表 2.7.4.2-61　重篤な有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg n=222
神経系障害	3 (1.4)
パーキンソン病	1 (0.5)
パーキンソン歩行	1 (0.5)
失神	1 (0.5)
精神障害	3 (1.4)
幻覚	1 (0.5)
幻視	1 (0.5)
精神症状	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)
褥瘡性潰瘍	1 (0.5)
血管障害	2 (0.9)
大動脈解離	1 (0.5)
起立性低血圧	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

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（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）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-62 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-43 に示した。

治験薬投与中止に至っ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 6.3%（8/126 例）及び 2.6%（3/117 例）であった。治験薬投与中止に至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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で心筋梗塞、胃潰瘍、パーキンソン病、浮動性めまい、自殺既遂、うつ病、薬疹及び大動脈解離が各 1 例であった。本剤 1 mg 群ではみられなかった。

表 2.7.4.2-62　治験薬投与中止に至った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
治験薬投与中止に至った有害事象	8 (6.3)	3 (2.6)
心臓障害	1 (0.8)	
心筋梗塞	1 (0.8)	
胃腸障害	1 (0.8)	
胃潰瘍	1 (0.8)	
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)
腱断裂		1 (0.9)
神経系障害	2 (1.6)	1 (0.9)
パーキンソン病	1 (0.8)	1 (0.9)
浮動性めまい	1 (0.8)	
精神障害	2 (1.6)	
自殺既遂	1 (0.8)	
うつ病	1 (0.8)	
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	
薬疹	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.i

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）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-63 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-44 に示した。

治験薬投与中止に至った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 5.1%（6/117 例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬投与中止に至った有害事象は、PA 群で胸痛が 1 例で、転帰は回復であった。AA 群では、肝機能異常、肝機能検査値上昇及び薬疹が各 1 例で、転帰はすべて回復であった。

表 2.7.4.2-63　治験薬投与中止に至った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
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (1.1)	6 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	
胸痛	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)
腱断裂		1 (0.9)
臨床検査		1 (0.9)
肝機能検査値上昇		1 (0.9)
神経系障害		1 (0.9)
パーキンソン病		1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害		1 (0.9)
薬疹		1 (0.9)

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

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）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-64 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-45 に示した。

治験薬投与中止に至っ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 1.4%（2/138 例）、4.5%（6/134 例）及び 2.3%（3/132 例）であった。治験薬投与中止に至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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で疲労、パーキンソニズム及び不眠症が各 1 例、本剤 1 mg 群で胸部不快感、インフルエンザ様疾患、蜂巣炎、白血球数増加及び混合性幻覚が各 1 例、並びに本剤 2 mg 群で各種物質毒性、浮動性めまい、構語障害、蟻走感、傾眠、錯乱状態及び幻覚が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-64　治験薬投与中止に至った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
治験薬投与中止に至った有害事象	2 (1.4)	6 (4.5)	3 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	2 (1.5)	
胸部不快感		1 (0.7)	
疲労	1 (0.7)		
インフルエンザ様疾患		1 (0.7)	
感染症および寄生虫症		2 (1.5)	
蜂巣炎		1 (0.7)	
尿路感染		1 (0.7)	
傷害、中毒および処置合併症			1 (0.8)
各種物質毒性			1 (0.8)
臨床検査		2 (1.5)	
血圧上昇		1 (0.7)	
白血球数増加		1 (0.7)	
神経系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)
浮動性めまい			1 (0.8)
構語障害			1 (0.8)
蟻走感			1 (0.8)
虚血性ニューロパチー		1 (0.7)	
パーキンソニズム	1 (0.7)		
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.7)		
傾眠			1 (0.8)
精神障害	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.5)
錯乱状態			1 (0.8)
うつ病		1 (0.7)	
幻覚			1 (0.8)
混合性幻覚		1 (0.7)	
不眠症	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）Table2.3.1.7

（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）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-65 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-46 に示した。

治験薬投与中止に至っ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 6.4%（9/141 例）、13.5%（18/133 例）及び 15.5%（20/129 例）であった。治験薬投与中止に至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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群でジスキネジアが 3 例、突発的睡眠、頭蓋内出血、パーキンソニズム、認知障害及び便秘が各 1 例、本剤 0.5 mg 群で幻覚及び浮動性めまいが各 3 例、悪心及び転倒が各 2 例、ジスキネジア、リンパ節転移、遠隔転移を伴う食道癌、幻視、甲状腺癌、人格変化、性欲過剰及び頭痛が各 1 例、並びに本剤 1 mg 群でジスキネジアが 7 例、幻覚が 4 例、すくみ現象、幻聴、多汗症、低血圧、低酸素性虚血性脳症、頭痛、不眠症、浮動性めまい、蜂巣炎及び嘔吐が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-65　治験薬投与中止に至った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
治験薬投与中止に至った有害事象	9 (6.4)	18 (13.5)	20 (15.5)
胃腸障害	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)
悪心		2 (1.5)	
便秘	1 (0.7)		
嘔吐			1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			1 (0.8)
胸部不快感			1 (0.8)
感染症および寄生虫症			1 (0.8)
蜂巣炎			1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.5)	1 (0.8)
転倒		2 (1.5)	
大腿骨頚部骨折			1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.8)	
体幹前屈症		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）		2 (1.5)	
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	8 (5.7)	6 (4.5)	10 (7.8)
ジスキネジア	3 (2.1)	1 (0.8)	7 (5.4)
浮動性めまい		3 (2.3)	1 (0.8)
頭痛		1 (0.8)	1 (0.8)
パーキンソニズム	2 (1.4)		
認知障害	1 (0.7)		
頭部下垂症候群		1 (0.8)	
すくみ現象			1 (0.8)
頭蓋内出血	1 (0.7)		
低酸素性虚血性脳症			1 (0.8)
突発的睡眠	1 (0.7)		
精神障害		6 (4.5)	6 (4.7)
幻覚		3 (2.3)	4 (3.1)
幻聴			1 (0.8)
幻視		1 (0.8)	
性欲過剰		1 (0.8)	
不眠症			1 (0.8)
人格変化		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)	
皮膚および皮下組織障害			1 (0.8)
多汗症			1 (0.8)
血管障害			1 (0.8)
低血圧			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.h

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）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-66 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-47 に示した。

治験薬投与中止に至っ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 6.9%（11/159 例）、11.6%（19/164 例）及び 9.4%（14/149 例）であった。治験薬投与中止に至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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で悪心が 3 例、腹部膨満、口内乾燥、疲労、歩行障害、倦怠感、尿路感染、体重減少、筋固縮、浮動性めまい、ジスキネジア、パーキンソニズム、嗜眠、失神寸前の状態、中毒性脳症、振戦、不安、幻視、急性腎障害及び収縮期高血圧が各 1 例であった。本剤 0.5 mg 群で下痢、体重減少及び幻覚が各 2 例、心室性頻脈、悪心、口の感覚鈍麻、無力症、発熱、転倒、食欲減退、背部痛、悪性黒色腫、浮動性めまい、パーキンソニズム、傾眠、平衡障害、感覚鈍麻、意識消失、パーキンソン病、不安、錯乱状態、欲求不満耐性低下、ギャンブル障害、神経過敏、皮膚乾燥、紅斑、多汗症、過敏性血管炎、丘疹性皮疹、蕁麻疹及び低血圧が各 1 例であった。本剤 1 mg 群で浮動性めまいが 2 例、悪心、腹部不快感、上腹部痛、レッチング、疲労、尿路感染、背部痛、四肢痛、表皮内悪性黒色腫、メラノサイト性母斑、ジスキネジア、傾眠、脳幹卒中、脳血管発作、頭痛、幻覚、睡眠障害、社会逃避行動及び起立性低血圧が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-66　治験薬投与中止に至った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
治験薬投与中止に至った有害事象	11 (6.9)	19 (11.6)	14 (9.4)
心臓障害		2 (1.2)	
頻脈		1 (0.6)	
心室性頻脈		1 (0.6)	
内分泌障害		1 (0.6)	
甲状腺機能亢進症		1 (0.6)	
胃腸障害	4 (2.5)	4 (2.4)	4 (2.7)
悪心	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.7)
下痢		2 (1.2)	
腹部不快感			1 (0.7)
腹部膨満	1 (0.6)		
上腹部痛			1 (0.7)
口内乾燥	1 (0.6)		
口の感覚鈍麻		1 (0.6)	
レッチング			1 (0.7)
嘔吐	1 (0.6)		
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.1)	3 (1.8)	1 (0.7)
疲労	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)
無力症		1 (0.6)	
歩行障害	1 (0.6)		
倦怠感	1 (0.6)		
末梢性浮腫	1 (0.6)		
発熱		1 (0.6)	
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
尿路感染	1 (0.6)		1 (0.7)
肺炎		1 (0.6)	
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.2)	
転倒		2 (1.2)	
臨床検査	1 (0.6)	2 (1.2)	
体重減少	1 (0.6)	2 (1.2)	
代謝および栄養障害		1 (0.6)	
食欲減退		1 (0.6)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)
背部痛		1 (0.6)	1 (0.7)
筋固縮	1 (0.6)		
四肢痛			1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.6)	2 (1.3)
悪性黒色腫		1 (0.6)	
表皮内悪性黒色腫			1 (0.7)
メラノサイト性母斑			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）Table2.1.1.7

