低血圧の発現頻度は、0.9%（2/222 例）であった。
血圧低下の発現頻度は、0.9%（2/222 例）であった。
その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

（2）衝動制御障害

欧州における本剤の RMP では、衝動制御障害を重要な特定されたリスクとしている[44]。そこで、欧州における本剤の RMP を参考に、衝動制御障害に関連する有害事象として、「強迫行為」、「強迫性購買」、「自傷性皮膚症」、「ドーパミン調節障害症候群」、「ギャンブル」、「性欲過剰」、「衝動制御障害」、「衝動行為」、「窃盗癖」、「リビドー亢進」、「強迫観念」、「強迫性障害」、「ギャンブル障害」、「精神性的障害」、「不適切な性的行動」、「常同症」及び「窃盗」の有害事象名（基本語）から検討した。

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験及び OCT-001 試験では、衝動制御障害に関連する有害事象はみられなかった。

232 試験では、衝動制御障害に関連する有害事象は、プラセボ群及び本剤 2 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の常同症 0.7%（1/134 例）であった（表 2.7.4.2-83）。常同症の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、衝動制御障害に関連する有害事象は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 0.5 mg 群の性欲過剰 0.8%（1/133 例）であった（表 2.7.4.2-84）。性欲過剰の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

133 試験では、衝動制御障害に関連する有害事象は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 0.5 mg 群のギャンブル障害 0.6%（1/164 例）であった（表 2.7.4.2-85）。ギャンブル障害の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

122 試験及び OCT-002 試験では、衝動制御障害に関連する有害事象はみられなかった。

（3）セロトニン症候群

欧州における本剤の RMP では、セロトニン症候群を重要な特定されたリスクとしている[44]。そこで、欧州における本剤の RMP を参考に、「セロトニン症候群」の有害事象名（基本語）から検討した。

CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験において、セロトニン症候群はみられなかった。

（4）悪性黒色腫

欧州における本剤の RMP では、悪性黒色腫を重要な潜在的リスクとしている[44]。そこで、悪性黒色腫に関連する有害事象を MedDRA における「皮膚黒色腫（眼球を除く）」の高位語に該当する有害事象から検討した。

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験及び OCT-001 試験では、悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。

232 試験では、悪性黒色腫に関連する有害事象は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群の悪性黒色腫 0.8%（1/132 例）であった（表 2.7.4.2-86）。悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験及び OCT-002 試験では、悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。

133 試験では、悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった（表 2.7.4.2-87）。悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

表皮内悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/149 例）であった。表皮内悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。

122 試験では、悪性黒色腫に関連する有害事象は、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群ではみられず、プラセボ群の表皮内悪性黒色腫 0.4%（1/229 例）であった（表 2.7.4.2-88）。

(5) 高血圧

欧州における本剤の RMP では、高血圧を重要な潜在的リスクとしている[44]。そこで、欧州における本剤の RMP を参考に、高血圧に関連する有害事象として「高血圧」、「血圧上昇」、「高血圧クリーゼ」、「収縮期血圧上昇」及び「チラミン反応」の有害事象名（基本語）から検討した。

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、高血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群ではみられず、プラセボ群の 0.8%（1/126 例）であった（表 2.7.4.2-89）。

血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.9%（1/117 例）であった。血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

OCT-001 試験では、高血圧の発現頻度は、AA 群ではみられず、PA 群で 1.1%（1/95 例）であった（表 2.7.4.2-90）。

血圧上昇の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 0.9%（1/117 例）であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

232 試験では、高血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 3.6%（5/138 例）、1.5%（2/134 例）及び 0.8%（1/132 例）であった。高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（表 2.7.4.2-91）。

血圧上昇の発現頻度は、本剤 2 mg 群ではみられず、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/138 例）及び 0.7%（1/134 例）であった。血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

収縮期血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 2 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.5%（2/134 例）であった。収縮期血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、高血圧の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.8%（1/133 例）及び 0.8%（1/129 例）であった（表 2.7.4.2-92）。高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

血圧上昇の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群ではみられず、プラセボ群 0.7%（1/141 例）であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

133 試験では、高血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.5%（4/159 例）、2.4%（4/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった（表 2.7.4.2-93）。高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、1.2%（2/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

122 試験では、高血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 1.3%（3/229 例）、0.9%（2/231 例）及び 1.8%（4/227 例）であった。高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった（表 2.7.4.2-94）。

血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、エンタカポン群 0.4%（1/227 例）であった。

高血圧クリーゼの発現頻度は、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群ではみられず、プラセボ群 0.4%（1/229 例）であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

OCT-002 試験では、高血圧の発現頻度は、3.2%（7/222 例）であった（表 2.7.4.2-95）。

血圧上昇の発現頻度は、1.4%（3/222 例）であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

(6) 悪性症候群

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 では、パーキンソン病の治療にあたっては悪性症候群の予防・治療に関して示されている[4]。そこで、悪性症候群に関連する有害事象として MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries : SMQ）における悪性症候群の狭域に該当する、「悪性症候群」、「悪性高熱」及び「セロトニン症候群」の有害事象名（基本語）から検討した。なお、「セロトニン症候群」については、2.5.5.4.5 (3) に示した。

CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験において、悪性症候群に関連する有害事象はみられなかった。

(7) ジスキネジア

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 では、類薬であるセレギリンについてジスキネジアが増悪しやすいと示されている[4]。そこで、「ジスキネジア」の有害事象名（基本語）から検討した。

1) レボドパ非併用療法

CCT-001 試験及び OCT-001 試験では、ジスキネジアはみられなかった。

232 試験では、ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/134 例）及び 1.5%（2/132 例）であった（表 2.7.4.2-96）。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

2) レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 7.1%(10/141 例)、8.3%(11/133 例)及び 16.3%(21/129 例)であった(表 2.7.4.2-97)。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で高かった。

133 試験では、ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 9.4%(15/159 例)、17.7%(29/164 例)及び 18.1%(27/149 例)であった(表 2.7.4.2-98)。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。

122 試験では、ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 3.9%(9/229 例)、5.2%(12/231 例)及び 6.2%(14/227 例)であった(表 2.7.4.2-99)。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

OCT-002 試験では、ジスキネジアの発現頻度は、10.8%(24/222 例)であった(表 2.7.4.2-100)。

(8) 幻覚

類薬であるセレギリンの添付文書[7]における用法・用量に関連する使用上の注意に、不随意運動に加え、幻覚、妄想等に関する注意事項が示されている。そこで、幻覚に関連する有害事象として MedDRA における「知覚障害」、「妄想症状」、「妄想性障害」、「譫妄」及

び「錯乱および失見当識」の高位語並びに「妄想症」の有害事象名（基本語）に該当する有害事象から検討した。

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、幻覚の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.7%（2/117 例）であった（表 2.7.4.2-101）。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

幻視の発現頻度は、本剤 1 mg 群ではみられず、プラセボ群の 0.8%（1/126 例）であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

OCT-001 試験では、幻覚の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 1.7%（2/117 例）であった（表 2.7.4.2-102）。

幻視の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

232 試験では、幻覚の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群の 1.5%（2/132 例）であった（表 2.7.4.2-103）。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

幻視の発現頻度は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群ではみられず、プラセボ群の 0.7%（1/138 例）であった。

混合性幻覚の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 2 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/134 例）であった。混合性幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群の 0.8%（1/132 例）であった。錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

妄想症の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 2 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/134 例）であった。妄想症の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、幻覚の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、3.8%（5/133 例）及び 3.9%（5/129 例）であった（表 2.7.4.2-104）。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

幻聴の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。幻聴の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

幻視の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 0.5 mg 群の 1.5%（2/133 例）であった。幻視の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

譫妄の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。譫妄の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

133 試験では、幻覚の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.5%（4/159 例）、3.7%（6/164 例）及び 3.4%（5/149 例）であった（表 2.7.4.2-105）。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、3.0%（5/164 例）及び 1.3%（2/149 例）であった。錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

幻視の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、1.2%（2/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。幻視の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

失見当識の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 0.5 mg 群の 0.6%（1/164 例）であった。失見当識の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

