61.85
	分類	60 kg 未満	76 (40.9%)	164 (43.9%)
		60 kg 以上	110 (59.1%)	210 (56.1%)
BMI (kg/m ²) [前観察期]	平均値 (標準偏差)	23.16 (2.75)	23.08 (2.86)	23.12 (2.80)
	最小値, 最大値	18.5, 29.6	18.5, 29.7	18.5, 29.7
	中央値	22.85	22.50	22.80
	分類	25 kg/m ² 未満	139 (74.7%)	277 (74.1%)
		25 kg/m ² 以上	47 (25.3%)	97 (25.9%)
対象疾患の罹患期 間 (年)	平均値 (標準偏差)	12.18 (12.08)	10.80 (11.40)	11.48 (11.75)
	最小値, 最大値	0.2, 60.5	0.1, 57.4	0.1, 60.5
	中央値	7.85	7.40	7.50
	分類	1 年未満	13 (7.0%)	29 (7.8%)
		1 年以上 5 年未満	48 (25.8%)	106 (28.3%)
		5 年以上 10 年未満	37 (19.9%)	73 (19.5%)
RLS の家族歴	なし	165 (88.7%)	166 (88.3%)	331 (88.5%)
	あり	21 (11.3%)	22 (11.7%)	43 (11.5%)
年齢 (歳) [前観察期]	平均値 (標準偏差)	52.2 (12.4)	51.2 (13.5)	51.7 (12.9)
	最小値, 最大値	24, 80	20, 78	20, 80
	中央値	53.0	52.0	53.0
	分類 2	50 歳未満	77 (41.4%)	157 (42.0%)
		50 歳以上	109 (58.6%)	217 (58.0%)
クレアチニンクリ アランス推定値 (mL/min) [前観察期]	平均値 (標準偏差)	101.8 (23.4)	101.3 (25.0)	101.6 (24.2)
	最小値, 最大値	62, 181	61, 199	61, 199
	中央値	101.0	100.0	101.0
	分類	60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	60 (32.3%)	66 (35.1%)
		90 mL/min 以上	126 (67.7%)	248 (66.3%)

Source : Table12.1.2.1.1

表 3 有効性評価項目のベースライン値 : FAS

項目	統計量又は カテゴリ	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=188)	合計 (N=374)
IRLS スコア	平均値 (標準偏差)	23.8 (5.4)	23.7 (5.2)	23.7 (5.3)
	最小値, 最大値	15, 40	15, 38	15, 40
	中央値	23.0	23.0	23.0
	分類	<=20	56 (30.1%)	58 (30.9%)
		>20 to <=30	109 (58.6%)	110 (58.5%)
		>30 to <=40	21 (11.3%)	20 (10.6%)
PSQI 総合得点	N	185	188	373
	平均値 (標準偏差)	7.8 (3.0)	7.8 (3.4)	7.8 (3.2)
	最小値, 最大値	1, 16	1, 17	1, 17
	中央値	8.0	7.0	7.0
アテネ不眠尺度合計点	平均値 (標準偏差)	8.2 (4.3)	8.0 (4.4)	8.1 (4.3)
	最小値, 最大値	0, 24	0, 22	0, 24
	中央値	8.0	7.0	7.5
RLS 疼痛スコア	平均値 (標準偏差)	2.2 (2.8)	2.2 (2.9)	2.2 (2.9)
	最小値, 最大値	0, 9	0, 10	0, 10
	中央値	0.0	0.0	0.0

Source : Table12.1.2.2.1

表 4 治療期最終時点の IRLS スコアの変化量 : FAS

投与群	LS Mean (SE) (95%信頼区間) ^a	プラセボとの差 (SE) (95%信頼区間) ^a	P 値
プラセボ	-10.5 (0.5) (-11.4, -9.5)	-1.2 (0.7) (-2.6, 0.2)	0.088
ガバペンチン エナカルビル	-11.7 (0.5) (-12.6, -10.7)		

a : 共分散構造を Compound symmetry とした MMRM を使用した。モデルの説明変数には、投与群、IRLS スコアのベースライン値、年齢カテゴリ、クレアチニンクリアランス推定値カテゴリ、時点、投与群と時点の交互作用が含まれる。