表 2.7.4.2-66　治験薬投与中止に至った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
神経系障害	6 (3.8)	6 (3.7)	7 (4.7)
浮動性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)
ジスキネジア	1 (0.6)		1 (0.7)
パーキンソニズム	1 (0.6)	1 (0.6)	
傾眠		1 (0.6)	1 (0.7)
平衡障害		1 (0.6)	
脳幹卒中			1 (0.7)
脳血管発作			1 (0.7)
頭痛			1 (0.7)
不全片麻痺	1 (0.6)		
感覚鈍麻		1 (0.6)	
嗜眠	1 (0.6)		
意識消失		1 (0.6)	
錯感覚			1 (0.7)
パーキンソン病		1 (0.6)	
失神寸前の状態	1 (0.6)		
中毒性脳症	1 (0.6)		
振戦	1 (0.6)		
精神障害	2 (1.3)	6 (3.7)	3 (2.0)
幻覚		2 (1.2)	1 (0.7)
不安	1 (0.6)	1 (0.6)	
錯乱状態		1 (0.6)	
抑うつ気分	1 (0.6)		
失見当識		1 (0.6)	
欲求不満耐性低下		1 (0.6)	
ギャンブル障害		1 (0.6)	
幻視	1 (0.6)		
神経過敏		1 (0.6)	
睡眠障害			1 (0.7)
社会逃避行動			1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (0.6)		
急性腎障害	1 (0.6)		
皮膚および皮下組織障害		4 (2.4)	
皮膚乾燥		1 (0.6)	
紅斑		1 (0.6)	
多汗症		1 (0.6)	
過敏性血管炎		1 (0.6)	
丘疹性皮疹		1 (0.6)	
蕁麻疹		1 (0.6)	
血管障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
低血圧		1 (0.6)	
起立性低血圧			1 (0.7)
収縮期高血圧	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）Table2.1.1.7

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）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-67 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-48 に示した。

治験薬投与中止に至っ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 7.0%（16/229 例）、3.5%（8/231 例）及び 8.4%（19/227 例）であった。治験薬投与中止に至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。

治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で頭痛が 4 例、悪心、ジスキネジア及びオンオフ現象が各 2 例、回転性めまい、眼痛、霧視、下痢、嘔吐、無力症、発熱、筋固縮、浮動性めまい、運動緩慢、虚血性脳卒中、錯感覚、パーキンソニズム、幻視、湿疹及び蕁麻疹が各 1 例であった。本剤 1 mg 群で心不全、完全房室ブロック、洞結節機能不全、全身健康状態低下、末梢性浮腫、発作性夜間呼吸困難、紅斑、血圧変動、失神及び起立性低血圧が各 1 例であった。エンタカポン群で悪心が 6 例、下痢及びジスキネジアが各 3 例、浮動性めまい及び着色尿が各 2 例、腹痛、上腹部痛、嚥下障害、無力症、食欲減退、平衡障害、運動過多、パーキンソン病、幻視及びうつ病が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-67　治験薬投与中止に至った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
治験薬投与中止に至った有害事象	16 (7.0)	8 (3.5)	19 (8.4)
血液およびリンパ系障害		1 (0.4)	
貧血		1 (0.4)	
心臓障害	1 (0.4)	1 (0.4)	
心不全	1 (0.4)	1 (0.4)	
完全房室ブロック		1 (0.4)	
洞結節機能不全		1 (0.4)	
耳および迷路障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	
乗物酔い			1 (0.4)
眼障害	2 (0.9)	1 (0.4)	
眼痛	1 (0.4)		
注視麻痺		1 (0.4)	
霧視	1 (0.4)		
胃腸障害	3 (1.3)	2 (0.9)	9 (4.0)
悪心	2 (0.9)		6 (2.6)
下痢	1 (0.4)		3 (1.3)
腹痛		1 (0.4)	1 (0.4)
上腹部痛		1 (0.4)	1 (0.4)
便秘		1 (0.4)	
嚥下障害			1 (0.4)
胃出血		1 (0.4)	
嘔吐	1 (0.4)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
無力症	1 (0.4)		1 (0.4)
全身健康状態低下		1 (0.4)	
末梢性浮腫		1 (0.4)	
発熱	1 (0.4)		
感染症および寄生虫症		1 (0.4)	
細菌性髄膜炎		1 (0.4)	
敗血症		1 (0.4)	
代謝および栄養障害			1 (0.4)
食欲減退			1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)		1 (0.4)
筋固縮	1 (0.4)		
筋痙縮			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）		1 (0.4)	
胃血管腫		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）Table2.2.1.7

表 2.7.4.2-67　治験薬投与中止に至った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	8 (3.5)	3 (1.3)	7 (3.1)
ジスキネジア	2 (0.9)		3 (1.3)
頭痛	4 (1.7)		
浮動性めまい	1 (0.4)		2 (0.9)
オンオフ現象	2 (0.9)		1 (0.4)
平衡障害			1 (0.4)
運動緩慢	1 (0.4)		
ジストニア		1 (0.4)	
運動過多			1 (0.4)
虚血性脳卒中	1 (0.4)		
眼振		1 (0.4)	
錯感覚	1 (0.4)		
パーキンソン病			1 (0.4)
パーキンソニズム	1 (0.4)		
失神		1 (0.4)	
精神障害	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)
幻視	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
うつ病	1 (0.4)		1 (0.4)
注意欠陥多動性障害		1 (0.4)	
自殺既遂	1 (0.4)		
自殺企図			1 (0.4)
腎および尿路障害		1 (0.4)	2 (0.9)
着色尿			2 (0.9)
無尿		1 (0.4)	
排尿困難		1 (0.4)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)		
労作性呼吸困難		1 (0.4)	
発作性夜間呼吸困難		1 (0.4)	
肺塞栓症			1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	1 (0.4)	
湿疹	1 (0.4)		
紅斑		1 (0.4)	
蕁麻疹	1 (0.4)		
血管障害	2 (0.9)	2 (0.9)	
大動脈解離	1 (0.4)		
血圧変動		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）Table2.2.1.7

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）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-68 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-付録-49 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、21.2%（47/222 例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の治験薬投与中止に至った有害事象は、食欲減退及び起立性低血圧が各 4 例、ジスキネジア及び幻覚が各 3 例、倦怠感、転倒、脱水、パーキンソニズム及び失神が各 2 例、心房細動、嘔吐、活動性低下、末梢性浮腫、発熱、肺炎、腎盂腎炎、大腿骨骨折、肋骨骨折、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、関節痛、片頭痛、傾眠、異常行動、不安、幻視、精神症状、褥瘡性潰瘍及び高血圧が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-68　治験薬投与中止に至った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
治験薬投与中止に至った有害事象	47 (21.2)
心臓障害	1 (0.5)
心房細動	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)
胃腸障害	2 (0.9)
イレウス	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.3)
倦怠感	2 (0.9)
活動性低下	1 (0.5)
末梢性浮腫	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)
肺炎	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	8 (3.6)
転倒	2 (0.9)
大腿骨骨折	2 (0.9)
大腿骨頚部骨折	1 (0.5)
仙骨骨折	1 (0.5)
腰椎骨折	1 (0.5)
肋骨骨折	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5)
臨床検査	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
代謝および栄養障害	5 (2.3)
食欲減退	4 (1.8)
脱水	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)
関節痛	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）	1 (0.5)
甲状腺癌	1 (0.5)
神経系障害	8 (3.6)
ジスキネジア	3 (1.4)
パーキンソニズム	2 (0.9)
失神	2 (0.9)
片頭痛	1 (0.5)
傾眠	1 (0.5)
精神障害	8 (3.6)
幻覚	3 (1.4)
異常行動	1 (0.5)
不安	1 (0.5)
幻視	1 (0.5)
パニック障害	1 (0.5)
精神症状	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)
褥瘡性潰瘍	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.h

表 2.7.4.2-68　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg n=222
血管障害	6 (2.7)
起立性低血圧	4 (1.8)
大動脈解離	1 (0.5)
高血圧	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.h

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

（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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-69 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」23.8%（30/126 例）、「胃腸障害」11.1%（14/126 例）及び「傷害、中毒および処置合併症」10.3%（13/126 例）であった。本剤 1 mg 群で「感染症および寄生虫症」23.9%（28/117 例）、「胃腸障害」16.2%（19/117 例）、「皮膚および皮下組織障害」11.1%（13/117 例）及び「筋骨格系および結合組織障害」10.3%（12/117 例）であった。

本剤 1 mg 群で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象のうち、「皮膚および皮下組織障害」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。その他の器官別大分類別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 2.7.4.2-69　器官別大分類別有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

器官別大分類	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
有害事象	66 (52.4)	73 (62.4)
感染症および寄生虫症	30 (23.8)	28 (23.9)
胃腸障害	14 (11.1)	19 (16.2)
傷害、中毒および処置合併症	13 (10.3)	10 (8.5)
筋骨格系および結合組織障害	9 (7.1)	12 (10.3)
神経系障害	7 (5.6)	11 (9.4)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.0)	13 (11.1)
臨床検査	6 (4.8)	4 (3.4)
精神障害	5 (4.0)	5 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.2)	6 (5.1)
眼障害	3 (2.4)	5 (4.3)
腎および尿路障害	1 (0.8)	5 (4.3)
心臓障害	1 (0.8)	3 (2.6)
耳および迷路障害	2 (1.6)	2 (1.7)
血管障害	2 (1.6)	2 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害		1 (0.9)
免疫系障害		1 (0.9)
代謝および栄養障害		1 (0.9)
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 (0.9)
生殖系および乳房障害		1 (0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）15.3 項 Table4.1.1.2

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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-70 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、PA 群で「感染症および寄生虫症」25.3%（24/95 例）及び「筋骨格系および結合組織障害」12.6%（12/95 例）であった。AA 群で「感染症および寄生虫症」37.6%（44/117 例）、「胃腸障害」20.5%（24/117 例）、「皮膚および皮下組織障害」17.9%（21/117 例）、「筋骨格系および結合組織障害」17.1%（20/117 例）、「傷害、中毒および処置合併症」15.4%（18/117 例）及び「神経系障害」14.5%（17/117 例）であった。