幻聴の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/149 例）であった。幻聴の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

妄想症の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/149 例）であった。妄想症の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

122 試験では、幻覚の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）、1.3%（3/231 例）及び 3.5%（8/227 例）であった（表 2.7.4.2-106）。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

幻視の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.9%（2/229 例）、0.9%（2/231 例）及び 0.4%（1/227 例）であった。幻視の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）、0.4%（1/231 例）及び 0.9%（2/227 例）であった。錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

OCT-002 試験では、幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、幻覚 3.2%（7/222 例）、幻視 1.4%（3/222 例）、譫妄 0.9%（2/222 例）、錯覚及び失見当識が各 0.5%（1/222 例）であった（表 2.7.4.2-107）。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

(9) 覚醒障害に関連する有害事象

パーキンソン病治療ガイドライン2011では、パーキンソン病患者では覚醒障害がみられることが示されている[4]。そこで、覚醒障害に関連する有害事象として「突発的睡眠」、「睡眠発作」、「傾眠」及び「嗜眠」の有害事象名（基本語）から検討した。

1) レボドパ非併用療法

CCT-001試験では、覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

OCT-001試験では、傾眠の発現頻度は、PA群ではみられず、AA群で1.7%（2/117例）であった（表2.7.4.2-108）。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

232試験では、傾眠の発現頻度は、本剤1 mg群ではみられず、プラセボ群及び本剤2 mg群でそれぞれ1.4%（2/138例）及び3.0%（4/132例）であった（表2.7.4.2-109）。傾眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

2) レボドパ併用療法

CCT-002試験では、突発的睡眠の発現頻度は、本剤0.5 mg群及び1 mg群ではみられず、プラセボ群で0.7%（1/141例）であった（表2.7.4.2-110）。

睡眠発作の発現頻度は、プラセボ群及び本剤0.5 mg群ではみられず、本剤1 mg群で1.6%（2/129例）であった。睡眠発作の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ0.7%（1/141例）、0.8%（1/133例）及び3.1%（4/129例）であった。傾眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

133試験では、睡眠発作の発現頻度は、本剤0.5 mg群及び1 mg群ではみられず、プラセボ群で0.6%（1/159例）であった（表2.7.4.2-111）。

傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ2.5%（4/159例）、4.3%（7/164例）及び6.0%（9/149例）であった。傾眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

嗜眠の発現頻度は、本剤0.5 mg群ではみられず、プラセボ群及び本剤1 mg群でそれぞれ1.3%（2/159例）及び0.7%（1/149例）であった。嗜眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

122試験では、傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤1 mg群及びエンタカポン群でそれぞれ0.4%（1/229例）、0.9%（2/231例）及び1.3%（3/227例）であった（表2.7.4.2-112）。傾眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤1 mg群で同程度であった。

嗜眠の発現頻度は、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群ではみられず、プラセボ群の 0.4%（1/229 例）であった。
その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

OCT-002 試験では、睡眠発作の発現頻度は 0.5%（1/222 例）であった（表 2.7.4.2-113）。
傾眠の発現頻度は、1.4%（3/222 例）であった。
その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

（10）悪心及び嘔吐

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 では、パーキンソン病患者では消化管運動障害がみられることが示されている[4]。また、類薬のセレギリンの添付文書[7]において発現頻度が最も高かった副作用は、悪心・嘔吐とされている。そこで、「悪心」及び「嘔吐」の有害事象名（基本語）の発現頻度を検討した。

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、悪心の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.7%（2/117 例）であった（表 2.7.4.2-114）。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。
嘔吐の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 1.6%（2/126 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

OCT-001 試験では、悪心の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 2.6%（3/117 例）であった（表 2.7.4.2-115）。
嘔吐の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 0.9%（1/117 例）であった。

232 試験では、悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 7.2%（10/138 例）、4.5%（6/134 例）及び 6.8%（9/132 例）であった（表 2.7.4.2-116）。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。
嘔吐の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 1.5%（2/134 例）及び 3.0%（4/132 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、3.0%（4/133 例）及び 3.1%（4/129 例）であった（表 2.7.4.2-117）。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。
嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、1.5%（2/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

133 試験では、悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 8.2%（13/159 例）、9.8%（16/164 例）及び 12.1%（18/149 例）であった（表 2.7.4.2-118）。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.3%（2/159 例）、3.7%（6/164 例）及び 6.7%（10/149 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で高かった。

122 試験では、悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 4.4%（10/229 例）、3.5%（8/231 例）及び 5.7%（13/227 例）であった（表 2.7.4.2-119）。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.9%（2/229 例）、1.3%（3/231 例）及び 0.9%（2/227 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

OCT-002 試験では、悪心の発現頻度は、1.4%（3/222 例）であった（表 2.7.4.2-120）。

嘔吐の発現頻度は、2.3%（5/222 例）であった。

2.5.5.4.6 ブリッジング試験による安全性成績の類似性の検討結果

ブリッジング試験である CCT-002 試験とブリッジング対象試験である 133 試験の安全性について、有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度からその類似性を検討した（2.7.4.2.1.7）。

その結果、133 試験と比較して CCT-002 試験の軽度の有害事象の発現頻度が高く、CCT-002 試験と比較して 133 試験の有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、中等度及び高度の有害事象並びに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が 5% 以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった。

2.5.5.5 臨床検査値の評価

（1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値及び異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。

232 試験の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化は

みられなかった。また、これらの投与前後差の平均値及び異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

（2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値及び異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

133 試験の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値及び異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

122 試験の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値及び異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、いずれの項目も投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。

2.5.5.6 バイタルサイン、心電図の評価

（1）収縮期血圧及び拡張期血圧

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験において、収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った被験者の割合は、いずれも群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.4-1）。

収縮期血圧及び拡張期血圧について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験において、収縮期血圧の治療期全体を通しての 180 mmHg 超の被験者の割合及び 90 mmHg 未満の被験者の割合は PA 群でそれぞれ 0.0%（0/95 例）及び 3.2%（3/95 例）並びに AA 群でそれぞれ 0.0%（0/116 例）及び 2.6%（3/116 例）であった。拡張期血圧の治療期全体を通しての 100 mmHg 超の被験者の割合及び 50 mmHg 未満の被験者の割合は PA 群でそれぞれ 6.3%（6/95 例）及び 4.2%（4/95 例）並びに AA 群でそれぞれ 11.2%（13/116 例）及び 0.0%（0/116 例）であった（表 2.7.4.4-2）。

収縮期血圧及び拡張期血圧について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

232 試験において、収縮期血圧及び拡張期血圧について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験において、収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った被験者の割合は、いずれも群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.4-3）。

収縮期血圧及び拡張期血圧について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

133 試験において、収縮期血圧及び拡張期血圧について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

122 試験において、収縮期血圧及び拡張期血圧について、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験において、収縮期血圧の治療期全体を通しての 180 mmHg 超の被験者の割合及び 90 mmHg 未満の被験者の割合はそれぞれ 2.7%（6/221 例）及び 14.9%（33/221 例）であった。拡張期血圧の治療期全体を通しての 100 mmHg 超の被験者の割合及び 50 mmHg 未満の被験者の割合はそれぞれ 2.7%（6/221 例）及び 14.0%（31/221 例）であった（表 2.7.4.4-4）。

収縮期血圧及び拡張期血圧について、いずれの項目も投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

（2）脈拍数

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

232 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

133 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

122 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験において、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

（3）体重

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験において、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験において、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

（4）心電図

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験において、投与前の心電図判定が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は、プラセボ群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 2 例であった。このうち、プラセボ群で心筋梗塞 0.8%（1/126 例）及び本剤 1 mg 群で期外収縮及び心電図 QT 延長が各 0.9%(1/117 例)が有害事象として報告された。程度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の心筋梗塞 0.8%（1/126 例）であった。

心電図パラメータの投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図パラメータに関連した有害事象は、本剤 1 mg 群で心電図 QT 延長が 0.9%（1/117 例）であった。程度は中等度であった。