LS Mean : least-squares mean, SE : 標準誤差

Source : Table 12.3.1.1.1

表 5 IRLS スコアの変化量 : FAS

評価時点	投与群	n	調整済み平均値 (SE) (95%信頼区間) ^a	プラセボとの差 (SE) (95%信頼区間)	P 値
1 週時	プラセボ	186	-3.1 (0.4) (-3.9, -2.3)	-	-
	ガバペンチン エナカルビル	186	-4.2 (0.4) (-5.0, -3.4)	-1.1 (0.6) (-2.2, 0.0)	0.051
2 週時	プラセボ	181	-4.3 (0.5) (-5.2, -3.4)	-	-
	ガバペンチン エナカルビル	184	-5.8 (0.5) (-6.7, -4.9)	-1.5 (0.7) (-2.8, -0.2)	0.020
4 週時	プラセボ	182	-6.0 (0.5) (-6.9, -5.0)	-	-
	ガバペンチン エナカルビル	180	-7.5 (0.5) (-8.4, -6.5)	-1.5 (0.7) (-2.9, -0.2)	0.028
6 週時	プラセボ	180	-7.4 (0.5) (-8.4, -6.3)	-	-
	ガバペンチン エナカルビル	176	-8.8 (0.5) (-9.9, -7.8)	-1.5 (0.7) (-2.9, -0.0)	0.043
8 週時	プラセボ	177	-8.8 (0.5) (-9.8, -7.8)	-	-
	ガバペンチン エナカルビル	174	-9.8 (0.5) (-10.8, -8.8)	-1.0 (0.7) (-2.4, 0.5)	0.184
10 週時	プラセボ	177	-9.6 (0.5) (-10.6, -8.5)	-	-
	ガバペンチン エナカルビル	173	-11.2 (0.5) (-12.3, -10.2)	-1.7 (0.7) (-3.1, -0.2)	0.027
12 週時	プラセボ	174	-10.5 (0.6) (-11.6, -9.4)	-	-
	ガバペンチン エナカルビル	173	-11.9 (0.6) (-13.0, -10.8)	-1.4 (0.8) (-3.0, 0.2)	0.087
治療期最終観察時	プラセボ	186	-10.2 (0.6) (-11.4, -9.1)	-	-
	ガバペンチン エナカルビル	188	-11.1 (0.6) (-12.2, -9.9)	-0.8 (0.8) (-2.4, 0.8)	0.312

a : 調整済み平均値は, 変化量を応答, 投与群を因子, ベースラインを共変量とした共分散分析に基づいて算出した。

Source : Table 12.3.2.2

表 6 治療期最終観察時の ICGI の有効率 : FAS

	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=188)
レスポnder	99/186 (53.2%)	108/188 (57.4%)
95%信頼区間 ^a	(45.8%, 60.6%)	(50.0%, 64.6%)
プラセボとの比較の p 値 ^b	p=0.467	
プラセボとの差	4.2%	
プラセボとの差の信頼区間 ^c	(-6.4%, 14.8%)	

改善度評価において, 「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」に該当する場合に「有効」, そうでない場合に「無効」とした。

a : Clopper-Pearson 法, b : Fisher's exact 検定, c : 正規近似 (連続修正あり)