表 2.7.4.2-70　器官別大分類別有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

器官別大分類	PA n=95	AA n=117
有害事象	51 (53.7)	91 (77.8)
感染症および寄生虫症	24 (25.3)	44 (37.6)
筋骨格系および結合組織障害	12 (12.6)	20 (17.1)
胃腸障害	3 (3.2)	24 (20.5)
傷害、中毒および処置合併症	9 (9.5)	18 (15.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.3)	21 (17.9)
神経系障害	5 (5.3)	17 (14.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.1)	11 (9.4)
臨床検査	5 (5.3)	7 (6.0)
精神障害	4 (4.2)	6 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.1)	5 (4.3)
腎および尿路障害		6 (5.1)
眼障害		5 (4.3)
肝胆道系障害	1 (1.1)	4 (3.4)
耳および迷路障害	1 (1.1)	3 (2.6)
代謝および栄養障害	2 (2.1)	2 (1.7)
血管障害	2 (2.1)	2 (1.7)
心臓障害		3 (2.6)
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）	1 (1.1)	2 (1.7)
免疫系障害		2 (1.7)
生殖系および乳房障害		2 (1.7)
血液およびリンパ系障害		1 (0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）15.3 項 Table4.1.1.2

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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-71 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、プラセボ群で「神経系障害」27.5%（38/138 例）、「胃腸障害」26.1%（36/138 例）、「感染症および寄生虫症」25.4%（35/138 例）、「筋骨格系および結合組織障害」19.6%（27/138 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」18.1%（25/138 例）、「精神障害」及び「臨床検査」が各 13.0%（18/138 例）並びに「傷害、中毒および処置合併症」11.6%（16/138 例）であった。本剤 1 mg 群で「感染症および寄生虫症」29.1%（39/134 例）、「神経系障害」28.4%（38/134 例）、「筋骨格系および結合組織障害」20.9%（28/134 例）、「胃腸障害」20.1%（27/134 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」14.9%（20/134 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」が各 12.7%（17/134 例）、「傷害、中毒および処置合併症」11.2%（15/134 例）並びに「精神障害」10.4%（14/134 例）であった。本剤 2 mg 群で「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」が各 26.5%（35/132 例）、「神経系障害」及び「感染症および寄生虫症」が各 25.8%（34/132 例）、並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「精神障害」が各 15.9%（21/132 例）であった。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象のうち、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」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 2 mg 群で同程度であった。その他の器官別大分類別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 2.7.4.2-71　器官別大分類別有害事象の発現頻度（232 試験）

器官別大分類	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)	109 (84.1)
神経系障害	38 (27.5)	38 (28.4)	34 (25.8)
感染症および寄生虫症	35 (25.4)	39 (29.1)	34 (25.8)
胃腸障害	36 (26.1)	27 (20.1)	35 (26.5)
筋骨格系および結合組織障害	27 (19.6)	28 (20.9)	35 (26.5)
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)
精神障害	18 (13.0)	14 (10.4)	21 (15.9)
臨床検査	18 (13.0)	17 (12.7)	8 (6.1)
傷害、中毒および処置合併症	16 (11.6)	15 (11.2)	11 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (9.4)	20 (14.9)	8 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	10 (7.2)	11 (8.2)	8 (6.1)
血管障害	13 (9.4)	5 (3.7)	8 (6.1)
眼障害	6 (4.3)	6 (4.5)	5 (3.8)
心臓障害	6 (4.3)	6 (4.5)	4 (3.0)
腎および尿路障害	4 (2.9)	6 (4.5)	5 (3.8)
耳および迷路障害	5 (3.6)	4 (3.0)	5 (3.8)
外科および内科処置	4 (2.9)	4 (3.0)	4 (3.0)
生殖系および乳房障害	3 (2.2)	4 (3.0)	2 (1.5)
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）	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.3)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害		1 (0.7)	1 (0.8)
免疫系障害	1 (0.7)		1 (0.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7)		
肝胆道系障害			1 (0.8)
社会環境		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）Table2.3.1.2

（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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-72 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」16.3%（23/141 例）、「神経系障害」12.8%（18/141 例）、「胃腸障害」11.3%（16/141 例）及び「傷害、中毒および処置合併症」10.6%（15/141 例）であった。本剤 0.5 mg 群で「感染症および寄生虫症」30.1%（40/133 例）、「神経系障害」15.8%（21/133 例）、「傷害、中毒および処置合併症」14.3%（19/133 例）及び「胃腸障害」10.5%（14/133 例）であった。本剤 1 mg 群で「神経系障害」28.7%（37/129 例）、「感染症および寄生虫症」23.3%（30/129 例）、「傷害、中毒および処置合併症」20.9%（27/129 例）及び「胃腸障害」14.7%（19/129 例）であった。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象のうち、「感染症および寄生虫症」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。また、「神経系障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」の発現頻度は、

プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で高かった。その他の器官別大分類別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 2.7.4.2-72　器官別大分類別有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

器官別大分類	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)
感染症および寄生虫症	23 (16.3)	40 (30.1)	30 (23.3)
神経系障害	18 (12.8)	21 (15.8)	37 (28.7)
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.6)	19 (14.3)	27 (20.9)
胃腸障害	16 (11.3)	14 (10.5)	19 (14.7)
精神障害	5 (3.5)	11 (8.3)	10 (7.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (5.0)	8 (6.0)	11 (8.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.1)	13 (9.8)	8 (6.2)
臨床検査	5 (3.5)	9 (6.8)	5 (3.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.8)	6 (4.5)	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)
血管障害		4 (3.0)	8 (6.2)
心臓障害	3 (2.1)		4 (3.1)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.3)
肝胆道系障害	1 (0.7)	4 (3.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	2 (1.4)	3 (2.3)	1 (0.8)
眼障害		2 (1.5)	3 (2.3)
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)	
耳および迷路障害	1 (0.7)	1 (0.8)	
血液およびリンパ系障害		1 (0.8)	
免疫系障害	1 (0.7)		
生殖系および乳房障害		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）15.3 項 Table 3.1.2.2 及び Table 4.1.1.2

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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-73 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、プラセボ群で「神経系障害」44.0%（70/159 例）、「胃腸障害」29.6%（47/159 例）、「感染症および寄生虫症」28.9%（46/159 例）、「筋骨格系および結合組織障害」26.4%（42/159 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」24.5%（39/159 例）、「精神障害」18.9%（30/159 例）、「傷害、中毒および処置合併症」17.6%（28/159 例）、「皮膚および皮下組織障害」13.8%（22/159 例）、「臨床検査」13.2%（21/159 例）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」11.9%（19/159 例）であった。本剤 0.5 mg 群で「神経系障害」44.5%（73/164 例）、「感染症および寄生虫症」31.7%（52/164 例）、「胃腸障害」29.3%（48/164 例）、「筋骨格系および結合組織障害」22.6%（37/164 例）、「精神障害」20.7%（34/164 例）、「傷害、中毒および処置合併症」18.3%（30/164 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」13.4%（22/164 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」12.2%（20/164 例）、並びに「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 11.6%（19/164 例）であった。本剤 1 mg 群で「神経系障害」51.0%（76/149 例）、「感染症および寄生虫症」

32.2%（48/149 例）、「胃腸障害」29.5%（44/149 例）、「筋骨格系および結合組織障害」25.5%（38/149 例）、「傷害、中毒および処置合併症」22.8%（34/149 例）、「精神障害」21.5%（32/149 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」18.1%（27/149 例）、「臨床検査」17.4%（26/149 例）、「皮膚および皮下組織障害」16.1%（24/149 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」13.4%（20/149 例）及び「血管障害」12.1%（18/149 例）であった。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象のうち、「血管障害」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。その他の器官別大分類別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 2.7.4.2-73　器官別大分類別有害事象の発現頻度（133 試験）

器官別大分類	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)
神経系障害	70 (44.0)	73 (44.5)	76 (51.0)
感染症および寄生虫症	46 (28.9)	52 (31.7)	48 (32.2)
胃腸障害	47 (29.6)	48 (29.3)	44 (29.5)
筋骨格系および結合組織障害	42 (26.4)	37 (22.6)	38 (25.5)
精神障害	30 (18.9)	34 (20.7)	32 (21.5)
傷害、中毒および処置合併症	28 (17.6)	30 (18.3)	34 (22.8)
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)
臨床検査	21 (13.2)	19 (11.6)	26 (17.4)
皮膚および皮下組織障害	22 (13.8)	19 (11.6)	24 (16.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (11.9)	22 (13.4)	20 (13.4)
血管障害	9 (5.7)	15 (9.1)	18 (12.1)
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）	11 (6.9)	12 (7.3)	12 (8.1)
代謝および栄養障害	6 (3.8)	11 (6.7)	11 (7.4)
腎および尿路障害	10 (6.3)	10 (6.1)	8 (5.4)
眼障害	7 (4.4)	3 (1.8)	12 (8.1)
心臓障害	5 (3.1)	10 (6.1)	4 (2.7)
生殖系および乳房障害	4 (2.5)	4 (2.4)	4 (2.7)
血液およびリンパ系障害	3 (1.9)	3 (1.8)	4 (2.7)
耳および迷路障害	3 (1.9)	6 (3.7)	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.3)	2 (1.2)	1 (0.7)
内分泌障害		2 (1.2)	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	
外科および内科処置	2 (1.3)		
先天性、家族性および遺伝性障害	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）Table2.1.1.2

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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-74 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、プラセボ群で「神経系障害」14.4%（33/229 例）及び「精神障害」11.4%（26/229 例）であった。本剤 1 mg 群で「神経系障害」14.7%（34/231 例）、「胃腸障害」11.3%（26/231 例）及び「精神障害」10.0%（23/231 例）

であった。エンタカポン群で「神経系障害」15.9%（36/227 例）、「胃腸障害」15.0%（34/227 例）、「精神障害」及び「感染症および寄生虫症」が各 11.0%（25/227 例）であった。