OCT-001 試験において、ベースラインの心電図が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、本剤投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は、PA 群で 1 例及び AA 群で 2 例であった。このうち、PA 群及び AA 群で心電図 QT 延長各 1 例が有害事象として報告された。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

心電図パラメータについて、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図パラメータに関連した有害事象は、PA 群及び AA 群で心電図 QT 延長がそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

232 試験において、心電図パラメータの投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図パラメータに関連した有害事象は、プラセボ群で QRS 軸異常が 0.7%（1/138 例）、本剤 1 mg 群で QRS 軸異常、心電図 PR 短縮及び心拍数不整が各 0.7%（1/134 例）、本剤 2 mg 群で心電図 QT 延長が 0.8%（1/132 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験において、投与前の心電図判定が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は、プラセボ群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 2 例であった。このうち、本剤 1 mg 群で洞性徐脈 0.8%（1/129 例）が有害事象として報告された。程度は軽度であった。

心電図パラメータについて、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図パラメータに関連した有害事象はみられなかった。

133 試験において、心電図パラメータの投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図パラメータに関連した有害事象は、本剤 0.5 mg 群で心電図 ST-T 変化及び心拍数増加が各 0.6%（1/164 例）、本剤 1 mg 群で心電図 T 波振幅減少が 1.3%（2/149 例）、心電図異常が 0.7%（1/149 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

122 試験において、心電図パラメータの投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図パラメータに関連した有害事象は、本剤 1 mg 群で心電図 QRS 群延長 0.4%（1/231 例）であった。程度は軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

OCT-002 試験において、投与前の心電図判定が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は 4 例であった。このうち 3 例が有害事象として報告された。1 例は心房細動及び脱水、1 例は心房細動並びに 1 例は上室性期外収縮及び肝機能異常が報告された。治験薬との因果関係は、肝機能異常は「多分関連あり」、その他はいずれも「関連あるかもしれない」と判定され、程度は軽度又は中等度であった。治験薬投与中止に至った有害事象は、心房細動の 1 例であり、程度は軽度であった。

心電図パラメータについて、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図パラメータに関連した有害事象はみられなかった。

3）QT/QTc 評価試験／海外（TQT-TVP1012-121 試験）

本剤の心室再分極に及ぼす影響を検討するために海外で実施した TQT-TVP1012-121 試験（2.7.6.12）において、本剤は心室再分極に影響を及ぼさないことが示されている。

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の両側 90%CI の上限は、いずれの本剤群においてもすべての評価時点で 10 ms 未満であった。モキシフロキサシン群では、プラセボ群との群間差の点推定値が 5 ms を超え、分析感度があることが示された。本剤は、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び形態学的変化への明らかな影響はみられなかった。また、薬物動態／薬力学的作用の解析では血漿中濃度と QTcI 間隔には負の関連がみられた。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性要因

安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、内因性要因として被験者背景項目のうち、性別及び年齢について CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験、並びに体重について CCT-001 試験及び CCT-002 試験から評価した。また、wearing off 現象の発現の有無を OCT-002 試験から評価した。

(1) レボドパ非併用療法

CCT-001 試験において、性別の有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、「女性」の層において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かったが、「男性」の層においてはプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。各群における層間での比較では、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-1）。

年齢別の有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、「65 歳未満」の層において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かったが、「65 歳以上」の層においてはプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。各群における層間での比較では、プラセボ群の「65 歳以上」の層及び本剤 1 mg 群の「65 歳未満」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-5）。

体重別の有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。また、各群における層間の比較では、いずれの群においても層間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.5-9）。

OCT-001 試験において、性別の有害事象の発現頻度を検討したところ、各群における層間での比較では、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-2）。

年齢別の有害事象の発現頻度を検討したところ、各群における層間での比較では、AA 群の「65 歳未満」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-6）。

(2) レボドパ併用療法

CCT-002 試験において、性別の有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。各群における層間での比較では、プラセボ群及び本剤 1 mg 群の「女性」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-3）。

年齢別の有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、「65 歳未満」の層において、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。「65 歳以上」の層においてはプラセボ群と比較して本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。各群における層間での比較では、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群の「65 歳以上」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-7）。

体重別の有害事象の発現頻度したところ、各層における群間での比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。また、各群にお

ける層間での比較では、本剤各群における「中央値未満」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-10）。

OCT-002 試験において、性別の有害事象の発現頻度を検討したところ、明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-4）。年齢別の有害事象の発現頻度を検討したところ、明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-8）。

OCT-002 試験において、wearing off 現象の発現の有無別の有害事象の発現頻度を検討したところ、明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-11）。

2.5.5.7.2 外因性要因

安全性に及ぼす外因性要因の影響を検討するため、外因性要因として治験薬の投与タイミング（朝食前又は朝食後投与）及び喫煙歴の有無を CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験から評価した。また、レボドパの 1 日投与量を CCT-002 試験及び OCT-002 試験から評価した。

(1) レボドパ非併用療法

CCT-001 試験において、治験薬の投与タイミング別（朝食前又は朝食後投与）の有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、「朝食後」の層において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かったが、「朝食前」の層においてはプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。各群における層間での比較では、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-12）。

喫煙歴の有無による有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。各群における層間での比較では、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-16）。

OCT-001 試験において、治験薬の投与タイミング別（朝食前又は朝食後投与）の有害事象の発現頻度を検討したところ、各群における層間での比較では、AA 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-13）。

喫煙歴の有無による有害事象の発現頻度を検討したところ、各群における層間での比較では、AA 群の喫煙歴「有」の層で有害事象の発現頻度が高かった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある（表 2.7.4.5-17）。

(2) レボドパ併用療法

CCT-002 試験において、治験薬の投与タイミング別（朝食前又は朝食後投与）の有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。各群における層間での比較では、プラセボ群の「朝食前」及び本剤 1 mg 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-14）。

喫煙歴の有無による有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群の喫煙歴「有」の層を除き、本剤各群で有害事象の

発現頻度が高かった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。各群における層間での比較では、プラセボ群の喫煙歴「有」及び本剤 0.5 mg 群の喫煙歴「無」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-18）。

レボドパの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群の「300 mg 未満」の層を除き、本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。各群における層間での比較では、すべての群で「600 mg 以上」の層で有害事象の発現頻度が高かった（表 2.7.4.5-20）。

OCT-002 試験において、治験薬の投与タイミング別（朝食前又は朝食後投与）の有害事象の発現頻度を検討したところ、明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-15）。

喫煙歴の有無による有害事象の発現頻度を検討したところ、喫煙歴「有」の層と比較して喫煙歴「無」の層で有害事象の発現頻度が高かった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある（表 2.7.4.5-19）。

レボドパの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度を検討したところ、明らかな傾向はみられなかった（表 2.7.4.5-21）。

2.5.5.7.3 薬物相互作用

本剤が他の薬剤に及ぼす影響及び他の薬剤が本剤に及ぼす影響を評価するための薬物相互作用試験として、海外で CYP1A2 基質であるテオフィリンとの薬物相互作用試験（430 試験）を実施した（2.7.6.10）。ラサギリンの薬物動態はテオフィリンによって変化しなかった。1-アミノインダンの C_{max} は変化しなかったが、AUC は 16%～23%減少した。テオフィリンと本剤の併用投与による有害事象の発現頻度の増加や程度が悪化する傾向はみられなかった。

他の薬剤が本剤に及ぼす影響を評価するための薬物相互作用試験として、海外で CYP1A2 を阻害するシプロフロキサシンとの薬物相互作用試験（426 試験）及びレボドパ／カルビドパとの薬物相互作用試験（PD-201 試験）を実施した（それぞれ 2.7.6.9 及び 2.7.6.11）。いずれの試験においても臨床的に問題となる薬物相互作用はみられず、有害事象の発現頻度の増加や有害事象の重症度の増加を示す傾向はみられなかった。

また、海外でドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者を対象とした第 4 相試験（PM103 試験）を実施したところ、安全性に大きな問題はみられなかった（2.7.6.23）。さらに、本剤のチラミンとの影響を検討するため、健康成人を対象とした 2 つの臨床薬理試験〔P94159 試験及び 120-TYR 試験（それぞれ 2.7.6.13 及び 2.7.6.14）〕及びレボドパ／カルビドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした薬力学的薬物相互作用試験（132 試験）を実施した（2.7.6.15）。いずれの試験においても、本剤 1 mg までの用量で安全性に大きな問題はみられなかった。

