ii） レボドパの影響

レボドパは、食後と絶食時の腸管からの吸収を比較検討した結果、食後投与では、絶食時と比べて投与後2時間までのAUCは27%、C_{max}は29%減少し、そのピークは34分遅れることが報告されている[22]。また、レボドパは、食事中の蛋白質が分解されて生じるアミノ酸と競合して吸収されるため、食後投与ではレボドパの吸収が低下することが知られている[23]。そこで、レボドパ併用療法であるCCT-002試験の朝食前と朝食後投与における有効性の結果に違いが生じた原因について、レボドパの投与タイミング及びレボドパに及ぼす食事中の蛋白質の影響から考察した。なお、本剤とレボドパとの薬物相互作用については、海外においてレボドパ／カルビドパとの薬物相互作用試験（PD-201試験）を実施したところ、本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時で大きな違いはみられなかった。また、安全性についても大きな問題はみられなかった（2.7.2.2.2.2）。

a. レボドパの投与タイミング

国内におけるレボドパの投与タイミングは原則、食後とされている[24]。一方、レボドパの投与について、主治医の指導下で、食後にこだわらず食前や食間、又は起床後に投与する場合も考えられる[25]。

CCT-002試験におけるレボドパは、原則、治験期間を通じて一定の用法・用量で投与することとした。また、CCT-002試験では、レボドパの投与タイミングに関する情報は収集していなかったものの、来院日直前のレボドパ配合剤の1日投与量及び1日投与回数を症例報告書に記録することとし、治験実施計画書の記載に従い適切に実施した。しかしながら、上記のとおり、一部の被験者において、治験開始前の日常診療と同様、治験期間中も継続して症状をみながらレボドパの投与タイミングを調整している被験者の存在が考えられた。このことがCCT-002試験において、朝食前と朝食後投与における有効性の結果に違いが生じた原因の1つである可能性が考えられた。

b. レボドパに及ぼす食事中の蛋白質の影響

レボドパは、蛋白質を構成するアミノ酸と同じ構造であるため、食事で大量の蛋白質を摂取後投与すると、食事中の蛋白質が分解されて生じるアミノ酸と競合して吸収されるため、レボドパの吸収が低下することが知られている[23]。また、レボドパ投与中のパーキンソン病患者において、食事中の蛋白質制限を行ったところ、症状が改善された例も報告されている[26]。CCT-002試験では、食事内容に関する情報は収集していなかったものの、各被験者における食事中の蛋白質がレボドパと競合したため吸収が低下したことが朝食前と朝食後投与における有効性の結果に違いが生じた原因の1つである可能性が考えられた。

（4）海外臨床試験データの日本人への外挿に関する結論

本剤の内因性民族的要因の類似性は、日本人及び白人の健康成人を対象として、本剤の薬物動態及び薬力学的作用に基づき検討したPK-10002試験にて比較したところ、日本人と白人の間に大きな違いはなかった。

外因性民族的要因の類似性について、国内外のパーキンソン病の診断基準、疫学、抗パーキンソン病薬、パーキンソン病の治療指針及びレボドパ含有製剤の使用状況を検討したとこ

ろ、国内のみで使用可能な抗パーキンソン病薬はゾニサミド及びイストラデフィリンであった。さらに、CCT-002 試験及び 133 試験の実施時期を踏まえると、wearing off 現象に対する主な治療オプションとして、CCT-002 試験の実施時期ではプラミペキソール及びロピニロールの徐放製剤、タリペキソール、並びにロチゴチンの経皮吸収型製剤も利用可能となっている。パーキンソン病の治療指針について、米国では 1994 年にパーキンソン病の治療アルゴリズムが発表され、[redacted]2001 年にエンタカポンが含められたアルゴリズム[14]が発表されている。また、[redacted]2006 年に進行期パーキンソン病の運動症状の日内変動及びジスキネジアに関する治療ガイドライン[13]が発表された。国内では 2002 年にパーキンソン病治療ガイドライン[15]が発行され、その後 2011 年に改訂版が発表されている[11]。レボドパの投与量について、欧米と比較して日本で低い結果であった。その他の項目については若干の差異はみられたものの、大きな違いはみられなかった。

海外臨床試験データの日本人への外挿可能性は、CCT-002 試験をブリッジング試験、133 試験をブリッジング対象試験と位置付け、それぞれの臨床試験成績を比較検討した。その結果、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変化量について、CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかったものの、いずれの試験でもプラセボ群に対する本剤 1 mg 群の優越性が示され、CCT-002 試験と 133 試験の用量反応関係は類似していた。また、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、程度が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。

CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかったこと、及び有害事象等の発現頻度が高かったことの原因について、レボドパの 1 日投与量、医療環境の違い（治療オプションの変化及び治療の進歩）及び国内外における本剤の情報量の違いの観点から検討した。レボドパの 1 日投与量が各試験の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討したところ、有効性については明らかな傾向はみられなかったが、安全性についてはレボドパの 1 日投与量の増加に伴い有害事象の発現頻度が高くなる傾向がみられたため、CCT-002 試験と比較して 133 試験の有害事象等の発現頻度が高かった原因の 1 つである可能性が考えられた。治療オプションについて、133 試験の実施時期は現在より治療オプションが少なかったことから、新薬に対する期待が大きく、このことが CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかった原因の 1 つである可能性が考えられた。また、133 試験と比較して CCT-002 試験の実施時期では、パーキンソン病の治療がより進歩していると考えられ、このことが CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きく、有害事象等の発現頻度が高かった原因の 1 つである可能性が考えられた。さらに、国内外における本剤の情報量の違いを検討したところ、安全性については、133 試験の実施期間は本剤の使用経験が限定されていたことから、治験責任医師及び被験者が本剤投与後の自他覚症状により着目して観察・評価及び報告されていたものと推察され、133 試験での有害事象等の発現頻度が高くなった可能性が考えられる。

CCT-002 試験及び 133 試験の対象及び試験デザインは類似しているものの、治験薬の投与タイミングについて、CCT-002 試験では朝食前又は朝食後に経口投与、133 試験では朝食前に経口投与としたため、本剤の食事の影響を検討した。その結果、CCT-002 試験の「朝食後」の層の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の平均値について、全体の結果と異なる傾向がみられた。しかし、本剤の薬物動態は食事の影響により食後投与では AUC は約 20%減少するものの、少なくとも本剤 1 mg の食後投与時の AUC は本剤 0.5 mg の絶食下投与時の AUC よりも高いと考えられ、本剤 1 mg を食後投与した場合には少なくとも本剤 0.5 mg 以上の有効性が期待される。CCT-002 試験の「朝食後」の層における有効性について、全体の結果と異なる傾向がみられたことは、少なくとも食事の薬物動態への影響によって説明されるものではないと考えられる。CCT-002 試験の各群の治験薬の投与タイミング別の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の分布を検討したところ、「朝食後」の層における一部の被験者において大きな低下がみられた。そこで、外れ値の影響を受けにくい中央値で検討したところ、「朝食前」及び「朝食後」の層のいずれにおいても本剤 1 mg で本剤 0.5 mg よりも治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の変化の程度が大きい結果であった。また、レボドパ非併用療法である CCT-001 試験では治験薬の投与タイミング別の有効性について全体の結果と同様の結果であり、レボドパ併用療法である CCT-002 試験では治験薬の投与タイミング別の有効性について全体と異なる傾向がみられたことから、レボドパの影響を考察したところ、レボドパの投与タイミング及びレボドパに及ぼす食事中の蛋白質の影響が朝食前と朝食後投与における有効性の結果に違いが生じた原因の 1 つである可能性が考えられた。

しかしながら、これらの違いがある状況においても両試験の有効性及び安全性の傾向に違いはなく、本剤の有効性及び安全性の特性が両試験において大きく異ならないことが示されていることから、ブリッジング戦略によるデータパッケージを構築することは妥当と判断した。

上記のとおり、CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きったものの、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量について、いずれの試験でもプラセボ群に対する本剤 1 mg 群の優越性が示され、CCT-002 試験と 133 試験の用量反応関係は類似していた。また、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、程度が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。

したがって、ブリッジングは成立しており、海外で実施した第 3 相検証試験である 122 試験の臨床試験成績を日本人の臨床試験成績として外挿可能と判断した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

有効性に及ぼす被験者背景の影響を検討するために、国内臨床試験のうち、レボドパ非併用療法における有効性を検討した CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS

Part II+Part III 合計スコア及び OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、並びにレボドパ併用療法における有効性を検討した CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間及び OCT-002 試験の治療期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアについて、部分集団解析を行った。また、海外臨床試験のうち、レボドパ併用療法における有効性を検討した 133 試験及び 122 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間について、部分集団解析を行った。

(1) レボドパ非併用療法

1) 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、体重、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により層別した結果を表 2.7.3.3-33 に示した。

各層における群間での比較では、喫煙歴により層別した結果、「無」の層では全体の結果と同様であったものの、「有」の層では本剤 1 mg 群と比較してプラセボ群で低下がみられた。ただし、「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。年齢、性別、体重、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類により層別した場合、いずれの層でもプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低下がみられ、全体の結果と同様であった。

各群における層間での比較では、喫煙歴「有」の層を除き、いずれの群においても全体の結果と同様であった。

表 2.7.3.3-33　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の部分集団解析結果（CCT-001 試験）

部分集団	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
年齢		
65 歳未満	n=47	n=39
	1.6 (7.72)	-3.7 (8.94)
65 歳以上	n=78	n=76
	2.0 (9.06)	-4.9 (7.87)
性別		
男性	n=54	n=52
	1.9 (8.24)	-3.5 (8.37)
女性	n=71	n=63
	1.9 (8.84)	-5.3 (8.08)
体重 [1)]		
中央値未満（56.4 kg 未満）	n=63	n=57
	0.8 (9.11)	-4.8 (7.57)
中央値以上（56.4 kg 以上）	n=62	n=58
	3.0 (7.87)	-4.3 (8.89)
喫煙歴 [2)]		
有	n=8	n=5
	-2.5 (7.05)	-0.2 (9.96)
無	n=117	n=110
	2.2 (8.59)	-4.7 (8.14)
治験薬の投与タイミング		
朝食前	n=59	n=59
	1.3 (8.70)	-4.6 (7.19)
朝食後	n=66	n=56
	2.4 (8.45)	-4.4 (9.26)
パーキンソン病の罹病期間（年）		
1.5 年未満	n=71	n=57
	2.3 (8.92)	-4.4 (8.62)
1.5 年以上	n=54	n=58
	1.3 (8.09)	-4.6 (7.90)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類		
2.0 未満	n=18	n=18
	1.6 (8.58)	-4.1 (6.21)
2.0 以上 3.0 未満	n=76	n=65
	1.9 (8.31)	-3.4 (7.63)
3.0 以上	n=31	n=32
	2.1 (9.38)	-7.1 (9.91)

解析対象：最大の解析対象集団
平均値 (SD)
1) 最大の解析対象集団における群併合での中央値とした
2) 喫煙歴が「現在喫煙者です」の場合を「有」、喫煙歴が「一度も喫煙経験がありません」又は「過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません」の場合を「無」とした。

2）第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により層別した結果を表 2.7.3.3-34 に示した。

各群における層間での比較では、喫煙歴「有」の層を除き、いずれの群においても全体の結果と同様であった。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 2.7.3.3-34　本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の部分集団解析結果（OCT-001 試験）

部分集団	PA n=95	AA n=117
年齢		
65 歳未満	n=35	n=39
	-2.5 (4.20)	-1.3 (9.73)
65 歳以上	n=59	n=76
	-3.0 (6.89)	-3.5 (9.55)
性別		
男性	n=42	n=52
	-1.9 (5.78)	-2.6 (9.39)
女性	n=52	n=63
	-3.6 (6.15)	-3.0 (9.88)
喫煙歴 [1)]		
有	n=6	n=5
	1.2 (3.97)	2.4 (8.17)
無	n=88	n=110
	-3.1 (6.05)	-3.0 (9.65)
治験薬の投与タイミング		
朝食前	n=47	n=59
	-2.9 (6.42)	-1.6 (9.09)
朝食後	n=47	n=56
	-2.7 (5.64)	-4.1 (10.08)
パーキンソン病の罹病期間（年）		
1.5 年未満	n=55	n=57
	-3.0 (6.48)	-1.4 (10.15)
1.5 年以上	n=39	n=58
	-2.5 (5.35)	-4.2 (8.95)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類		
2.0 未満	n=15	n=18
	-3.2 (2.68)	-3.2 (6.24)
2.0 以上 3.0 未満	n=57	n=65
	-2.7 (6.31)	-2.3 (9.02)
3.0 以上	n=22	n=32
	-3.0 (7.00)	-3.6 (12.24)

解析対象：最大の解析対象集団
平均値 (SD)
1) 喫煙歴が「現在喫煙者です」の場合を「有」、喫煙歴が「一度も喫煙経験がありません」又は「過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません」の場合を「無」とした。

なお、レボドパ非併用療法における本剤と他の抗パーキンソン病薬を併用したときの有効性について、232 試験の抗パーキンソン病薬の有無別の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を検討したところ、抗パーキンソン病薬の有無により明らかな傾向はみられなかった（5.3.5.1-11）。

(2) レボドパ併用療法

1) 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

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について、被験者背景項目（年齢、性別、体重、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの 1 日投与量、抗パーキンソン病薬の有無及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により層別した結果を表 2.7.3.3-35 に示した。

各層における群間での比較では、本剤 0.5 mg 群のイストラデフィリン併用「有」並びに本剤 1 mg 群の喫煙歴「有」及びレボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」の層を除き、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤各群で低かった。ただし、喫煙歴「有」及びレボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」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、プラセボ群の抗コリン薬併用「有」の層を除き、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。

表 2.7.3.3-35　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果（CCT-002 試験）

部分集団	プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1 mg
	n=141	n=133	n=129
年齢			
65 歳未満	n=48	n=45	n=48
	-0.11 (1.977)	-1.73 (2.316)	-1.16 (2.100)
65 歳以上	n=90	n=81	n=74
	-0.66 (1.993)	-0.83 (1.812)	-1.47 (2.182)
性別			
男性	n=51	n=56	n=45
	-0.47 (2.564)	-1.19 (2.353)	-1.30 (2.276)
女性	n=87	n=70	n=77
	-0.47 (1.593)	-1.13 (1.773)	-1.38 (2.082)
体重 [1)]			
中央値未満（53.85 kg 未満）	n=73	n=52	n=62
	-0.52 (1.827)	-0.91 (1.339)	-1.22 (2.174)
中央値以上（53.85 kg 以上）	n=63	n=73	n=60
	-0.36 (2.197)	-1.33 (2.429)	-1.48 (2.127)
喫煙歴			
有	n=5	n=12	n=10
	-0.42 (2.810)	-0.96 (2.436)	-0.31 (2.340)
無	n=133	n=114	n=112
	-0.47 (1.976)	-1.17 (2.008)	-1.44 (2.115)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間
平均値 (SD)
1) 最大の解析対象集団における群併合での中央値とした

表 2.7.3.3-35　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果（CCT-002 試験）（続き）

部分集団	プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1 mg
	n=141	n=133	n=129
治験薬の投与タイミング			
朝食前	n=66	n=56	n=65
	-0.17 (2.097)	-1.04 (1.739)	-1.52 (2.073)
朝食後	n=72	n=70	n=57
	-0.74 (1.876)	-1.24 (2.265)	-1.16 (2.230)
パーキンソン病の罹病期間（年）			
10 年未満	n=92	n=89	n=69
	-0.30 (2.221)	-1.29 (2.084)	-1.17 (2.199)
10 年以上	n=46	n=37	n=53
	-0.80 (1.414)	-0.83 (1.928)	-1.59 (2.072)
レボドパの 1 日投与量（mg）（0 週）			
300 mg 未満	n=15	n=8	n=14
	-0.85 (2.164)	-1.18 (1.309)	-0.75 (1.910)
300 mg 以上 600 mg 未満	n=100	n=103	n=86
	-0.44 (1.927)	-1.22 (2.186)	-1.69 (2.152)
600 mg 以上	n=21	n=14	n=22
	-0.16 (2.268)	-0.66 (1.186)	-0.41 (1.978)
COMT 阻害薬併用（0 週）			
有	n=53	n=55	n=49
	-0.62 (1.770)	-1.12 (2.115)	-1.48 (1.910)
無	n=85	n=71	n=73
	-0.37 (2.132)	-1.18 (2.000)	-1.26 (2.300)
ドパミンアゴニスト併用			
有	n=119	n=99	n=107
	-0.48 (2.083)	-1.07 (1.856)	-1.39 (2.068)
無	n=19	n=27	n=15
	-0.38 (1.386)	-1.48 (2.635)	-1.07 (2.707)
アマンタジン併用			
有	n=22	n=26	n=30
	-0.46 (1.413)	-0.97 (1.640)	-1.37 (2.045)
無	n=116	n=100	n=92
	-0.47 (2.095)	-1.20 (2.140)	-1.34 (2.190)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間
平均値 (SD)

表 2.7.3.3-35　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果（CCT-002 試験）（続き）

部分集団	プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1 mg
	n=141	n=133	n=129
抗コリン薬併用			
有	n=12	n=13	n=12
	0.73 (2.204)	-0.97 (1.877)	-1.14 (2.318)
無	n=126	n=113	n=110
	-0.58 (1.949)	-1.18 (2.068)	-1.37 (2.137)
ドロキシドパ併用			
有	n=8	n=11	n=10
	-0.70 (1.267)	-1.02 (1.579)	-1.44 (3.106)
無	n=130	n=115	n=112
	-0.45 (2.037)	-1.17 (2.087)	-1.34 (2.059)
イストラデフィリン併用			
有	n=32	n=22	n=34
	-1.08 (2.137)	-0.58 (1.484)	-1.21 (2.053)
無	n=106	n=104	n=88
	-0.28 (1.926)	-1.28 (2.128)	-1.41 (2.190)
ゾニサミド併用			
有	n=43	n=48	n=48
	-0.18 (1.639)	-1.18 (2.434)	-1.00 (2.178)
無	n=95	n=78	n=74
	-0.60 (2.136)	-1.14 (1.776)	-1.58 (2.110)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類〔オン時〕			
3.0 未満	n=89	n=82	n=74
	-0.33 (1.885)	-1.35 (2.234)	-1.18 (2.082)
3.0 以上	n=49	n=44	n=48
	-0.72 (2.185)	-0.80 (1.589)	-1.61 (2.239)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類〔オフ時〕			
3.0 未満	n=31	n=25	n=17
	-0.59 (1.800)	-0.90 (1.996)	-1.26 (2.007)
3.0 以上	n=107	n=101	n=105
	-0.43 (2.058)	-1.22 (2.059)	-1.36 (2.177)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間
平均値 (SD)

2）第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

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について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの 1 日投与量、抗パーキンソン病薬の有無及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により層別した結果を表 2.7.3.3-36 に示した。

各層における群間での比較では、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤各群で低かった。

各群における層間での比較では、プラセボ群のレボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」の層を除き、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。ただし、レボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」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 2.7.3.3-36　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果
（133 試験）

部分集団	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=152	n=157	n=142
年齢			
65 歳未満	n=73 -0.88 (2.043)	n=92 -1.40 (2.043)	n=85 -1.52 (1.880)
65 歳以上	n=79 -0.88 (1.933)	n=65 -1.34 (1.845)	n=57 -2.36 (2.145)
性別			
男性	n=101 -0.84 (1.977)	n=97 -1.54 (1.928)	n=97 -1.82 (2.020)
女性	n=51 -0.96 (2.003)	n=60 -1.12 (1.994)	n=45 -1.92 (2.059)
喫煙歴			
有	n=9 -0.78 (1.812)	n=9 -1.11 (1.197)	n=6 -1.69 (2.137)
無	n=143 -0.89 (1.996)	n=148 -1.39 (1.996)	n=136 -1.86 (2.029)
パーキンソン病の罹病期間（年）			
10 年未満	n=84 -0.44 (1.784)	n=93 -1.12 (2.159)	n=97 -1.78 (1.962)
10 年以上	n=68 -1.43 (2.083)	n=64 -1.76 (1.563)	n=45 -2.02 (2.171)
レボドパの 1 日投与量（mg）			
300 mg 未満	n=2 0.06 (1.336)	n=4 -1.13 (0.285)	n=0 -
300 mg 以上 600 mg 未満	n=49 -0.64 (1.841)	n=50 -1.09 (1.989)	n=48 -1.73 (1.528)
600 mg 以上	n=99 -1.00 (2.051)	n=102 -1.51 (1.972)	n=93 -1.90 (2.252)
COMT 阻害薬併用			
有	n=57 -1.09 (2.000)	n=53 -1.65 (1.866)	n=49 -1.90 (2.075)
無	n=95 -0.76 (1.968)	n=104 -1.24 (1.998)	n=93 -1.83 (2.010)
ドパミンアゴニスト併用			
有	n=105 -0.85 (2.088)	n=105 -1.42 (1.859)	n=100 -1.86 (2.030)
無	n=47 -0.96 (1.732)	n=52 -1.30 (2.160)	n=42 -1.83 (2.040)
アマンタジン併用			
有	n=35 -0.85 (2.397)	n=29 -2.35 (1.676)	n=25 -1.37 (2.165)
無	n=117 -0.89 (1.849)	n=128 -1.16 (1.956)	n=117 -1.96 (1.989)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間
平均値 (SD)

表 2.7.3.3-36　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果（133 試験）（続き）

部分集団	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=152	n=157	n=142
抗コリン薬併用			
有	n=8 -0.86 (2.036)	n=10 -0.90 (1.638)	n=6 -1.21 (3.097)
無	n=144 -0.88 (1.984)	n=147 -1.41 (1.978)	n=136 -1.88 (1.978)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）			
3.0 未満	n=121 -0.80 (1.860)	n=139 -1.31 (1.986)	n=130 -1.84 (2.001)
3.0 以上	n=28 -1.32 (2.417)	n=18 -1.89 (1.690)	n=12 -2.02 (2.365)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）			
3.0 未満	n=78 -0.67 (1.961)	n=98 -1.12 (1.898)	n=100 -1.98 (1.910)
3.0 以上	n=71 -1.02 (1.977)	n=57 -1.89 (1.980)	n=37 -1.65 (2.305)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間
平均値 (SD)

3）第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

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について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの 1 日投与量、抗パーキンソン病薬の有無及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により層別した結果を表 2.7.3.3-37 に示した。

各層における群間での比較では、喫煙歴「有」、レボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）「3.0 以上」の層を除き、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低かった。ただし、レボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」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、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。

表 2.7.3.3-37　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果
（122 試験）

部分集団	プラセボ n=218	本剤 1 mg n=222	エンタカポン n=218
年齢			
65 歳未満	n=107 -0.47 (2.657)	n=110 -0.93 (2.237)	n=120 -1.28 (2.219)
65 歳以上	n=111 -0.23 (2.261)	n=112 -1.40 (2.069)	n=98 -1.08 (2.155)
性別			
男性	n=128 -0.58 (2.524)	n=149 -1.26 (2.060)	n=137 -1.27 (2.177)
女性	n=90 -0.02 (2.343)	n=73 -0.98 (2.362)	n=81 -1.06 (2.214)
喫煙歴			
有	n=15 -1.29 (1.565)	n=16 -0.39 (3.151)	n=11 -1.82 (2.214)
無	n=203 -0.28 (2.502)	n=206 -1.23 (2.065)	n=207 -1.16 (2.187)
パーキンソン病の罹病期間（年）			
10 年未満	n=143 -0.14 (2.446)	n=151 -1.08 (2.183)	n=134 -1.08 (2.162)
10 年以上	n=75 -0.74 (2.456)	n=71 -1.36 (2.121)	n=84 -1.37 (2.230)
レボドパの 1 日投与量（mg）			
300 mg 未満	n=1 -2.88 (-)	n=5 -0.58 (2.165)	n=5 -1.04 (1.218)
300 mg 以上 600 mg 未満	n=75 -0.15 (2.483)	n=75 -1.31 (2.480)	n=73 -1.00 (2.018)
600 mg 以上	n=142 -0.44 (2.451)	n=142 -1.11 (1.986)	n=140 -1.29 (2.300)
COMT 阻害薬併用			
有	n=0 -	n=0 -	n=0 -
無	n=218 -0.35 (2.460)	n=222 -1.17 (2.163)	n=218 -1.19 (2.188)
ドパミンアゴニスト併用			
有	n=123 -0.48 (2.766)	n=136 -1.24 (2.341)	n=129 -1.14 (2.094)
無	n=95 -0.18 (2.000)	n=86 -1.05 (1.853)	n=89 -1.26 (2.328)
アマンタジン併用			
有	n=0 -	n=0 -	n=0 -
無	n=218 -0.35 (2.460)	n=222 -1.17 (2.163)	n=218 -1.19 (2.188)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間
平均値 (SD)