Source : Table 12.3.3

表 7 治療期最終観察時の PCGI の有効率 : FAS

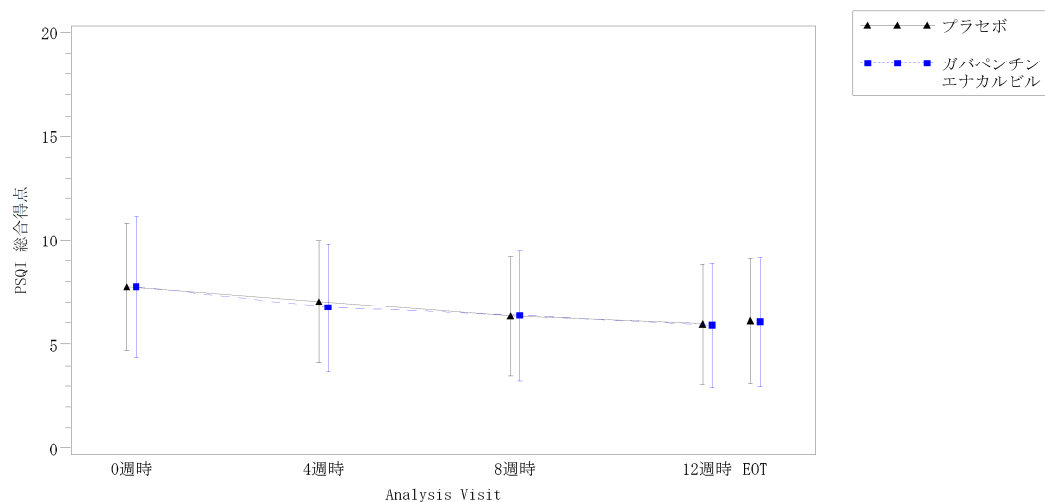
	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=188)
レスポnder	94/186 (50.5%)	106/188 (56.4%)
95%信頼区間 ^a	(43.1%, 57.9%)	(49.0%, 63.6%)
プラセボとの比較の p 値 ^b	p=0.300	
プラセボとの差	5.8%	
プラセボとの差の信頼区間 ^c	(-4.8%, 16.5%)	

改善度評価において, 「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」に該当する場合に「有効」, そうでない場合に「無効」とした。

a : Clopper-Pearson 法, b : Fisher's exact 検定, c : 正規近似 (連続修正あり)