本剤 1 mg 群で発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.4.2-74　器官別大分類別有害事象の発現頻度（122 試験）

器官別大分類	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)
神経系障害	33 (14.4)	34 (14.7)	36 (15.9)
胃腸障害	22 (9.6)	26 (11.3)	34 (15.0)
精神障害	26 (11.4)	23 (10.0)	25 (11.0)
感染症および寄生虫症	16 (7.0)	17 (7.4)	25 (11.0)
血管障害	13 (5.7)	14 (6.1)	11 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	12 (5.2)	12 (5.2)	11 (4.8)
腎および尿路障害	6 (2.6)	8 (3.5)	19 (8.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (5.2)	8 (3.5)	10 (4.4)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.7)	6 (2.6)	16 (7.0)
心臓障害	8 (3.5)	14 (6.1)	2 (0.9)
臨床検査	5 (2.2)	9 (3.9)	8 (3.5)
代謝および栄養障害	8 (3.5)	5 (2.2)	6 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.6)	6 (2.6)	7 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.6)	7 (3.0)	3 (1.3)
耳および迷路障害	3 (1.3)	2 (0.9)	5 (2.2)
眼障害	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.8)
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）	2 (0.9)	4 (1.7)	3 (1.3)
外科および内科処置	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.3)
血液およびリンパ系障害		4 (1.7)	
肝胆道系障害	1 (0.4)		2 (0.9)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)		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）Table2.2.1.2

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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-75 に示した。

発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、「感染症および寄生虫症」28.4%（63/222 例）、「傷害、中毒および処置合併症」26.1%（58/222 例）、「神経系障害」24.3%（54/222 例）、「胃腸障害」22.1%（49/222 例）、「皮膚および皮下組織障害」15.8%（35/222 例）、「筋骨格系および結合組織障害」15.3%（34/222 例）及び「臨床検査」10.4%（23/222 例）であった。

表 2.7.4.2-75　器官別大分類別有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

器官別大分類	本剤 1 mg n=222
有害事象	185 (83.3)
感染症および寄生虫症	63 (28.4)
傷害、中毒および処置合併症	58 (26.1)
神経系障害	54 (24.3)
胃腸障害	49 (22.1)
皮膚および皮下組織障害	35 (15.8)
筋骨格系および結合組織障害	34 (15.3)
臨床検査	23 (10.4)
精神障害	22 (9.9)
血管障害	22 (9.9)
代謝および栄養障害	20 (9.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (7.7)
眼障害	11 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (5.0)
心臓障害	6 (2.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (2.7)
腎および尿路障害	6 (2.7)
耳および迷路障害	3 (1.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	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.d

2.7.4.2.1.6 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 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。

（1）起立性低血圧

欧州における本剤の RMP では、起立性低血圧を重要な特定されたリスクとしている[30]。そこで、欧州における本剤の RMP を参考に、起立性低血圧に関連する有害事象として、「起立性低血圧」、「低血圧」、「血圧低下」及び「血圧変動」の有害事象名（基本語）から検討した。

1）レボドパ非併用療法

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）

起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-76 に示した。

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

治験薬との因果関係が「関連あり」の起立性低血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群で 0.9%（1/117 例）であった。起立性低血圧の程度は軽度であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-76　起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
起立性低血圧		1 (0.9)

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）

起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-77 に示した。

起立性低血圧の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 0.9%（1/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の起立性低血圧の発現頻度は、AA 群で 0.9%（1/117 例）であった。起立性低血圧の程度は軽度であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-77　起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

基本語	PA n=95	AA n=117
起立性低血圧		1 (0.9)

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）

起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-78 に示した。

起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 3.6%（5/138 例）、0.7%（1/134 例）及び 2.3%（3/132 例）であった。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の起立性低血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群ではみられず、プラセボ群及び本剤 2 mg 群でそれぞれ 2.2%（3/138 例）及び 2.3%（3/132 例）であった。起立性低血圧の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

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

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-78　起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度（232 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
起立性低血圧	5 (3.6)	1 (0.7)	3 (2.3)
低血圧	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

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）

起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-79 に示した。

起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.5%（2/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の起立性低血圧の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.5%（2/133 例）及び 1.6%（2/129 例）であった。起立性低血圧の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

低血圧の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.6%（2/129 例）であった。低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の低血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 1.6%（2/129 例）であった。低血圧の程度はいずれも中等度であった。

血圧低下の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 0.5 mg 群の 0.8%（1/133 例）であった。血圧低下の発現頻度は、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」の血圧低下の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群の 0.8%（1/133 例）であった。血圧低下の程度は軽度であった。

血圧変動の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。血圧変動の発現頻度は、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」の血圧変動の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。血圧変動の程度は中等度であった。

表 2.7.4.2-79　起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
起立性低血圧		2 (1.5)	3 (2.3)
低血圧			2 (1.6)
血圧低下		1 (0.8)	
血圧変動			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.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）

起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-80 に示した。

起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.9%（3/159 例）、4.3%（7/164 例）及び 7.4%（11/149 例）であった。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。治験薬との因果関係が「関連あり」の起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.9%（3/159 例）、4.3%（7/164 例）及び 6.7%（10/149 例）であった。起立性低血圧の程度は、本剤 1 mg 群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の起立性低血圧は、重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、1.8%（3/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、0.6%（1/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。低血圧の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-80　起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度（133 試験）

基本語	プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1 mg
	n=159	n=164	n=149
起立性低血圧	3 (1.9)	7 (4.3)	11 (7.4)
低血圧	1 (0.6)	3 (1.8)	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）

起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-81 に示した。

起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 1.7%（4/231 例）及び 1.8%（4/227 例）であった。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の起立性低血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 1.3%（3/231 例）及び 1.8%（4/227 例）であった。起立性低血圧の程度は、エンタカポン群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。本剤 1 mg 群の 1 例は、重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 2.6%（6/229 例）、3.0%（7/231 例）及び 1.3%（3/227 例）であった。低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 2.2%（5/229 例）、2.6%

（6/231 例）及び 0.9%（2/227 例）であった。低血圧の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

血圧変動の発現頻度は、プラセボ群及びエンタカポン群ではみられず、本剤 1 mg 群で 0.9%（2/231 例）であった。血圧変動の発現頻度は、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」の血圧変動の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 0.9%（2/231 例）であった。程度はいずれも中等度であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-81　起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度（122 試験）

基本語	プラセボ	本剤 1 mg	エンタカポン
	n=229	n=231	n=227
起立性低血圧		4 (1.7)	4 (1.8)
低血圧	6 (2.6)	7 (3.0)	3 (1.3)
血圧変動		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）Table2.2.1.1

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）

起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-82 に示した。

起立性低血圧の発現頻度は、5.4%（12/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の起立性低血圧の発現頻度は、5.4%（12/222 例）であった。起立性低血圧の程度はいずれも軽度又は中等度であった。起立性低血圧の 1 例は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は回復であった。

低血圧の発現頻度は、0.9%（2/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の低血圧の発現頻度は、0.5%（1/222 例）であった。低血圧の程度はいずれも軽度であった。

血圧低下の発現頻度は、0.9%（2/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の血圧低下の発現頻度は、0.5%（1/222 例）であった。血圧低下の程度はいずれも軽度であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-82　起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

基本語	本剤 1 mg
	n=222
起立性低血圧	12 (5.4)
低血圧	2 (0.9)
血圧低下	2 (0.9)

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) 衝動制御障害

欧州における本剤の RMP では、衝動制御障害を重要な特定されたリスクとしている[30]。そこで、欧州における本剤の RMP を参考に、衝動制御障害に関連する有害事象として、「強迫行為」、「強迫性購買」、「自傷性皮膚症」、「ドーパミン調節障害症候群」、「ギャンブル」、「性欲過剰」、「衝動制御障害」、「衝動行為」、「窃盗癖」、「リビドー亢進」、「強迫観念」、「強迫性障害」、「ギャンブル障害」、「精神性的障害」、「不適切な性的行動」、「常同症」及び「窃盗」の有害事象名（基本語）から検討した。

1) レボドパ非併用療法

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）

衝動制御障害に関連する有害事象はみられなかった。

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）

衝動制御障害に関連する有害事象はみられなかった。

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）

衝動制御障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-83 に示した。

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

治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、程度は軽度であった。

表 2.7.4.2-83　衝動制御障害に関連する有害事象の発現頻度（232 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
常同症		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）Table2.3.1.1

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）

衝動制御障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-84 に示した。

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

治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、程度は軽度であった。

表 2.7.4.2-84　衝動制御障害に関連する有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
性欲過剰		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.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）

衝動制御障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-85 に示した。

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

治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、程度は中等度であった。

表 2.7.4.2-85　衝動制御障害に関連する有害事象の発現頻度（133 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
ギャンブル障害		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）Table2.1.1.1

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）

衝動制御障害に関連する有害事象はみられなかった。

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）

衝動制御障害に関連する有害事象はみられなかった。

(3) セロトニン症候群

欧州における本剤の RMP では、セロトニン症候群を重要な特定されたリスクとしている[30]。そこで、欧州における本剤の RMP を参考に、「セロトニン症候群」の有害事象名（基本語）から検討した。

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

（4）悪性黒色腫

欧州における本剤のRMPでは、悪性黒色腫を重要な潜在的リスクとしている[30]。そこで、悪性黒色腫に関連する有害事象をMedDRAにおける「皮膚黒色腫（眼球を除く）」の高位語に該当する有害事象[1)]から検討した。