2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤は、妊婦への影響を評価するための臨床試験は実施していない。

これまで実施したいずれの臨床試験においても妊婦又は授乳婦は組み入れられていない。

非臨床試験において、雌雄動物における受胎能、雌性動物における生殖能と母体の機能、胚・胎児発生、催奇形性及び出生前後発育に対する本剤の影響を評価するため、生殖発生毒

性試験を実施した。また、本剤単独投与に加えて、本剤とレボドパ／カルビドパとの併用投与による胚・胎児発生試験を実施した（2.4.4.5）。

ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験では最大3 mg/kg/日までの投与量において、投与と関連した死亡又は一般状態の所見はなく、受胎能、生殖能力、精子の特性に対する影響はなかった。本剤群では、血漿プロラクチン濃度は用量依存的に低下した。妊娠及び出産に対して、本剤は最大投与量1 mg/kg/日においても影響を与えなかった。ラット又はウサギを用いたいずれの試験においても、催奇形性は認められなかった。妊娠中にみられた主な影響として、母動物で毒性を発現する用量（ラットで3 mg/kg/日及びウサギで45 mg/kg/日）において、母動物の摂餌量及び体重増加量の減少、並びに着床後胚死亡率の増加が観察された。ラットにおいて、1 mg/kg/日以上の用量で哺育児の体重減少を伴う死亡の増加が授乳期間中に認められた。本剤3 mg/kg/日を反復投与後に、乳腺の増殖が認められない例がみられた。本剤をレボドパ／カルビドパと併用投与したラット及びウサギにおいて、胚・胎児発生を評価した。本剤併用の有無にかかわらず、すべてのレボドパ／カルビドパを投与したラットで母体毒性が認められた。母動物に本剤／レボドパ／カルビドパの0.3/80/20 mg/kg/日を投与したとき、胎児において、それぞれの対照群よりも波状肋骨の発現頻度が増加した。げっ歯類の胎児における波状肋骨の発現が報告されており、波状肋骨の発現は、一過性及び可逆性の所見であり、母体－胎盤循環の障害の二次的な影響である可能性が最も高いと考えられている。ウサギにおいては、本剤／レボドパ／カルビドパの0.6/80/20 mg/kg/日の投与により、着床後胚死亡率の高値が認められた。

2.5.5.7.5 過量投与

本剤を過量投与した場合、MAO-A及びMAO-Bはいずれも阻害される可能性が考えられる。これまでに国内外で実施した臨床試験及び製造販売後における報告では、本剤3～100 mgの過量投与において、軽躁、高血圧クリーゼ及びセロトニン症候群等の症状が報告されている。

国内で実施した臨床試験の過量投与及び海外の市販後を含む報告を以下に示した。

（1）国内で実施した臨床試験の過量投与

評価資料である臨床試験のうち、国内で実施した臨床試験（CCT-001試験、OCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-002試験）では、「判明している故意又は過失により治験薬が治験実施計画書に規定される量を超えて投与されること又は被験者により服薬されること」を過量投与と定義し、情報収集を行った（2.7.4.5.5）。

CCT-001試験では本剤1 mg群の1例に過量投与がみられた。投与量は、1日に1 mg錠2錠投与であったが、過量投与以降に有害事象はみられなかった。

OCT-001試験ではAA群の1例に過量投与がみられた。投与量は、1日に1 mg錠2錠投与であった。過量投与以降に関節周囲炎及び鼻咽頭炎がみられ、治験薬との因果関係は、いずれも「関連あるかもしれない」と判定され、転帰はいずれも回復であった。程度はそれぞれ中等度及び軽度であった。

CCT-002試験では本剤1 mg群の2例に過量投与がみられた。投与量は、1日に1 mg錠2錠投与及び1日に1 mg錠3錠投与が各1例であった。1日に1 mg錠2錠投与の1例は、過量投与以降に有害事象はみられなかった。1日に1 mg錠3錠投与の1例は、過量投与以降に

足部白癬がみられた。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定され、転帰は未回復であったが、程度は軽度であった。

OCT-002 試験では 5 例に過量投与がみられた。投与量は、いずれも 1 日に 1 mg 錠 2 錠投与であった。そのうち 1 例は、過量投与以降に低血圧がみられた。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は回復であった。程度は軽度であった。

(2) 海外の市販後を含む報告

これまでに国内外で実施した臨床試験における最高投与量は、いずれも海外で実施した臨床試験における本剤 20 mg（単回投与）及び 10 mg/日（反復投与）であった。

海外で実施した健康成人を対象とした単回投与試験（本剤 20 mg まで）及び反復投与試験（本剤 10 mg/日までを 10 日間投与）でみられた有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。レボドパ併用下のパーキンソン病患者を対象とした用量漸増試験（本剤 10 mg/日までを 8 週間投与）では、高血圧及び起立性低血圧等の心血管に関する有害事象がみられたが、いずれも投与中止後に消失した。これら症状は非選択的 MAO 阻害薬で認められる事象と類似していると考えられる。

なお、最新の Rasagiline mesylate PSUR（調査単位期間：2016 年 1 月 3 日～2017 年 1 月 2 日）（5.3.6-1）では、本剤について 8 件の過量投与（高位語が「過量投与 NEC」に該当）が報告されたが、新たな安全性上の懸念はみられなかった。

2.5.5.7.6 薬物乱用

非臨床試験では、ラサギリンの薬物乱用及び薬物依存性を評価する独立した試験は実施していないが、非臨床で実施した毒性試験及び安全性薬理試験からはラサギリンの薬物依存性を示すデータは得られていない。また、ラサギリンの種々の受容体、イオンチャネル、酵素に対する活性を評価したが、薬物依存性と関係があることが知られている受容体（オピオイド受容体、5-HT やドパミンのトランスポーター又は受容体、GABA、ニコチン性アセチルコリン等の受容体等）に対しては有意な作用は示さなかった。

国内で実施した臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験）では、SMQ の「薬物乱用および依存」の狭域に分類される有害事象名（基本語）について検討したところ、いずれの試験においても、「薬物乱用および依存」の狭域に分類される有害事象はみられなかった。

これら非臨床試験及び臨床成績を勘案すると、本剤が薬物乱用を示す可能性は極めて低いと考えられた。

2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象

本剤は、離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施していない。そこで、国内で実施した臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験）でみられた治験薬投与中止後に発現した有害事象から検討した（2.7.4.5.7）。

CCT-001 試験において治験薬投与中止後に発現した有害事象はプラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 3 例及び 2 例であった。このうち、程度が高度の有害事象はプラセボ群の 3 例であったが、その他の程度は軽度又は中等度であった。

OCT-001 試験において治験薬投与中止後に発現した有害事象は PA 群及び AA 群でそれぞれ 5 例及び 2 例であった。このうち程度が高度の有害事象は PA 群の 1 例であったが、転帰は回復であった。その他の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

CCT-002 試験において治験薬投与中止後に発現した有害事象は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 5 例、7 例及び 10 例であった。このうち、程度が高度の有害事象はプラセボ群の 1 例及び本剤 1 mg 群の 2 例であり、プラセボ群及び本剤 1 mg 群の各 1 例は死亡例であった。その他の程度は軽度又は中等度であった。

OCT-002 試験において治験薬投与中止後に発現した有害事象は 17 例であった。程度が高度の有害事象は 4 例であったが、転帰はいずれも軽快又は回復であった。その他の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

2.5.5.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤は、自動車運転及び機械操作に対する影響を評価するための臨床試験は実施していない。そこで、自動車運転及び機械操作に対する影響を評価するため、国内で実施した臨床試験（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）において、器官別大分類別有害事象のうち「神経系障害」及び「精神障害」並びに覚醒障害に関連する有害事象から検討した（2.7.4.5.8）。