表 2.7.3.3-37　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果（122 試験）（続き）

部分集団	プラセボ n=218	本剤 1 mg n=222	エンタカポン n=218
抗コリン薬併用			
有	n=22 -0.30 (2.331)	n=32 -0.97 (2.068)	n=20 -1.18 (2.328)
無	n=196 -0.35 (2.480)	n=190 -1.20 (2.182)	n=198 -1.19 (2.180)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）			
3.0 未満	n=190 -0.31 (2.502)	n=192 -1.31 (2.105)	n=189 -1.20 (2.191)
3.0 以上	n=28 -0.59 (2.184)	n=30 -0.25 (2.334)	n=29 -1.15 (2.207)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）			
3.0 未満	n=101 -0.12 (2.457)	n=102 -1.20 (2.157)	n=100 -1.04 (2.094)
3.0 以上	n=117 -0.55 (2.456)	n=120 -1.14 (2.176)	n=118 -1.32 (2.266)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間
平均値 (SD)

4）第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治療期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、レボドパの 1 日投与量及び wearing off 現象の発現の有無）により層別したうえで、要約統計量を算出した結果を表 2.7.3.3-38 に示した。

治療期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、すべての層において大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-38　治療期終了時における MDS-UPDRS Part III（オン時）合計スコアの変化量の部分集団解析結果（OCT-002 試験）

部分集団	本剤 1 mg n=222
年齢	
65 歳未満	n=53 -10.5 (9.47)
65 歳以上	n=162 -6.6 (10.60)
性別	
男性	n=95 -5.9 (10.40)
女性	n=120 -8.9 (10.33)
喫煙歴	
有	n=12 -10.0 (11.39)
無	n=203 -7.4 (10.40)
治験薬の投与タイミング	
朝食前	n=101 -8.9 (10.69)
朝食後	n=114 -6.4 (10.13)
レボドパの 1 日投与量（mg）（0 週）	
300 mg 未満	n=46 -7.7 (11.06)
300 mg 以上 600 mg 未満	n=150 -7.6 (10.00)
600 mg 以上	n=19 -7.2 (12.84)
Wearing off 現象の発現	
有	n=113 -7.8 (11.02)
無	n=102 -7.4 (9.82)

解析対象：最大の解析対象集団
平均値（SD）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

（1）用法

1）投与回数

日本人及び白人の健康成人に、本剤 0.5、1 又は 2 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの薬力学的作用を血小板 MAO-B 活性を指標に検討した（PK-10002 試験）（2.7.2.3.3.1）。最終投与 24 時間後の血小板 MAO-B 活性（平均値及び中央値）は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で低く、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群では測定限界未満であった。また、2.7.3.2 及び 2.7.4.2.1 に示したとおり、本剤を 1 日 1 回経口投与により、レボドパ非併用療法及びレボドパ併用療法のいずれにおいても有効性が確認され、安全性に大きな問題はみられなかった。

2）投与タイミング

① 薬物動態の観点

健康成人を対象として、本剤 2 mg を単回経口投与したときの食事の影響を検討した（421 試験）（2.7.1.2.6）。なお、国内申請製剤である本剤 1 mg 錠 2 錠と 421 試験で用いた本剤 2 mg 錠 1 錠は、溶出試験により生物学的に同等であることが示されている（2.7.1.2.4）。

421 試験におけるラサギリンの薬物動態学的パラメータ及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果を表 2.7.3.4-1 に示した。

C_{max} の平均値は、絶食下投与と比較して食後投与で 60%低下がみられ、絶食下投与と食後投与の比の両側 90%CI は、生物学的同等性基準の範囲外であった。t_{max} の平均値は、絶食下投与と比較して食後投与で 0.3 時間遅延したが、その差は有意ではなかった。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は、絶食下投与と比較して食後投与でそれぞれ 23%及び 22%低下がみられた。AUC_{last} 及び AUC_{∞} における絶食下投与と食後投与の比の両側 90%CI は、いずれも生物学的同等性基準の範囲外であった。

表 2.7.3.4-1　薬物動態学的パラメータ及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果（421 試験）

ラサギリン（N=18）	C_{max} ($ng.mL^{-1}$)	t_{max} (h)	AUC_{last} ($ng.mL^{-1}.h$)	AUC_{∞} ($ng.mL^{-1}.h$)	$t_{1/2z}$ (h)
本剤 2 mg（食後投与）					
平均値	10.01	0.80	10.02	10.52	0.82
SD	5.90	0.78	3.35	3.37	0.23
中央値	8.97	0.50	9.37	9.71	0.79
本剤 2 mg（絶食下投与）					
平均値	24.86	0.50	13.02	13.42	0.81
SD	10.83	0.27	3.85	3.96	0.34
中央値	20.88	0.50	12.79	12.99	0.76
食後投与／絶食下投与の比					
平均値	0.49	-	0.80	0.81	-
SD	0.47	-	0.25	0.24	-
中央値	0.30	-	0.73	0.77	-
検定結果	$p<0.001$ [1)]	N.S. [2)]	$p<0.001$ [1)]	$p<0.001$ [1)]	N.S. [2)]
両側 90%CI	0.29-0.50	-	0.70-0.83	0.71-0.85	-

-：該当せず
1) 対数変換したデータに対する分散分析
2) 未変換データに対する Wilcoxon の符号付き順位検定

421 試験において、ラサギリンの C_{max} 及び AUC は、絶食下投与と比較して食後投与でそれぞれ約 60%及び約 20%低下がみられた。本剤は非可逆的に MAO-B を阻害し、脳内ドパミンの分解を抑制して濃度を上昇させることによりパーキンソン病の症状改善に寄与すると考えられる。また、非可逆的阻害剤における阻害率と薬物動態の関係は以下の式で表される[21]。以下の式のとおり、非可逆的阻害剤の薬効に影響を与えるのは AUC であると考えられるため、本剤の薬効と薬物動態の関係についても AUC の影響の観点から検討することが適切であると考える。PK-10002 試験（2.7.6.4）の結果、本剤の AUC は用量比を上回って増加することが示されていることから、本剤 0.5 mg の AUC は本剤 1 mg の 50%未満であると考えられる。食後投与では AUC は約 20%減少するものの、少なくとも本剤 1 mg の食後投与時の AUC

は、本剤 0.5 mg の絶食下投与時の AUC よりも高いと考えられ、本剤 1 mg の食後投与した場合には本剤 0.5 mg の有効性を上回ると考える。

$$\text{阻害率}(\%) = 100\left(1 - \exp\left(-\frac{k_{inact}}{K_I} AUC_u\right)\right)$$

k_{inact}: 最大不活性化速度定数
K_I: 最大不活性化速度の 50%をもたらす AUC_u 値
AUC_u: 非結合型濃度の AUC

食事の影響についてさらなる検討を行うため、早期パーキンソン病患者を対象とした CCT-001 試験及び OCT-001 試験、並びにレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした CCT-002 試験及び OCT-002 試験では、治験薬の投与タイミングによる有効性及び安全性について検討した。なお、治験薬の投与タイミングによる有効性は、CCT-001 試験では治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量、CCT-002 試験では治療期における 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、及び OCT-002 試験では治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量を指標に検討した。安全性は、いずれの試験においても有害事象の発現頻度を指標に検討した。

② 有効性の観点

CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験の治験薬の投与タイミング別の有効性の結果を表 2.7.3.4-2 に示した。

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群でいずれの層においても低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、各群における層間で大きな違いはみられなかった。

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の平均値及び中央値について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤各群で低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、層間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.4-2　治験薬の投与タイミング別の有効性の結果（CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験）

試験番号	評価項目	治験薬の投与タイミング	群	平均値（SD）	中央値（最小値, 最大値）
CCT-001	治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量	朝食前	プラセボ	n=59 1.3 (8.70)	n=59 1.0 (-13, 22)
			本剤 1 mg	n=59 -4.6 (7.19)	n=59 -4.0 (-19, 17)
		朝食後	プラセボ	n=66 2.4 (8.45)	n=66 1.5 (-15, 21)
			本剤 1 mg	n=56 -4.4 (9.26)	n=56 -4.0 (-32, 14)
OCT-001	本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量	朝食前	PA	n=47 -2.9 (6.42)	n=47 -2.0 (-19, 9)
			AA	n=59 -1.6 (9.09)	n=59 -2.0 (-21, 24)
		朝食後	PA	n=47 -2.7 (5.64)	n=47 -3.0 (-14, 14)
			AA	n=56 -4.1 (10.08)	n=56 -2.0 (-33, 20)
CCT-002	治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量（時間）	朝食前	プラセボ	n=66 -0.17 (2.097)	n=66 -0.30 (-6.0, 5.8)
			本剤 0.5 mg	n=56 -1.04 (1.739)	n=56 -1.05 (-4.9, 3.3)
			本剤 1 mg	n=65 -1.52 (2.073)	n=65 -1.50 (-5.9, 4.2)
		朝食後	プラセボ	n=72 -0.74 (1.876)	n=72 -0.70 (-8.5, 4.5)
			本剤 0.5 mg	n=70 -1.24 (2.265)	n=70 -1.00 (-10.9, 3.6)
			本剤 1 mg	n=57 -1.16 (2.230)	n=57 -1.10 (-8.2, 5.2)
OCT-002	治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量	朝食前	本剤 1 mg	n=101 -8.9 (10.69)	n=101 -10.0 (-40, 24)
		朝食後	本剤 1 mg	n=114 -6.4 (10.13)	n=114 -6.5 (-34, 20)

解析対象：最大の解析対象集団

③ 安全性の観点

CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験の治験薬の投与タイミング別の安全性の結果を表 2.7.3.4-3 に示した。

CCT-001 試験の有害事象の発現頻度について、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 群で高かったが、「朝食前」の層では同程度であった。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験の有害事象の発現頻度について、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。

CCT-002 試験の有害事象の発現頻度について、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高かった。また、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く、本剤 0.5 mg 群では層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験の有害事象の発現頻度について、層間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.4-3　治験薬の投与タイミング別の安全性の結果（CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験における有害事象の発現頻度）

試験番号	治験薬の投与タイミング	群	例数 (%)
CCT-001	朝食前	プラセボ	n=60 30 (50.0)
		本剤 1 mg	n=59 34 (57.6)
	朝食後	プラセボ	n=66 36 (54.5)
		本剤 1 mg	n=58 39 (67.2)
OCT-001	朝食前	PA	n=48 24 (50.0)
		AA	n=59 42 (71.2)
	朝食後	PA	n=47 27 (57.4)
		AA	n=58 49 (84.5)
CCT-002	朝食前	プラセボ	n=68 38 (55.9)
		本剤 0.5 mg	n=61 45 (73.8)
		本剤 1 mg	n=67 46 (68.7)
	朝食後	プラセボ	n=73 33 (45.2)
		本剤 0.5 mg	n=72 48 (66.7)
		本剤 1 mg	n=62 49 (79.0)
OCT-002	朝食前	本剤 1 mg	n=106 92 (86.8)
	朝食後	本剤 1 mg	n=116 93 (80.2)

解析対象：安全性データの解析対象集団
-：該当せず

3）まとめ

投与回数について、本剤は1日1回経口投与により、血小板MAO-B活性の低下がみられ、有効性が確認されるとともに、安全性に大きな問題はみられなかった。

投与タイミングについて、絶食下投与と比較して食後投与でC_{max}及びAUCがそれぞれ約60%及び約20%低下がみられた。本剤は非可逆的にMAO-Bを阻害することから、薬効に影響を与えるのはAUCであると考えられ、AUCは絶食下投与と比較して食後投与で約20%低下がみられたが、少なくとも本剤1 mgの食後投与時のAUCは、本剤0.5 mgの絶食下投与時のAUCよりも高いと考えられ、本剤1 mgを食後投与した場合には本剤0.5 mgの有効性を上回ると考える。CCT-001試験、OCT-001試験及びOCT-002試験の有効性について、いずれの治験薬の投与タイミングにおいても大きな違いはみられなかった。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の平均値について、各層におけるプラセボ群との比較では本剤各群で低下がみられた。また、安全性について、OCT-001試験のAA群において「朝食前」の層と比較して「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かったものの、その他の試験においては、治験薬の投与タイミングにより大きな違いはみられなかった。

以上、CCT-001試験、OCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-002試験において、いずれの治験薬の投与タイミング（朝食前又は朝食後）においても有効性及び安全性に大きな違いはみられなかったことから、いずれの投与方法においても投与可能と考えた。

（2）用量

1）有効性の観点

CCT-002試験において、wearing off現象を伴う日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤0.5 mg又は1 mgを投与したときの有効性をプラセボを対照に検討した。

① 主要評価項目

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は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ-0.51、-1.11及び-1.35時間であった。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の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及び本剤0.5 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-0.84（両側95%CI：-1.320, -0.364）及び-0.60（両側95%CI：-1.070, -0.122）時間であった。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。また、本剤0.5 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）。本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群でより大きな低下がみられた。

② 副次評価項目

治療期26週（LOCF）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の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及び本剤0.5 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-0.90（両側95%CI：-1.489, -0.301）及び-0.49（両側95%CI：-1.080, 0.100）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みられた。

治療期 26 週（LOCF）における 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の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）は、それぞれ-1.27（両側 95%CI：-2.418, -0.113）及び-1.27（両側 95%CI：-2.437, -0.102）であり、本剤 0.5 mg 群と本剤 1 mg 群で同程度であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 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の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.74（両側 95%CI：-3.449, -0.031）及び-2.14（両側 95%CI：-3.871, -0.419）であり、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg でより大きな低下がみられた。

治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）は、それぞれ-2.51（両側 95%CI：-4.787, -0.232）及び-3.84（両側 95%CI：-6.158, -1.518）であり、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg でより大きな低下がみられた。

治療期 26 週（LOCF）の PDQ-39 ドメイン別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、本剤各群はプラセボ群と比較して烙印、社会的支え、認知及びコミュニケーションでは有意な差はみられなかったが、日常生活活動及び情緒安定性では統計学的に有意な低下がみられた。また、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して運動能及び身体的不具合では統計学的に有意な低下がみられた（2.7.6.18）。

本剤は MAO-B を阻害し、脳内ドパミンの分解を抑制して脳内ドパミン濃度を上昇させることでドパミン作用を増強することから、wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者と同様に、レボドパ非併用療法の早期パーキンソン病患者においても運動症状や日常生活で経験する運動症状の側面を改善させると考えられる。また、本剤 1 mg はすべての既承認国において、レボドパ併用療法及びレボドパ非併用療法のいずれにおいても承認用量となっている。日本人及び白人の健康成人を対象として、本剤の薬物動態及び薬力学的作用を PK-10002 試験にて比較したところ、日本人と白人の間に大きな違いはみられなかった。さらに、CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかったものの、いずれの試験でもプラセボ群に対する本剤 1 mg 群の優越性が示され、CCT-002 試験と 133 試験の用量反応関係は類似していたことから、レボドパ併用療法の試験成績に基づき、レボドパ非併用療法の用量の妥当性を説明可能と判断した。

実際、CCT-001 試験において、早期パーキンソン病患者を対象として、本剤 1 mg を投与したときの有効性をプラセボを対照に検討したところ、治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+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、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアのいずれにおいても統計学的に有意な低下がみられた。また、早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤 1 mg を 52 週間投与したときの有効性を検討したところ、早期パーキンソン病患者については MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、レボドパ投与中のパーキンソン病患者については 1 日あたりの平均オフ時間及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアについて、治療期 52 週まで低下が持続した（OCT-001 試験及び OCT-002 試験）。

2）安全性の観点

CCT-002 試験において、wearing off 現象を伴う日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤 0.5 mg 又は 1 mg を投与したときの安全性をプラセボを対照に検討した。プラセボ群と比較して本剤各群で有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象及び程度別の有害事象のうち中等度の有害事象、並びに本剤 1 mg 群で重篤な有害事象の発現頻度が高かったものの、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でいずれも同程度であった（2.7.4.2.1）。本剤各群で発現頻度が 5%以上の有害事象について、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でジスキネジアの発現頻度が高かったものの、程度はすべて軽度又は中等度であった。本剤 1 mg 群の 1 例にみられたジスキネジアは、重篤な有害事象と判定されたものの、程度は中等度であり転帰は回復であった。また、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、程度が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。

CCT-001 試験において、早期パーキンソン病を対象として、本剤 1 mg を投与したときの安全性をプラセボ対照に検討した。

プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度が高かったものの、程度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度はいずれも同程度であった（2.7.4.2.1）。本剤 1 mg 群で発現頻度が 5%以上の有害事象はプラセボ群と比較して同程度であった。

早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤 1 mg を 52 週間投与したときの安全性を検討したところ、いずれにおいても大きな問題はみられなかった（OCT-001 試験及び OCT-002 試験）（2.7.4.2.1）。

一方、P94159 試験において、健康成人を対象として、本剤 1、2 mg 又はセレギリン 10 mg とチラミンを併用投与したときの収縮期血圧への影響をプラセボを対照に検討した（2.7.6.13）。

本剤 1 及び 2 mg を投与したときの TYR30[1)]比について、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤 2 mg 群とセレギリン 10 mg 群ではチラミンに対する感受性の上昇がみられた。

120-TYR 試験において、健康成人を対象として、本剤 1、2、4、6 mg 又はセレギリン（5 mg を 1 日 2 回投与）とチラミンを併用投与したときのチラミン感受性に基づく MAO-B に対する選択性をプラセボ対照、フェネルジン（陽性対照）対照に検討した（2.7.6.14）。

TYR30 比の幾何平均値は、非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン群で最も高かった。本剤 1 mg 群及びセレギリン群では TYR30 比の上昇はみられなかったが、本剤の用量の増加に応じて TYR30 比が上昇し、MAO-B に対する選択性が減少する傾向がみられた。

[1] 収縮期血圧が30 mmHg以上上昇したときのチラミンの用量

3）まとめ

有効性について、wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした CCT-002 試験では、MDS-UPDRS Part II 合計スコアでは本剤 0.5 mg 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ものの、1 日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part III 合計スコア、並びに PDQ-39 Summary Index 及びドメイン別スコア（運動能及び身体的不具合）では本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でより大きな低下がみられた。CCT-002 試験の主要評価項目である 1 日あたりの平均オフ時間について、臨床的に意義のある低下は 1 時間との報告がある[27][28]。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観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-0.84 時間であり、臨床的に意義のある低下と大きな違いはみられなかった。また、早期パーキンソン病患者を対象とした CCT-001 試験では、レボドパ投与中のパーキンソン病患者の有効性と評価項目は異なるものの、1 日あたりの平均オフ時間と運動症状の改善は、いずれもドパミン濃度を上昇させることによる改善作用であり、これらに対して有効性を示す用量については大きく異ならないと考えられる。

安全性について、CCT-002 試験では、本剤 0.5 mg 群と 1 mg 群の有害事象の発現頻度は同程度であった。また、CCT-001 試験では、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度が高かったものの、程度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度はいずれも同程度であった。P94159 試験及び 120-TYR 試験では、本剤 1 mg 群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤の用量の増加に応じてチラミンに対する感受性の上昇及び MAO-B に対する選択性の減弱がみられた。

有効性の観点からは本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でより大きな効果がみられた。安全性の観点からは CCT-002 試験における本剤 0.5 mg 群と本剤 1 mg 群の有害事象の発現頻度は同程度であった。また、本剤の用量の増加に応じてチラミンに対する感受性が上昇し MAO-B に対する選択性が減弱することを踏まえ、本剤の至適用量は早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者のいずれにおいても 1 mg が妥当であると考える。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人にはラサギリンとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定した。

4）海外における本剤の承認用量

海外における本剤の承認用量は、[redacted]年[redacted]月時点で米国、カナダ及びプエルトリコではレボドパ非併用療法は本剤 1 mg、レボドパ併用療法は本剤 1 mg に加え本剤 0.5 mg、それ以外の国ではレボドパ非併用療法及びレボドパ併用療法ともに本剤 1 mg が承認されている。

海外における本剤の主な開発経緯について、レボドパ非併用療法である海外で実施した第 2 相試験（231 試験）の治験薬投与終了時における UPDRS 合計スコアの低下はプラセボ群及び本剤 1 mg 群と比較して、本剤 2 mg 群及び 4 mg 群で大きい結果であった（2.7.6.17）。そこで、レボドパ非併用療法における本剤の有効用量は 1 mg 以上と判断し、第 3 相試験（232 試験）の用量は本剤 1 mg 及び 2 mg とした（2.7.6.22）。一方、レボドパ併用療法について、

内因性のドパミンに加えレボドパによるドパミン補給があることから線条体のドパミン濃度がレボドパ非併用療法に比べ高い状態と仮定し、本剤の必要量はレボドパ非併用療法と同量又はそれより少量と考え、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に実施した第3相検証試験(133試験)の用量は本剤0.5 mg及び1 mgとした(2.7.6.19)。なお、[redacted]第3相検証試験（122試験）については、プラセボ対照とするとともにエンタカポンを参考対照とし、本剤のより高い有効性を比較検討することを目的として、本剤1 mgのみとした（2.7.6.20）。

これらの臨床試験成績を踏まえ、各国の規制当局へ本剤の製造販売承認申請を行ったところ、FDAは、レボドパ併用療法について、本剤1 mgと比較して本剤0.5 mgで有効性は低いものの承認用量として推奨されており、レボドパ併用療法の用法・用量は「本剤0.5 mgで投与を開始し、忍容性に問題がなく、かつ効果不十分の場合には1 mgに増量する」とした[29]。米国、カナダ及びプエルトリコ以外の国ではレボドパ非併用療法及びレボドパ併用療法ともに本剤1 mgが承認されている。

(3) 特別な集団における投与量の調節

1) CYP1A2阻害薬を投与中の患者

非臨床試験において、ラサギリンは主にCYP1A2によって代謝され、主要な代謝物として1-アミノインダンが生成することが示された（2.7.2.3.2.1）。

426試験において、CYP1A2阻害薬であるシプロフロキサシン500 mgが本剤2 mg反復投与時の薬物動態に及ぼす影響を健康成人を対象に評価した（2.7.2.2.2.4）。ラサギリンについて、シプロフロキサシンの反復投与により$C_{max,ss}$はほとんど変化しなかったが、$AUC_{\tau,ss}$は97.5%増加した。シプロフロキサシンによるラサギリンの1-アミノインダンへの代謝の阻害により、1-アミノインダンの血漿中濃度が低下し、$C_{max,ss}$が29%及び$AUC_{\tau,ss}$が21%低下した。

以上より、添付文書における相互作用の併用注意において、CYP1A2阻害薬を投与中の患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮することと設定した。

2) 肝機能障害患者

海外で健康成人、軽度及び中等度肝機能障害患者を対象として、本剤1 mgを単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した（424試験）（2.7.6.6）。

本剤を単回投与したときの分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人におけるラサギリンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比の点推定値（両側90%CI）は、それぞれ115.0（75.1, 176.1）%及び134.7（86.6, 209.5）%であった。また、本剤を反復投与したときの分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人のC_{max}及び$AUC_{\tau,ss}$の幾何平均値の比の点推定値（両側90%CI）は、それぞれ138.1（96.3, 198.2）%及び180.2（110.2, 294.9）%であった。