Source : Table 12.3.4

図2 ピッツバーグ睡眠質問票総合得点（平均値 ± 標準偏差）：FAS

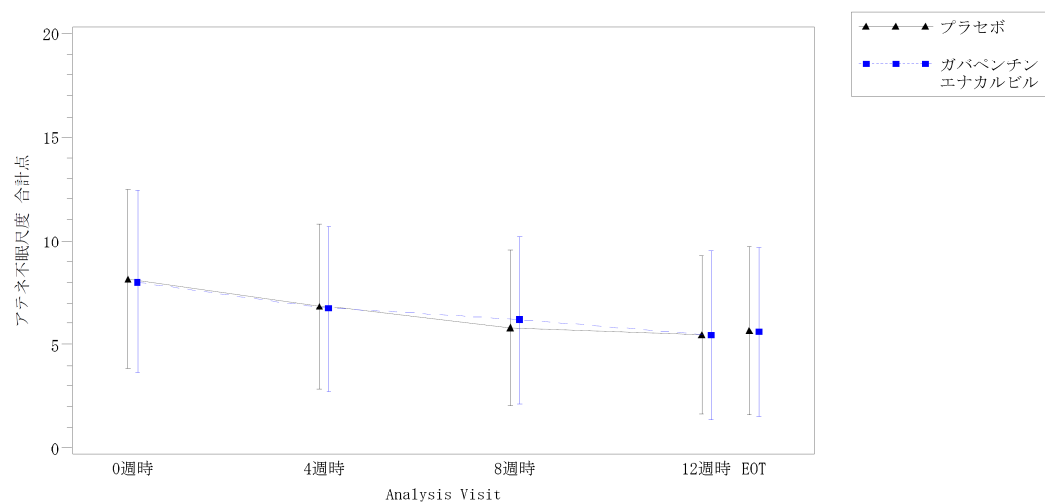


		Number of subjects			
ガバペンチン エナカルビル	ブラセボ	185	181	176	174
		188	180	173	186

EOT：治療期最終観察時

Source：Figure 12.3.4.8.1

図3 アテネ不眠尺度合計点（平均値 ± 標準偏差）：FAS

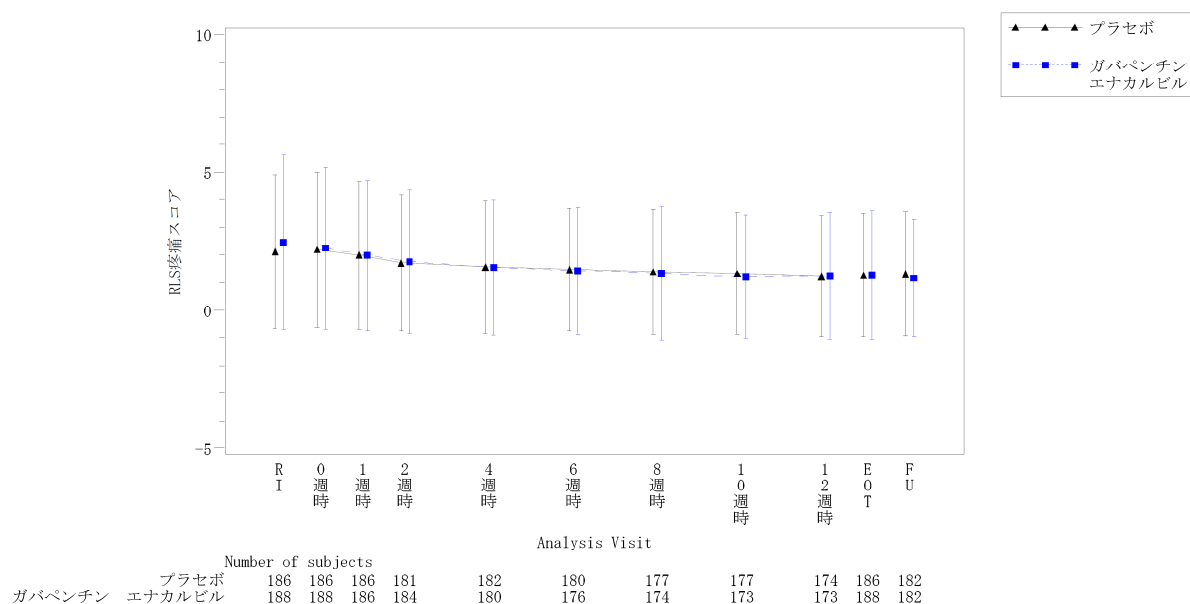


		Number of subjects			
ガバペンチン エナカルビル	ブラセボ	186	182	177	174
		188	180	174	186

EOT：治療期最終観察時

Source：Figure 12.3.5.1

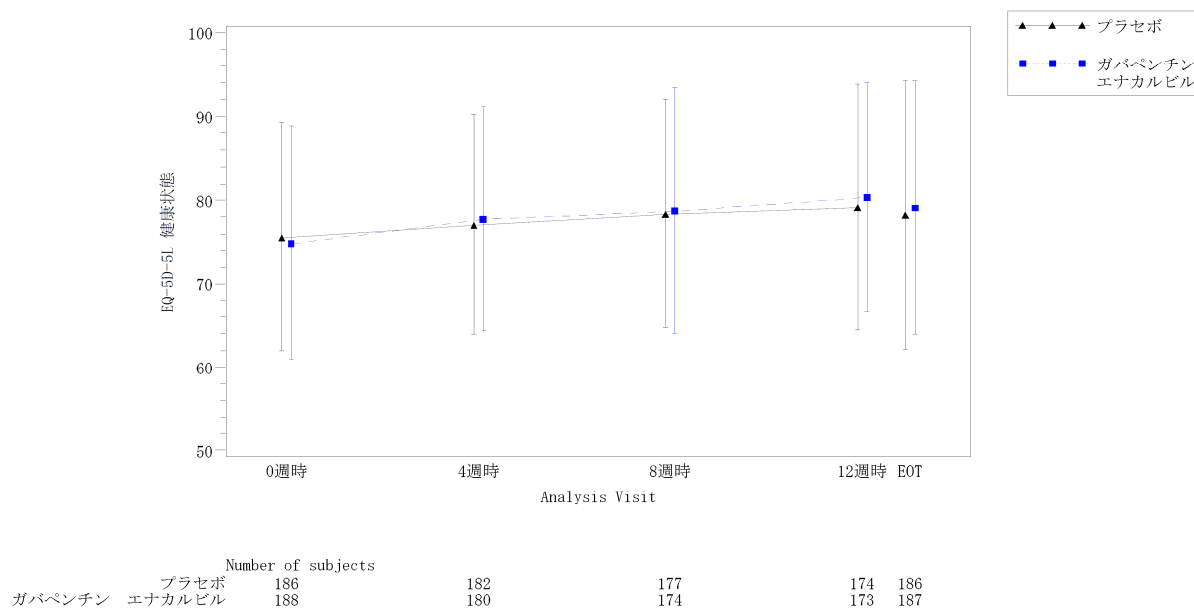
図 4 RLS 疼痛スコア (平均値 ± 標準偏差) : FAS



RI : 前観察期, EOT : 治療期最終観察時, FU : 後観察期

Source : Figure 12.3.6.1

図 5 EQ-5D-5L 健康状態 (平均値 ± 標準偏差) : FAS



EOT : 治療期最終観察時

Source : Figure 12.3.7.1

表 8 有害事象の要約

項目	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
有害事象	71 (38.2%) 110	94 (49.7%) 177	165 (44.0%) 287
試験薬との関連性が否定できない有害事象 ^a	36 (19.4%) 48	60 (31.7%) 91	96 (25.6%) 139
重篤な有害事象	0	3 (1.6%) 3	3 (0.8%) 3
試験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象 ^a	0	0	0
試験薬投与中止に至った有害事象	4 (2.2%) 4	4 (2.1%) 5	8 (2.1%) 9
試験薬との関連性が否定できない試験薬投与中止に至った有害事象 ^a	3 (1.6%) 3	4 (2.1%) 5	7 (1.9%) 8
死亡	0	0	0

発現例数（発現割合）発現件数

a：「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを、「試験薬との関連性が否定できない有害事象」とした。

Source：Table 12.6.1.1

表 9 程度別の有害事象：SAF

程度 ^a	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
軽度	64 (34.4%)	84 (44.4%)	148 (39.5%)
中等度	7 (3.8%)	9 (4.8%)	16 (4.3%)
重度	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

発現例数（発現割合）

a：同一患者で同一 SOC 又は同一 PT が複数発現した場合には、最も重い程度を 1 例としてカウントした。

Source：Table 12.6.1.4

表 10 器官別大分類基本語別の有害事象：SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
全有害事象	71 (38.2%)	94 (49.7%)	165 (44.0%)
耳および迷路障害	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
眼障害	2 (1.1%)	5 (2.6%)	7 (1.9%)
霧視	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
調節障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
角膜びらん	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
眼乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
眼脂	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
眼充血	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
視力障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
硝子体出血	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃腸障害	6 (3.2%)	18 (9.5%)	24 (6.4%)
悪心	0	4 (2.1%)	4 (1.1%)

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
便秘	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
齲歯	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
口内炎	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
歯痛	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
腹部不快感	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
腹部膨満	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
腹痛	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
上腹部痛	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
虚血性大腸炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
下痢	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
消化不良	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
胃炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
消化管運動障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
軟便	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.2%)	5 (2.6%)	9 (2.4%)
異常感	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
倦怠感	2 (1.1%)	0	2 (0.5%)
無力症	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
末梢腫脹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
肝機能異常	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
免疫系障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	30 (16.1%)	33 (17.5%)	63 (16.8%)
鼻咽頭炎	20 (10.8%)	24 (12.7%)	44 (11.7%)
上気道感染	4 (2.2%)	2 (1.1%)	6 (1.6%)
咽頭炎	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
胃腸炎	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
歯肉炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
歯周炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
扁桃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
気管支炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