1) 「末端部黒子様黒色腫」、「末端部黒子様黒色腫第1期」、「末端部黒子様黒色腫第2期」、「末端部黒子様黒色腫第3期」、「末端部黒子様黒色腫第4期」、「悪性黒子」、「再発悪性黒子」、「悪性黒子第1期」、「悪性黒子第2期」、「悪性黒子第3期」、「悪性黒子第4期」、「悪性黒色腫」、「表皮内悪性黒色腫」、「悪性黒色腫第1期」、「悪性黒色腫第2期」、「悪性黒色腫第3期」、「悪性黒色腫第4期」、「遠隔転移を伴う悪性黒色腫」、「結節性黒色腫」、「表在拡大型黒色腫、病期不明」、「表在拡大型黒色腫第1期」、「表在拡大型黒色腫第2期」、「表在拡大型黒色腫第3期」、「表在拡大型黒色腫第4期」、「再発黒色腫」、「悪性青色母斑」、「線維形成性黒色腫」、「スピッツ様黒色腫」

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）**

悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。

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）**

悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。

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）**

悪性黒色腫に関連する有害事象の発現頻度を表2.7.4.2-86に示した。

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

治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、程度は中等度であった。

表2.7.4.2-86　悪性黒色腫に関連する有害事象の発現頻度（232試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
悪性黒色腫			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）

悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。

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）

悪性黒色腫に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-87 に示した。

悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の悪性黒色腫の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。程度は、本剤 0.5 mg 群の 1 例は中等度及び本剤 1 mg 群の 1 例は高度であった。いずれも重篤な有害事象であり、転帰はそれぞれ回復及び未回復であった。

表皮内悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/149 例）であった。表皮内悪性黒色腫の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、程度は軽度であった。重篤な有害事象であり、転帰は未回復であった。

その他の悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-87　悪性黒色腫に関連する有害事象の発現頻度（133 試験）

基本語	プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1 mg
	n=159	n=164	n=149
悪性黒色腫		1 (0.6)	1 (0.7)
表皮内悪性黒色腫			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）

悪性黒色腫に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-88 に示した。

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

表 2.7.4.2-88　悪性黒色腫に関連する有害事象の発現頻度（122 試験）

基本語	プラセボ	本剤 1 mg	エンタカポン
	n=229	n=231	n=227
表皮内悪性黒色腫	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）Table2.2.1.1

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）

悪性黒色腫に関連する有害事象はみられなかった。

(5) 高血圧

欧州における本剤の RMP では、高血圧を重要な潜在的リスクとしている[30]。そこで、欧州における本剤の RMP を参考に、高血圧に関連する有害事象として「高血圧」、「血圧上昇」、「高血圧クリーゼ」、「収縮期血圧上昇」及び「チラミン反応」の有害事象名（基本語）から検討した。

1) レボドパ非併用療法

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）

高血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-89 に示した。

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

血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.9%（1/117 例）であった。血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、程度は軽度であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-89　高血圧に関連する有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
高血圧	1 (0.8)	
血圧上昇		1 (0.9)

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）

高血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-90 に示した。

高血圧の発現頻度は、AA 群ではみられず、PA 群で 1.1%（1/95 例）であった。治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、程度は軽度であった。

血圧上昇の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 0.9%（1/117 例）であった。治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、程度は軽度であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-90　高血圧に関連する有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

基本語	PA n=95	AA n=117
高血圧	1 (1.1)	
血圧上昇		1 (0.9)

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）

高血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-91 に示した。

高血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 3.6%（5/138 例）、1.5%（2/134 例）及び 0.8%（1/132 例）であった。高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の高血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群ではみられず、プラセボ群の 0.7%（1/138 例）であった。高血圧の程度は、プラセボ群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

血圧上昇の発現頻度は、本剤 2 mg 群ではみられず、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/138 例）及び 0.7%（1/134 例）であった。血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の血圧上昇はみられなかった。血圧上昇の程度はいずれも中等度であった。

収縮期血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 2 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.5%（2/134 例）であった。収縮期血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の収縮期血圧上昇の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/134 例）であった。収縮期血圧上昇の程度は軽度又は中等度であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-91　高血圧に関連する有害事象の発現頻度（232 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
高血圧	5 (3.6)	2 (1.5)	1 (0.8)
血圧上昇	1 (0.7)	1 (0.7)	
収縮期血圧上昇		2 (1.5)	

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）

高血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-92 に示した。

高血圧の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.8%（1/133 例）及び 0.8%（1/129 例）であった。高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の高血圧の発現頻度は、本剤

0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.8%（1/133 例）及び 0.8%（1/129 例）であった。高血圧の程度はいずれも軽度であった。

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

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-92　高血圧に関連する有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
高血圧		1 (0.8)	1 (0.8)
血圧上昇	1 (0.7)		

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）

高血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-93 に示した。

高血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.5%（4/159 例）、2.4%（4/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の高血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群ではみられず、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群でそれぞれ 1.9%（3/159 例）及び 0.6%（1/164 例）であった。高血圧の程度は、プラセボ群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、1.2%（2/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の血圧上昇の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。血圧上昇の程度はいずれも軽度であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-93　高血圧に関連する有害事象の発現頻度（133 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
高血圧	4 (2.5)	4 (2.4)	1 (0.7)
血圧上昇	1 (0.6)	2 (1.2)	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）Table2.1.1.1

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）

高血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-94 に示した。

高血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 1.3%（3/229 例）、0.9%（2/231 例）及び 1.8%（4/227 例）であった。高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の高血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群ではみられず、プラセボ群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）及び 1.3%（3/227 例）であった。高血圧の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

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

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

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-94　高血圧に関連する有害事象の発現頻度（122 試験）

基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
高血圧	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.8)
血圧上昇			1 (0.4)
高血圧クリーゼ	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）Table2.2.1.1

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）

高血圧に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-95 に示した。

高血圧の発現頻度は、3.2%（7/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の高血圧の発現頻度は、3.2%（7/222 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

血圧上昇の発現頻度は、1.4%（3/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の血圧上昇の発現頻度は、0.9%（2/222 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

その他の高血圧に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-95　高血圧に関連する有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

基本語	本剤 1 mg n=222
高血圧	7 (3.2)
血圧上昇	3 (1.4)

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

(6) 悪性症候群

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 では、パーキンソン病の治療にあたっては悪性症候群の予防・治療に関して示されている[11]。そこで、悪性症候群に関連する有害事象として

MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）における悪性症候群の狭域に該当する、「悪性症候群」、「悪性高熱」及び「セロトニン症候群」の有害事象名（基本語）から検討した。なお、「セロトニン症候群」については、2.7.4.2.1.6（3）に示した。

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

（7）ジスキネジア

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 では、類薬であるセレギリンについてジスキネジアが増悪しやすいと示されている[11]。そこで、「ジスキネジア」の有害事象名（基本語）から検討した。

1）レボドパ非併用療法

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）

ジスキネジアはみられなかった。

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）

ジスキネジアはみられなかった。

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）

ジスキネジアの発現頻度を表 2.7.4.2-96 に示した。

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

治験薬との因果関係が「関連あり」のジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群の 0.8%（1/132 例）であった。ジスキネジアの程度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-96　ジスキネジアの発現頻度（232 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
ジスキネジア		1 (0.7)	2 (1.5)

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）

ジスキネジアの発現頻度を表 2.7.4.2-97 に示した。

ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 7.1%（10/141 例）、8.3%（11/133 例）及び 16.3%（21/129 例）であった。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で高かった。治験薬との因果関係が「関連あり」のジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 7.1%（10/141 例）、8.3%（11/133 例）及び 16.3%（21/129 例）であった。ジスキネジアの程度は、プラセボ群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。本剤 1 mg 群の 1 例は、重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-97　ジスキネジアの発現頻度（CCT-002 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
ジスキネジア	10 (7.1)	11 (8.3)	21 (16.3)

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）

ジスキネジアの発現頻度を表 2.7.4.2-98 に示した。

ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 9.4%（15/159 例）、17.7%（29/164 例）及び 18.1%（27/149 例）であった。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。治験薬との因果関係が「関連あり」のジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 9.4%（15/159 例）、17.1%（28/164 例）及び 18.1%（27/149 例）であった。ジスキネジアの程度は、本剤 0.5 mg 群の 3 例及び本剤 1 mg 群の 4 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度のジスキネジアの治験薬との因果関係はいずれも「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は回復又は未回復であった。

表 2.7.4.2-98　ジスキネジアの発現頻度（133 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
ジスキネジア	15 (9.4)	29 (17.7)	27 (18.1)

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）

ジスキネジアの発現頻度を表 2.7.4.2-99 に示した。

ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 3.9%（9/229 例）、5.2%（12/231 例）及び 6.2%（14/227 例）であった。ジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」のジスキネジアの発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 3.9%（9/229 例）、5.2%（12/231 例）及び 6.2%（14/227 例）であった。ジスキネジアの程度は、プラセボ群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-99　ジスキネジアの発現頻度（122 試験）

基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
ジスキネジア	9 (3.9)	12 (5.2)	14 (6.2)

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）

ジスキネジアの発現頻度を表 2.7.4.2-100 に示した。

ジスキネジアの発現頻度は、10.8%（24/222 例）であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」のジスキネジアの発現頻度は、10.8%（24/222 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-100　ジスキネジアの発現頻度（OCT-002 試験）

基本語	本剤 1 mg n=222
ジスキネジア	24 (10.8)

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

(8) 幻覚

類薬であるセレギリンの添付文書[31]における用法・用量に関連する使用上の注意に、不随意運動に加え、幻覚、妄想等に関する注意事項が示されている。そこで、幻覚に関連する有害事象として MedDRA における「知覚障害」[1)]、「妄想症状」[2)]、「妄想性障害」[3)]、「譫妄」[4)]及び「錯乱および失見当識」[5)]の高位語並びに「妄想症」の有害事象名（基本語）に該当する有害事象から検討した。

1) 「知覚障害」の高位語に該当する有害事象（基本語）：「既視感」、「妄想知覚」、「現実感消失」、「フラッシュバック」、「幻覚」、「幻聴」、「幻味」、「幻嗅」、「触覚性幻覚」、「幻視」、「混