本剤を単回投与したときの分散分析の結果、中等度肝機能障害患者と健康成人におけるラサギリンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比の点推定値（両側90%CI）は、それぞれ196.1（128.0, 300.3）%及び217.8（140.0, 338.8）%であった。また、本剤を反復投与したときの分散分析の結果、中等度肝機能障害患者と健康成人におけるラサギリンのC_{max}及び$AUC_{\tau,ss}$の幾何平均値の比の点推定値(両側90%CI)は、それぞれ183.2(127.7, 262.9)%及び668.2(408.4,

1093）%であった。有害事象の発現頻度について、健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者で大きな違いはみられなかった。

以上より、本剤1 mgを軽度肝機能障害患者に投与したときのC_{max}は健康成人と比較して大きな違いはみられなかったものの、AUCは健康成人と比較して約2倍増加がみられたことから、添付文書における用法・用量に関連する使用上の注意において、軽度肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、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設定した。また、本剤1 mgを中等度肝機能障害患者に投与したときのC_{max}及びAUC_{last}は、健康成人と比較してそれぞれ約2倍及び約7倍増加がみられたことから、中等度以上の肝機能障害患者では禁忌とすることとした。

3）腎機能障害患者

海外で健康成人、軽度及び中等度腎機能障害患者を対象として、本剤1 mgを単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した（425試験）（2.7.6.7）。

本剤を単回投与したときの分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人におけるラサギリンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比の点推定値（両側90%CI）は、それぞれ88.6（64.1, 122.4）%及び104.2（80.9, 134.1）%であった。また、本剤を反復投与したときの分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人におけるラサギリンのC_{max}及び$AUC_{\tau,ss}$の幾何平均値の比の点推定値（両側90%CI）は、それぞれ107.0（74.1, 154.3）%及び138.1（92.5, 206.0）%であった。

本剤を単回投与したときの分散分析の結果、中等度腎機能障害患者と健康成人におけるラサギリンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比の点推定値（両側90%CI）は、それぞれ57.1（41.4, 78.9）%及び60.2（46.8, 77.5）%であった。また、本剤を反復投与したときの分散分析の結果、中等度腎機能障害患者と健康成人におけるラサギリンのC_{max}及び$AUC_{\tau,ss}$の幾何平均値の比の点推定値（両側90%CI）は、それぞれ56.4（39.1, 81.4）%及び66.5（44.6, 99.2）%であった。有害事象の発現頻度について、軽度及び中等度腎機能障害患者と健康成人の間に大きな違いはみられなかった。

海外で健康成人及び中等度腎機能障害患者を対象として、本剤1 mgを反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した（433試験）（2.7.6.8）。

本剤を反復投与したときの分散分析の結果、中等度腎機能障害患者と健康成人におけるラサギリンのC_{max}及び$AUC_{\tau,ss}$の幾何平均値の比の点推定値（両側90%CI）は、それぞれ79.0（59.1, 105.7）%及び92.6（68.5, 125.2）%であった。有害事象の発現頻度について、中等度腎機能障害患者と健康成人の間に大きな違いはみられなかった。

以上より、本剤を軽度又は中等度腎機能障害患者への用量の調節は不要と考えた。

4）高齢者

CCT-001試験及びCCT-002試験の年齢（65歳未満、65歳以上）による有効性を検討した。

CCT-001試験の治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤1 mg群でいずれの層においても低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

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について、各層における群間比較では、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低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の年齢による安全性を検討した。

CCT-001 試験の年齢別の有害事象の概要を表 2.7.3.4-4 に示した。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度について、「65 歳以上」の層における群間の比較ではいずれもプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。なお、「65 歳未満」の層における群間の比較では、有害事象及び軽度の有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。

各群における層間での比較では、本剤 1 mg 群の重篤な有害事象の発現頻度が「65 歳未満」の層と比較して「65 歳以上」の層で高かった。本剤 1 mg 群の「65 歳以上」の層における重篤な有害事象は、口腔内白斑症、大腿骨頚部骨折、脊椎圧迫骨折及び頭蓋内動脈瘤が各 1 例であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され、転帰はいずれも回復又は軽快であった。有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象は、「65 歳以上」の層で発現頻度が高くなる傾向はみられなかった。

表 2.7.3.4-4　年齢別の有害事象の概要（CCT-001 試験）

		プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
有害事象	年齢		
	65 歳未満	n=47 17 (36.2)	n=39 28 (71.8)
	65 歳以上	n=79 49 (62.0)	n=78 45 (57.7)
重篤な有害事象	年齢		
	65 歳未満	n=47 3 (6.4)	n=39 0
	65 歳以上	n=79 5 (6.3)	n=78 4 (5.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	年齢		
	65 歳未満	n=47 3 (6.4)	n=39 1 (2.6)
	65 歳以上	n=79 5 (6.3)	n=78 2 (2.6)
程度別			
軽度	年齢		
	65 歳未満	n=47 11 (23.4)	n=39 21 (53.8)
	65 歳以上	n=79 41 (51.9)	n=78 37 (47.4)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)

表 2.7.3.4-4　年齢別の有害事象の概要（CCT-001 試験）（続き）

		プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
中等度	年齢		
	65 歳未満	n=47 5 (10.6)	n=39 7 (17.9)
	65 歳以上	n=79 6 (7.6)	n=78 6 (7.7)
高度	年齢		
	65 歳未満	n=47 1 (2.1)	n=39 0
	65 歳以上	n=79 2 (2.5)	n=78 2 (2.6)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)

CCT-002 試験の年齢別の有害事象の概要を表 2.7.3.4-5 に示した。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度について、「65 歳以上」の層における群間の比較では高度の有害事象を除きプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。なお、「65 歳未満」の層における群間の比較では、有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高く、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で高く、中等度の有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。

各群における層間での比較では、本剤各群の有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び中等度の有害事象の発現頻度が「65 歳未満」の層と比較して「65 歳以上」の層で発現頻度が高かった。

本剤 0.5 mg 群の「65 歳以上」の層における重篤な有害事象は廃用症候群、虫垂炎、腎盂腎炎、出血性吻合部潰瘍、リンパ節転移、遠隔転移を伴う食道癌、甲状腺癌、橈骨神経麻痺、幻覚及び間質性肺疾患の各 1 例であった。治験薬との因果関係について、虫垂炎、腎盂腎炎、出血性吻合部潰瘍、橈骨神経麻痺及び間質性肺炎は「関連なし」、その他は「多分関連なし」又は「多分関連あり」と判定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。本剤 1 mg 群の「65 歳以上」の層における重篤な有害事象はストレス心筋症、嘔吐、蜂巣炎、感染性脊椎炎、大腿骨頚部骨折、熱中症、脱水、ジスキネジア及び低酸素性虚血性脳症が各 1 例であった。治験薬との因果関係について、嘔吐は「多分関連あり」、ジスキネジア及び低酸素性虚血性脳症は「関連あるかもしれない」、蜂巣炎は「多分関連なし」、その他は「関連なし」と判定された。転帰について、低酸素性虚血性脳症は死亡、その他はいずれも軽快又は回復であった。

本剤 0.5 mg 群の「65 歳以上」の層における治験薬投与中止に至った有害事象は浮動性めまいが 3 例、悪心、転倒及び幻覚が各 2 例、体幹前屈症、リンパ節転移、遠隔転移を伴う食道癌、甲状腺癌、頭痛、頭部下垂症候群、幻視及び間質性肺疾患の各 1 例であった。治験薬との因果関係について、体幹前屈症、頭部下垂症候群及び間質性肺疾患は「関連なし」、その他は「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定され、転帰は転倒の 1 例、体幹前屈症及び頭部下垂症候群は未回復であったが、その他はいずれも軽快

又は回復であった。本剤1 mg群の「65歳以上」の層における治験薬投与中止に至った有害事象はジスキネジアが6例、幻覚が4例、嘔吐、胸部不快感、蜂巣炎、大腿骨頚部骨折、浮動性めまい、頭痛、すくみ現象、低酸素性虚血性脳症、不眠症、多汗症及び低血圧が各1例であった。治験薬との因果関係について、ジスキネジア3例、幻覚2例及び嘔吐は「多分関連あり」、ジスキネジア3例、幻覚2例、浮動性めまい、頭痛、低酸素性虚血性脳症、不眠症、多汗症及び低血圧は「関連あるかもしれない」、蜂巣炎及びすくみ現象は「多分関連なし」、その他は「関連なし」と判定された。転帰について、低酸素性虚血性脳症は死亡、不眠症は未回復、その他はいずれも軽快又は回復であった。

表2.7.3.4-5　年齢別の有害事象の概要（CCT-002試験）

		プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1 mg
		n=141	n=133	n=129
有害事象	年齢			
	65歳未満	n=48 25 (52.1)	n=47 27 (57.4)	n=49 33 (67.3)
	65歳以上	n=93 46 (49.5)	n=86 66 (76.7)	n=80 62 (77.5)
重篤な有害事象	年齢			
	65歳未満	n=48 1 (2.1)	n=47 1 (2.1)	n=49 2 (4.1)
	65歳以上	n=93 3 (3.2)	n=86 9 (10.5)	n=80 8 (10.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	年齢			
	65歳未満	n=48 1 (2.1)	n=47 4 (8.5)	n=49 2 (4.1)
	65歳以上	n=93 8 (8.6)	n=86 14 (16.3)	n=80 18 (22.5)
程度別				
軽度	年齢			
	65歳未満	n=48 22 (45.8)	n=47 21 (44.7)	n=49 25 (51.0)
	65歳以上	n=93 33 (35.5)	n=86 44 (51.2)	n=80 37 (46.3)
中等度	年齢			
	65歳未満	n=48 3 (6.3)	n=47 6 (12.8)	n=49 8 (16.3)
	65歳以上	n=93 9 (9.7)	n=86 20 (23.3)	n=80 22 (27.5)
高度	年齢			
	65歳未満	n=48 0	n=47 0	n=49 0
	65歳以上	n=93 4 (4.3)	n=86 2 (2.3)	n=80 3 (3.8)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)

以上より、CCT-001試験及びCCT-002試験における年齢による有効性に大きな違いはみられなかったものの、CCT-001試験及びCCT-002試験における本剤各群の「65歳以上」の層の有害事象等の発現頻度が高かったことを踏まえ、添付文書における用法・用量に関連する使用上の注意において、高齢者への投与の際には低用量での投与も考慮することと設定した。

5）低体重の患者

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の体重別（中央値）による有効性を検討した。

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群でいずれの層においても低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

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について、各層における群間比較では、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低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の体重による安全性を検討した。

CCT-001 試験の体重別の有害事象の概要を表 2.7.3.4-6 に示した。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度について、「中央値未満」の層における群間の比較では有害事象及び中等度の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高く、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、軽度及び高度の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。なお、「中央値以上」の層における群間の比較では、有害事象及び軽度の有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。

各群における層間での比較では、本剤 1 mg 群の治験薬投与中止に至った有害事象及び中等度の有害事象の発現頻度が「中央値以上」の層と比較して「中央値未満」の層で高かった。

本剤 1 mg 群の「中央値未満」の層における治験薬投与中止に至った有害事象は、大腿骨頚部骨折、腱断裂、パーキンソン病が各 1 例であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。有害事象、重篤な有害事象、軽度及び高度の有害事象は、「中央値未満」の層で発現頻度が高くなる傾向はみられなかった。

表 2.7.3.4-6　体重別の有害事象の概要（CCT-001 試験）

		プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
有害事象	体重 [1)]		
	中央値未満（56.4 kg 未満）	n=63 36 (57.1)	n=58 39 (67.2)
	中央値以上（56.4 kg 以上）	n=63 30 (47.6)	n=59 34 (57.6)
重篤な有害事象	体重 [1)]		
	中央値未満（56.4 kg 未満）	n=63 3 (4.8)	n=58 2 (3.4)
	中央値以上（56.4 kg 以上）	n=63 5 (7.9)	n=59 2 (3.4)
治験薬投与中止に至った有害事象	体重 [1)]		
	中央値未満（56.4 kg 未満）	n=63 3 (4.8)	n=58 3 (5.2)
	中央値以上（56.4 kg 以上）	n=63 5 (7.9)	n=59 0
程度別			
軽度	体重 [1)]		
	中央値未満（56.4 kg 未満）	n=63 31 (49.2)	n=58 27 (46.6)
	中央値以上（56.4 kg 以上）	n=63 21 (33.3)	n=59 31 (52.5)
中等度	体重 [1)]		
	中央値未満（56.4 kg 未満）	n=63 4 (6.3)	n=58 11 (19.0)
	中央値以上（56.4 kg 以上）	n=63 7 (11.1)	n=59 2 (3.4)
高度	体重 [1)]		
	中央値未満（56.4 kg 未満）	n=63 1 (1.6)	n=58 1 (1.7)
	中央値以上（56.4 kg 以上）	n=63 2 (3.2)	n=59 1 (1.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
1) 安全性データの解析対象集団における群併合での中央値とした

CCT-002 試験の体重別の有害事象の概要を表 2.7.3.4-7 に示した。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度について、「中央値未満」の層における群間の比較では、有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び軽度の有害事象ではプラセボ群と比較して本剤各群で高く、重篤な有害事象及び中等度の有害事象ではプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高く、高度の有害事象ではプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。「中央値以上」の層における群間の比較では、有害事象及び中等度の有害事象ではプラセボ群と比較して本剤各群で高く、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象ではプラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で高かった。

各群における層間での比較では、本剤 0.5 mg 群の軽度の有害事象、本剤 1 mg 群の治験薬投与中止に至った有害事象、及び本剤各群の有害事象の発現頻度が「中央値以上」の層と比較して「中央値未満」の層で発現頻度が高かった。

本剤 1 mg 群の「中央値未満」の層における重篤な有害事象は狭心症、ストレス心筋症、感染性脊椎炎、挫傷、大腿骨頚部骨折、脱水及びジスキネジアが各 1 例であった。治験薬との因果関係について、狭心症は「多分関連なし」、ジスキネジアは「関連あるかもしれない」、その他は「関連なし」と判定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

本剤 0.5 mg 群の「中央値未満」の層における治験薬投与中止に至った有害事象は浮動性めまいが 3 例、悪心及び転倒が各 2 例、ジスキネジア、頭痛及び幻覚が各 1 例であった。治験薬との因果関係について、転倒、頭痛及び幻覚の各 1 例は「関連あるかもしれない」、ジスキネジア及び悪心の各 1 例は「多分関連あり」、その他は「多分関連なし」と判定された。転帰について、転倒の 1 例は未回復、その他はいずれも軽快又は回復であった。

本剤 1 mg 群の「中央値未満」の層における治験薬投与中止に至った有害事象はジスキネジアの 5 例、幻覚の 4 例並びに胸部不快感、大腿骨頚部骨折、浮動性めまい、頭痛、すくみ現象、幻聴、不眠症、多汗症及び低血圧の各 1 例であった。治験薬との因果関係について、胸部不快感及び大腿骨頚部骨折の各 1 例は「関連なし」、すくみ現象の 1 例は「多分関連なし」、ジスキネジアの 3 例、幻覚の 2 例は「多分関連あり」、その他は「関連あるかもしれない」と判定された。転帰について、不眠症の 1 例は未回復、その他はいずれも軽快又は回復であった。

表 2.7.3.4-7　体重別の有害事象の概要（CCT-002 試験）

		プラセボ	本剤	
			0.5 mg	1 mg
		n=141	n=133	n=129
有害事象	体重 [1)]			
	中央値未満（53.85 kg 未満）	n=73 36 (49.3)	n=58 45 (77.6)	n=69 54 (78.3)
	中央値以上（53.85 kg 以上）	n=66 33 (50.0)	n=74 47 (63.5)	n=60 41 (68.3)
重篤な有害事象	体重 [1)]			
	中央値未満（53.85 kg 未満）	n=73 1 (1.4)	n=58 3 (5.2)	n=69 6 (8.7)
	中央値以上（53.85 kg 以上）	n=66 3 (4.5)	n=74 7 (9.5)	n=60 4 (6.7)
治験薬投与中止に至った有害事象	体重 [1)]			
	中央値未満（53.85 kg 未満）	n=73 6 (8.2)	n=58 9 (15.5)	n=69 15 (21.7)
	中央値以上（53.85 kg 以上）	n=66 3 (4.5)	n=74 9 (12.2)	n=60 5 (8.3)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
1) 安全性データの解析対象集団における群併合での中央値とした

表 2.7.3.4-7　体重別の有害事象の概要（CCT-002 試験）（続き）

		プラセボ	本剤	
			0.5 mg	1 mg
		n=141	n=133	n=129
程度別				
軽度	体重 [1)]			
	中央値未満（53.85 kg 未満）	n=73 26 (35.6)	n=58 34 (58.6)	n=69 33 (47.8)
	中央値以上（53.85 kg 以上）	n=66 27 (40.9)	n=74 31 (41.9)	n=60 29 (48.3)
中等度	体重 [1)]			
	中央値未満（53.85 kg 未満）	n=73 8 (11.0)	n=58 11 (19.0)	n=69 19 (27.5)
	中央値以上（53.85 kg 以上）	n=66 4 (6.1)	n=74 14 (18.9)	n=60 11 (18.3)
高度	体重 [1)]			
	中央値未満（53.85 kg 未満）	n=73 2 (2.7)	n=58 0	n=69 2 (2.9)
	中央値以上（53.85 kg 以上）	n=66 2 (3.0)	n=74 2 (2.7)	n=60 1 (1.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
1) 安全性データの解析対象集団における群併合での中央値とした

また、232 試験における母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの定常状態における CL/F の低下は体重低下と関連した。解析対象集団の中で最も体重が軽かった 42.3 kg の患者で予想される定常状態における CL/F は 70 kg の患者よりも約 30%低いと推定された（2.7.2.3.2.7）。

以上より、CCT-001 試験及び CCT-002 試験における体重による有効性に大きな違いはみられなかったものの、CCT-001 試験及び CCT-002 試験における本剤各群の有害事象等の発現頻度が高かったこと及び 232 試験の母集団薬物動態解析においてラサギリンの血中濃度が上昇する可能性があることを踏まえ、添付文書における用法・用量に関連する使用上の注意において、低体重の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設定した。

6）小児

18 歳未満に本剤を投与した経験はない。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

（1） レボドパ非併用療法

本剤 1 mg を 1 日 1 回 26 週間投与した CCT-001 試験及び 26 週間又は 52 週間投与した OCT-001 試験の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを用いて検討した。

CCT-001 試験及び OCT-001 試験における治験薬投与日数を表 2.7.3.5-1 に示した。

表 2.7.3.5-1　治験薬投与日数（レボドパ非併用療法）

試験番号	群	例数	平均値	SD	内訳〔例数 (%)〕								
					1～27 日	28～55 日	56～83 日	84～111 日	112～139 日	140～167 日	168～251 日[1)]	252～335 日	336 日以上
CCT-001	プラセボ	126	157.5	49.25	7 (5.6)	3 (2.4)	7 (5.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.2)	100 (79.4)	-	-
	本剤 1 mg	117	173.5	31.73	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	110 (94.0)	-	-
OCT-001	PA	95	169.6	39.57		8 (8.4)[2)]			3 (3.2)[3)]		84 (88.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	AA	117	316.6	88.89		5 (4.3)[2)]			2 (1.7)[3)]		20 (17.1)	3 (2.6)	87 (74.4)

解析対象：安全性データの解析対象集団
-：該当せず
1) CCT-001 試験は 168 日以上
2) OCT-001 試験は 1～83 日
3) OCT-001 試験は 84～167 日

CCT-001 試験及び OCT-001 試験における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの測定値及び変化量を表 2.7.3.5-2 に示した。

CCT-001 試験の治療期の各評価時点の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 6 週から低下がみられ、その後治療期 26 週まで低下が持続した。

OCT-001 試験の治療期の各評価時点の 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、治療期 6 週から低下がみられ、その後治療期 52 週まで低下が持続した。

表 2.7.3.5-2　MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 20 週	治療期 26 週	治療期 32 週	治療期 36 週	治療期 40 週	治療期 46 週	治療期 52 週	治療期終了時		
																平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-001	二重盲検	26 週	プラセボ	126	33.8 (14.43) (n=126)	-0.7 (6.88) (n=125)	-0.7 (6.40) (n=115)	-1.1 (7.09) (n=109)	-1.0 (7.00) (n=105)	0.6 (8.01) (n=100)	-	-	-	-	-	1.9 (8.55) (n=125)	1.87 (0.752)	-
			本剤 1 mg	117	34.4 (16.95) (n=117)	-2.9 (5.78) (n=115)	-3.8 (7.09) (n=113)	-5.3 (7.28) (n=112)	-5.2 (8.12) (n=110)	-4.9 (8.25) (n=109)	-	-	-	-	-	-4.5 (8.23) (n=115)	-4.52 (0.784)	-6.39 [-8.530, -4.250]
OCT-001	非盲検	26 週	PA	95	33.0 (15.86) (n=95)	-2.7 (5.52) (n=91)	-3.5 (6.23) (n=86)	-3.6 (5.35) (n=87)	-3.2 (6.12) (n=85)	-3.2 (6.15) (n=84)	-	-	-	-	-	-2.8 (6.01) (n=94)	-	-
		52 週	AA	117	34.4 (16.95) (n=117)	-2.9 (5.78) (n=115)	-3.8 (7.09) (n=113)	-5.3 (7.28) (n=112)	-5.2 (8.12) (n=110)	-4.9 (8.25) (n=109)	-5.8 (8.43) (n=102)	-5.4 (8.17) (n=93)	-5.5 (9.09) (n=88)	-4.6 (8.45) (n=87)	-3.4 (9.39) (n=87)	-2.8 (9.62) (n=115)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団

-：該当せず

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

(2) レボドパ併用療法

本剤 1 mg を 1 日 1 回 26 週間投与した CCT-002 試験及び 52 週間投与した OCT-002 試験から、1 日あたりの平均オフ時間及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアを用いて検討した。

各試験における治験薬投与日数を表 2.7.3.5-3 に示した。

表 2.7.3.5-3 治験薬投与日数（レボドパ併用療法）

試験番号	群	例数	平均値	SD	内訳〔例数 (%)〕								
					1～27 日	28～55 日	56～83 日	84～111 日	112～139 日	140～167 日	168～251 日[1]	252～335 日	336 日以上
CCT-002	プラセボ	141	164.0	42.69	2 (1.4)	7 (5.0)	5 (3.5)	4 (2.8)	1 (0.7)	3 (2.1)	119 (84.4)	-	-
	本剤 0.5 mg	133	158.0	48.34	5 (3.8)	6 (4.5)	3 (2.3)	9 (6.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	104 (78.2)	-	-
	本剤 1 mg	129	158.0	51.35	7 (5.4)	5 (3.9)	7 (5.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	104 (80.6)	-	-
OCT-002	本剤 1 mg	222	297.3	117.57		26 (11.7)[2]			19 (8.6)[3]		7 (3.2)	6 (2.7)	164 (73.9)

解析対象：安全性データの解析対象集団
-：該当せず
1) CCT-002 試験は 168 日以上
2) OCT-002 試験は 1～83 日
3) OCT-002 試験は 84～167 日

CCT-002 試験及び OCT-002 試験の治療期終了時までの 1 日あたりの平均オフ時間を表 2.7.3.5-4 に、MDS-UPDRS Part III 合計スコアを表 2.7.3.5-5 に示した。

CCT-002 試験の治療期における各評価時点の 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平均値及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、いずれも治療期 6 週から低下がみられ、その後治療期 26 週まで低下が持続した。

OCT-002 試験の治療期における各評価時点の 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平均値及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、いずれも治療期 6 週から低下がみられ、その後治療期 52 週まで低下が持続した。