国内で実施した臨床試験（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）において、器官別大分類別有害事象のうち「神経系障害」、「精神障害」及び覚醒障害に関連する有害事象から検討したところ、「精神障害」及び覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。「神経系障害」の発現頻度は、CCT-001 試験ではプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であり、CCT-002 試験ではプラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で高かった。「神経系障害」、「精神障害」及び覚醒障害に関連する有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。

覚醒障害に関連する有害事象は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であったが、欧州における本剤の RMP において傾眠及び突発的睡眠を重要な特定されたリスクとしていることを踏まえ、本剤の添付文書案の重要な基本的注意において、自動車の運転、機械の操作、高所での作業等をする場合には、傾眠及び突発的睡眠等に注意する旨を注意喚起することとした。

2.5.5.8 市販後データ

本剤は 2005 年に欧州（中央承認審査方式）、2006 年に米国にて承認を取得し、2017 年 1 月 2 日現在 55 ヵ国で承認されている。最新の Rasagiline mesylate PSUR（調査単位期間：2016 年 1 月 3 日～2017 年 1 月 2 日）（5.3.6-1）における製造販売後の推定患者曝露は 2,261,589 人・年、臨床試験における推定患者曝露は 6,704 人・年（うち 6,406 人・年がパーキンソン病患者に対する投与）であった。国際誕生日（2005 年 1 月 2 日）以降に収集された安全性情報を当該 PSUR において評価及び分析した結果、Rasagiline mesylate のベネフィット・リスクバランスは良好であると結論付けた。

なお、本剤の心室再分極に及ぼす影響を検討するため、海外で実施した TQT-TVP1012-121 試験（2.7.6.12）において本剤は心室再分極に影響を及ぼさないことが示されており、当該

PSURにおける製造販売後の報告では、SMQ Version[redacted]の「トルサード　ド　ポアント／QT延長」の狭域に該当する副作用はみられなかった。

また、海外での製造販売後における当該PSURの調査単位期間終了時までの累積副作用報告（収集期間：2005年1月3日～2017年1月2日）のうち、レボドパ製剤以外の抗パーキンソン病薬との併用が報告された症例の副作用件数は、ドパミンアゴニスト併用例が359件、アマンタジン併用例が46件及び抗コリン薬併用例が15件であった（5.3.6-2）。ドロキシドパとの併用が報告された症例はなかった。5件以上報告された重篤な副作用は、ドパミンアゴニスト併用例の転倒及び幻覚（各7件）、末梢性浮腫及びパーキンソン病（各6件）、胸痛、錯乱状態及び呼吸困難（各5件）であった。当該調査期間までに報告されたいずれの副作用も本剤とレボドパ製剤以外の抗パーキンソン病薬の併用時の安全性プロファイルに大きな影響を及ぼすものではないと考えられることから、現時点では本剤とレボドパ製剤以外の抗パーキンソン病薬の併用において、特に注意すべき安全性上の懸念はないと考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

パーキンソン病は、中脳の黒質神経細胞が変性することでドパミン産生が低下し、大脳基底核による運動の制御が障害されスムーズな運動ができなくなる、進行性の神経変性疾患である。主要症状には、安静時振戦、筋強剛（筋固縮）、寡動、姿勢反射障害等の運動症状がみられる。近年では、運動症状のみならず抑うつや認知機能障害等の精神・高次脳機能障害等の非運動症状も注目されている[1]。パーキンソン病の経過は、運動症状が認められ、薬物治療が開始されると、治療開始数年後、薬物への反応が良好な期間であるハネムーン期となる。さらに、病態が進行すると、レボドパを中心としたドパミン補充療法の効果が徐々に減弱し、運動合併症（wearing off 現象やジスキネジア等）がみられるようになる。その後、多剤併用下においても運動合併症のコントロールが難しくなり、認知機能低下も問題となる[2]。

パーキンソン病の発症には国・地域差や人種差及び性差はないと考えられており、その有病率は世界中で概ね 0.1%といわれている。年齢が高くなるにつれて患者数が増加し、70 歳以上では概ね 1%程度の有病率に達する[17]。平成 26 年の国内における総患者数は 163,000 人であったが[18]、今後、患者数は人口の高齢化に伴い更に増加することが予想される。

2.5.6.1.2 現行の治療

パーキンソン病の治療は、レボドパを中心とする薬物療法、並びに手術療法、カウンセリング及びリハビリテーションといった非薬物療法に分けられる。薬物療法は、ドパミンニューロンの変性脱落によって失われたドパミン神経の機能を改善させることで効果を発揮することから治療の柱となっている。また、一般にパーキンソン病の治療は、早期治療と進行期治療に分けて論じられる。

（1）早期治療

早期治療の薬物療法として、レボドパ、ドパミンアゴニスト及び MAO-B 阻害薬であるセレギリンが有効とされている。抗コリン薬及びアマンタジンのドパミン非補充療法も有効又はおそらく有効とされているが、エビデンスが十分ではない等の理由から原則ドパミン補充療法で開始することとされている[4]。

（2）進行期治療

進行期治療の薬物療法として、レボドパに加えてドパミンアゴニスト、セレギリン、エンタカポン、ゾニサミド及びアマンタジンが有効とされている[4]。また、パーキンソン病治療ガイドライン 2011 発行以降に発売されたイストラデフィリンも用いられている。

早期治療及び進行期治療のいずれにおいても、有用な抗パーキンソン病薬が用いられているものの、レボドパによる wearing off 現象やジスキネジアをはじめ、各々の抗パーキンソン病薬には、有効性のエビデンスが十分でない又は安全性上の懸念がある（2.5.1.2、2.5.1.3）。国内における医師を対象にした調査の結果、2014 年度におけるパーキンソン病の薬剤貢献度は 72.3%であったものの、治療満足度は 43.6%であり、約半数の医師の治療満足度は満たされていない[21]。また、抗パーキンソン病薬の多くは 1 日に複数回の服薬が必要であり、1

日の服薬回数が多くなるにつれ、服薬アドヒアランスが低下することが示されている[23]。国内におけるパーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査では、多くのパーキンソン病患者が「1 種類でも「1 日 1 回」になれば助かる」、「薬の服薬回数が多いことに負担を感じる」と回答している[24][25]。

2.5.6.2 ベネフィット

これまでの本剤の臨床試験成績及び化学構造に基づく特徴からもたらされるベネフィットを以下に示した。

（1）早期パーキンソン病患者に対する有効性

1）日常生活で経験する運動症状の側面（M-EDL）及び運動症状の改善

国内で早期パーキンソン病患者を対象に実施した CCT-001 試験の主要評価項目である治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II（M-EDL）+Part III（運動症状）合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤 1 mg 群とプラセボ群の調整済み平均値の群間差は-6.39（両側 95%CI：-8.530, -4.250）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（2.7.3.2）。また、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤 1 mg 群とプラセボ群の調整済み平均値の群間差はそれぞれ-2.19（両側 95%CI：-3.143, -1.235）及び-3.98（両側 95%CI：-5.800, -2.165）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（2.7.3.3.2）。

OCT-001 試験では、治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、初回評価時点である治療期 6 週から低下がみられ、その後投与 52 週後まで低下が持続した（2.7.3.3.2）。

海外で早期パーキンソン病患者を対象に実施した 232 試験においても、主要評価項目である治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）+Part II（日常生活動作）+Part III（運動能力検査）合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本剤 1 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（2.7.3.2）。

以上の結果より、本剤は、早期パーキンソン病患者の M-EDL 及び運動症状を改善すると考えられる。

（2）進行期パーキンソン病患者に対する有効性

1）オフ時間の短縮

国内で wearing off 現象を伴うレボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者を対象に実施した CCT-002 試験の主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤 1 mg 群とプラセボ群の調整済み平均値の群間差は-0.84（両側 95%CI：-1.320, -0.364）時間であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（2.7.3.2）。

海外で運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者を対象に実施した 133 試験及び 122 試験においても、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意なオフ時間の低下が認められた（2.7.3.2）。122 試験について、本剤 1 mg 群の治療期にお