合性幻覚」、「錯覚」、「未視感」、「体感幻覚」、「共感覚性幻覚」、「知覚変容発作」、「時間知覚変化」及び「自己像幻視」

2) 「妄想症状」の高位語に該当する有害事象（基本語）：「妄想」、「誇大妄想」、「関連妄想」、「替え玉妄想」、「色情妄想」、「嫉妬妄想」、「被害妄想」、「身体妄想」、「思考吹入」、「思考奪取」、「思考伝播」、「コタール症候群」、「うつ病性妄想」及び「混合型妄想」

3) 「妄想性障害」の高位語に該当する有害事象（基本語）：「不思議の国のアリス症候群」、「妄想性障害、色情型」、「妄想性障害、誇大型」、「妄想性障害、嫉妬型」、「妄想性障害、混合型」」、「妄想性障害、身体型」、「妄想性障害、詳細不明」及び「妄想性障害、被害型」

4) 「譫妄」の高位語に該当する有害事象（基本語）：「譫妄」、「振戦譫妄」及び「熱性譫妄」

5) 「錯乱および失見当識」の高位語に該当する有害事象（基本語）：「錯乱状態」及び「失見当識」

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）

幻覚に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-101 に示した。

幻覚の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.7%（2/117 例）であった。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻覚の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 1.7%（2/117 例）であった。幻覚の程度はいずれも軽度であった。

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

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-101　幻覚に関連する有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
幻覚		2 (1.7)
幻視	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.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）

幻覚に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-102 に示した。

幻覚の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 1.7%（2/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻覚の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 1.7%（2/117 例）であった。幻覚の程度はいずれも軽度であった。

幻視の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻視の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 0.9%（1/117 例）であった。幻視の程度はいずれも軽度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-102　幻覚に関連する有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

基本語	PA n=95	AA n=117
幻覚	1 (1.1)	2 (1.7)
幻視	1 (1.1)	1 (0.9)

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）

幻覚に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-103 に示した。

幻覚の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群の 1.5%（2/132 例）であった。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻覚の発現頻度は、本剤 2 mg 群の 1.5%（2/132 例）であった。幻覚の程度は本剤 2 mg 群の 1 例は高度であり、その他は軽度であった。高度の幻覚の転帰は未回復であった。

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

混合性幻覚の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 2 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/134 例）であった。混合性幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の混合性幻覚の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/134 例）であった。混合性幻覚の程度は高度であり、転帰は未回復であった。

錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群の 0.8%（1/132 例）であった。錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の錯乱状態の発現頻度は、本剤 2 mg 群の 0.8%（1/132 例）であった。錯乱状態の程度は高度であり、転帰は回復であった。

妄想症の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 2 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/134 例）であった。妄想症の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の妄想症の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/134 例）であった。妄想症の程度は中等度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-103　幻覚に関連する有害事象の発現頻度（232 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
幻覚			2 (1.5)
幻視	1 (0.7)		
混合性幻覚		1 (0.7)	
錯乱状態			1 (0.8)
妄想症		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）Table2.3.1.1

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）

幻覚に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-104 に示した。

幻覚の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、3.8%（5/133 例）及び 3.9%（5/129 例）であった。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻覚の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、3.8%（5/133 例）及び 3.1%（4/129 例）であった。幻覚の程度は本剤 0.5 mg 群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の幻覚は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定され、転帰は回復であった。

幻聴の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。幻聴の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻聴の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。幻聴の程度は軽度であった。

幻視の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 0.5 mg 群の 1.5%（2/133 例）であった。幻視の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻視の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群の 1.5%（2/133 例）であった。幻視の程度は軽度又は中等度であった。

譫妄の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。譫妄の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の譫妄の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。譫妄の程度は軽度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-104　幻覚に関連する有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
幻覚	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (3.9)
幻聴			1 (0.8)
幻視		2 (1.5)	
譫妄			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.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）

幻覚に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-105 に示した。

幻覚の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.5%（4/159 例）、3.7%（6/164 例）及び 3.4%（5/149 例）であった。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻覚の発現頻度は、プラ

セボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.5%（4/159 例）、3.7%（6/164 例）及び 3.4%（5/149 例）であった。幻覚の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、3.0%（5/164 例）及び 1.3%（2/149 例）であった。錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.4%（4/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。錯乱状態の程度はいずれも軽度又は中等度であった。本剤 0.5 mg 群の錯乱状態の 2 例は重篤な有害事象であった。治験薬との因果関係はそれぞれ「多分関連なし」及び「関連なし」と判定され、転帰はいずれも回復であった。

幻視の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、1.2%（2/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。幻視の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻視の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、1.2%（2/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。幻視の程度はプラセボ群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

失見当識の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 0.5 mg 群の 0.6%（1/164 例）であった。失見当識の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の失見当識はみられなかった。失見当識の程度は中等度であった。本剤 0.5 mg 群の失見当識の 1 例は重篤な有害事象であり、転帰は回復であった。

幻聴の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/149 例）であった。幻聴の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻聴の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/149 例）であった。幻聴の程度は中等度であった。

妄想症の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.7%（1/149 例）であった。妄想症の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の妄想症はみられなかった。妄想症の程度は軽度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-105　幻覚に関連する有害事象の発現頻度（133 試験）

基本語	プラセボ	本剤 0.5 mg	本剤 1 mg
	n=159	n=164	n=149
幻覚	4 (2.5)	6 (3.7)	5 (3.4)
錯乱状態	1 (0.6)	5 (3.0)	2 (1.3)
幻視	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.7)
失見当識		1 (0.6)	
幻聴			1 (0.7)
妄想症			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）Table2.1.1.1

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）

幻覚に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-106 に示した。

幻覚の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）、1.3%（3/231 例）及び 3.5%（8/227 例）であった。幻覚の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻覚の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）、1.3%（3/231 例）及び 3.1%（7/227 例）であった。幻覚の程度は、エンタカポン群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

幻視の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.9%（2/229 例）、0.9%（2/231 例）及び 0.4%（1/227 例）であった。幻視の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻視の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.9%（2/229 例）、0.4%（1/231 例）及び 0.4%（1/227 例）であった。幻視の程度は、エンタカポン群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）、0.4%（1/231 例）及び 0.9%（2/227 例）であった。錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の錯乱状態の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）、0.4%（1/231 例）及び 0.9%（2/227 例）であった。錯乱状態の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-106　幻覚に関連する有害事象の発現頻度（122 試験）

基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
幻覚	1 (0.4)	3 (1.3)	8 (3.5)
幻視	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
錯乱状態	1 (0.4)	1 (0.4)	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）Table2.2.1.1

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）

幻覚に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-107 に示した。

幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、幻覚 3.2%（7/222 例）、幻視 1.4%（3/222 例）、譫妄 0.9%（2/222 例）、錯覚及び失見当識が各 0.5%（1/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、幻覚 3.2%（7/222 例）、幻視 1.4%（3/222 例）、譫妄 0.9%（2/222 例）、錯覚及び失見当識が各 0.5%（1/222 例）であった。幻覚に関連する有害事象の程度は、幻覚の 1 例は高度であり、その他は軽度又は中等度であ

った。高度の幻覚1例及び中等度の幻視1例は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判定された。転帰はいずれも回復であった。

その他の幻覚に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-107　幻覚に関連する有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

基本語	本剤 1 mg n=222
幻覚	7 (3.2)
幻視	3 (1.4)
譫妄	2 (0.9)
錯覚	1 (0.5)
失見当識	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.d

（9）覚醒障害に関連する有害事象

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 では、パーキンソン病患者では覚醒障害がみられることが示されている[11]。そこで、覚醒障害に関連する有害事象として「突発的睡眠」、「睡眠発作」、「傾眠」及び「嗜眠」の有害事象名（基本語）から検討した。

1）レボドパ非併用療法

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）

覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

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）

覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-108 に示した。

傾眠の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 1.7%（2/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の傾眠の発現頻度は、AA 群で 1.7%（2/117 例）であった。傾眠の程度は、いずれも軽度であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-108　覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

基本語	PA n=95	AA n=117
傾眠		2 (1.7)

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）

覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-109 に示した。

傾眠の発現頻度は、本剤 1 mg 群ではみられず、プラセボ群及び本剤 2 mg 群でそれぞれ 1.4%（2/138 例）及び 3.0%（4/132 例）であった。傾眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の傾眠の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 2 mg 群でそれぞれ 1.4%（2/138 例）及び 1.5%（2/132 例）であった。傾眠の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。本剤 2 mg 群の傾眠 1 例は重篤な有害事象であった。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は回復であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-109　覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度（232 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
傾眠	2 (1.4)		4 (3.0)

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）

覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-110 に示した。

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

睡眠発作の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.6%（2/129 例）であった。睡眠発作の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の睡眠発作の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 1.6%（2/129 例）であった。睡眠発作の程度はいずれも軽度であった。

傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、0.8%（1/133 例）及び 3.1%（4/129 例）であった。傾眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、0.8%（1/133 例）及び 3.1%（4/129 例）であった。傾眠の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-110　覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
突発的睡眠	1 (0.7)		
睡眠発作			2 (1.6)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (3.1)

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）

覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-111 に示した。

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

傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.5%（4/159 例）、4.3%（7/164 例）及び 6.0%（9/149 例）であった。傾眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.5%（4/159 例）、3.7%（6/164 例）及び 5.4%（8/149 例）であった。傾眠の程度は、本剤 1 mg 群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の傾眠の治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

嗜眠の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群ではみられず、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 1.3%（2/159 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。嗜眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の嗜眠の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。嗜眠の程度は、プラセボ群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-111　覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度（133 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
睡眠発作	1 (0.6)		
傾眠	4 (2.5)	7 (4.3)	9 (6.0)
嗜眠	2 (1.3)		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）

覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-112 に示した。

傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）、0.9%（2/231 例）及び 1.3%（3/227 例）であった。傾眠の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の傾眠の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.4%（1/229 例）、0.9%（2/231 例）及び 1.3%（3/227 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

嗜眠の発現頻度は、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群ではみられず、プラセボ群の 0.4%（1/229 例）であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-112　覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度（122 試験）

基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
傾眠	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.3)
嗜眠	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）Table2.2.1.1

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）

覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-113 に示した。

睡眠発作の発現頻度は 0.5%（1/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の睡眠発作の発現頻度は 0.5%（1/222 例）であった。睡眠発作の程度は軽度であった。

傾眠の発現頻度は、1.4%（3/222 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の傾眠の発現頻度は 1.4%（3/222 例）であった。傾眠の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

その他の覚醒障害に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-113　覚醒障害に関連する有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

基本語	本剤 1 mg n=222
睡眠発作	1 (0.5)
傾眠	3 (1.4)

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

（10）悪心及び嘔吐

パーキンソン病治療ガイドライン 2011 では、パーキンソン病患者では消化管運動障害がみられることが示されている[11]。また、類薬のセレギリンの添付文書[31]において発現頻度が最も高かった副作用は、悪心・嘔吐とされている。そこで、「悪心」及び「嘔吐」の有害事象名（基本語）の発現頻度を検討した。

1） レボドパ非併用療法

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）

悪心及び嘔吐の発現頻度を表 2.7.4.2-114 に示した。

悪心の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.7%（2/117 例）であった。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の悪心の発現頻度は、本剤 1 mg 群の 1.7%（2/117 例）であった。悪心の程度はいずれも軽度であった。

嘔吐の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 1.6%（2/126 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の嘔吐はみられなかった。嘔吐の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.4.2-114　悪心及び嘔吐の発現頻度（CCT-001 試験）

基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
悪心		2 (1.7)
嘔吐	2 (1.6)	1 (0.9)

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）

悪心及び嘔吐の発現頻度を表 2.7.4.2-115 に示した。

悪心の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 2.6%（3/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の悪心の発現頻度は、AA 群で 2.6%（3/117 例）であった。悪心の程度はいずれも軽度であった。

嘔吐の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 0.9%（1/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の嘔吐はみられなかった。嘔吐の程度は軽度であった。

表 2.7.4.2-115　悪心及び嘔吐の発現頻度（OCT-001 試験）

基本語	PA n=95	AA n=117
悪心		3 (2.6)
嘔吐		1 (0.9)

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）

悪心及び嘔吐の発現頻度を表 2.7.4.2-116 に示した。

悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 7.2%（10/138 例）、4.5%（6/134 例）及び 6.8%（9/132 例）であった。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 5.8%（8/138 例）、3.0%（4/134 例）及び 5.3%（7/132 例）であった。悪心の程度は、本剤 2 mg 群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の悪心は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は回復であった。

嘔吐の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 1.5%（2/134 例）及び 3.0%（4/132 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の嘔吐の発現頻度は、本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群の 0.8%（1/132 例）であった。嘔吐の程度は、本剤 2 mg 群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の嘔吐は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-116　悪心及び嘔吐の発現頻度（232 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
悪心	10 (7.2)	6 (4.5)	9 (6.8)
嘔吐		2 (1.5)	4 (3.0)

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）

悪心及び嘔吐の発現頻度を表 2.7.4.2-117 に示した。

悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、3.0%（4/133 例）及び 3.1%（4/129 例）であった。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、3.0%（4/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。悪心の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、1.5%（2/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）、1.5%（2/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。嘔吐の程度はいずれも軽度又は中等度であった。本剤 1 mg 群の 1 例は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定され、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-117　悪心及び嘔吐の発現頻度（CCT-002 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	4 (3.1)
嘔吐	1 (0.7)	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）

悪心及び嘔吐の発現頻度を表 2.7.4.2-118 に示した。

悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 8.2%（13/159 例）、9.8%（16/164 例）及び 12.1%（18/149 例）であった。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 6.9%（11/159 例）、7.3%（12/164 例）及び 11.4%（17/149 例）であった。悪心の程度は、本剤 0.5 mg 群の 1 例は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。高度の悪心の治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.3%（2/159 例）、3.7%（6/164 例）及び 6.7%（10/149 例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で高かった。治験薬との因果関係が「関連あり」の嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、1.8%（3/164 例）及び 5.4%（8/149 例）であった。嘔吐の程度は、本剤 0.5 mg 群の 1 例は高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の嘔吐の治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-118　悪心及び嘔吐の発現頻度（133 試験）

基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
悪心	13 (8.2)	16 (9.8)	18 (12.1)
嘔吐	2 (1.3)	6 (3.7)	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）Table2.1.1.1

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）

悪心及び嘔吐の発現頻度を表 2.7.4.2-119 に示した。

悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 4.4%（10/229 例）、3.5%（8/231 例）及び 5.7%（13/227 例）であった。悪心の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の悪心の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 3.9%（9/229 例）、3.0%（7/231

例）及び4.8%（11/227例）であった。悪心の程度は、エンタカポン群の1例は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。

嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤1 mg群及びエンタカポン群でそれぞれ0.9%（2/229例）、1.3%（3/231例）及び0.9%（2/227例）であった。嘔吐の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤1 mg群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の嘔吐の発現頻度は、プラセボ群、本剤1 mg群及びエンタカポン群でそれぞれ0.9%（2/229例）、1.3%（3/231例）及び0.4%（1/227例）であった。嘔吐の程度は、エンタカポン群の1例は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-119　悪心及び嘔吐の発現頻度（122試験）

基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
悪心	10 (4.4)	8 (3.5)	13 (5.7)
嘔吐	2 (0.9)	3 (1.3)	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）Table2.2.1.1

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）

悪心及び嘔吐の発現頻度を表2.7.4.2-120に示した。

悪心の発現頻度は、1.4%（3/222例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の悪心の発現頻度は、1.4%（3/222例）であった。悪心の程度はいずれも軽度であった。

嘔吐の発現頻度は、2.3%（5/222例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の嘔吐の発現頻度は、1.8%（4/222例）であった。嘔吐の程度は、高度が1例であり、その他はいずれも軽度であった。高度の嘔吐は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-120　悪心及び嘔吐の発現頻度（OCT-002試験）

基本語	本剤 1 mg n=222
悪心	3 (1.4)
嘔吐	5 (2.3)

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

2.7.4.2.1.7 ブリッジング試験による類似性の検討

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

(1) 有害事象の発現頻度

CCT-002 試験及び 133 試験の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-121 に、いずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-122 に示した。また、各試験の器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-4 及び表 2.7.4.7-付録-5 に示した。

CCT-002 試験の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 50.4%（71/141 例）、本剤 0.5 mg 群で 69.9%（93/133 例）、本剤 1 mg 群で 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。

133 試験の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 87.4%（139/159 例）、本剤 0.5 mg 群で 90.9%（149/164 例）、本剤 1 mg 群で 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。

有害事象の発現頻度は、CCT-002 試験と比較して 133 試験で高かった。

本剤各群で発現頻度が 5%以上の有害事象について、CCT-002 試験では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。133 試験では、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、平衡障害の発現頻度が本剤 0.5 mg 群で高く、嘔吐、体重減少及び起立性低血圧の発現頻度が本剤 1 mg 群で高かった。CCT-002 試験と 133 試験の比較について、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。

表 2.7.4.2-121　有害事象の発現頻度（CCT-002 試験及び 133 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
CCT-002 試験	n=141 71 (50.4)	n=133 93 (69.9)	n=129 95 (73.6)
133 試験	n=159 139 (87.4)	n=164 149 (90.9)	n=149 141 (94.6)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.c 及び添付資料番号（5.3.5.3-1）Table1.1.1

表 2.7.4.2-122　いずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象の発現頻度
（CCT-002 試験及び 133 試験）

	CCT-002 試験			133 試験		
器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤 0.5 mg	 1 mg	プラセボ	本剤 0.5 mg	 1 mg
	n=141	n=133	n=129	n=159	n=164	n=149
胃腸障害	16 (11.3)	14 (10.5)	19 (14.7)	47 (29.6)	48 (29.3)	44 (29.5)
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	4 (3.1)	13 (8.2)	16 (9.8)	18 (12.1)
便秘	3 (2.1)	2 (1.5)	2 (1.6)	8 (5.0)	6 (3.7)	13 (8.7)
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (1.3)	6 (3.7)	10 (6.7)
下痢		1 (0.8)	1 (0.8)	6 (3.8)	10 (6.1)	7 (4.7)
口内乾燥				5 (3.1)	4 (2.4)	9 (6.0)
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)	39 (24.5)	20 (12.2)	27 (18.1)
疲労				15 (9.4)	5 (3.0)	8 (5.4)
感染症および寄生虫症	23 (16.3)	40 (30.1)	30 (23.3)	46 (28.9)	52 (31.7)	48 (32.2)
鼻咽頭炎	13 (9.2)	24 (18.0)	19 (14.7)	9 (5.7)	17 (10.4)	7 (4.7)
尿路感染	1 (0.7)	1 (0.8)		16 (10.1)	10 (6.1)	15 (10.1)
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.6)	19 (14.3)	27 (20.9)	28 (17.6)	30 (18.3)	34 (22.8)
転倒	8 (5.7)	13 (9.8)	17 (13.2)	13 (8.2)	19 (11.6)	16 (10.7)
挫傷	2 (1.4)	8 (6.0)	7 (5.4)	2 (1.3)	4 (2.4)	6 (4.0)
臨床検査	5 (3.5)	9 (6.8)	5 (3.9)	21 (13.2)	19 (11.6)	26 (17.4)
体重減少	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (2.5)	4 (2.4)	14 (9.4)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.3)	6 (3.8)	11 (6.7)	11 (7.4)
食欲減退		1 (0.8)		1 (0.6)	3 (1.8)	8 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.1)	13 (9.8)	8 (6.2)	42 (26.4)	37 (22.6)	38 (25.5)
背部痛		2 (1.5)	2 (1.6)	12 (7.5)	7 (4.3)	9 (6.0)
神経系障害	18 (12.8)	21 (15.8)	37 (28.7)	70 (44.0)	73 (44.5)	76 (51.0)
ジスキネジア	10 (7.1)	11 (8.3)	21 (16.3)	15 (9.4)	29 (17.7)	27 (18.1)
浮動性めまい	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)	14 (8.8)	15 (9.1)	13 (8.7)
頭痛		3 (2.3)	4 (3.1)	15 (9.4)	12 (7.3)	17 (11.4)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (3.1)	4 (2.5)	7 (4.3)	9 (6.0)
平衡障害				1 (0.6)	10 (6.1)	5 (3.4)
精神障害	5 (3.5)	11 (8.3)	10 (7.8)	30 (18.9)	34 (20.7)	32 (21.5)
不眠症	3 (2.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	10 (6.3)	12 (7.3)	9 (6.0)
うつ病				8 (5.0)	2 (1.2)	6 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.8)	6 (4.5)	3 (2.3)	19 (11.9)	22 (13.4)	20 (13.4)
呼吸困難				3 (1.9)	9 (5.5)	4 (2.7)
血管障害		4 (3.0)	8 (6.2)	9 (5.7)	15 (9.1)	18 (12.1)
起立性低血圧		2 (1.5)	3 (2.3)	3 (1.9)	7 (4.3)	11 (7.4)