表 2.7.3.5-4　1 日あたりの平均オフ時間の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 18 週	治療期 26 週	治療期 34 週	治療期 42 週	治療期 52 週	治療期終了時 平均値 (SD)	治療期終了時 調整済み平均値 (SE) [1)]	治療期終了時 プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-002	二重盲検	26 週	プラセボ	141	6.05 (2.278) (n=141)	-0.45 (2.161) (n=138)	-	-0.62 (2.158) (n=127)	-	-0.67 (2.393) (n=119)	-	-	-	-0.46 (2.501) (n=138)	-0.50 (0.207)	-
			本剤 0.5 mg	133	6.33 (2.562) (n=133)	-1.21 (2.057) (n=126)	-	-1.25 (2.418) (n=119)	-	-1.33 (2.476) (n=104)	-	-	-	-1.05 (2.583) (n=126)	-0.99 (0.217)	-0.49 [-1.080, 0.100]
			本剤 1 mg	129	6.12 (2.430) (n=129)	-1.20 (2.097) (n=122)	-	-1.63 (2.361) (n=110)	-	-1.49 (2.535) (n=103)	-	-	-	-1.40 (2.504) (n=122)	-1.40 (0.220)	-0.90 [-1.489, -0.301]
OCT-002	非盲検	52 週	本剤 1 mg	222	4.99 (3.263) (n=111)	-0.93 (2.689) (n=105)	-1.11 (2.572) (n=100)	-	-0.99 (2.669) (n=96)	-0.84 (3.203) (n=88)	-0.86 (2.470) (n=85)	-0.76 (2.654) (n=84)	-0.88 (2.582) (n=81)	-0.89 (2.537) (n=106)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団

平均値 (SD)、-：該当せず

単位：時間

1) 治療期 26 週（LOCF）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を応答、群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル

表 2.7.3.5-5　MDS-UPDRS Part III 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 18 週	治療期 26 週	治療期 34 週	治療期 42 週	治療期 52 週	治療期終了時 平均値 (SD)	治療期終了時 調整済み平均値 (SE) [1)]	治療期終了時 プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95% CI] [1)]
CCT-002	二重盲検	26 週	プラセボ	141	26.8 (13.99) (n=141)	-2.9 (6.16) (n=140)	-	-3.3 (6.32) (n=129)	-	-3.8 (6.82) (n=121)	-	-	-	-3.3 (7.42) (n=140)	-3.50 (0.605)	-
			本剤 0.5 mg	133	28.7 (13.28) (n=133)	-3.6 (6.19) (n=132)	-	-5.2 (7.11) (n=120)	-	-5.9 (7.72) (n=107)	-	-	-	-5.4 (7.56) (n=132)	-5.24 (0.623)	-1.74 [-3.449, -0.031]
			本剤 1 mg	129	27.5 (13.09) (n=128)	-4.0 (5.70) (n=126)	-	-5.3 (6.87) (n=111)	-	-6.6 (7.15) (n=103)	-	-	-	-5.6 (7.36) (n=126)	-5.65 (0.637)	-2.14 [-3.871, -0.419]
OCT-002	非盲検	52 週	本剤 1 mg	222	28.8 (13.14) (n=218)	-5.5 (7.89) (n=213)	-7.4 (8.32) (n=201)	-	-8.0 (9.39) (n=187)	-8.5 (8.72) (n=176)	-9.4 (8.92) (n=169)	-9.5 (9.53) (n=165)	-9.1 (10.03) (n=162)	-7.6 (10.45) (n=215)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団

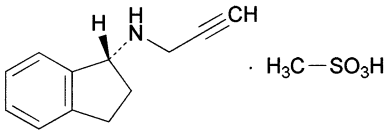
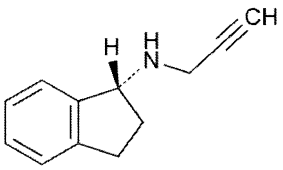
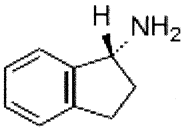
平均値 (SD)、-：該当せず

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

目次

略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 22
2.7.4.3 臨床検査値の評価 135
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 141
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 150
2.7.4.5.1 内因性要因 150
2.7.4.5.2 外因性要因 156
2.7.4.5.3 薬物相互作用 162
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 163
2.7.4.5.5 過量投与 164
2.7.4.5.6 薬物乱用 166
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 166
2.7.4.5.8 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 171
2.7.4.6 市販後データ 172

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TVP-1012	Rasagiline Mesylate ラサギリンメシル酸塩 （JAN）		原薬
ラサギリン	Rasagiline ラサギリン		フリー体
1-アミノインダン	-		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CYP	cytochrome P450〔チトクローム P450〕
ITT	intent-to-treat
JAN	japanese accepted name〔（日本の）医薬品一般的名称〕
MAO	monoamine oxidase〔モノアミン酸化酵素〕
MAO-A	monoamine oxidase type A〔モノアミン酸化酵素-A〕
MAO-B	monoamine oxidase type B〔モノアミン酸化酵素-B〕
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities/japanese version 〔ICH 国際医薬用語集日本語版〕
PSUR	periodic safety update report〔定期的安全性最新報告〕
QTc	QT interval corrected for heart rate〔心拍数で補正した QT 間隔〕
QTcI	QT interval corrected for heart rate using the individual method 〔被験者ごとの心拍数で補正した QT 間隔〕
RMP	risk management plan〔医薬品リスク管理計画〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SMQ	standardised MedDRA queries〔MedDRA 標準検索式〕

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

安全性評価は、国内でパーキンソン病患者を対象に実施した4試験、海外で健康成人を対象に実施した10試験、パーキンソン病患者を対象に実施した13試験、腎機能障害患者を対象に実施した2試験及び肝機能障害患者を対象に実施した1試験の計30試験に基づき検討した。

上記30試験のうち、本項では、レボドパ非併用療法の安全性として、評価資料である国内で実施した第3相検証試験（CCT-001試験）及びCCT-001試験からの継続投与試験である第3相継続長期投与試験（OCT-001試験）の2試験、参考資料である海外で実施した第3相検証試験（232試験）を主な臨床試験として評価に用いた。OCT-001試験の評価は、原則として、先行試験であるCCT-001試験とのデータを併合したうえで、本剤投与後のデータに基づいて行った。

レボドパ併用療法の安全性として、評価資料である国内で実施した第2/3相検証試験〔CCT-002試験（ブリッジング試験）〕及び第3相長期投与試験（OCT-002試験）の2試験、並びに海外で実施した第3相検証試験〔133試験（ブリッジング対象試験）〕及び第3相検証試験（122試験）の2試験の計4試験を主な臨床試験として評価に用いた。

レボドパ非併用療法の安全性評価に用いた主な臨床試験一覧を表2.7.4.1-1に、レボドパ併用療法の安全性評価に用いた主な臨床試験一覧を表2.7.4.1-2に示した。

（1）安全性評価

1）レボドパ非併用療法

国内では、早期パーキンソン病患者に本剤1 mgをプラセボを対照に26週間投与した二重盲検試験であるCCT-001試験、及びCCT-001試験からの継続投与試験であり本剤1 mgをCCT-001試験に続き26週間投与した非盲検試験であるOCT-001試験に基づき安全性を検討した。

海外では、早期パーキンソン病患者に本剤1 mg又は2 mgをプラセボを対照に26週間投与した二重盲検試験である232試験のプラセボ対照期に基づき安全性を検討した。232試験では26週間の二重盲検試験（プラセボ対照期）の後、プラセボを投与された被験者を再度本剤に割り付け、26週間投与した実薬投与期を実施したが、本モジュールではプラセボ対照期のみを評価に用いた。

これらの臨床試験のうち、国内臨床試験であるCCT-001試験及びOCT-001試験は評価資料、海外臨床試験である232試験は参考資料とし、いずれも個々の臨床試験成績から安全性評価を行った。

CCT-001試験及びOCT-001試験の安全性の解析対象は、「安全性データの解析対象集団」とした。「安全性データの解析対象集団」の定義は、それぞれ「治療期用治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」及び「本剤を少なくとも1回以上投与された被験者」とした。

232試験の安全性の解析対象は、「ITT解析対象集団」を「安全性データの解析対象集団」と定義して集計した。「ITT解析対象集団」の定義は、「無作為化されたすべての被験者」とした。

2）レボドパ併用療法

国内では、wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 0.5 mg 又は 1 mg をプラセボを対照に 26 週間投与した二重盲検試験である CCT-002 試験、レボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 1 mg を 52 週間投与した非盲検試験である OCT-002 試験に基づき安全性を検討した。

海外では、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 0.5 mg 又は 1 mg をプラセボを対照に 26 週間投与した二重盲検試験である 133 試験、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 1 mg 又はエンタカポンをプラセボを対照に 18 週間投与した二重盲検試験である 122 試験に基づき安全性を検討した。

これらの国内臨床試験及び海外臨床試験はいずれも評価資料とし、個々の臨床試験成績から安全性評価を行った。

CCT-002 試験及び OCT-002 試験の安全性の解析対象は、「安全性データの解析対象集団」とした。「安全性データの解析対象集団」の定義は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」とした。

133 試験及び 122 試験の安全性の解析対象は、「ITT 解析対象集団」を「安全性データの解析対象集団」と定義して集計した。「ITT 解析対象集団」の定義は、「無作為化されたすべての被験者」とした。

レボドパ併用療法の評価項目のうち、生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間は安全性の評価項目として設定したが、有効性の評価項目である 1 日あたりの平均オフ時間及び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と関連するため、2.7.3.3.2 に記載した。また、133 試験及び 122 試験の UPDRS Part I 合計スコアは安全性の評価項目として設定したが、国内臨床試験では MDS-UPDRS Part I 合計スコアを有効性の評価項目として設定したため、2.7.3.3.2 に記載した。

(2) 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、欧州における本剤の Risk Management Plan（以下、RMP）、パーキンソン病治療ガイドライン 2011 及び類薬の添付文書を参考に、起立性低血圧、衝動制御障害、セロトニン症候群、悪性黒色腫、高血圧、悪性症候群、ジスキネジア、幻覚、覚醒障害に関連する有害事象、並びに悪心及び嘔吐について検討した。

(3) ブリッジング試験による安全性成績の類似性の検討

安全性に関する海外臨床試験成績の日本人への外挿可能性は、CCT-002 試験をブリッジング試験、133 試験をブリッジング対象試験と位置付け、有害事象の発現頻度、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度、程度別の有害事象の発現頻度及び重篤な有害事象の発現頻度に基づき、それぞれの臨床試験成績を比較することにより検討した。

CCT-002 試験及び 133 試験はいずれもプラセボを対照とし、本剤 0.5 mg 及び 1 mg の有効性の用量反応関係及び安全性を検討している。また、CCT-002 試験及び 133 試験の対象はそれぞれ「wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」及び「運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」としており類似している。よって、国

内及び海外における有効性の用量反応関係及び安全性成績について類似性を検討することが可能と判断し、CCT-002 試験をブリッジング試験、133 試験をブリッジング対象試験と位置付けた。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧（レボドパ非併用療法）

実施地域	相	試験番号 [資料区分]	試験の内容	対象	試験デザイン	群	安全性データの解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	報告書の添付場所
国内	第 3 相	CCT-001 [評価資料]	検証試験	早期パーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg	126 117 （計）243	26 週間	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-6
国内	第 3 相	OCT-001[1] [評価資料]	継続長期投与試験	早期パーキンソン病患者（CCT-001 試験を完了した被験者）	多施設 非盲検	PA[2] AA[2]	95 117 （計）212	26 週間（PA 群）、52 週間（AA 群、CCT-001 試験の投与期間も含む）	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.2-4
海外	第 3 相	232[3] [参考資料]	検証試験	早期パーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg 本剤 2 mg	138 134 132 （計）404	26 週間	32	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-7

1) OCT-001 試験の評価は、原則として、先行試験である CCT-001 試験とのデータを併合したうえで、本剤投与後のデータに基づいて行った
2) PA 群：先行試験である CCT-001 試験でプラセボに割り付けられた群、AA 群：CCT-001 試験で本剤 1 mg に割り付けられた群
3) 232 試験はプラセボ対照期から安全性を検討

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧（レボドパ併用療法）

実施地域	相	試験番号 [資料区分]	試験の内容	対象	試験デザイン	群	安全性データの解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	報告書の添付場所
国内	第 2/3 相	CCT-002 [評価資料]	検証試験（ブリッジング試験）	Wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 0.5 mg 本剤 1 mg	141 133 129 （計）403	26 週間	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-3
国内	第 3 相	OCT-002 [評価資料]	長期投与試験	レボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 非盲検	本剤 1 mg	222 （計）222	52 週間	25	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.2-1
海外	第 3 相	133 [評価資料]	検証試験（ブリッジング対象試験）	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 0.5 mg 本剤 1 mg	159 164 149 （計）472	26 週間	57	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-4
海外	第 3 相	122 [評価資料]	検証試験	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 ダブルダミー 無作為割付 プラセボ対照 エンタカポン参考対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg エンタカポン	229 231 227 （計）687	18 週間	74	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-5

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

（1）レボドパ非併用療法

安全性評価に用いた主な臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験）の治験薬の投与期間及び服薬率を以下に示した。投与方法について、CCT-001 試験及び OCT-001 試験は 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与、232 試験は 1 日 1 回朝食 30 分前に経口投与した。

1）第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

治療期用治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-3 に示した。

治療期用治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 157.4 日及び 173.5 日であった。

治療期用治験薬の服薬率の平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 99.70%及び 99.88%であった。

表 2.7.4.1-3　治療期用治験薬の投与期間（CCT-001 試験）

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117	計 n=243
投与期間（日）			
平均値	157.4	173.5	165.1
SD	49.25	31.73	42.43
中央値	180.0	182.0	181.0
（最小値, 最大値）	(6,189)	(2,193)	(2,193)
投与期間（日）（n [%]）			
1～27 日	7 (5.6)	2 (1.7)	9 (3.7)
28～55 日	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.1)
56～83 日	7 (5.6)	1 (0.9)	8 (3.3)
84～111 日	3 (2.4)	1 (0.9)	4 (1.6)
112～139 日	2 (1.6)	0	2 (0.8)
140～167 日	4 (3.2)	1 (0.9)	5 (2.1)
168 日以上	100 (79.4)	110 (94.0)	210 (86.4)
服薬率（%）			
平均値	99.70	99.88	99.78
SD	1.722	2.143	1.934
中央値	100.00	100.00	100.00
（最小値, 最大値）	(82.9,104.6)	(87.4,116.6)	(82.9,116.6)

2）第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

本剤の投与期間を表 2.7.4.1-4 に示した。

本剤の投与期間の平均値は先行試験である CCT-001 試験でプラセボに割り付けられた群（以下、PA 群）で 169.6 日及び CCT-001 試験で本剤 1 mg に割り付けられた群（以下、AA 群）で 316.5 日であった。

本剤の服薬率の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 99.84%及び 99.92%であった。

表 2.7.4.1-4　本剤の投与期間（OCT-001 試験）

	PA n=95	AA n=117
投与期間（日）		
平均値	169.6	316.5
標準偏差	39.57	88.89
中央値	182.0	362.0
（最小値, 最大値）	(14, 196)	(2, 371)
投与期間（日）（n [%]）		
1～83 日	8 (8.4)	5 (4.3)
84～167 日	3 (3.2)	2 (1.7)
168～251 日	84 (88.4)	20 (17.1)
252～335 日	0 (0.0)	3 (2.6)
336 日以上	0 (0.0)	87 (74.4)
服薬率（%）		
平均値	99.84	99.92
SD	0.394	1.603
中央値	100.00	100.00
（最小値, 最大値）	(98.4, 100.6)	(91.3, 112.9)

3）第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

治験薬の服薬率を表 2.7.4.1-5 に示した。

治験薬の服薬率の平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 98.7%、99.0%及び 98.5%であった。

表 2.7.4.1-5　治験薬の服薬率（232 試験）

	プラセボ	本剤		計
		1 mg	2 mg	
	n=138	n=134	n=132	n=404
服薬率（%）				
平均値	98.7	99.0	98.5	98.7
SD	3.3	2.3	4.1	3.3
（最小値, 最大値）	(75.8, 100.0)	(87.9, 100.0)	(69.8, 100.0)	(69.8, 100.0)

（2）レボドパ併用療法

安全性評価に用いた主な臨床試験（CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）の治験薬の投与期間及び服薬率を以下に示した。投与方法について、CCT-002 試験及び OCT-002 試験は 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与、133 試験及び 122 試験は 1 日 1 回朝食 30 分前に経口投与した。

1）第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-6 に示した。

治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 164.0 日、158.0 日及び 158.0 日であった。

治験薬の服薬率の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 100.01%、99.16%及び 99.81%であった。

表 2.7.4.1-6　治験薬の投与期間（CCT-002 試験）

	プラセボ	本剤		計
		0.5 mg	1 mg	
	n=141	n=133	n=129	n=403
投与期間（日）				
平均値	164.0	158.0	158.0	160.1
SD	42.69	48.34	51.35	47.43
中央値	182.0	181.0	182.0	182.0
（最小値, 最大値）	(9, 189)	(5, 189)	(2, 189)	(2, 189)
投与期間（日）（n [%]）				
1～27 日	2 (1.4)	5 (3.8)	7 (5.4)	14 (3.5)
28～55 日	7 (5.0)	6 (4.5)	5 (3.9)	18 (4.5)
56～83 日	5 (3.5)	3 (2.3)	7 (5.4)	15 (3.7)
84～111 日	4 (2.8)	9 (6.8)	2 (1.6)	15 (3.7)
112～139 日	1 (0.7)	3 (2.3)	2 (1.6)	6 (1.5)
140～167 日	3 (2.1)	3 (2.3)	2 (1.6)	8 (2.0)
168 日以上	119 (84.4)	104 (78.2)	104 (80.6)	327 (81.1)
服薬率（%）				
平均値	100.01	99.16	99.81	99.66
SD	1.227	4.580	2.186	3.011
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
（最小値, 最大値）	(95.1, 107.7)	(50.0, 101.4)	(85.7, 107.4)	(50.0, 107.7)

2）第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-7 に示した。

治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 169.5 日、169.5 日及び 170.5 日であった。

表 2.7.4.1-7　治験薬の投与期間（133 試験）

	プラセボ	本剤		計
		0.5 mg	1 mg	
	n=159	n=164	n=149	n=472
投与期間（日）				
平均値	169.5	169.5	170.5	169.8
中央値	183.0	183.0	183.0	183.0
（最小値, 最大値）	(2.0, 240.0)	(8.0, 246.0)	(8.0, 212.0)	(2.0, 246.0)

3）第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-8 に示した。

治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 117.3 日、122.0 日及び 119.6 日であった。

表 2.7.4.1-8　治験薬の投与期間（122 試験）

	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
投与期間（日）			
平均値	117.3	122.0	119.6
中央値	127.0	127.0	127.0
（最小値, 最大値）	(3, 171)	(3, 167)	(1, 167)

4）第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-9 に示した。

治験薬の投与期間の平均値は 297.3 日であった。

治験薬の服薬率の平均値は 99.93%であった。

表 2.7.4.1-9　治験薬の投与期間（OCT-002 試験）

	本剤 1 mg n=222
投与期間（日）	
平均値	297.3
SD	117.57
中央値	363.0
（最小値, 最大値）	(1, 371)
投与期間（日）（n [%]）	
1～83 日	26 (11.7)
84～167 日	19 (8.6)
168～251 日	7 (3.2)
252～335 日	6 (2.7)
336 日以上	164 (73.9)
服薬率（%）	
平均値	99.93
SD	1.299
中央値	100.00
（最小値, 最大値）	(91.9, 110.2)

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）レボドパ非併用療法

安全性評価に用いた主な臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験）の主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を以下に示した。

1）第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-10 に示した。

年齢の平均値は 66.4 歳、性別の割合は男性が 43.9%、女性が 56.1%であった。身長の平均値（以下同様）は 159.0 cm、体重は 57.42 kg であった。

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性について、いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-10　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（CCT-001 試験）

項目／カテゴリ	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=118	計 n=244
年齢（歳）	65.4 (8.81)	67.4 (8.96)	66.4 (8.92)
65 歳未満	47 (37.3)	39 (33.1)	86 (35.2)
65 歳以上	79 (62.7)	79 (66.9)	158 (64.8)
性別			
男性	54 (42.9)	53 (44.9)	107 (43.9)
女性	72 (57.1)	65 (55.1)	137 (56.1)
身長（cm）	159.3 (9.24)	158.8 (8.86)	159.0 (9.04)
体重（kg）	56.97 (10.218)	57.91 (11.803)	57.42 (10.997)
喫煙歴			
無	75 (59.5)	64 (54.2)	139 (57.0)
有	8 (6.3)	5 (4.2)	13 (5.3)
過去に有（現在は無）	43 (34.1)	49 (41.5)	92 (37.7)
治験薬の投与タイミング			
朝食前	60 (47.6)	59 (50.0)	119 (48.8)
朝食後	66 (52.4)	59 (50.0)	125 (51.2)
パーキンソン病の罹病期間（年）	1.56 (1.237)	1.97 (1.972)	1.76 (1.644)
1.5 年未満	72 (57.1)	57 (48.3)	129 (52.9)
1.5 年以上	54 (42.9)	61 (51.7)	115 (47.1)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類	2.15 (0.615)	2.18 (0.626)	2.17 (0.619)
2.0 未満	18 (14.3)	18 (15.3)	36 (14.8)
2.0 以上 3.0 未満	77 (61.1)	66 (55.9)	143 (58.6)
3.0 以上	31 (24.6)	34 (28.8)	65 (26.6)

平均値 (SD)
年齢、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類の区分、性別、喫煙歴並びに治験薬の投与タイミングは例数 (%)

2）第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-11 に示した。

年齢の平均値は 66.5 歳、性別の割合は男性が 44.8%、女性が 55.2%であった。身長の平均値（以下同様）は 159.0 cm、体重は 57.36 kg であった。

表 2.7.4.1-11　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（OCT-001 試験）

	PA n=95	AA n=117	計 n=212
年齢（歳）	65.4 (9.13)	67.4 (8.99)	66.5 (9.09)
65 歳未満	35 (36.8)	39 (33.3)	74 (34.9)
65 歳以上	60 (63.2)	78 (66.7)	138 (65.1)
性別			
男性	42 (44.2)	53 (45.3)	95 (44.8)
女性	53 (55.8)	64 (54.7)	117 (55.2)
身長（cm）	159.2 (9.28)	158.9 (8.87)	159.0 (9.04)
体重（kg）	56.68 (9.773)	57.91 (11.803)	57.36 (10.932)
喫煙歴			
無	56 (58.9)	63 (53.8)	119 (56.1)
有	7 (7.4)	5 (4.3)	12 (5.7)
過去に有（現在は無）	32 (33.7)	49 (41.9)	81 (38.2)
治験薬の投与タイミング			
朝食前	48 (50.5)	59 (50.4)	107 (50.5)
朝食後	47 (49.5)	58 (49.6)	105 (49.5)
パーキンソン病の罹病期間（年）	1.52 (1.223)	1.97 (1.981)	1.77 (1.695)
1.5 年未満	55 (57.9)	57 (48.7)	112 (52.8)
1.5 年以上	40 (42.1)	60 (51.3)	100 (47.2)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類	2.13 (0.627)	2.18 (0.628)	2.16 (0.627)
2.0 未満	15 (15.8)	18 (15.4)	33 (15.6)
2.0 以上 3.0 未満	58 (61.1)	65 (55.6)	123 (58.0)
3.0 以上	22 (23.2)	34 (29.1)	56 (26.4)

平均値 (SD)
年齢、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類の区分、性別、喫煙歴並びに治験薬の投与タイミングは例数 (%)

3）第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-12 に示した。

年齢の平均値は 60.8 歳、性別は男性が 63.61%、女性が 36.39%であった。身長の平均値（以下同様）は 171.7 cm、体重は 78.3 kg であった。

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性について、いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-12　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（232 試験）

	プラセボ	本剤		計
		1 mg	2 mg	
	n=138	n=134	n=132	n=404
年齢（歳）	60.5 (10.8)	61.6 (10.3)	60.4 (11.4)	60.8 (10.8)
性別				
男性	93 (67.39)	90 (67.16)	74 (56.06)	257 (63.61)
女性	45 (32.61)	44 (32.84)	58 (43.94)	147 (36.39)
身長（cm）	171.9 (9.7)	171.6 (9.0)	171.6 (9.7)	171.7 (9.4)
体重（kg）	76.8 (14.8)	77.6 (14.0)	80.7 (14.9)	78.3 (14.6)
パーキンソン病の罹病期間（年）	0.94 (1.1)	0.93 (1.2)	1.16 (1.3)	1.01 (1.2)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類	1.86 (0.50)	1.85 (0.48)	1.88 (0.48)	1.86 (0.48)