ける1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、エンタカポン群と比べて大きな違いはみられなかった（2.7.3.2）。また、平均オフ時間について、臨床的に重要と考えられる差は1時間と報告されており[40][41]、CCT-002試験でみられた本剤1 mg群とプラセボ群の群間差は、臨床的に重要と考えられる差と大きな違いはなかった。なお、CCT-002試験、133試験及び122試験において、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して1日あたりの平均オフ時間の低下が認められただけでなく、生活に支障があるジスキネジアを伴わない1日あたりの平均オン時間の上昇もみられた（2.7.3.3.2）。

2）運動症状及びM-EDLの改善

CCT-002試験の治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part III合計スコア（オン時）の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群とプラセボ群の調整済み平均値の群間差は-2.14（両側95%CI：-3.871, -0.419）であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。また、MDS-UPDRS Part II合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群とプラセボ群の調整済み平均値の群間差は-1.27（両側95%CI：-2.437, -0.102）であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（2.7.3.3.2）。

133試験及び122試験においても、UPDRS Part III合計スコア及びUPDRS Part II合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（2.7.3.3.2）。また、122試験の105例を対象に実施したSub studyでは、UPDRS Part III合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（2.7.6.20）。

OCT-002試験では、治療期の各評価時点におけるMDS-UPDRS Part III合計スコア及びPart II合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、初回評価時点である治療期6週から低下がみられ、その後投与52週後まで低下が持続した（2.7.3.3.2）。また、MDS-UPDRS Part III合計スコアの変化量について、wearing off現象の有無で層別したところ、いずれの層においても一貫して低下がみられた（2.7.6.26）。

以上の結果より、進行期パーキンソン病患者において、本剤1 mgはオフ時間を短縮し、運動症状及びM-EDL又は日常生活動作を改善することが期待される。また、本剤1 mgは進行期パーキンソン病患者のオフ時の運動症状も改善することが期待される。

（3）他の抗パーキンソン病薬を併用している患者においても効果が期待できる

CCT-002試験の治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量は、各抗パーキンソン病薬（COMT阻害薬、ドパミンアゴニスト、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリン及びゾニサミド）の併用の有無に関わらず、一貫してプラセボ群と比較して本剤1 mg群で低かった（2.7.3.3.3）。また、PM103試験のUPDRS Part I+Part II+Part IIIの合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群はプラセボと比較して統計学的に有意な低下が認められた（2.7.6.23）。

以上の結果より、本剤 1 mg は、レボドパに加えて他の抗パーキンソン病薬（セレギリンを除く）が併用されているパーキンソン病患者においても効果が期待できる。さらに、本剤 1 mg は、レボドパ非併用でありドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者において、パーキンソン病の症状を改善することが期待できる。

（4）アンフェタミン骨格を持たず、代謝物としてアンフェタミンやメタンフェタミンを生成しない MAO-B 阻害薬

本剤と同一作用機序であるセレギリンは、アンフェタミン骨格を有しており、代謝物としてアンフェタミン及びメタンフェタミンが生成される[45]。一方、本剤は、アンフェタミン骨格を持たず、代謝物としてアンフェタミンやメタンフェタミンを生成しない。また、セレギリン 7.5 mg を 3 ヵ月間以上投与中のパーキンソン病患者を対象に、セレギリン 7.5 mg から本剤 1 mg に変更して 4 ヵ月間投与したときの有効性、安全性並びにアンフェタミン及びメタンフェタミンの血漿中濃度を検討したところ、本剤 1 mg に変更後の有効性について改善傾向がみられ、安全性については大きな問題はみられず、忍容性は良好であったことが報告されている。特にうつ症状及び睡眠障害に関する評価において改善傾向がみられている[35]。セレギリン 7.5 mg を投与時には、血漿中にアンフェタミン及びメタンフェタミンが認められたものの、本剤 1 mg に変更後にはこれら代謝物が認められなかったことにより、うつ症状及び睡眠障害に関する評価において改善傾向がみられた可能性が示唆されている[35]。

（5）類薬と比較して取扱いが容易で用量調節不要であり、1 日 1 回で食事の規定なく服薬可能

本剤は覚せい剤取締法に規定される覚せい剤原料に指定されないため、国外へ持ち出すことも可能であり、手交、紛失や廃棄する場合の手続きが不要であることから、患者及び医療従事者にとって類薬と比較して取扱いが容易である。また、本剤は早期及び進行期パーキンソン病患者を対象に 1 日 1 回投与にて実施した臨床試験において、朝食前投与又は朝食後投与のいずれにおいても、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア及び 1 日あたりの平均オフ時間はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低下がみられた。安全性に大きな問題はみられなかった（2.7.3.4）。一方、セレギリンは投与開始時の用量調節が必要であり、1 日量が 5.0 mg 以上の場合は 1 日 2 回（朝食後及び昼食後）投与が必要であるが、本剤は投与開始時の用量調節が不要であり、1 日 1 回で食事の規定なく服薬可能なため、セレギリンと比べて服薬アドヒアランスの向上が期待できると考える。なお、本剤は、高齢者、低体重の患者や軽度肝機能障害患者への投与の際には低用量での投与も考慮することとしている。また、CYP1A2 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、低用量での投与も考慮することとしているが、その他の患者に対しては用量調節は不要である。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 本剤投与で注意すべき有害事象

本剤投与で注意すべき有害事象として、欧州の RMP（Risk Management Plan）で重要な特定されたリスクとされている起立性低血圧、衝動制御障害、セロトニン症候群、傾眠及び突発的睡眠並びに重要な潜在的リスクとされている悪性黒色腫及び高血圧クリーゼに関連する

有害事象が挙げられる。また、レボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者で発現する可能性があるジスキネジア、パーキンソン病患者の非運動症状である幻覚等の精神症状及び本剤の海外の市販後で報告されている悪性症候群が挙げられる（2.7.4.2.1.6）。

（1）起立性低血圧

CCT-001 試験及び 232 試験の起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。OCT-001 試験の起立性低血圧に関連する有害事象のうち、起立性低血圧の発現頻度は PA 群[1)]ではみられず、AA 群[2)]で 0.9%（1/117 例）であった。程度は軽度であった（2.7.4.2.1.6）。

CCT-002 試験及び 122 試験の起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。133 試験の起立性低血圧に関連する有害事象のうち、起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.9%（3/159 例）、4.3%（7/164 例）及び 7.4%（11/149 例）であった。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。程度は、本剤 1 mg 群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の起立性低血圧は、重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。その他の起立性低血圧に関連する有害事象は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。OCT-002 試験の起立性低血圧に関連する有害事象のうち、起立性低血圧、低血圧及び血圧低下の発現頻度はそれぞれ 5.4%（12/222 例）、0.9%（2/222 例）及び 0.9%（2/222 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.6）。

起立性低血圧は、レボドパの副作用として知られている。また、セレギリンは交感神経系の反応を低下させるという報告があり、セレギリンによる起立性低血圧は臨床の場では高齢者で経験することがあるので注意が必要とされている[4]。また、運動機能障害により転倒しやすい状態にあるパーキンソン病患者で起立性低血圧が起きた場合、転倒を伴うことがあり、外傷の原因になることもある[46]。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも起立性低血圧を重要な特定されたリスクに設定した。また、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」にて注意喚起することとした。

（2）衝動制御障害

CCT-001 試験及び OCT-001 試験では衝動制御障害に関連する有害事象はみられなかった。232 試験の衝動制御障害に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった（2.7.4.2.1.6）。

CCT-002 試験及び 133 試験の衝動制御障害に関連する有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。122 試験及び OCT-002 試験では衝動制御障害に関連する有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.6）。

衝動制御障害に関連する有害事象について、国内外の臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）では大きな問題は

[1)] CCT-001試験でプラセボに割り付けられた群

[2)] CCT-001試験で本剤1 mgに割り付けられた群

みられなかったものの、海外の市販後で衝動制御障害に関連する有害事象を発現した症例が報告されている。また、パーキンソン病患者では、ドパミン補充療法や前頭葉、扁桃核等の機能と関連して衝動制御障害を生じることがあり、海外のシステマティックレビューではパーキンソン病患者の6%～15.5%が衝動制御障害を合併しているとの報告がある[4][47]。衝動制御障害は、患者本人や家族、又は社会的、経済的な面に与える影響が大きい。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも衝動制御障害を重要な特定されたリスクに設定した。また、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」にて注意喚起することとした。