結膜炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
膀胱炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
外耳炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
リンパ節感染	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.7%)	8 (4.2%)	13 (3.5%)
挫傷	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
創傷	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
節足動物刺傷	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
第2度熱傷	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
大腿骨骨折	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
靱帯捻挫	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肉離れ	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
熱中症	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
筋挫傷	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
四肢骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
臨床検査	14 (7.5%)	12 (6.3%)	26 (6.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
尿中ブドウ糖陽性	0	3 (1.6%)	3 (0.8%)
好中球数減少	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
白血球数増加	3 (1.6%)	0	3 (0.8%)
血中尿酸増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
肝機能検査異常	2 (1.1%)	0	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血中カリウム増加	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
リンパ球数減少	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
リンパ球数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
好中球数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
白血球数減少	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肝機能検査値上昇	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
痛風	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
高カリウム血症	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
高尿酸血症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (3.8%)	8 (4.2%)	15 (4.0%)
背部痛	2 (1.1%)	2 (1.1%)	4 (1.1%)
筋痙縮	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
筋肉痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
四肢痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
関節炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
関節腫脹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
筋攣縮	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
変形性関節症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
腱鞘炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
椎間板突出	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
筋骨格不快感	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
神経系障害	17 (9.1%)	47 (24.9%)	64 (17.1%)
傾眠	13 (7.0%)	25 (13.2%)	38 (10.1%)
浮動性めまい	0	20 (10.6%)	20 (5.3%)
頭痛	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (1.3%)
下肢静止不能症候群	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
自律神経失調	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
神経痛	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
失神寸前の状態	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
顔面痙攣	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
精神障害	2 (1.1%)	3 (1.6%)	5 (1.3%)
不眠症	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
不安	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
中期不眠症	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
神経症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
尿路結石	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
排尿困難	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
勃起不全	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.6%)	4 (2.1%)	7 (1.9%)
水疱	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
接触性皮膚炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
湿疹	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
発疹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
全身性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
手皮膚炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血管障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
高血圧	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
末梢冷感	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