平均値 (SD)
性別は例数 (%)

(2) レボドパ併用療法

安全性評価に用いた主な臨床試験（CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）の主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を以下に示した。

1) 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 に示した。

年齢の平均値は 66.1 歳、性別の割合は男性が 38.9%、女性が 61.1%であった。身長の平均値（以下同様）は 156.8 cm、体重は 55.02 kg であった。

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性について、いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-13　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（CCT-002 試験）

項目／カテゴリ	プラセボ	本剤		計
		0.5 mg	1 mg	
	n=141	n=134	n=129	n=404
年齢（歳）	66.3 (7.62)	66.1 (8.74)	65.8 (8.48)	66.1 (8.26)
65 歳未満	48 (34.0)	48 (35.8)	49 (38.0)	145 (35.9)
65 歳以上	93 (66.0)	86 (64.2)	80 (62.0)	259 (64.1)
性別				
男性	53 (37.6)	58 (43.3)	46 (35.7)	157 (38.9)
女性	88 (62.4)	76 (56.7)	83 (64.3)	247 (61.1)
身長（cm）	156.7 (9.61)	157.1 (10.49)	156.6 (8.78)	156.8 (9.64)
体重（kg）	54.30 (12.723)	56.54 (12.545)	54.23 (11.762)	55.02 (12.377)
喫煙歴				
無	95 (67.4)	79 (59.0)	85 (65.9)	259 (64.1)
有	5 (3.5)	12 (9.0)	10 (7.8)	27 (6.7)
過去に有（現在は無）	41 (29.1)	43 (32.1)	34 (26.4)	118 (29.2)
治験薬の投与タイミング				
朝食前	68 (48.2)	61 (45.9)	67 (51.9)	196 (48.6)
朝食後	73 (51.8)	72 (54.1)	62 (48.1)	207 (51.4)
パーキンソン病の罹病期間（年）	8.90 (4.465)	8.53 (4.774)	9.49 (4.992)	8.96 (4.745)
10.0 年未満	93 (66.0)	92 (68.7)	73 (56.6)	258 (63.9)
10.0 年以上	48 (34.0)	42 (31.3)	56 (43.4)	146 (36.1)
レボドパの 1 日投与量 (mg)	399.3 (141.03)	407.8 (134.15)	420.7 (166.42)	409.0 (147.48)
300 mg 未満	15 (10.8)	8 (6.1)	14 (10.9)	37 (9.3)
300 mg 以上 600 mg 未満	102 (73.4)	109 (82.6)	90 (69.8)	301 (75.3)
600 mg 以上	22 (15.8)	15 (11.4)	25 (19.4)	62 (15.5)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）	2.44 (0.608)	2.45 (0.542)	2.51 (0.566)	2.46 (0.573)
3.0 未満	90 (63.8)	86 (64.2)	76 (58.9)	252 (62.4)
3.0 以上	51 (36.2)	48 (35.8)	53 (41.1)	152 (37.6)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）	3.22 (0.708)	3.25 (0.674)	3.30 (0.651)	3.26 (0.678)
3.0 未満	31 (22.0)	25 (18.7)	18 (14.0)	74 (18.3)
3.0 以上	110 (78.0)	109 (81.3)	111 (86.0)	330 (81.7)

平均値 (SD)

年齢、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの 1 日投与量及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類の区分、性別、喫煙歴並びに治験薬の投与タイミングは例数 (%)

2）第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14 に示した。

年齢の平均値は 63.3 歳、性別の割合は男性が 64.6%、女性が 35.4%であった。身長の平均値（以下同様）は 170.4 cm、体重は 78.3 kg であった。

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性について、いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-14　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（133 試験）

項目／カテゴリ	プラセボ	本剤		計
		0.5 mg	1 mg	
	n=159	n=164	n=149	n=472
年齢（歳）	64.5 (9.9)	62.6 (9.5)	62.9 (8.9)	63.3 (9.5)
55 歳未満	28 (17.6)	36 (22.0)	29 (19.5)	93 (19.7)
55 歳以上 65 歳未満	49 (30.8)	59 (36.0)	58 (38.9)	166 (35.2)
65 歳以上 75 歳未満	60 (37.7)	54 (32.9)	47 (31.5)	161 (34.1)
75 歳以上	22 (13.8)	15 (9.1)	15 (10.1)	52 (11.0)
性別				
男性	104 (65.4)	102 (62.2)	99 (66.4)	305 (64.6)
女性	55 (34.6)	62 (37.8)	50 (33.6)	167 (35.4)
人種				
白人	145 (91.2)	150 (91.5)	136 (91.3)	431 (91.3)
黒人	1 (0.6)	-	3 (2.0)	4 (0.8)
ヒスパニック	9 (5.7)	6 (3.7)	9 (6.0)	24 (5.1)
アジア	3 (1.9)	6 (3.7)	-	9 (1.9)
アメリカンインディアン	-	1 (0.6)	-	1 (0.2)
その他	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
身長（cm）	169.8 (11.0)	169.7 (10.9)	171.9 (10.7)	170.4 (10.9)
体重（kg）	77.7 (16.5)	77.9 (18.9)	79.4 (17.1)	78.3 (17.5)
パーキンソン病の罹病期間（年）	9.68 (4.9)	9.32 (5.6)	8.83 (5.4)	9.29 (5.3)
レボドパ配合剤の 1 日投与量（mg）	821.3 (485.1)	749.7 (379.0)	814.7 (470.5)	794.3 (446.3)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）	2.09 (0.70)	2.01 (0.63)	2.04 (0.65)	2.05 (0.66)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）	2.69 (0.74)	2.57 (0.71)	2.50 (0.64)	2.59 (0.70)

平均値 (SD)
年齢の区分、性別及び人種は例数 (%)

3）第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-15 に示した。

年齢の平均値は 63.9 歳、性別の割合は男性が 61.9%、女性が 38.1%であった。身長の平均値（以下同様）は 167.5 cm、体重は 72.3 kg であった。

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性について、いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-15　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（122 試験）

項目／カテゴリ	プラセボ	本剤 1 mg	エンタカポン	計
	n=229	n=231	n=227	n=687
年齢（歳）	64.8 (8.8)	63.9 (9.0)	63.0 (9.4)	63.9 (9.1)
55 歳未満	31 (13.5)	40 (17.3)	45 (19.8)	116 (16.9)
55 歳以上 65 歳未満	79 (34.5)	76 (32.9)	80 (35.2)	235 (34.2)
65 歳以上 75 歳未満	92 (40.2)	94 (40.7)	86 (37.9)	272 (39.6)
75 歳以上	27 (11.8)	21 (9.1)	16 (7.0)	64 (9.3)
性別				
男性	132 (57.6)	154 (66.7)	139 (61.2)	425 (61.9)
女性	97 (42.4)	77 (33.3)	88 (38.8)	262 (38.1)
人種				
白人	226 (98.7)	227 (98.3)	225 (99.1)	678 (98.7)
ヒスパニック	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	7 (1.0)
その他	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)
身長（cm）	166.9 (9.7)	168.5 (8.9)	167.2 (9.0)	167.5 (9.2)
体重（kg）	71.5 (12.8)	72.5 (12.9)	72.8 (13.7)	72.3 (13.1)
パーキンソン病の罹病期間（年）	8.8 (4.8)	8.7 (4.9)	9.2 (4.7)	8.9 (4.8)
レボドパ配合剤の 1 日投与量 (mg)	696.9 (295.4)	721.9 (333.6)	705.9 (320.6)	708.3 (316.7)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）	2.09 (0.62)	2.06 (0.60)	2.06 (0.61)	2.07 (0.61)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）	2.86 (0.65)	2.88 (0.72)	2.91 (0.77)	2.88 (0.71)

平均値 (SD)
年齢の区分、性別及び人種は例数 (%)

4）第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-16 に示した。

年齢の平均値は 68.0 歳、性別の割合は男性が 43.7%、女性が 56.3%であった。身長の平均値（以下同様）は 156.4 cm、体重は 55.86 kg であった。

表 2.7.4.1-16　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（OCT-002 試験）

項目／カテゴリ	本剤 1 mg n=222
年齢（歳）	68.0 (8.41)
65 歳未満	54 (24.3)
65 歳以上	168 (75.7)
性別	
男性	97 (43.7)
女性	125 (56.3)
身長（cm）	156.4 (9.67)
体重（kg）	55.86 (12.292)[1)]
喫煙歴	
無	130 (58.6)
有	12 (5.4)
過去に有（現在は無）	80 (36.0)
治験薬の投与タイミング	
朝食前	106 (47.7)
朝食後	116 (52.3)
パーキンソン病の罹病期間（年）	7.09 (5.022)
レボドパの 1 日投与量 (mg)	355.0 (147.11)[1)]
300 mg 未満	49 (22.2)
300 mg 以上 600 mg 未満	152 (68.8)
600 mg 以上	20 (9.0)
Wearing off 現象の発現の有の場合	116 (52.3)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）	2.47 (0.688)
3.0 未満	66 (56.9)
3.0 以上	50 (43.1)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）	3.19 (0.700)
3.0 未満	23 (19.8)
3.0 以上	93 (80.2)
Wearing off 現象の発現の無の場合	106 (47.7)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類	2.42 (0.708)
3.0 未満	66 (62.3)
3.0 以上	40 (37.7)

平均値 (SD)

年齢、レボドパの 1 日投与量及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類の区分、性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、wearing off 現象の発現の有の場合並びに wearing off 現象の発現の無の場合は例数 (%)

1) n=221

2.7.4.2 有害事象

安全性評価に用いた主な臨床試験（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）における有害事象の収集期間と基準を表 2.7.4.2-1 に示した。

安全性評価に用いた主な臨床試験では、同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、複数回発現した場合は、その基本語に発現例数を 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、程度別集計では最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。発現時期別集計について、各時期の有害事象の発現率を算出する際の分母は、安全性データの解析対象集団のうち「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とし、分子は「当該時期に有害事象が発現した」被験者数とした。また、同一の被験者において、同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合についても上記と同様に集計した。治験薬との因果関係について、治験薬との因果関係が「Unrelated」以外の場合を「関連あり」、「Unrelated」の場合を「関連なし」として集計した。

表 2.7.4.2-1　安全性評価に用いた主な臨床試験における有害事象の収集期間と基準

試験番号 ［資料区分］	有害事象の収集期間	治験薬との因果関係 [1]	程度 [2]	MedDRA ver.
CCT-001 ［評価資料］ OCT-001 ［評価資料］ CCT-002 ［評価資料］ OCT-002 ［評価資料］	被験者への治験薬投与開始時点より開始し、治療期終了時点まで継続して行った。	多分関連あり（Probably） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連が十分に考えられる有害事象の場合。 以下の 3 つ以上が該当する場合に適用する。 ・　治験薬投与と合理的な時間的つながりがある ・　被験者の臨床状態、環境又は毒性要因、若しくは被験者に対して行った他の治療などの判明している要因により発現したとは合理的に説明できない ・　治験薬の投与中止又は減量により有害事象が消失又は減弱する、若しくは投与中止後に症状は消失しないが、治験薬との関連性が明らかに存在している場合（骨髄抑制、固定薬疹又は遅発性ジスキネジア等） ・　治験薬の既知の反応パターンにあてはまる	軽度 中等度 高度	MedDRA/J ver.[redacted]
		関連あるかもしれない（Possibly） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連が確実に否定できない有害事象の場合。 以下の 2 つ以上が該当する場合に適用する。 ・　治験薬投与と合理的な時間的つながりがある ・　被験者の臨床状態、環境又は毒性要因、若しくは被験者に対して行った他の治療により発現したと容易に考えられない ・　治験薬の既知の反応パターンにあてはまる		
		多分関連なし（Unlikely） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連がないと考えられる有害事象の場合。 以下の 2 つ以上が該当する場合に適用する。 ・　治験薬投与と合理的な時間的つながりがない ・　被験者の臨床状態、環境又は毒性要因、若しくは被験者に対して行った他の治療により発現したと容易に考えられる ・　治験薬の既知の反応パターンにあてはまらない ・　治験薬の再投与で有害事象の再発又は悪化がみられない		
		関連なし（Unrelated） 治験薬以外（疾患、環境等）が原因であることが明白な有害事象の場合に適用する。		

1) 治験薬との因果関係が「Unrelated」以外の場合を「関連あり」、「Unrelated」の場合を「関連なし」として集計
2) 軽度：一過性で容易に耐えられるもの、中等度：通常の活動に支障をきたす程度のもの、高度：通常の活動を不可能にする程度のもの

表 2.7.4.2-1　安全性評価に用いた主な臨床試験における有害事象の収集期間と基準（続き）

試験番号 ［資料区分］	有害事象の収集期間	治験薬との因果関係 [1]	程度 [2]	MedDRA ver.
133 ［評価資料］ 122 ［評価資料］	被験者への治験薬投与開始時点より開始し、治験期間中に生じた有害事象を収集した。また、有害事象により治験を中止した場合、治験責任医師が転帰を確定するまでフォローすることとした。	多分関連あり（Probably） 時間的な相関関係があり、治験薬との関連が明白な場合。	軽度 中等度 高度	MedDRA/J ver.[redacted]
		関連あるかもしれない（Possibly） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。		
		多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。		
		関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。		
232 ［参考資料］	被験者への治験薬投与開始時点より開始し、治験期間中に生じた有害事象を収集した。また、有害事象により治験を中止した場合、治験責任医師が転帰を確定するまでフォローすることとした。	多分関連あり（Probably Related） 治験薬投与との時間的な相関関係があり、治験薬に既知又は予測される反応があり、被験者の臨床状態により合理的な説明ができない場合。		
		関連あるかもしれない（Possibly Related） 治験薬投与との時間的な相関関係があり、治験薬に既知又は予測される反応があるが、他の要因により容易に起こる可能性がある場合。		
		関連なし（Unrelated） 治験薬と関連なしと示せる十分な根拠がある場合。		
		不明（Unknown） 因果関係の評価不能の場合。		

1) 治験薬との因果関係が「Unrelated」以外の場合を「関連あり」、「Unrelated」の場合を「関連なし」として集計
2) 軽度：一過性で容易に耐えられるもの、中等度：通常の活動に支障をきたす程度のもの、高度：通常の活動を不可能にする程度のもの

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1）有害事象の発現頻度

1）レボドパ非併用療法

① 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-1 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 52.4%（66/126 例）及び 62.4%（73/117 例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
発現例数 (%)	66 (52.4)	73 (62.4)

添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.d

② 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-2 に示した。

有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 53.7%（51/95 例）及び 77.8%（91/117 例）であった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

	PA n=95	AA n=117
発現例数 (%)	51 (53.7)	91 (77.8)

添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.c

③ 第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-3 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 79.7%（110/138 例）、81.3%（109/134 例）及び 84.1%（111/132 例）であった。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。

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（232 試験）

	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
発現例数 (%)	110 (79.7)	109 (81.3)	111 (84.1)

添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1

2）レボドパ併用療法

① 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-5 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-4 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 50.4%（71/141 例）、69.9%（93/133 例）及び 73.6%（95/129 例）であった。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高かった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
発現例数 (%)	71 (50.4)	93 (69.9)	95 (73.6)

添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.c

② 第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-5 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 87.4%（139/159 例）、90.9%（149/164 例）及び 94.6%（141/149 例）であった。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。

表 2.7.4.2-6　有害事象の発現頻度（133 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
発現例数 (%)	139 (87.4)	149 (90.9)	141 (94.6)

添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.1

③ 第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-6 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 47.2%（108/229 例）、47.2%（109/231 例）及び 55.5%（126/227 例）であった。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。

表 2.7.4.2-7　有害事象の発現頻度（122 試験）

	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
発現例数（%）	108 (47.2)	109 (47.2)	126 (55.5)

添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1

④ 第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-7 に示した。

有害事象の発現頻度は、83.3%（185/222 例）であった。

表 2.7.4.2-8　有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

	本剤 1 mg n=222
発現例数（%）	185 (83.3)

添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.c

（2）治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度

1）レボドパ非併用療法

① 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-8 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 27.8%（35/126 例）及び 39.3%（46/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。

表 2.7.4.2-9　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
発現例数（%）	35 (27.8)	46 (39.3)

添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.d

② 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-9 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 24.2%（23/95 例）及び 49.6%（58/117 例）であった。

表 2.7.4.2-10　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

	PA n=95	AA n=117
発現例数 (%)	23 (24.2)	58 (49.6)

添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.c

③ 第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-11 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-10 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 40.6%（56/138 例）、41.0%（55/134 例）及び 43.9%（58/132 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

表 2.7.4.2-11　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（232 試験）

	プラセボ n=138	本剤 1 mg n=134	 2 mg n=132
発現例数 (%)	56 (40.6)	55 (41.0)	58 (43.9)

添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.4

2）レボドパ併用療法

① 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-11 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 32.6%（46/141 例）、44.4%（59/133 例）及び 51.2%（66/129 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の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高かった。

表 2.7.4.2-12　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
発現例数 (%)	46 (32.6)	59 (44.4)	66 (51.2)

添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.c

② 第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-13 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-12 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 61.0%（97/159 例）、68.9%（113/164 例）及び 73.8%（110/149 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高く、本剤 0.5 mg 群で同程度であった。

表 2.7.4.2-13　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（133 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
発現例数 (%)	97 (61.0)	113 (68.9)	110 (73.8)

添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.4

③ 第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-14 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-13 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 33.2%（76/229 例）、32.9%（76/231 例）及び 41.9%（95/227 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

表 2.7.4.2-14　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（122 試験）

	プラセボ	本剤	エンタカポン
		1 mg	
	n=229	n=231	n=227
発現例数 (%)	76 (33.2)	76 (32.9)	95 (41.9)

添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.4

④ 第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-14 に示した。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、63.1%（140/222 例）であった。

表 2.7.4.2-15　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

	本剤 1 mg n=222
発現例数 (%)	140 (63.1)

添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.c

（3）有害事象の程度別発現頻度

1）レボドパ非併用療法

① 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-15 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 41.3%（52/126 例）及び 49.6%（58/117 例）であった。軽度の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。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 8.7%（11/126 例）及び 11.1%（13/117 例）であった。中等度の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。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 2.4%（3/126 例）及び 1.7%（2/117 例）であった。高度の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。

表 2.7.4.2-16　有害事象の程度別発現頻度（CCT-001 試験）

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
全体	66 (52.4)	73 (62.4)
軽度	52 (41.3)	58 (49.6)
中等度	11 (8.7)	13 (11.1)
高度	3 (2.4)	2 (1.7)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.d

② 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-17 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-16 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 44.2%（42/95 例）及び 58.1%（68/117 例）であった

中等度の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 8.4%（8/95 例）及び 17.9%（21/117 例）であった。

高度の有害事象の発現頻度は、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 2.7.4.2-17　有害事象の程度別発現頻度（OCT-001 試験）

	PA n=95	AA n=117
全体	51 (53.7)	91 (77.8)
軽度	42 (44.2)	68 (58.1)
中等度	8 (8.4)	21 (17.9)
高度	1 (1.1)	2 (1.7)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.c

③ 第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-18 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-17 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 34.1%（47/138 例）、38.1%（51/134 例）及び 39.4%（52/132 例）であった。軽度の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。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 39.1%（54/138 例）、36.6%（49/134 例）及び 34.8%（46/132 例）であった。中等度の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。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 6.5%（9/138 例）、6.7%（9/134 例）及び 9.8%（13/132 例）であった。高度の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。

表 2.7.4.2-18　有害事象の程度別発現頻度（232 試験）

	プラセボ n=138	本剤 1 mg n=134	 2 mg n=132
全体	110 (79.7)	109 (81.3)	111 (84.1)
軽度	47 (34.1)	51 (38.1)	52 (39.4)
中等度	54 (39.1)	49 (36.6)	46 (34.8)
高度	9 (6.5)	9 (6.7)	13 (9.8)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.5

2）レボドパ併用療法

① 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-18 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 39.0%（55/141 例）、48.9%（65/133 例）及び 48.1%（62/129 例）であった。軽度の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。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 8.5%（12/141 例）、19.5%（26/133 例）及び 23.3%（30/129 例）であった。中等度の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高かった。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.8%（4/141 例）、1.5%（2/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。高度の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。

表 2.7.4.2-19　有害事象の程度別発現頻度（CCT-002 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
全体	71 (50.4)	93 (69.9)	95 (73.6)
軽度	55 (39.0)	65 (48.9)	62 (48.1)
中等度	12 (8.5)	26 (19.5)	30 (23.3)
高度	4 (2.8)	2 (1.5)	3 (2.3)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.c

② 第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-19 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 30.2%（48/159 例）、24.4%（40/164 例）及び 34.2%（51/149 例）であった。軽度の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。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 44.0%（70/159 例）、51.2%（84/164 例）及び 43.6%（65/149 例）であった。中等度の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。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 13.2%（21/159 例）、15.2%（25/164 例）及び 16.8%（25/149 例）であった。高度の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。

表 2.7.4.2-20　有害事象の程度別発現頻度（133 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
全体	139 (87.4)	149 (90.9)	141 (94.6)
軽度	48 (30.2)	40 (24.4)	51 (34.2)
中等度	70 (44.0)	84 (51.2)	65 (43.6)
高度	21 (13.2)	25 (15.2)	25 (16.8)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.5

③ 第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-20 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 19.2%（44/229 例）、21.2%（49/231 例）及び 28.6%（65/227 例）であった。軽度の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。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 24.0%（55/229 例）、21.6%（50/231 例）及び 20.3%（46/227 例）であった。中等度の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。

高度の有害事象の発現頻度は、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）、4.3%（10/231 例）及び 6.6%（15/227 例）であった。高度の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。

表 2.7.4.2-21　有害事象の程度別発現頻度（122 試験）

	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
全体	108 (47.2)	109 (47.2)	126 (55.5)
軽度	44 (19.2)	49 (21.2)	65 (28.6)
中等度	55 (24.0)	50 (21.6)	46 (20.3)
高度	9 (3.9)	10 (4.3)	15 (6.6)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.5

④ 第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-21 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、48.6%（108/222 例）であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、29.3%（65/222 例）であった。

高度の有害事象の発現頻度は、5.4%（12/222 例）であった。

表 2.7.4.2-22　有害事象の程度別発現頻度（OCT-002 試験）

	本剤 1 mg n=222
全体	185 (83.3)
軽度	108 (48.6)
中等度	65 (29.3)
高度	12 (5.4)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.c

（4）治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度

1）レボドパ非併用療法

① 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-23 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-22 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 21.4%（27/126 例）及び 34.2%（40/117 例）であった。軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。

中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 4.0%（5/126 例）及び 5.1%（6/117 例）であった。中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 2.4%（3/126 例）であり、本剤 1 mg 群ではみられなかった。高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

表 2.7.4.2-23　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度（CCT-001 試験）

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
全体	35 (27.8)	46 (39.3)
軽度	27 (21.4)	40 (34.2)
中等度	5 (4.0)	6 (5.1)
高度	3 (2.4)	

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-6）15.3 項 Table3.1.2.6 及び Table4.1.1.6

② 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-23 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 20.0%（19/95 例）及び 41.0%（48/117 例）であった。

中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 4.2%（4/95 例）及び 8.5%（10/117 例）であった。

高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、いずれの群においてもみられなかった。

表 2.7.4.2-24　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度
（OCT-001 試験）

	PA n=95	AA n=117
全体	23 (24.2)	58 (49.6)
軽度	19 (20.0)	48 (41.0)
中等度	4 (4.2)	10 (8.5)
高度		

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.2-4）15.3 項 Table3.1.2.6 及び Table4.1.1.6

③ 第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-25 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-24 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 28.3%（39/138 例）、28.4%（38/134 例）及び 26.5%（35/132 例）であった。軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 10.9%（15/138 例）、11.9%（16/134 例）及び 12.9%（17/132 例）であった。中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 1.4%（2/138 例）、0.7%（1/134 例）及び 4.5%（6/132 例）であった。高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