(3) セロトニン症候群

国内外の臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）ではセロトニン症候群はみられなかった（2.7.4.2.1.6）。

一方、海外の市販後で本剤との関連が疑われるセロトニン症候群を発現した症例が報告されている。セロトニン症候群は脳内のセロトニン濃度が上昇することによって発現し、セロトニンは主に MAO-A により代謝されることから、本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、MAO-A 阻害作用によるセロトニン症候群の発現が考えられる。また、セロトニン再取込み阻害作用を有する薬剤や中枢のセロトニン濃度を上昇させる作用を有する薬剤と併用した場合、脳内のセロトニン濃度が上昇する可能性が考えられる。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でセロトニン症候群を重要な特定されたリスクに設定した。また、リスクを最小化するために添付文書において、本剤との併用によりセロトニン症候群が発現する可能性が高いと考えられる薬剤を併用禁忌にするとともに「重大な副作用」にて注意喚起することとした。

(4) 傾眠及び突発的睡眠

CCT-001 試験では、傾眠及び突発的睡眠を含む覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。OCT-001 試験の覚醒障害に関連する有害事象のうち、傾眠の発現頻度は PA 群ではみられず、AA 群で 1.7%（2/117 例）であった。程度はいずれも軽度であった。232 試験の覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（2.7.4.2.1.6）。

CCT-002 試験、133 試験及び 122 試験の覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。OCT-002 試験の覚醒障害に関連する有害事象のうち、睡眠発作及び傾眠の発現頻度はそれぞれ 0.5%（1/222 例）及び 1.4%（3/222 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.6）。

覚醒障害に関連する有害事象について、国内外の臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）では大きな問題はみられなかったものの、海外の市販後で本剤とレボドパ又はドパミンアゴニストとの併用により前兆のない突発的睡眠及び睡眠発作を発現した症例が報告されている。また、突発的睡眠は、予兆なく突然眠ってしまう現象であるため、自動車の運転や高所作業等危険を伴う作業に従事させない等の注意が求められる。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも傾眠及び突発的睡眠を重要な特定されたリスクに設定した。また、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」にて注意喚起することとした。

(5) 悪性症候群

国内外の臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）では悪性症候群はみられなかった（2.7.4.2.1.6）。また、海外で健康成人を対象に、本剤 2、5 及び 10 mg を 10 日間反復投与したときの血小板 MAO-B 阻害の時間推移を検討した試験では、血小板 MAO-B 活性は最終投与時にすべての用量で完全に阻害されていたが、最終投与後 3 日目で阻害率は 90%程度まで減少し、その後 14 日目でほぼ阻害作用が消失したことから[48]、本剤を投与中止又は中断した場合でも、悪性症候群の原因となり得る急激な薬理作用の消失等が起きる可能性は低いと考える。

一方、悪性症候群の発症機序は十分に解明されていないが、抗パーキンソン病薬の中断や急速な減量が誘因となり発現するとされており、感染症、脱水、著明な wearing off 等も誘因因子となることが知られている[4]。また、海外の市販後では、本剤とともにドパミンアゴニスト又は抗うつ薬を併用していた症例において悪性症候群が発現したとの報告があり、重症化した場合、致死的転帰に至る可能性がある。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも悪性症候群を重要な特定されたリスクに設定した。また、添付文書の「重大な副作用」にて注意喚起することとした。

(6) ジスキネジア

CCT-001 試験及び OCT-001 試験では、ジスキネジアはみられなかった。232 試験のジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（2.7.4.2.1.6）。

CCT-002 試験のジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 7.1%（10/141 例）、8.3%（11/133 例）及び 16.3%（21/129 例）であった。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。程度は、プラセボ群の 1 例で高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。133 試験のジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 9.4%（15/159 例）、17.7%（29/164 例）及び 18.1%（27/149 例）であった。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。ジスキネジアの程度は本剤 0.5 mg 群の 3 例及び本剤 1 mg 群の 4 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度のジスキネジアの治験薬との因果関係はいずれも「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰はいずれも回復又は未回復であった。122 試験のジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。また、エンタカポン群と比較して本剤 1 mg 群で大きな違いはみられなかった。OCT-002 試験でのジスキネジアの発現頻度は、10.8%（24/222 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.6）。

レボドパ誘発性ジスキネジアは、治療開始 4～6 年後で約 36%に発現する。また、レボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者にセレギリンを投与した場合、ジスキネジアが発現・増悪しやすいことが報告されている[4]。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でもジスキネジアを重要な特定されたリスクに設定した。また、添付文書の「重要な基本的注意」にて注意喚起することとした。

(7) 幻覚等の精神症状

CCT-001 試験及び 232 試験の幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。OCT-001 試験の幻覚に関連する有害事象のうち、幻覚の発現頻度は PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 1.7%（2/117 例）であった。幻視の発現頻度は PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。程度はいずれも軽度であった（2.7.4.2.1.6）。

CCT-002 試験、133 試験及び 122 試験の幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。OCT-002 試験の幻覚に関連する有害事象のうち、幻覚、幻視、譫妄、錯覚及び失見当識の発現頻度はそれぞれ 3.2%（7/222 例）、1.4%（3/222 例）、0.9%（2/222 例）、0.5%（1/222 例）及び 0.5%（1/222 例）であった。幻覚に関連する有害事象の程度は、幻覚の 1 例は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。高度の幻覚 1 例及び中等度の幻視 1 例は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判定された。転帰はいずれも回復であった（2.7.4.2.1.6）。

幻覚は、パーキンソン病患者にみられる非運動症状の一つであり、中枢神経系の変性や脱落に加え、抗パーキンソン病薬又は身体的、心理的若しくは環境要因等も影響することがあるとされている[4]。また、国内外の臨床試験及び海外の市販後において本剤との関連が疑われる幻覚等の精神症状が発現している。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも幻覚等の精神症状を重要な特定されたリスクに設定した。また、添付文書の「重大な副作用」にて注意喚起することとした。

(8) 悪性黒色腫

CCT-001 試験及び OCT-001 試験では、悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。232 試験の悪性黒色腫に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（2.7.4.2.1.6）。

CCT-002 試験及び OCT-002 試験では、悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。133 試験及び 122 試験の悪性黒色腫に関連する有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（2.7.4.2.1.6）。

悪性黒色腫の罹患率は、白人と比較して日本人で低いとの報告があり人種差の影響が考えられる[49]。しかしながら、パーキンソン病患者では、一般的な集団と比較して悪性黒色腫を発現するリスクが約 2～6 倍高いことが海外で報告されている[50]。本剤と悪性黒色腫との関連性は明らかではないが、本剤は長期的に投与される薬剤であり、悪性黒色腫は転移することも多く、予後に大きく影響すると考えられる。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書でも悪性黒色腫を重要な潜在的リスクに設定した。また、添付文書の「その他の注意」にて注意喚起することとした。

（9）高血圧クリーゼ

国内外の臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）において、122 試験のプラセボ群を除き、高血圧クリーゼはみられなかった（2.7.4.2.1.6）。また、高血圧に関連する有害事象について、国内外の臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）では大きな問題はみられなかった。

一方、海外の市販後で交感神経刺激薬との併用又はチーズ等の高チラミン含有食品の摂取による血圧上昇（高血圧クリーゼを含む）の発現が報告されている。高血圧クリーゼは、MAO 阻害薬がエフェドリン等の交感神経刺激薬やチラミン等の昇圧アミンの代謝を抑えることにより誘発される可能性がある。したがって、本剤の単独投与によって発現する可能性は低いと考えられるが、交感神経刺激薬との併用やチラミンを多く含有する飲食物の摂取により高血圧クリーゼ等の血圧上昇が発現するおそれがある。