発現例数（発現割合）

Source : Table 12.6.1.2

表 11 器官別大分類基本語別の試験薬との関連性が否定できない有害事象 : SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
全有害事象	36 (19.4%)	60 (31.7%)	96 (25.6%)
耳および迷路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
眼障害	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (1.3%)
霧視	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
調節障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
眼脂	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
眼充血	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
胃腸障害	5 (2.7%)	8 (4.2%)	13 (3.5%)
便秘	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
悪心	0	3 (1.6%)	3 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
腹部不快感	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
腹部膨満	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
下痢	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
消化管運動障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
軟便	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.6%)	5 (2.6%)	8 (2.1%)
異常感	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
倦怠感	2 (1.1%)	0	2 (0.5%)
無力症	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
肝機能異常	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	4 (2.2%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
鼻咽頭炎	3 (1.6%)	0	3 (0.8%)
咽頭炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
上気道感染	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
臨床検査	9 (4.8%)	8 (4.2%)	17 (4.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
血中尿酸増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
肝機能検査異常	2 (1.1%)	0	2 (0.5%)
好中球数減少	2 (1.1%)	0	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血中カリウム増加	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
リンパ球数増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肝機能検査値上昇	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
痛風	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
高尿酸血症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (1.1%)
背部痛	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
関節腫脹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
筋痙縮	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
筋骨格不快感	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
神経系障害	13 (7.0%)	43 (22.8%)	56 (14.9%)
傾眠	13 (7.0%)	25 (13.2%)	38 (10.1%)
浮動性めまい	0	19 (10.1%)	19 (5.1%)
頭痛	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
自律神経失調	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
精神障害	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
不眠症	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)
不安	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
勃起不全	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1%)	0	2 (0.5%)
全身性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血管障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
高血圧	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
末梢冷感	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

発現例数（発現割合）

「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを、「試験薬との関連性が否定できない有害事象」とした。

Source : Table12.6.1.3

表 12 重篤な有害事象の要約 : SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
全有害事象	0	3 (1.6%)	3 (0.8%)
胃腸障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
虚血性大腸炎	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
免疫系障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
大腿骨骨折	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)

発現例数（発現割合）

Source : Table12.6.1.7

表 13 投与中止に至った有害事象 : SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=186)	ガバペンチン エナカルビル (N=189)	合計 (N=375)
全有害事象	4 (2.2%)	4 (2.1%)	8 (2.1%)
眼障害	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
霧視	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃腸障害	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
腹部膨満	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
上気道感染	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (1.3%)
浮動性めまい	0	2 (1.1%)	2 (0.5%)
傾眠	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
全身性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

発現例数（発現割合）

Source : Table12.6.1.9

報告書の日付 : 2019 年 1 月 22 日