表 2.7.4.2-25　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度（232 試験）

	プラセボ n=138	本剤 1 mg n=134	 2 mg n=132
全体	56 (40.6)	55 (41.0)	58 (43.9)
軽度	39 (28.3)	38 (28.4)	35 (26.5)
中等度	15 (10.9)	16 (11.9)	17 (12.9)
高度	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (4.5)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.6

2）レボドパ併用療法

① 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-26 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-25 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 24.1%（34/141 例）、31.6%（42/133 例）及び 31.8%（41/129 例）であった。軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 6.4%（9/141 例）、11.3%（15/133 例）及び 18.6%（24/129 例）であった。中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高く、本剤 0.5 mg 群で同程度であった。

高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.1%（3/141 例）、1.5%（2/133 例）及び 0.8%（1/129 例）であった。高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

表 2.7.4.2-26　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度（CCT-002 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
全体	46 (32.6)	59 (44.4)	66 (51.2)
軽度	34 (24.1)	42 (31.6)	41 (31.8)
中等度	9 (6.4)	15 (11.3)	24 (18.6)
高度	3 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.8)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-3）15.3 項 Table3.1.2.6 及び Table4.1.1.6

② 第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-27 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-26 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 24.5%（39/159 例）、20.1%（33/164 例）及び 33.6%（50/149 例）であった。軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 27.7%（44/159 例）、39.0%（64/164 例）及び 29.5%（44/149 例）であった。中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で高く、本剤 1 mg 群で同程度であった。

高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 8.8%（14/159 例）、9.8%（16/164 例）及び 10.7%（16/149 例）であった。高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の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。

表 2.7.4.2-27　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度（133 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
全体	97 (61.0)	113 (68.9)	110 (73.8)
軽度	39 (24.5)	33 (20.1)	50 (33.6)
中等度	44 (27.7)	64 (39.0)	44 (29.5)
高度	14 (8.8)	16 (9.8)	16 (10.7)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.6

③ 第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-28 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-27 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 14.8%（34/229 例）、13.9%（32/231 例）及び 25.1%（57/227 例）であった。軽度の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。

中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 17.0%（39/229 例）、16.9%（39/231 例）及び 12.3%（28/227 例）であった。中等度の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。

高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、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）、2.2%（5/231 例）及び 4.4%（10/227 例）であった。高度の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。

表 2.7.4.2-28　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度（122 試験）

	プラセボ	本剤	エンタカポン
		1 mg	
	n=229	n=231	n=227
全体	76 (33.2)	76 (32.9)	95 (41.9)
軽度	34 (14.8)	32 (13.9)	57 (25.1)
中等度	39 (17.0)	39 (16.9)	28 (12.3)
高度	3 (1.3)	5 (2.2)	10 (4.4)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.6

④ 第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-29 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-28 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、38.3%（85/222 例）であった。

中等度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、22.5%（50/222 例）であった。

高度の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、2.3%（5/222 例）であった。

表 2.7.4.2-29　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の程度別発現頻度（OCT-002 試験）

	本剤 1 mg n=222
全体	140 (63.1)
軽度	85 (38.3)
中等度	50 (22.5)
高度	5 (2.3)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.2-1）15.3 項 Table3.1.2.6 及び Table4.1.1.6

（5）有害事象の発現時期別発現頻度

1）レボドパ非併用療法

① 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～27 日、28～55 日、56～83 日、84～111 日、112～139 日、140～167 日、168 日以上）を表 2.7.4.2-30 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-29 に示した。

有害事象の発現時期別発現頻度は、投与 1～27 日でプラセボ群では 19.0%（24/126 例）及び本剤 1 mg 群では 14.5%（17/117 例）であった。

投与 28～55 日でプラセボ群では 18.5%（22/119 例）及び本剤 1 mg 群では 19.1%（22/115 例）であった。

投与 56～83 日でプラセボ群では 12.9%（15/116 例）及び本剤 1 mg 群では 20.4%（23/113 例）であった。

投与 84～111 日でプラセボ群では 11.9%（13/109 例）及び本剤 1 mg 群では 17.0%（19/112 例）であった。

投与 112～139 日でプラセボ群では 9.4%（10/106 例）及び本剤 1 mg 群では 15.3%（17/111 例）であった。

投与 140～167 日でプラセボ群では 4.8%（5/104 例）及び本剤 1 mg 群では 15.3%（17/111 例）であった。

投与 168 日以上でプラセボ群では 9.0%（9/100 例）及び本剤 1 mg 群では 15.5%（17/110 例）であった。

発現時期別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で投与 112～139 日、投与 140～167 日及び投与 168 日以上の有害事象の発現頻度が高かったが、発現時期別の有害事象の発現頻度に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-30　有害事象の発現時期別発現頻度（CCT-001 試験）

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
全体	n=126 66 (52.4)	n=117 73 (62.4)
1～27 日	n=126 24 (19.0)	n=117 17 (14.5)
28～55 日	n=119 22 (18.5)	n=115 22 (19.1)
56～83 日	n=116 15 (12.9)	n=113 23 (20.4)
84～111 日	n=109 13 (11.9)	n=112 19 (17.0)
112～139 日	n=106 10 (9.4)	n=111 17 (15.3)
140～167 日	n=104 5 (4.8)	n=111 17 (15.3)
168 日以上	n=100 9 (9.0)	n=110 17 (15.5)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-6）15.3 項 Table3.1.2.9 及び Table 4.1.1.9

② 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～83 日、84～167 日、168～251 日、252～335 日、336 日以上）を表 2.7.4.2-31 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-30 に示した。

有害事象の発現時期別発現頻度について、PA 群では、投与 1～83 日で 35.8%（34/95 例）、投与 84～167 日で 31.0%（27/87 例）及び投与 168～251 日で 10.7%（9/84 例）であった。

AA 群では、投与 1～83 日で 41.9%（49/117 例）、投与 84～167 日で 33.0%（37/112 例）、投与 168～251 日で 48.2%（53/110 例）、投与 252～335 日で 27.8%（25/90 例）及び投与 336 日以上で 8.0%（7/87 例）であった。

PA 群では投与 168～251 日と比較して投与 1～83 日及び投与 84～167 日の有害事象の発現頻度が高かったが、AA 群では発現時期別の有害事象の発現頻度に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-31　有害事象の発現時期別発現頻度（OCT-001 試験）

	PA n=95	AA n=117
全体	n=95 51 (53.7)	n=117 91 (77.8)
1～83 日	n=95 34 (35.8)	n=117 49 (41.9)
84～167 日	n=87 27 (31.0)	n=112 37 (33.0)
168～251 日	n=84 9 (10.7)	n=110 53 (48.2)
252～335 日	—	n=90 25 (27.8)
336 日以上	—	n=87 7 (8.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料番号（5.3.5.2-4）15.3 項 Table3.1.2.9 及び Table 4.1.1.9
－：該当せず

③ 第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～27 日、28～55 日、56～83 日、84～111 日、112～139 日、140～167 日、168 日以上）を表 2.7.4.2-32 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-31 に示した。

有害事象の発現時期別発現頻度は、投与 1～27 日でプラセボ群では 41.3%（57/138 例）、本剤 1 mg 群では 44.0%（59/134 例）及び本剤 2 mg 群では 37.9%（50/132 例）であった。

投与 28～55 日でプラセボ群では 29.2%（40/137 例）、本剤 1 mg 群では 25.4%（33/130 例）及び本剤 2 mg 群では 32.3%（42/130 例）であった。

投与 56～83 日でプラセボ群では 19.3%（26/135 例）、本剤 1 mg 群では 26.8%（34/127 例）及び本剤 2 mg 群では 24.6%（31/126 例）であった。

投与 84～111 日でプラセボ群では 28.2%（37/131 例）、本剤 1 mg 群では 29.5%（36/122 例）及び本剤 2 mg 群では 28.5%（35/123 例）であった。

投与 112～139 日でプラセボ群では 22.5%（27/120 例）、本剤 1 mg 群では 22.7%（27/119 例）及び本剤 2 mg 群では 23.5%（27/115 例）であった。

投与 140～167 日でプラセボ群では 19.7%（23/117 例）、本剤 1 mg 群では 21.8%（26/119 例）及び本剤 2 mg 群では 13.5%（15/111 例）であった。

投与 168 日以上でプラセボ群では 24.6%（28/114 例）、本剤 1 mg 群では 23.0%（26/113 例）及び本剤 2 mg 群では 17.9%（19/106 例）であった。

発現時期別の有害事象の発現頻度は、いずれの投与期間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。

表 2.7.4.2-32　有害事象の発現時期別発現頻度（232 試験）

	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
全体	n=138	n=134	n=132
	110 (79.7)	109 (81.3)	111 (84.1)
1～27 日	n=138	n=134	n=132
	57 (41.3)	59 (44.0)	50 (37.9)
28～55 日	n=137	n=130	n=130
	40 (29.2)	33 (25.4)	42 (32.3)
56～83 日	n=135	n=127	n=126
	26 (19.3)	34 (26.8)	31 (24.6)
84～111 日	n=131	n=122	n=123
	37 (28.2)	36 (29.5)	35 (28.5)
112～139 日	n=120	n=119	n=115
	27 (22.5)	27 (22.7)	27 (23.5)
140～167 日	n=117	n=119	n=111
	23 (19.7)	26 (21.8)	15 (13.5)
168 日以上	n=114	n=113	n=106
	28 (24.6)	26 (23.0)	19 (17.9)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.9

2）レボドパ併用療法

① 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～27 日、28～55 日、56～83 日、84～111 日、112～139 日、140～167 日、168 日以上）を表 2.7.4.2-33 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-32 に示した。

有害事象の発現時期別発現頻度は、投与 1～27 日でプラセボ群では 14.2%（20/141 例）、本剤 0.5 mg 群では 27.8%（37/133 例）及び本剤 1 mg 群では 28.7%（37/129 例）であった。

投与 28～55 日でプラセボ群では 18.7%（26/139 例）、本剤 0.5 mg 群では 25.8%（33/128 例）及び本剤 1 mg 群では 27.9%（34/122 例）であった。

投与 56～83 日でプラセボ群では 15.2%（20/132 例）、本剤 0.5 mg 群では 14.8%（18/122 例）及び本剤 1 mg 群では 21.4%（25/117 例）であった。

投与 84～111 日でプラセボ群では 12.6%（16/127 例）、本剤 0.5 mg 群では 17.6%（21/119 例）及び本剤 1 mg 群では 20.9%（23/110 例）であった。

投与 112～139 日でプラセボ群では 6.5%（8/123 例）、本剤 0.5 mg 群では 20.0%（22/110 例）及び本剤 1 mg 群では 17.6%（19/108 例）であった。

投与 140～167 日でプラセボ群では 8.2%（10/122 例）、本剤 0.5 mg 群では 14.0%（15/107 例）及び本剤 1 mg 群では 13.2%（14/106 例）であった。

投与 168 日以上でプラセボ群では 9.2%（11/119 例）、本剤 0.5 mg 群では 8.7%（9/104 例）及び本剤 1 mg 群では 12.5%（13/104 例）であった。

プラセボ群と比較して投与 1～27 日、投与 112～139 日及び投与 140～167 日の有害事象の発現頻度が本剤各群で高かったが、発現時期別の有害事象の発現頻度に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-33　有害事象の発現時期別発現頻度（CCT-002 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
全体	n=141	n=133	n=129
	71 (50.4)	93 (69.9)	95 (73.6)
1～27 日	n=141	n=133	n=129
	20 (14.2)	37 (27.8)	37 (28.7)
28～55 日	n=139	n=128	n=122
	26 (18.7)	33 (25.8)	34 (27.9)
56～83 日	n=132	n=122	n=117
	20 (15.2)	18 (14.8)	25 (21.4)
84～111 日	n=127	n=119	n=110
	16 (12.6)	21 (17.6)	23 (20.9)
112～139 日	n=123	n=110	n=108
	8 (6.5)	22 (20.0)	19 (17.6)
140～167 日	n=122	n=107	n=106
	10 (8.2)	15 (14.0)	14 (13.2)
168 日以上	n=119	n=104	n=104
	11 (9.2)	9 (8.7)	13 (12.5)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.9 及び Table 4.1.1.9

② 第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～27 日、28～55 日、56～83 日、84～111 日、112～139 日、140～167 日、168 日以上）を表 2.7.4.2-34 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-33 に示した。

有害事象の発現時期別発現頻度は、投与 1～27 日でプラセボ群では 49.1%（78/159 例）、本剤 0.5 mg 群では 49.4%（81/164 例）及び本剤 1 mg 群では 45.6%（68/149 例）であった。

投与 28～55 日でプラセボ群では 35.3%（54/153 例）、本剤 0.5 mg 群では 35.2%（56/159 例）及び本剤 1 mg 群では 43.1%（62/144 例）であった。

投与 56～83 日でプラセボ群では 29.3%（44/150 例）、本剤 0.5 mg 群では 39.4%（61/155 例）及び本剤 1 mg 群では 42.6%（60/141 例）であった。

投与 84～111 日でプラセボ群では 31.3%（46/147 例）、本剤 0.5 mg 群では 34.9%（52/149 例）及び本剤 1 mg 群では 33.3%（46/138 例）であった。

投与 112～139 日でプラセボ群では 24.1%（34/141 例）、本剤 0.5 mg 群では 26.0%（38/146 例）及び本剤 1 mg 群では 26.9%（36/134 例）であった。

投与 140～167 日でプラセボ群では 23.6%（33/140 例）、本剤 0.5 mg 群では 24.1%（35/145 例）及び本剤 1 mg 群では 24.6%（33/134 例）であった。

投与 168 日以上でプラセボ群では 36.7%（51/139 例）、本剤 0.5 mg 群では 29.8%（42/141 例）及び本剤 1 mg 群では 33.3%（44/132 例）であった。

発現時期別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して投与 56～83 日目の有害事象の発現頻度が本剤各群で高かったが、発現時期別の有害事象の発現頻度に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-34　有害事象の発現時期別発現頻度（133 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
全体	n=159	n=164	n=149
	139 (87.4)	149 (90.9)	141 (94.6)
1～27 日	n=159	n=164	n=149
	78 (49.1)	81 (49.4)	68 (45.6)
28～55 日	n=153	n=159	n=144
	54 (35.3)	56 (35.2)	62 (43.1)
56～83 日	n=150	n=155	n=141
	44 (29.3)	61 (39.4)	60 (42.6)
84～111 日	n=147	n=149	n=138
	46 (31.3)	52 (34.9)	46 (33.3)
112～139 日	n=141	n=146	n=134
	34 (24.1)	38 (26.0)	36 (26.9)
140～167 日	n=140	n=145	n=134
	33 (23.6)	35 (24.1)	33 (24.6)
168 日以上	n=139	n=141	n=132
	51 (36.7)	42 (29.8)	44 (33.3)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.9

③ 第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～27 日、28～55 日、56～83 日、84～111 日、112 日以上）を表 2.7.4.2-35 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-34 に示した。

有害事象の発現時期別発現頻度は、投与 1～27 日でプラセボ群では 22.3%（51/229 例）、本剤 1 mg 群では 18.2%（42/231 例）及びエンタカポン群では 27.8%（63/227 例）であった。

投与 28～55 日でプラセボ群では 17.9%（39/218 例）、本剤 1 mg 群では 20.4%（46/225 例）及びエンタカポン群では 18.3%（40/218 例）であった。

投与 56～83 日でプラセボ群では 15.6%（33/211 例）、本剤 1 mg 群では 16.1%（35/217 例）及びエンタカポン群では 16.4%（35/213 例）であった。

投与 84～111 日でプラセボ群では 10.6%（21/199 例）、本剤 1 mg 群では 12.7%（27/212 例）及びエンタカポン群では 12.8%（26/203 例）であった。

投与 112 日以上でプラセボ群では 5.6%（11/197 例）、本剤 1 mg 群では 12.8%（27/211 例）及びエンタカポン群では 11.7%（23/197 例）であった。

発現時期別の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して投与 112 日以上の有害事象の発現頻度が本剤 1 mg 群で高かったが、発現時期別の有害事象の発現頻度に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-35　有害事象の発現時期別発現頻度（122 試験）

	プラセボ	本剤 1 mg	エンタカポン
	n=229	n=231	n=227
全体	n=229	n=231	n=227
	108 (47.2)	109 (47.2)	126 (55.5)
1～27 日	n=229	n=231	n=227
	51 (22.3)	42 (18.2)	63 (27.8)
28～55 日	n=218	n=225	n=218
	39 (17.9)	46 (20.4)	40 (18.3)
56～83 日	n=211	n=217	n=213
	33 (15.6)	35 (16.1)	35 (16.4)
84～111 日	n=199	n=212	n=203
	21 (10.6)	27 (12.7)	26 (12.8)
112 日以上	n=197	n=211	n=197
	11 (5.6)	27 (12.8)	23 (11.7)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.9

④ 第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～83 日、84～167 日、168～251 日、252～335 日、336 日以上）を表 2.7.4.2-36 に示した。また、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-35 に示した。

有害事象の発現時期別発現頻度は、投与 1～83 日で 52.3%（116/222 例）、投与 84～167 日で 50.5%（99/196 例）、投与 168～251 日で 39.0%（69/177 例）、投与 252～335 日で 29.4%（50/170 例）及び投与 336 日以上で 11.6%（19/164 例）であった。

発現時期別の有害事象の発現頻度は、投与 1～83 日が最も高かった。投与期間の増加に伴い発現頻度が増加する傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-36　有害事象の発現時期別発現頻度（OCT-002 試験）

	本剤 1 mg
	n=222
全体	n=222
	185 (83.3)
1～83 日	n=222
	116 (52.3)
84～167 日	n=196
	99 (50.5)
168～251 日	n=177
	69 (39.0)
252～335 日	n=170
	50 (29.4)
336 日以上	n=164
	19 (11.6)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料番号（5.3.5.2-1）15.3 項 Table 3.1.2.9 及び Table4.1.1.9

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

（1）比較的よくみられる有害事象

1）レボドパ非併用療法

① 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-37 に示した。

本剤 1 mg 群で発現頻度が 2%以上の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.4.2-37　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象（CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
有害事象	66 (52.4)	73 (62.4)
胃腸障害	14 (11.1)	19 (16.2)
便秘	3 (2.4)	2 (1.7)
感染症および寄生虫症	30 (23.8)	28 (23.9)
鼻咽頭炎	19 (15.1)	18 (15.4)
膀胱炎	3 (2.4)	
傷害、中毒および処置合併症	13 (10.3)	10 (8.5)
転倒	7 (5.6)	6 (5.1)
挫傷	6 (4.8)	4 (3.4)
臨床検査	6 (4.8)	4 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.4)	
筋骨格系および結合組織障害	9 (7.1)	12 (10.3)
背部痛	5 (4.0)	3 (2.6)
関節痛	2 (1.6)	3 (2.6)
神経系障害	7 (5.6)	11 (9.4)
頭痛	1 (0.8)	4 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.0)	13 (11.1)
湿疹	2 (1.6)	5 (4.3)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.e

② 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-38 に示した。

発現頻度が 5%以上の有害事象は、PA 群で鼻咽頭炎 17.9%（17/95 例）、転倒 6.3%（6/95 例）及び挫傷 5.3%（5/95 例）、並びに AA 群で鼻咽頭炎 26.5%（31/117 例）、転倒 9.4%（11/117 例）、湿疹 7.7%（9/117 例）及び頭痛 6.0%（7/117 例）であった。

表 2.7.4.2-38　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象（OCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	PA n=95	AA n=117
有害事象	51 (53.7)	91 (77.8)
胃腸障害	3 (3.2)	24 (20.5)
便秘	1 (1.1)	3 (2.6)
悪心		3 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.1)	5 (4.3)
末梢性浮腫	1 (1.1)	3 (2.6)
感染症および寄生虫症	24 (25.3)	44 (37.6)
鼻咽頭炎	17 (17.9)	31 (26.5)
咽頭炎	2 (2.1)	3 (2.6)
胃腸炎	3 (3.2)	1 (0.9)
気管支炎	2 (2.1)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	9 (9.5)	18 (15.4)
転倒	6 (6.3)	11 (9.4)
挫傷	5 (5.3)	5 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	12 (12.6)	20 (17.1)
背部痛	4 (4.2)	5 (4.3)
関節痛		4 (3.4)
椎間板突出	3 (3.2)	
四肢痛	2 (2.1)	
神経系障害	5 (5.3)	17 (14.5)
頭痛	1 (1.1)	7 (6.0)
浮動性めまい	3 (3.2)	2 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.1)	11 (9.4)
口腔咽頭痛		4 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.3)	21 (17.9)
湿疹	2 (2.1)	9 (7.7)
そう痒症	1 (1.1)	4 (3.4)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.d

③ 第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-39 に示した。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して関節痛の発現頻度が本剤 2 mg 群で高かった。その他の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又は低い結果であった。

表 2.7.4.2-39　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象（232 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
有害事象	110 (79.7)	109 (81.3)	111 (84.1)
心臓障害	6 (4.3)	6 (4.5)	4 (3.0)
動悸	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)
眼障害	6 (4.3)	6 (4.5)	5 (3.8)
眼乾燥	4 (2.9)	2 (1.5)	3 (2.3)
霧視	3 (2.2)	2 (1.5)	
胃腸障害	36 (26.1)	27 (20.1)	35 (26.5)
悪心	10 (7.2)	6 (4.5)	9 (6.8)
下痢	5 (3.6)	7 (5.2)	4 (3.0)
便秘	5 (3.6)	3 (2.2)	7 (5.3)
口内乾燥	4 (2.9)		5 (3.8)
消化不良	3 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.5)
腹部不快感	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (1.5)
上腹部痛		2 (1.5)	5 (3.8)
腹痛	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)
嘔吐		2 (1.5)	4 (3.0)
鼓腸		1 (0.7)	3 (2.3)
胃食道逆流性疾患		3 (2.2)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (18.1)	17 (12.7)	21 (15.9)
疲労	14 (10.1)	4 (3.0)	6 (4.5)
胸部不快感	3 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.5)
末梢性浮腫	2 (1.4)	2 (1.5)	4 (3.0)
発熱	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (3.0)
無力症	4 (2.9)	2 (1.5)	
胸痛	3 (2.2)		
倦怠感		3 (2.2)	
感染症および寄生虫症	35 (25.4)	39 (29.1)	34 (25.8)
鼻咽頭炎	10 (7.2)	8 (6.0)	8 (6.1)
上気道感染	9 (6.5)	7 (5.2)	9 (6.8)
副鼻腔炎	6 (4.3)	6 (4.5)	2 (1.5)
インフルエンザ		6 (4.5)	2 (1.5)
尿路感染	4 (2.9)	2 (1.5)	
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	16 (11.6)	15 (11.2)	11 (8.3)
転倒	5 (3.6)	5 (3.7)	6 (4.5)
肉離れ	3 (2.2)	2 (1.5)	
臨床検査	18 (13.0)	17 (12.7)	8 (6.1)
尿中赤血球陽性	3 (2.2)	1 (0.7)	

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1

表 2.7.4.2-39　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象（232 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤 1 mg	 2 mg
	n=138	n=134	n=132
筋骨格系および結合組織障害	27 (19.6)	28 (20.9)	35 (26.5)
背部痛	6 (4.3)	5 (3.7)	8 (6.1)
筋骨格痛	3 (2.2)	8 (6.0)	5 (3.8)
関節痛	2 (1.4)	1 (0.7)	11 (8.3)
筋痙縮	6 (4.3)	3 (2.2)	3 (2.3)
四肢痛	4 (2.9)	1 (0.7)	4 (3.0)
筋肉痛	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.3)
頚部痛		4 (3.0)	2 (1.5)
筋骨格硬直	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)
神経系障害	38 (27.5)	38 (28.4)	34 (25.8)
頭痛	13 (9.4)	18 (13.4)	15 (11.4)
浮動性めまい	13 (9.4)	9 (6.7)	9 (6.8)
振戦	6 (4.3)	5 (3.7)	3 (2.3)
平衡障害	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (3.8)
傾眠	2 (1.4)		4 (3.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (1.4)	3 (2.2)	
記憶障害	3 (2.2)	1 (0.7)	
精神障害	18 (13.0)	14 (10.4)	21 (15.9)
うつ病	3 (2.2)	7 (5.2)	5 (3.8)
不眠症	6 (4.3)	3 (2.2)	5 (3.8)
不安	4 (2.9)	3 (2.2)	4 (3.0)
異常な夢			4 (3.0)
腎および尿路障害	4 (2.9)	6 (4.5)	5 (3.8)
血尿		2 (1.5)	3 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (9.4)	20 (14.9)	8 (6.1)
咳嗽	7 (5.1)	9 (6.7)	4 (3.0)
口腔咽頭痛	2 (1.4)	4 (3.0)	2 (1.5)
鼻閉		5 (3.7)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	10 (7.2)	11 (8.2)	8 (6.1)
発疹	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.3)
皮膚病変	3 (2.2)		
血管障害	13 (9.4)	5 (3.7)	8 (6.1)
起立性低血圧	5 (3.6)	1 (0.7)	3 (2.3)
高血圧	5 (3.6)	2 (1.5)	1 (0.8)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1