これらを踏まえ、医薬品リスク管理計画書で高血圧クリーゼを重要な潜在的リスクに設定した。また、リスクを最小化するために添付文書において、本剤との併用により高血圧クリーゼが発現する可能性が高いと考えられる薬剤を併用禁忌にするとともに交感神経刺激薬及びチラミンを多く含有する飲食物を併用注意にすることとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内外の臨床試験結果から、本剤は早期及びレボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者に対する新たな治療薬となりうるデータが得られており、これらの患者集団における本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

本剤は、早期パーキンソン病に対する効果（運動症状及び M-EDL）及び進行期パーキンソン病に対する効果（オフ時間の短縮、運動症状及び M-EDL 又は日常生活動作）を有することが期待できる。また、本剤は、アンフェタミン骨格を持たないことから、代謝物としてのアンフェタミン又はメタンフェタミンによる作用がなく、セレギリンと比較してより高い安全性が期待できることに加え、覚せい剤原料に指定されないため、取扱いがより容易である。さらに、本剤は用量調節が不要であり、1 日 1 回投与で効果を発揮すること及び食事の規定なく服薬可能であることから、セレギリンに比べて服薬アドヒアランスの向上が期待できる。

国内外の臨床試験では本剤の安全性に大きな問題はみられなかったが、本剤投与で注意すべき有害事象、海外の市販後及び類薬での報告から以下を本剤の重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに特定した。

重要な特定されたリスク
- 起立性低血圧
- 衝動制御障害
- セロトニン症候群
- 傾眠及び突発的睡眠
- 悪性症候群
- ジスキネジア
- 幻覚等の精神症状

重要な潜在的リスク

・悪性黒色腫

・高血圧クリーゼ

これらのリスクに対して、通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査を実施し、また、起立性低血圧、傾眠・突発的睡眠、ジスキネジア及び幻覚等の精神症状に対しては特定使用成績調査を実施することとした。さらに、添付文書及び患者向医薬品ガイド等にて注意喚起することでリスクを最小化できると考えた。

以上、本剤はパーキンソン病に対する効果や服薬利便性を含むベネフィットを提供できるうえ、本剤のリスクは医薬品リスク管理計画の実施や添付文書及び患者向医薬品ガイド等での注意喚起等により最小化できると考えられることから、本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本剤をパーキンソン病治療の選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

2.5.6.5 補遺

ベネフィット・リスク評価に関する報告書は作成していない。

2.5.7 参考文献

[1] 武田篤. ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病. 医薬ジャーナル社. 2011. (添付なし)

[2] Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2003;991:1-14.

[3] 柳澤信夫. 厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班 1995 年度研究報告書. 1996.

[4] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編集. 日本神経学会監修. パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 医学書院. 2011. (添付なし)

[5] メネシット配合錠 100、同 250 添付文書 MSD 株式会社 2016 年 4 月改訂 (第 15 版). (添付なし)

[6] ニュープロパッチ 2.25 mg、同 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg 添付文書 大塚製薬株式会社 2016 年 3 月改訂 (第 7 版). (添付なし)

[7] エフピーOD 錠 2.5 添付文書 エフピー株式会社 2015 年 12 月改訂 (第 9 版). (添付なし)

[8] コムタン錠 100 mg 添付文書 ノバルティスファーマ株式会社 2015 年 3 月改訂(第 6 版). (添付なし)

[9] トレリーフ錠 25 mg 添付文書 大日本住友製薬株式会社 2014 年 12 月改訂 (第 7 版). (添付なし)

[10] ノウリアスト錠 20 mg 添付文書 協和発酵キリン株式会社 2015 年 10 月改訂(第 3 版). (添付なし)

[11] アポカイン皮下注 30 mg 添付文書 協和発酵キリン株式会社 2014 年 10 月改訂(第 4 版). (添付なし)

[12] ニュープロパッチ 2.25 mg、同 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg 申請資料概要. 2.7.3A 臨床的有効性の概要 大塚製薬株式会社 p.63-70. (添付なし)

[13] コムタン錠 100 mg 申請資料概要. 2.7.3 臨床的有効性の概要 ノバルティスファーマ株式会社 p.20-1. (添付なし)

[14] トレリーフ錠 25 mg 申請資料概要. 2.7.3 臨床的有効性の概要 大日本住友製薬株式会社 p.12-8. (添付なし)

[15] ノウリアスト錠 20 mg 申請資料概要. 2.7.3 臨床的有効性の概要 協和発酵キリン株式会社 p.15-7. (添付なし)

[16] アポカイン皮下注 30 mg 申請資料概要. 2.7.3 臨床的有効性の概要 協和発酵キリン株式会社 p.16-8. (添付なし)

[17] 武田篤. パーキンソン病実践診療マニュアル. 中外医学社. 2016. (添付なし)

[18] 厚生労働省大臣官房統計情報部. 患者調査 (傷病分類編) 2014.

[19] Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29:1615-22.

[20] Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. Neurology. 1991;41:202-5.

[21] 公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団. 平成 27 年度（2015 年度）国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ II」【分析編】.

[22] World Health Organization. Adherence to long-term therapies:evidence for action. 2003.

[23] 吉井文均、Grosset D、服部信孝、高橋一司. パーキンソン病治療におけるアドヒアランス. Frontiers in Parkinson Disease. 2011;4:181-8.

[24] 波田野琢、服部信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査. Pharma Medica. 2011;29:157-62.

[25] 波田野琢、服部信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査. Pharma Medica. 2013;31:101-7.

[26] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord. 2008;23:2129-70.

[27] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:5-15.

[28] Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Chapter 14 Early (uncomplicated) Parkinson's disease. In:Gilhus NE, Barnes MP, Brainin, M, editors. European Handbook of Neurological Management: 2nd ed. Vol 1. New Jersey:Wiley-Blackwell;2010.p.217-36.

[29] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London:Royal College of Physicians, 2006

[30] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al. Practice parameter: treatment of parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66:983-95.

[31] Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Chapter 15 Late (complicated) Parkinson's disease. In:Gilhus NE, Barnes MP, Brainin, M, editors. European Handbook of Neurological Management: 2nd ed. Vol 1. New Jersey:Wiley-Blackwell;2010.p.237-67.

[32] Schapira AH. Treatment options in the modern management of Parkinson disease. Arch Neurol. 2007;64:1083-8.

[33] Schapira AH, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. Ann Neurol. 2008;64 Suppl 2:S47-55.

[34] Stocchi F, Fossati C, Torti M. Rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an update. Expert Opin Pharmacother. 2015;16:2231-41.

[35] Müller T, Hoffmann JA, Dimpfel W, Oehlwein C. Switch from selegiline to rasagiline is beneficial in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm. 2013;120:761-5.

[36] European Medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. June 2012.

[37] Reimer J, Grabowski M, Lindvall O, Hagell P. Use and interpretation of on/off diaries in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:396-400.

[38] 藤本健一、村田美穂、服部信孝、近藤智善．大規模患者調査で明らかになったパーキンソン病の薬物治療の実態．BRAIN and NERVE．2016;68:1087-98.

[39] Strelow JM. A perspective on the kinetics of covalent and irreversible inhibition. J Biomol Screen. 2017;22:3-20.

[40] Hauser RA, Auinger P; Parkinson Study Group. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26:813-8.

[41] Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. Parkinsons Dis. 2014;2014:467131.

[42] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology. 2001;56: S1-S88.

[43] 日本神経学会治療ガイドライン．パーキンソン病治療ガイドライン2002．（添付なし）

[44] Rasagiline mesylate. [EU Risk Management Plan (EU-RMP)]. Haarlem, The Netherlands:Teva B.V., 2017 March.

[45] Knudsen Gerber DS. Selegiline and rasagiline: twins or distant cousins?. Consult Pharm. 2011;26:48-51.

[46] Gray P, Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's disease. J Neurosci Nurs. 2000;32:222-8.

[47] Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis. 2013;3:105-38.

[48] Thébault JJ., Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. Pharmacotherapy. 2004;24:1295-305.

[49] 清原祥夫．悪性黒色腫．治療．2008;90:67-73.

[50] Bertoni JM, Arlette JP, Fernandez HH, Fitzer-Attas C, Frei K, Hassan MN, et al. Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinicopathological study. Arch Neurol. 2010;67:347-52.