2）レボドパ併用療法

① 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-40 に示した。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して鼻咽頭炎の発現頻度が本剤各群で高く、転倒及びジスキネジアの発現頻度が本剤 1 mg 群で高かった。その他の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。

表 2.7.4.2-40　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象（CCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
有害事象	71 (50.4)	93 (69.9)	95 (73.6)
胃腸障害	16 (11.3)	14 (10.5)	19 (14.7)
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	4 (3.1)
便秘	3 (2.1)	2 (1.5)	2 (1.6)
齲歯	5 (3.5)	1 (0.8)	
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.5)	3 (2.3)	4 (3.1)
末梢性浮腫	4 (2.8)	1 (0.8)	
肝胆道系障害	1 (0.7)	4 (3.0)	1 (0.8)
肝機能異常		3 (2.3)	
感染症および寄生虫症	23 (16.3)	40 (30.1)	30 (23.3)
鼻咽頭炎	13 (9.2)	24 (18.0)	19 (14.7)
結膜炎	3 (2.1)	2 (1.5)	2 (1.6)
咽頭炎	3 (2.1)	2 (1.5)	
気管支炎	1 (0.7)		3 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.6)	19 (14.3)	27 (20.9)
転倒	8 (5.7)	13 (9.8)	17 (13.2)
挫傷	2 (1.4)	8 (6.0)	7 (5.4)
肋骨骨折	3 (2.1)	1 (0.8)	3 (2.3)
創傷	1 (0.7)		3 (2.3)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.3)
脱水			3 (2.3)
神経系障害	18 (12.8)	21 (15.8)	37 (28.7)
ジスキネジア	10 (7.1)	11 (8.3)	21 (16.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)
頭痛		3 (2.3)	4 (3.1)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (3.1)
パーキンソニズム	3 (2.1)		1 (0.8)
味覚異常			3 (2.3)
精神障害	5 (3.5)	11 (8.3)	10 (7.8)
幻覚	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (3.9)
不眠症	3 (2.1)	1 (0.8)	2 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.8)	6 (4.5)	3 (2.3)
上気道の炎症	3 (2.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (5.0)	8 (6.0)	11 (8.5)
湿疹	1 (0.7)	3 (2.3)	2 (1.6)
血管障害		4 (3.0)	8 (6.2)
起立性低血圧		2 (1.5)	3 (2.3)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.d

② 第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-41 に示した。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較してジスキネジア及び平衡障害の発現頻度が本剤 0.5 mg 群で高く、嘔吐、体重減少、ジスキネジア及び起立性低血圧の発現頻度が本剤 1 mg 群で高かった。その他の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又は低い結果であった。

表 2.7.4.2-41　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象（133 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
有害事象	139 (87.4)	149 (90.9)	141 (94.6)
血液およびリンパ系障害	3 (1.9)	3 (1.8)	4 (2.7)
貧血	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)
胃腸障害	47 (29.6)	48 (29.3)	44 (29.5)
悪心	13 (8.2)	16 (9.8)	18 (12.1)
便秘	8 (5.0)	6 (3.7)	13 (8.7)
下痢	6 (3.8)	10 (6.1)	7 (4.7)
口内乾燥	5 (3.1)	4 (2.4)	9 (6.0)
嘔吐	2 (1.3)	6 (3.7)	10 (6.7)
消化不良	3 (1.9)	4 (2.4)	2 (1.3)
上腹部痛	2 (1.3)	4 (2.4)	2 (1.3)
腹痛		1 (0.6)	6 (4.0)
腹部不快感	2 (1.3)		4 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (24.5)	20 (12.2)	27 (18.1)
疲労	15 (9.4)	5 (3.0)	8 (5.4)
末梢性浮腫	5 (3.1)	4 (2.4)	7 (4.7)
無力症	3 (1.9)	4 (2.4)	4 (2.7)
胸痛	4 (2.5)	3 (1.8)	2 (1.3)
歩行障害	3 (1.9)	4 (2.4)	1 (0.7)
末梢腫脹	5 (3.1)	2 (1.2)	
感染症および寄生虫症	46 (28.9)	52 (31.7)	48 (32.2)
尿路感染	16 (10.1)	10 (6.1)	15 (10.1)
鼻咽頭炎	9 (5.7)	17 (10.4)	7 (4.7)
上気道感染	7 (4.4)	8 (4.9)	6 (4.0)
細菌尿	2 (1.3)	4 (2.4)	3 (2.0)
歯肉炎		1 (0.6)	3 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	28 (17.6)	30 (18.3)	34 (22.8)
転倒	13 (8.2)	19 (11.6)	16 (10.7)
挫傷	2 (1.3)	4 (2.4)	6 (4.0)
靱帯捻挫		1 (0.6)	3 (2.0)
臨床検査	21 (13.2)	19 (11.6)	26 (17.4)
体重減少	4 (2.5)	4 (2.4)	14 (9.4)
代謝および栄養障害	6 (3.8)	11 (6.7)	11 (7.4)
食欲減退	1 (0.6)	3 (1.8)	8 (5.4)
高コレステロール血症	2 (1.3)	4 (2.4)	
筋骨格系および結合組織障害	42 (26.4)	37 (22.6)	38 (25.5)
背部痛	12 (7.5)	7 (4.3)	9 (6.0)
関節痛	3 (1.9)	8 (4.9)	7 (4.7)
四肢痛	5 (3.1)	3 (1.8)	6 (4.0)
筋痙縮	5 (3.1)	5 (3.0)	2 (1.3)
筋骨格痛	2 (1.3)	2 (1.2)	5 (3.4)
関節炎	2 (1.3)	4 (2.4)	2 (1.3)
関節腫脹	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
筋肉痛	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (0.7)
筋力低下		3 (1.8)	3 (2.0)
頚部痛	2 (1.3)		4 (2.7)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.1

表 2.7.4.2-41　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象（133 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
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）	11 (6.9)	12 (7.3)	12 (8.1)
基底細胞癌	4 (2.5)	7 (4.3)	1 (0.7)
神経系障害	70 (44.0)	73 (44.5)	76 (51.0)
ジスキネジア	15 (9.4)	29 (17.7)	27 (18.1)
頭痛	15 (9.4)	12 (7.3)	17 (11.4)
浮動性めまい	14 (8.8)	15 (9.1)	13 (8.7)
傾眠	4 (2.5)	7 (4.3)	9 (6.0)
平衡障害	1 (0.6)	10 (6.1)	5 (3.4)
ジストニア	2 (1.3)	4 (2.4)	4 (2.7)
振戦	5 (3.1)	3 (1.8)	2 (1.3)
感覚鈍麻	2 (1.3)	2 (1.2)	5 (3.4)
錯感覚	2 (1.3)	3 (1.8)	4 (2.7)
体位性めまい	1 (0.6)	4 (2.4)	3 (2.0)
手根管症候群		1 (0.6)	5 (3.4)
オンオフ現象	4 (2.5)	1 (0.6)	
すくみ現象			3 (2.0)
精神障害	30 (18.9)	34 (20.7)	32 (21.5)
不眠症	10 (6.3)	12 (7.3)	9 (6.0)
うつ病	8 (5.0)	2 (1.2)	6 (4.0)
幻覚	4 (2.5)	6 (3.7)	5 (3.4)
不安	5 (3.1)	5 (3.0)	2 (1.3)
錯乱状態	1 (0.6)	5 (3.0)	2 (1.3)
異常な夢	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.7)
睡眠障害	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)
腎および尿路障害	10 (6.3)	10 (6.1)	8 (5.4)
頻尿	1 (0.6)	4 (2.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (11.9)	22 (13.4)	20 (13.4)
呼吸困難	3 (1.9)	9 (5.5)	4 (2.7)
口腔咽頭痛	5 (3.1)	2 (1.2)	3 (2.0)
咳嗽	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	22 (13.8)	19 (11.6)	24 (16.1)
多汗症	2 (1.3)	4 (2.4)	5 (3.4)
発疹		3 (1.8)	4 (2.7)
血管障害	9 (5.7)	15 (9.1)	18 (12.1)
起立性低血圧	3 (1.9)	7 (4.3)	11 (7.4)
高血圧	4 (2.5)	4 (2.4)	1 (0.7)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.1

③ 第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-42 に示した。

本剤 1 mg 群で発現頻度が 2%以上の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.4.2-42　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の有害事象（122 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
有害事象	108 (47.2)	109 (47.2)	126 (55.5)
胃腸障害	22 (9.6)	26 (11.3)	34 (15.0)
悪心	10 (4.4)	8 (3.5)	13 (5.7)
下痢	8 (3.5)	3 (1.3)	9 (4.0)
上腹部痛	1 (0.4)	5 (2.2)	3 (1.3)
感染症および寄生虫症	16 (7.0)	17 (7.4)	25 (11.0)
尿路感染	3 (1.3)	2 (0.9)	9 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.7)	6 (2.6)	16 (7.0)
転倒	2 (0.9)	2 (0.9)	7 (3.1)
臨床検査	5 (2.2)	9 (3.9)	8 (3.5)
体重減少	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (2.2)
神経系障害	33 (14.4)	34 (14.7)	36 (15.9)
ジスキネジア	9 (3.9)	12 (5.2)	14 (6.2)
浮動性めまい	4 (1.7)	5 (2.2)	5 (2.2)
頭痛	8 (3.5)	2 (0.9)	3 (1.3)
ジストニア	1 (0.4)	5 (2.2)	2 (0.9)
精神障害	26 (11.4)	23 (10.0)	25 (11.0)
うつ病	6 (2.6)	7 (3.0)	5 (2.2)
不眠症	5 (2.2)	6 (2.6)	7 (3.1)
不安	8 (3.5)	5 (2.2)	2 (0.9)
幻覚	1 (0.4)	3 (1.3)	8 (3.5)
腎および尿路障害	6 (2.6)	8 (3.5)	19 (8.4)
着色尿			14 (6.2)
血管障害	13 (5.7)	14 (6.1)	11 (4.8)
低血圧	6 (2.6)	7 (3.0)	3 (1.3)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1

④ 第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-43 に示した。

発現頻度が 5%以上の有害事象は、転倒 16.7%（37/222 例）、鼻咽頭炎 14.0%（31/222 例）、ジスキネジア 10.8%（24/222 例）、挫傷 8.6%（19/222 例）及び起立性低血圧 5.4%（12/222 例）であった。

表 2.7.4.2-43　発現頻度が 2%以上の有害事象（OCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg n=222
有害事象	185 (83.3)
胃腸障害	49 (22.1)
齲歯	9 (4.1)
便秘	7 (3.2)
嘔吐	5 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (7.7)
発熱	5 (2.3)
感染症および寄生虫症	63 (28.4)
鼻咽頭炎	31 (14.0)
膀胱炎	5 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	58 (26.1)
転倒	37 (16.7)
挫傷	19 (8.6)
靱帯捻挫	5 (2.3)
創傷	5 (2.3)
臨床検査	23 (10.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (3.2)
代謝および栄養障害	20 (9.0)
食欲減退	9 (4.1)
脱水	7 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	34 (15.3)
関節痛	5 (2.3)
神経系障害	54 (24.3)
ジスキネジア	24 (10.8)
頭痛	10 (4.5)
精神障害	22 (9.9)
幻覚	7 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	35 (15.8)
湿疹	9 (4.1)
血管障害	22 (9.9)
起立性低血圧	12 (5.4)
高血圧	7 (3.2)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.d

(2) 比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象

1) レボドパ非併用療法

① 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.7.4.2-44 に示した。

本剤 1 mg 群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.4.2-44　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
有害事象	35 (27.8)	46 (39.3)
感染症および寄生虫症	5 (4.0)	12 (10.3)
鼻咽頭炎	3 (2.4)	5 (4.3)
神経系障害	5 (4.0)	6 (5.1)
頭痛	1 (0.8)	3 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.4)	9 (7.7)
湿疹	2 (1.6)	5 (4.3)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.f

② 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.7.4.2-45 に示した。

発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、PA 群で鼻咽頭炎、背部痛、四肢痛及び浮動性めまいが各 2.1%（2/95 例）、AA 群で鼻咽頭炎 6.8%（8/117 例）、頭痛 5.1%（6/117 例）、湿疹 4.3%（5/117 例）並びに悪心及び末梢性浮腫が各 2.6%（3/117 例）であった。

表 2.7.4.2-45　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（OCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	PA n=95	AA n=117
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	23 (24.2)	58 (49.6)
胃腸障害	1 (1.1)	18 (15.4)
悪心		3 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.1)	4 (3.4)
末梢性浮腫	1 (1.1)	3 (2.6)
感染症および寄生虫症	6 (6.3)	18 (15.4)
鼻咽頭炎	2 (2.1)	8 (6.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.2)	11 (9.4)
背部痛	2 (2.1)	2 (1.7)
四肢痛	2 (2.1)	
神経系障害	3 (3.2)	11 (9.4)
頭痛	1 (1.1)	6 (5.1)
浮動性めまい	2 (2.1)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	12 (10.3)
湿疹		5 (4.3)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.e

③ 第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.7.4.2-46 に示した。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.4.2-46　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（232 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	56 (40.6)	55 (41.0)	58 (43.9)
眼障害	6 (4.3)	3 (2.2)	3 (2.3)
眼乾燥	3 (2.2)	1 (0.7)	3 (2.3)
霧視	3 (2.2)	1 (0.7)	
胃腸障害	22 (15.9)	12 (9.0)	23 (17.4)
悪心	8 (5.8)	4 (3.0)	7 (5.3)
便秘	3 (2.2)	2 (1.5)	6 (4.5)
口内乾燥	3 (2.2)		4 (3.0)
上腹部痛		2 (1.5)	4 (3.0)
腹痛	3 (2.2)		2 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (9.4)	10 (7.5)	7 (5.3)
疲労	6 (4.3)	3 (2.2)	2 (1.5)
末梢性浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.1)	4 (3.0)	5 (3.8)
背部痛	3 (2.2)		1 (0.8)
神経系障害	25 (18.1)	23 (17.2)	20 (15.2)
頭痛	8 (5.8)	11 (8.2)	8 (6.1)
浮動性めまい	10 (7.2)	5 (3.7)	6 (4.5)
振戦	2 (1.4)	3 (2.2)	1 (0.8)
平衡障害		1 (0.7)	3 (2.3)
精神障害	4 (2.9)	11 (8.2)	14 (10.6)
不眠症	3 (2.2)	2 (1.5)	4 (3.0)
うつ病		4 (3.0)	1 (0.8)
異常な夢			3 (2.3)
血管障害	6 (4.3)		4 (3.0)
起立性低血圧	3 (2.2)		3 (2.3)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.4

2）レボドパ併用療法

① 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.7.4.2-47 に示した。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してジスキネジアの発現頻度が本剤 1 mg 群で高かった。その他の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。

表 2.7.4.2-47　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（CCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	46 (32.6)	59 (44.4)	66 (51.2)
胃腸障害	10 (7.1)	9 (6.8)	12 (9.3)
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.3)
肝胆道系障害	1 (0.7)	4 (3.0)	1 (0.8)
肝機能異常		3 (2.3)	
感染症および寄生虫症	8 (5.7)	9 (6.8)	8 (6.2)
鼻咽頭炎	2 (1.4)	4 (3.0)	5 (3.9)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.8)	4 (3.0)	4 (3.1)
転倒		4 (3.0)	3 (2.3)
神経系障害	15 (10.6)	17 (12.8)	33 (25.6)
ジスキネジア	10 (7.1)	11 (8.3)	21 (16.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)
頭痛		2 (1.5)	4 (3.1)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (3.1)
味覚異常			3 (2.3)
精神障害	5 (3.5)	10 (7.5)	9 (7.0)
幻覚	1 (0.7)	5 (3.8)	4 (3.1)
不眠症	3 (2.1)		1 (0.8)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.e

② 第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.7.4.2-48 に示した。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してジスキネジアの発現頻度が本剤各群で高く、体重減少が本剤 1 mg 群で高かった。その他の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。

表 2.7.4.2-48　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（133 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	97 (61.0)	113 (68.9)	110 (73.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.0)
貧血	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.0)
胃腸障害	30 (18.9)	30 (18.3)	34 (22.8)
悪心	11 (6.9)	12 (7.3)	17 (11.4)
下痢	4 (2.5)	9 (5.5)	5 (3.4)
便秘	6 (3.8)	4 (2.4)	7 (4.7)
口内乾燥	5 (3.1)	2 (1.2)	7 (4.7)
嘔吐	1 (0.6)	3 (1.8)	8 (5.4)
腹痛			6 (4.0)
腹部不快感	1 (0.6)		4 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (16.4)	14 (8.5)	14 (9.4)
疲労	11 (6.9)	4 (2.4)	6 (4.0)
末梢性浮腫	2 (1.3)	2 (1.2)	3 (2.0)
末梢腫脹	4 (2.5)		
感染症および寄生虫症	10 (6.3)	6 (3.7)	12 (8.1)
尿路感染	7 (4.4)	1 (0.6)	6 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.4)	12 (7.3)	6 (4.0)
転倒	5 (3.1)	12 (7.3)	6 (4.0)
臨床検査	8 (5.0)	13 (7.9)	17 (11.4)
体重減少	2 (1.3)	3 (1.8)	11 (7.4)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	4 (2.4)	8 (5.4)
食欲減退	1 (0.6)	2 (1.2)	7 (4.7)
筋骨格系および結合組織障害	14 (8.8)	14 (8.5)	15 (10.1)
筋痙縮	2 (1.3)	4 (2.4)	2 (1.3)
四肢痛	3 (1.9)	2 (1.2)	3 (2.0)
関節痛	1 (0.6)	4 (2.4)	2 (1.3)
神経系障害	56 (35.2)	64 (39.0)	60 (40.3)
ジスキネジア	15 (9.4)	28 (17.1)	27 (18.1)
浮動性めまい	13 (8.2)	12 (7.3)	11 (7.4)
頭痛	9 (5.7)	10 (6.1)	13 (8.7)
傾眠	4 (2.5)	6 (3.7)	8 (5.4)
平衡障害	1 (0.6)	6 (3.7)	4 (2.7)
ジストニア	1 (0.6)	4 (2.4)	3 (2.0)
体位性めまい	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (2.0)
すくみ現象			3 (2.0)
精神障害	21 (13.2)	26 (15.9)	25 (16.8)
不眠症	6 (3.8)	10 (6.1)	7 (4.7)
幻覚	4 (2.5)	6 (3.7)	5 (3.4)
うつ病	5 (3.1)	1 (0.6)	3 (2.0)
異常な夢	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.7)
錯乱状態		4 (2.4)	1 (0.7)
睡眠障害	1 (0.6)		3 (2.0)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.4

表 2.7.4.2-48　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（133 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤 0.5 mg	 1 mg
	n=159	n=164	n=149
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.1)	11 (6.7)	10 (6.7)
呼吸困難	2 (1.3)	6 (3.7)	3 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.0)	10 (6.1)	13 (8.7)
多汗症	2 (1.3)	4 (2.4)	3 (2.0)
発疹		1 (0.6)	3 (2.0)
血管障害	7 (4.4)	9 (5.5)	14 (9.4)
起立性低血圧	3 (1.9)	7 (4.3)	10 (6.7)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.4

③ 第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.7.4.2-49 に示した。

本剤 1 mg 群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.4.2-49　いずれかの群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（122 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤 1 mg	エンタカポン
	n=229	n=231	n=227
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	76 (33.2)	76 (32.9)	95 (41.9)
胃腸障害	19 (8.3)	20 (8.7)	28 (12.3)
悪心	9 (3.9)	7 (3.0)	11 (4.8)
下痢	7 (3.1)	2 (0.9)	6 (2.6)
神経系障害	30 (13.1)	27 (11.7)	27 (11.9)
ジスキネジア	9 (3.9)	12 (5.2)	14 (6.2)
浮動性めまい	4 (1.7)	5 (2.2)	4 (1.8)
頭痛	7 (3.1)	2 (0.9)	2 (0.9)
精神障害	17 (7.4)	13 (5.6)	19 (8.4)
不眠症	4 (1.7)	3 (1.3)	5 (2.2)
幻覚	1 (0.4)	3 (1.3)	7 (3.1)
腎および尿路障害	3 (1.3)	3 (1.3)	16 (7.0)
着色尿			14 (6.2)
血管障害	7 (3.1)	10 (4.3)	9 (4.0)
低血圧	5 (2.2)	6 (2.6)	2 (0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.4

④ 第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.7.4.2-50 に示した。

発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、ジスキネジア 10.8%（24/222 例）、転倒 8.6%（19/222 例）、起立性低血圧 5.4%（12/222 例）、食欲減退 4.1%（9/222 例）、幻覚及び高血圧が各 3.2%（7/222 例）、頭痛 2.7%（6/222 例）、並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び脱水が各 2.3%（5/222 例）であった。

表 2.7.4.2-50　発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（OCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg n=222
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	140 (63.1)
傷害、中毒および処置合併症	26 (11.7)
転倒	19 (8.6)
臨床検査	18 (8.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.3)
代謝および栄養障害	15 (6.8)
食欲減退	9 (4.1)
脱水	5 (2.3)
神経系障害	49 (22.1)
ジスキネジア	24 (10.8)
頭痛	6 (2.7)
精神障害	21 (9.5)
幻覚	7 (3.2)
血管障害	18 (8.1)
起立性低血圧	12 (5.4)
高血圧	7 (3.2)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.e

2.7.4.2.1.2 死亡

（1）レボドパ非併用療法

1）第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

死亡例一覧を表 2.7.4.2-51 に示した。

死亡例は、プラセボ群で 1 例であった。

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]は、62 歳の男性で、投与 67 日後に自殺既遂のため死亡した。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。

表 2.7.4.2-51　死亡例一覧（CCT-001 試験）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 [基本語]	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
プラセボ	[redacted]	日本人 男性 62 歳	自殺既遂	[redacted] (67)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
添付資料番号（5.3.5.1-6）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-4）から引用

2）第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

死亡例はみられなかった。

3）第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

死亡例はみられなかった。

（2）レボドパ併用療法

1）第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

死亡例一覧を表 2.7.4.2-52 に示した。

死亡例は、プラセボ群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 1 例であった。

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、70 歳の女性で、投与 156 日後に頭蓋内出血を発症し、その日に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。

本剤 1 mg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、69 歳の男性で、投与 48 日後に、低酸素性虚血性脳症を発症し、発症 119 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

表 2.7.4.2-52　死亡例一覧（CCT-002 試験）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
プラセボ	[redacted]	日本人 女性 70 歳	帯状疱疹	[redacted] (24)	[redacted] (75)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
			靭帯捻挫	[redacted] (74)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			齲歯	[redacted] (109)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
			頭蓋内出血	[redacted] (156)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 男性 69 歳	低酸素性虚血性脳症	[redacted] (48)	[redacted] (119)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	死亡

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
添付資料番号（5.3.5.1-3）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

2）第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

死亡例一覧を表 2.7.4.2-53 に示した。

死亡例は、本剤 0.5 mg 群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 1 例であった。

本剤 0.5 mg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、77 歳の男性で、投与 181 日後に肺炎を発症し、投与 205 日後に心停止のため死亡した。肺炎及び心停止の治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。

本剤 1 mg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、73 歳の男性で、投与 100 日後に脳幹卒中を発症し、発症 12 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。

表 2.7.4.2-53　死亡例一覧（133 試験）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
本剤 0.5 mg	[redacted]	白人 男性 77 歳	転倒	[redacted] (40)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
			錯乱状態	[redacted] (43)	[redacted] (29)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	回復
			脳血管発作	[redacted] (158)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与中断	後遺症あり
			肺炎	[redacted] (181)	[redacted] (25)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
			心停止	[redacted] (205)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	死亡
本剤 1 mg	[redacted]	白人 男性 73 歳	歯肉炎	[redacted] (12)	[redacted] (15)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			ジスキネジア	[redacted] (21)	[redacted] (91)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
			脳幹卒中	[redacted] (100)	[redacted] (12)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
添付資料番号（5.3.5.1-4）14.7, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

3）第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

死亡例一覧を表 2.7.4.2-54 に示した。

死亡例はプラセボ群で 4 例、本剤 1 mg 群で 2 例及びエンタカポン群で 3 例であった。

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、67 歳の男性で、投与 104 日後に自殺既遂のため死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、71 歳の男性で、投与 127 日後に脳血管不全、投与 138 日後に肺炎を発症し、肺炎発症翌日に死亡が確認された。脳血管不全及び肺炎の治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、59 歳の女性で、投与 68 日後に呼吸困難を発症し、呼吸困難翌日に突然死した。呼吸困難及び突然死の治験薬との因果関係はそれぞれ「関連なし」及び「多分関連なし」と判定された。

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、78 歳の男性で、投与 35 日後に大動脈解離を発症し、発症 4 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

本剤 1 mg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、69 歳の男性で、投与 165 日後に肺塞栓症を発症し、その日に死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

本剤 1 mg 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、71 歳の女性で、投与 135 日後に気管支吸引を発現し、発症 9 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

エンタカポン群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、66 歳の女性で、投与 102 日後に肺塞栓症を発症し、その日に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

エンタカポン群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、81 歳の男性で、投与 3 日後に肺炎を発症し、発症翌日に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

エンタカポン群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、60 歳の女性で、投与 1 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。

表 2.7.4.2-54　死亡例一覧（122 試験）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 [基本語]	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
プラセボ	[redacted]	白人 男性 67 歳	自殺既遂	[redacted] (104)	不明	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人 男性 71 歳	脳血管不全	[redacted] (127)	[redacted] (13)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡
			肺炎	[redacted] (138)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	白人 女性 59 歳	下痢	[redacted] (8)	[redacted] (16)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
			低血圧	[redacted] (22)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
			脱水	[redacted] (22)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
			呼吸困難	[redacted] (68)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	死亡
			突然死	[redacted] (69)	不明	多分関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	白人 男性 78 歳	皮膚感染	[redacted] (2)	[redacted] (7)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			異常感	[redacted] (6)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	回復
			不眠症	[redacted] (22)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
			大動脈解離	[redacted] (35)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
添付資料番号（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.4.2-54　死亡例一覧（122 試験）（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
本剤 1 mg	[redacted]	白人 男性 69 歳	高血圧	[redacted] (64)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復 1)
			腸の軸捻転	[redacted] (106)	[redacted] (7)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			腸の軸捻転	[redacted] (106)	[redacted] (7)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			巨大結腸	[redacted] (113)	[redacted] (20)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			クレブシエラ性敗血症	[redacted] (146)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			肺塞栓症	[redacted] (165)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	白人 女性 71 歳	坐骨神経痛	[redacted] (87)	[redacted] (2)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			気管支炎	[redacted] (124)	[redacted] (8)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復 1)
			気管支吸引	[redacted] (135)	[redacted] (9)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
添付資料番号（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.4.2-54　死亡例一覧（122 試験）（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
エンタカポン	[redacted]	白人 女性 66 歳	不安	[redacted] (12)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
			不眠症	[redacted] (12)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
			振戦	[redacted] (12)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
			高血圧	[redacted] (25)	[redacted] (45)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			リウマチ性障害	[redacted] (52)	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
			股関節部骨折	[redacted] (80)	[redacted] (15)	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復
			浮動性めまい	[redacted] (80)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
			尿路感染	[redacted] (85)	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
			下痢	[redacted] (87)	[redacted] (8)	関連なし	高度	非重篤	該当せず	回復
			褥瘡性潰瘍	[redacted] (97)	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
			肺塞栓症	[redacted] (102)	不明	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人 男性 81 歳	肺炎	[redacted] (3)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡
	[redacted]	白人 女性 60 歳	死亡	[redacted] (1)	不明	多分関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
添付資料番号（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

4）第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

死亡例はみられなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

（1）レボドパ非併用療法

1）第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-55 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-36 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 6.3%（8/126 例）及び 3.4%（4/117 例）であった。重篤な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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 4.0%（5/126 例）であり、本剤 1 mg 群ではみられなかった。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な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。

治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 3.2%（4/126 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は、プラセボ群で心筋梗塞、胃潰瘍、自殺既遂及び大動脈解離が各 1 例、並びに本剤 1 mg 群で大腿骨頚部骨折が 1 例であった。

表 2.7.4.2-55　重篤な有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
重篤な有害事象	8 (6.3)	4 (3.4)
心臓障害	1 (0.8)	
心筋梗塞	1 (0.8)	
胃腸障害	1 (0.8)	1 (0.9)
胃潰瘍	1 (0.8)	
口腔内白斑症		1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	
帯状疱疹	1 (0.8)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	2 (1.7)
大腿骨頚部骨折	1 (0.8)	1 (0.9)
脊椎圧迫骨折		1 (0.9)
神経系障害	3 (2.4)	1 (0.9)
脳梗塞	1 (0.8)	
肘部管症候群	1 (0.8)	
頭蓋内動脈瘤		1 (0.9)
血栓性脳梗塞	1 (0.8)	
精神障害	1 (0.8)	
自殺既遂	1 (0.8)	
血管障害	1 (0.8)	
大動脈解離	1 (0.8)	

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.h

2）第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-56 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-37 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 4.2%（4/95 例）及び 5.1%（6/117 例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 2.1%（2/95 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。

治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、PA 群ではみられず AA 群で 1.7%（2/117 例）であった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は、肝機能異常及び大腿骨頚部骨折が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-56　重篤な有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

器官別大分類 　基本語	PA n=95	AA n=117
重篤な有害事象	4 (4.2)	6 (5.1)
胃腸障害	1 (1.1)	2 (1.7)
鼠径ヘルニア		1 (0.9)
口腔内白斑症		1 (0.9)
機械的イレウス	1 (1.1)	
肝胆道系障害		1 (0.9)
肝機能異常		1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.7)
大腿骨頚部骨折		1 (0.9)
脊椎圧迫骨折		1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	
変形性関節症	1 (1.1)	
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）	1 (1.1)	
前立腺癌	1 (1.1)	
神経系障害		1 (0.9)
頭蓋内動脈瘤		1 (0.9)
血管障害	1 (1.1)	
顕微鏡的多発血管炎	1 (1.1)	

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.g

3）第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-57 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-38 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 2.9%（4/138 例）、4.5%（6/134 例）及び 6.8%（9/132 例）であった。重篤な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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、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 2.3%（3/132 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な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。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象は、本剤1 mgで心房細動が1例、本剤2 mgで腹痛、悪心、小腸閉塞、嘔吐、便秘、上腹部痛、錯乱状態、浮動性めまい、構語障害、傾眠及び各種物質毒性が各1例であった。

治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤1 mg群ではみられず、本剤2 mg群で0.8%（1/132例）であった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は、各種物質毒性、浮動性めまい、構語障害、傾眠及び錯乱状態が各1例であった

表 2.7.4.2-57　重篤な有害事象の発現頻度（232 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
重篤な有害事象	4 (2.9)	6 (4.5)	9 (6.8)
心臓障害		4 (3.0)	1 (0.8)
心筋梗塞		1 (0.7)	1 (0.8)
狭心症		1 (0.7)	
不安定狭心症		1 (0.7)	
心房細動		1 (0.7)	
心停止		1 (0.7)	
胃腸障害			3 (2.3)
腹部不快感			1 (0.8)
腹痛			1 (0.8)
上腹部痛			1 (0.8)
便秘			1 (0.8)
悪心			1 (0.8)
小腸閉塞			1 (0.8)
嘔吐			1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)		1 (0.8)
胸痛	1 (0.7)		
非心臓性胸痛			1 (0.8)
感染症および寄生虫症		1 (0.7)	1 (0.8)
憩室炎		1 (0.7)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症			1 (0.8)
各種物質毒性			1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.7)	3 (2.3)
悪性黒色腫			1 (0.8)
卵巣胚細胞奇形腫		1 (0.7)	
前立腺癌			1 (0.8)
皮膚有棘細胞癌			1 (0.8)
神経系障害	2 (1.4)		1 (0.8)
浮動性めまい	1 (0.7)		1 (0.8)
構語障害			1 (0.8)
傾眠			1 (0.8)
振戦	1 (0.7)		
精神障害			1 (0.8)
錯乱状態			1 (0.8)
希死念慮を有するうつ病			1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)		
膀胱瘤	1 (0.7)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)		
呼吸困難	1 (0.7)		
皮膚および皮下組織障害		1 (0.7)	
多汗症		1 (0.7)	
外科および内科処置	1 (0.7)		
胆石摘出	1 (0.7)		
血管障害		1 (0.7)	
大動脈瘤		1 (0.7)	
血栓症		1 (0.7)	

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数（%）
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.8

(2) レボドパ併用療法

1) 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-58 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-39 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.8%（4/141 例）、7.5%（10/133 例）及び 7.8%（10/129 例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であったが、本剤 1 mg 群で高かった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.1%（3/141 例）、3.0%（4/133 例）及び 3.9%（5/129 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な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。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象は、プラセボ群で帯状疱疹、頭蓋内出血、心筋虚血及びうっ血性心不全が各 1 例、本剤 0.5 mg 群で甲状腺癌、遠隔転移を伴う食道癌、リンパ節転移、廃用症候群及び幻覚が各 1 例、並びに本剤 1 mg 群でジスキネジア、低酸素性虚血性脳症、嘔吐、狭心症及び蜂巣炎が各 1 例であった。

治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.4%（2/141 例）、3.0%（4/133 例）及び 3.9%（5/129 例）であった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は、プラセボ群で頭蓋内出血及びパーキンソニズムが各 1 例、本剤 0.5 mg 群で、甲状腺癌、遠隔転移を伴う食道癌、リンパ節転移、幻覚及び間質性肺疾患が各 1 例、並びに本剤 1 mg 群で、ジスキネジア、低酸素性虚血性脳症、大腿骨頚部骨折、嘔吐及び蜂巣炎が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-58　重篤な有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤 0.5 mg	 1 mg
	n=141	n=133	n=129
重篤な有害事象	4 (2.8)	10 (7.5)	10 (7.8)
心臓障害	2 (1.4)		2 (1.6)
狭心症			1 (0.8)
うっ血性心不全	1 (0.7)		
心筋虚血	1 (0.7)		
ストレス心筋症			1 (0.8)
胃腸障害			1 (0.8)
嘔吐			1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.8)	
廃用症候群		1 (0.8)	
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.6)
虫垂炎		1 (0.8)	
蜂巣炎			1 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.7)		
感染性脊椎炎			1 (0.8)
腎盂腎炎		1 (0.8)	
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.8)	3 (2.3)
出血性吻合部潰瘍		1 (0.8)	
挫傷			1 (0.8)
大腿骨頚部骨折			1 (0.8)
熱中症			1 (0.8)
代謝および栄養障害			1 (0.8)
脱水			1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		3 (2.3)	
乳癌		1 (0.8)	
リンパ節転移		1 (0.8)	
遠隔転移を伴う食道癌		1 (0.8)	
甲状腺癌		1 (0.8)	
神経系障害	2 (1.4)	1 (0.8)	2 (1.6)
ジスキネジア			1 (0.8)
頭蓋内出血	1 (0.7)		
低酸素性虚血性脳症			1 (0.8)
パーキンソニズム	1 (0.7)		
橈骨神経麻痺		1 (0.8)	
精神障害		1 (0.8)	
幻覚		1 (0.8)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.8)	
間質性肺疾患		1 (0.8)	

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.g

2）第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-59 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-40 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 8.8%（14/159 例）、12.8%（21/164 例）及び 12.1%（18/149 例）であった。重篤な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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 5.0%（8/159 例）、6.1%（10/164 例）及び 6.7%（10/149 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な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。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象は、プラセボ群で尿路感染が 3 例、乳癌、肺水腫、中毒性脳症、急性腎障害、胸痛、肺炎、失神寸前の状態及び幻視が各 1 例であった。本剤 0.5 mg 群で肺塞栓症、意識消失、転倒、錯乱状態、肺血栓症、悪性黒色腫、心室性頻脈、ギャンブル障害、心房頻脈、出血性腸憩室炎、便秘、胸痛、呼吸困難、食道痙攣、胃炎及びパーキンソン病が各 1 例であった。本剤 1 mg 群で扁平上皮癌、悪性黒色腫、腸閉塞、膀胱移行上皮癌、脳血管発作、浮動性めまい、四肢痛、末梢性浮腫、蜂巣炎、うっ血性心不全、気管支炎、表皮内悪性黒色腫及び腹痛が各 1 例であった。

治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、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）、3.0%（5/164 例）及び 2.7%（4/149 例）であった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は、プラセボ群で尿路感染、不全片麻痺、失神寸前の状態、中毒性脳症、幻視及び急性腎障害が各 1 例、本剤 0.5 mg 群で転倒が 2 例、心室性頻脈、肺炎、悪性黒色腫、意識消失、錯乱状態、失見当識及びギャンブル障害が各 1 例、並びに本剤 1 mg 群で表皮内悪性黒色腫、浮動性めまい、脳血管発作、脳幹卒中及び四肢痛が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-59　重篤な有害事象の発現頻度（133 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
重篤な有害事象	14 (8.8)	21 (12.8)	18 (12.1)
心臓障害	1 (0.6)	5 (3.0)	2 (1.3)
うっ血性心不全		1 (0.6)	1 (0.7)
不安定狭心症		1 (0.6)	
心房頻脈		1 (0.6)	
心停止		1 (0.6)	
冠動脈疾患	1 (0.6)		
冠動脈閉塞		1 (0.6)	
洞結節機能不全			1 (0.7)
心室性頻脈		1 (0.6)	
胃腸障害		3 (1.8)	3 (2.0)
腹痛			1 (0.7)
便秘		1 (0.6)	
十二指腸潰瘍		1 (0.6)	
胃潰瘍		1 (0.6)	
胃炎		1 (0.6)	
腸閉塞			1 (0.7)
食道痙攣		1 (0.6)	
小腸閉塞			1 (0.7)
上部消化管出血		1 (0.6)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)
胸痛	1 (0.6)	1 (0.6)	
無力症			1 (0.7)
末梢性浮腫			1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	
胆嚢炎	1 (0.6)	1 (0.6)	
感染症および寄生虫症	3 (1.9)	3 (1.8)	2 (1.3)
尿路感染	3 (1.9)		
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	
気管支炎			1 (0.7)
ブドウ球菌感染性滑液包炎		1 (0.6)	
蜂巣炎			1 (0.7)
出血性腸憩室炎		1 (0.6)	
腎盂腎炎			1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	5 (3.0)	3 (2.0)
転倒	2 (1.3)	3 (1.8)	1 (0.7)
交通事故		2 (1.2)	
動脈損傷	1 (0.6)		
頚椎骨折		1 (0.6)	
股関節部骨折			1 (0.7)
関節脱臼	1 (0.6)		
靱帯損傷		1 (0.6)	
処置による疼痛			1 (0.7)
代謝および栄養障害		1 (0.6)	
脱水		1 (0.6)	

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.8

表 2.7.4.2-59　重篤な有害事象の発現頻度（133 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (2.0)
関節炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
四肢痛			2 (1.3)
横紋筋融解症		1 (0.6)	
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）	3 (1.9)	2 (1.2)	4 (2.7)
悪性黒色腫		1 (0.6)	1 (0.7)
基底細胞癌	1 (0.6)		
膀胱移行上皮癌			1 (0.7)
乳癌	1 (0.6)		
結腸癌	1 (0.6)		
表皮内悪性黒色腫			1 (0.7)
前立腺癌		1 (0.6)	
扁平上皮癌			1 (0.7)
神経系障害	3 (1.9)	3 (1.8)	5 (3.4)
脳血管発作		1 (0.6)	1 (0.7)
パーキンソン病	1 (0.6)	1 (0.6)	
脳幹卒中			1 (0.7)
浮動性めまい			1 (0.7)
不全片麻痺	1 (0.6)		
意識消失		1 (0.6)	
パーキンソニズム			1 (0.7)
失神寸前の状態	1 (0.6)		
脊髄圧迫			1 (0.7)
中毒性脳症	1 (0.6)		
精神障害	1 (0.6)	4 (2.4)	
錯乱状態		2 (1.2)	
失見当識		1 (0.6)	
ギャンブル障害		1 (0.6)	
幻視	1 (0.6)		
腎および尿路障害	1 (0.6)		
急性腎障害	1 (0.6)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	4 (2.4)	1 (0.7)
呼吸困難		2 (1.2)	
肺塞栓症		1 (0.6)	1 (0.7)
肺水腫	1 (0.6)		
肺血栓症		1 (0.6)	
血管障害			2 (1.3)
起立性低血圧			1 (0.7)
血栓症			1 (0.7)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.8

3）第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-60 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-41 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 7.4%（17/229 例）、5.2%（12/231 例）及び 5.3%（12/227 例）であった。重篤な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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 2.2%（5/229 例）、1.3%（3/231 例）及び 2.6%（6/227 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な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。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象は、プラセボ群で虚血性脳卒中、無動、背部痛、表皮内悪性黒色腫及び転倒が各 1 例であった。本剤 1 mg 群で徐脈、発作性夜間呼吸困難、心不全、完全房室ブロック、洞結節機能不全、失神及び筋骨格系胸痛が各 1 例であった。エンタカポン群でうつ病、胃腸出血、肋骨骨折、大腿骨骨折、前立腺癌及びパーキンソニズムが各 1 例であった。

治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 1.7%（4/229 例）、1.3%（3/231 例）及び 0.9%（2/227 例）であった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は、プラセボ群で心不全、虚血性脳卒中、自殺既遂、呼吸困難、大動脈解離及び高血圧クリーゼが各 1 例、本剤 1 mg 群で心不全、完全房室ブロック、洞結節機能不全、細菌性髄膜炎、敗血症、ジストニア、失神、無尿及び発作性夜間呼吸困難が各 1 例、並びにエンタカポン群で自殺企図及び肺塞栓症が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-60　重篤な有害事象の発現頻度（122 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
重篤な有害事象	17 (7.4)	12 (5.2)	12 (5.3)
心臓障害	4 (1.7)	4 (1.7)	
心不全	1 (0.4)	1 (0.4)	
慢性心不全	2 (0.9)		
上室性不整脈	1 (0.4)		
心房細動	1 (0.4)		
完全房室ブロック		1 (0.4)	
第一度房室ブロック		1 (0.4)	
第二度房室ブロック		1 (0.4)	
徐脈		1 (0.4)	
心筋虚血		1 (0.4)	
無症候性心筋梗塞		1 (0.4)	
洞結節機能不全		1 (0.4)	
胃腸障害		1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸出血			1 (0.4)
巨大結腸		1 (0.4)	
腸の軸捻転		1 (0.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)		2 (0.9)
胸痛			1 (0.4)
死亡			1 (0.4)
突然死	1 (0.4)		
感染症および寄生虫症	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
肺炎	2 (0.9)		1 (0.4)
クレブシエラ性敗血症		1 (0.4)	
細菌性髄膜炎		1 (0.4)	
敗血症		1 (0.4)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.8)
転倒	1 (0.4)		
大腿骨骨折			1 (0.4)
頭部損傷			1 (0.4)
股関節部骨折			1 (0.4)
顎の骨折			1 (0.4)
骨盤骨折			1 (0.4)
肋骨骨折			1 (0.4)
熱傷		1 (0.4)	
臨床検査		1 (0.4)	
気管支吸引		1 (0.4)	
代謝および栄養障害	1 (0.4)		
脱水	1 (0.4)		
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.4)	
背部痛	1 (0.4)		
筋骨格系胸痛		1 (0.4)	
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）	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
カポジ肉腫		1 (0.4)	
表皮内悪性黒色腫	1 (0.4)		
前立腺癌			1 (0.4)
扁平上皮癌	1 (0.4)		

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.8

表 2.7.4.2-60　重篤な有害事象の発現頻度（122 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
神経系障害	4 (1.7)	2 (0.9)	2 (0.9)
無動	1 (0.4)		
脳血管不全	1 (0.4)		
ジストニア		1 (0.4)	
虚血性脳卒中	1 (0.4)		
パーキンソン病	1 (0.4)		
パーキンソニズム			1 (0.4)
神経根痛			1 (0.4)
失神		1 (0.4)	
精神障害	1 (0.4)		2 (0.9)
自殺既遂	1 (0.4)		
うつ病			1 (0.4)
自殺企図			1 (0.4)
腎および尿路障害		2 (0.9)	
無尿		1 (0.4)	
尿閉		1 (0.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
肺塞栓症		1 (0.4)	1 (0.4)
喘息クリーゼ			1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)		
発作性夜間呼吸困難		1 (0.4)	
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)		
分節ヒアリン血管炎	1 (0.4)		
外科および内科処置	1 (0.4)	1 (0.4)	
心臓ペースメーカー挿入		1 (0.4)	
鼡径部ヘルニア修復	1 (0.4)		
血管障害	3 (1.3)	1 (0.4)	
大動脈解離	1 (0.4)		
高血圧	1 (0.4)		
高血圧クリーゼ	1 (0.4)		
起立性低血圧		1 (0.4)	

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.8

4）第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-61 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-42 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、17.6%（39/222 例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、9.5%（21/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象は、大腸腺腫が 2 例、並びに急性心筋梗塞、洞結節機能不全、網膜剥離、嘔吐、活動性低下、発熱、大腿骨頚部骨折、大腿骨骨折、転倒、肋骨骨折、脱水、横紋筋融解症、膵癌、パーキンソン病、パーキンソン歩行、失神、幻覚、幻視、精神症状、褥瘡性潰瘍及び起立性低血圧が各 1 例であった。

治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、9.5%（21/222 例）であった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象は、大腿骨骨折が 2 例、並びに回転性めまい、イレウス、

嘔吐、活動性低下、発熱、細菌感染、大腿骨頚部骨折、脊椎圧迫骨折、仙骨骨折、腰椎骨折、肋骨骨折、脱水、甲状腺癌、失神、幻覚、幻視、精神症状、褥瘡性潰瘍、大動脈解離及び起立性低血圧が各1例であった。

表 2.7.4.2-61　重篤な有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg n=222
重篤な有害事象	39 (17.6)
心臓障害	2 (0.9)
急性心筋梗塞	1 (0.5)
洞結節機能不全	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)
眼障害	2 (0.9)
白内障	1 (0.5)
網膜剥離	1 (0.5)
胃腸障害	5 (2.3)
大腸炎	1 (0.5)
イレウス	1 (0.5)
単径ヘルニア	1 (0.5)
大腸ポリープ	1 (0.5)
直腸脱	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9)
活動性低下	1 (0.5)
発熱	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	3 (1.4)
細菌感染	1 (0.5)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.5)
肺炎	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	12 (5.4)
大腿骨頚部骨折	3 (1.4)
大腿骨骨折	2 (0.9)
脊椎圧迫骨折	2 (0.9)
挫傷	1 (0.5)
転倒	1 (0.5)
仙骨骨折	1 (0.5)
腰椎骨折	1 (0.5)
肋骨骨折	1 (0.5)
硬膜下血腫	1 (0.5)
創傷	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.5)
脱水	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)
横紋筋融解症	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）	4 (1.8)
大腸腺腫	2 (0.9)
膵癌	1 (0.5)
甲状腺癌	1 (0.5)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.g