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 及び添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.1

（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

CCT-002 試験及び 133 試験における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 2.7.4.2-123 に示した。また、各試験の器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-11 及び表 2.7.4.7-付録-12 に示した。

CCT-002 試験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 32.6%（46/141 例）、本剤 0.5 mg 群で 44.4%（59/133 例）、本剤 1 mg 群で 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。

133 試験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 61.0%（97/159 例）、本剤 0.5 mg 群で 68.9%（113/164 例）、本剤 1 mg 群で 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。

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、CCT-002 試験と比較して 133 試験で高かった。

表 2.7.4.2-123　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 試験及び 133 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
CCT-002 試験	n=141 46 (32.6)	n=133 59 (44.4)	n=129 66 (51.2)
133 試験	n=159 97 (61.0)	n=164 113 (68.9)	n=149 110 (73.8)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.e 及び添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.4

（3）有害事象の程度別発現頻度

CCT-002 試験及び 133 試験における程度別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-124 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-18 及び表 2.7.4.7-付録-19 に示した。

CCT-002 試験の軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 39.0%（55/141 例）、本剤 0.5 mg 群で 48.9%（65/133 例）、本剤 1 mg 群で 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、プラセボ群で 8.5%（12/141 例）、本剤 0.5 mg 群で 19.5%（26/133 例）、本剤 1 mg 群で 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、プラセボ群で 2.8%（4/141 例）、本剤 0.5 mg 群で 1.5%（2/133 例）、本剤 1 mg 群で 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。

133 試験の軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 30.2%（48/159 例）、本剤 0.5 mg 群で 24.4%（40/164 例）、本剤 1 mg 群で 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、プラセボ群で 44.0%（70/159 例）、本剤 0.5 mg 群で 51.2%（84/164 例）、本剤 1 mg 群で 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、プラセボ群で 13.2%（21/159 例）、本剤 0.5 mg 群で 15.2%（25/164 例）、本剤 1 mg 群で 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。

軽度の有害事象の発現頻度は 133 試験と比較して CCT-002 試験で高く、中等度及び高度の有害事象の発現頻度は、CCT-002 試験と比較して 133 試験で高かった。

表 2.7.4.2-124　有害事象の程度別発現頻度（CCT-002 試験及び 133 試験）

		プラセボ	本剤	
			0.5 mg	1 mg
CCT-002 試験		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)
133 試験		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（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 4.1.1.5 及び添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.5

（4）重篤な有害事象の発現頻度

CCT-002 試験及び 133 試験における重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-125 に示した。また、各試験の器官別大分類及び基本語別の詳細は表 2.7.4.2-58 及び表 2.7.4.2-59 に示した。

CCT-002 試験の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 2.8%（4/141 例）、本剤 0.5 mg 群で 7.5%（10/133 例）及び本剤 1 mg 群で 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 群で同程度であり、本剤 1 mg 群では高かった。

133 試験の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 8.8%（14/159 例）、本剤 0.5 mg 群で 12.8%（21/164 例）、本剤 1 mg 群で 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。

重篤な有害事象の発現頻度は CCT-002 試験と比較して 133 試験ではプラセボ群及び本剤 0.5 mg 群で高く、本剤 1 mg 群では同程度であった。

表 2.7.4.2-125　重篤な有害事象の発現頻度（CCT-002 試験及び 133 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
CCT-002 試験	n=141	n=133	n=129
	4 (2.8)	10 (7.5)	10 (7.8)
133 試験	n=159	n=164	n=149
	14 (8.8)	21 (12.8)	18 (12.1)

例数（%）
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.g 及び添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.8

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

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(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）

血液学的検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表を表2.7.4.7-付録-50及び表2.7.4.7-付録-51に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液学的検査に関連した有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表を表2.7.4.7-付録-52及び表2.7.4.7-付録-53に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加2.4%（3/126例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1.6%（2/126例）、血中アルカリホスファターゼ増加及び肝酵素上昇が各0.8%（1/126例）、並びに本剤1 mg群でグリコヘモグロビン増加及び肝機能検査異常が各0.9%（1/117例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

尿検査の正異判定のクロス表を表2.7.4.7-付録-54に示した。

尿検査について、各群におけるいずれの項目も、異常変動を示した割合は低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象はみられなかった。

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）

血液学的検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表を表2.7.4.7-付録-55及び表2.7.4.7-付録-56に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液学的検査に関連した有害事象は、AA群ではみられず、PA群で白血球数増加1.1%（1/95例）であった。程度は軽度であった。重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-57 及び表 2.7.4.7-付録-58 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、PA 群で血中トリグリセリド増加 1.1%（1/95 例）、AA 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加、グリコヘモグロビン増加、肝機能検査異常及び肝機能検査値上昇が各 0.9%（1/117 例）であった。程度はいずれも軽度であった。治験薬投与中止に至った有害事象は肝機能検査値上昇が 1 例であった。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、程度は軽度であった。重篤な有害事象はみられなかった。

尿検査の正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-59 に示した。

尿検査について、各群におけるいずれの項目も、異常変動を示した割合は低く、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象は、PA 群で尿中血陽性 1.1%（1/95 例）であった。程度は軽度であった。重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）**

血液学的検査の変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-60 及び表 2.7.4.7-付録-61 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液学的検査に関連した有害事象は、プラセボ群でリンパ球数増加及び平均赤血球容積増加が各 0.7%（1/138 例）、本剤 1 mg 群で白血球数減少 1.5%（2/134 例）、好酸球数増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少及び白血球数増加が各 0.7%（1/134 例）、並びに本剤 2 mg 群で好中球数増加及び白血球数増加が各 0.8%（1/132 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は本剤 1 mg 群で白血球数増加 0.7%（1/134 例）であった。治験薬との因果関係は「不明」であり、程度は軽度であった。

重篤な有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-62 及び表 2.7.4.7-付録-63 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、プラセボ群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ブドウ糖増加が各 1.4%（2/138 例）、血中ビリルビン増加 0.7%（1/138 例）、本剤 1 mg 群で血中ブドウ糖増加、前立腺特異性抗原増加及び肝酵素上昇が各 0.7%（1/134 例）、並びに本剤 2 mg 群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.5%（2/132 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、前立腺特異性抗原増加、血中尿素増加及び血中尿素窒素／クレアチニン比増加が各 0.8%（1/132 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

尿検査の正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-64 に示した。

尿検査について、各群におけるいずれの項目も、異常変動を示した割合は低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象は、本剤 2 mg 群ではみられず、プラセボ群で尿中赤血球陽性 2.2%（3/138 例）、尿中血陽性、尿蛋白及び尿中蛋白陽性が各 0.7%（1/138 例）、並びに本剤 1 mg 群で尿中白血球陽性、尿中蛋白陽性及び尿中赤血球陽性が各 0.7%（1/134 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（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）

血液学的検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-65 及び表 2.7.4.7-付録-66 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液学的検査に関連した有害事象は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群で白血球数減少 0.8%（1/133 例）及び本剤 1 mg 群で血小板数減少 0.8%（1/129 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-67 及び表 2.7.4.7-付録-68 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 0.7%（1/141 例）、本剤 0.5 mg 群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.5%（2/133 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中クレアチン増加が各 0.8%（1/133 例）、並びに本剤 1 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 0.8%（1/129 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

尿検査の正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-69 に示した。

尿検査について、各群におけるいずれの項目も、異常変動を示した割合は低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象は、プラセボ群で尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性及び尿中ケトン体陽性が各 0.7%（1/141 例）、本剤 0.5 mg 群で尿中血陽性 1.5%（2/133 例）、並びに本剤 1 mg 群で尿中血陽性及び尿中蛋白陽性が各 0.8%（1/129 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2）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）

血液学的検査の変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録 70 及び表 2.7.4.7-付録-71 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液学的検査に関連した有害事象は、プラセボ群でヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、平均赤血球容積増加及び白血球数増加が各 1.3%(2/159 例）、好中球数増加、赤血球数異常及び赤血球数減少が各 0.6%（1/159 例）、本剤 0.5 mg 群でヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、単球数減少、赤血球数減少及び白血球数減少が各 0.6%（1/164 例）、並びに本剤 1 mg 群でヘマトクリット減少、白血球数減少及び白血球数増加が各 0.7%（1/149 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-72 及び表 2.7.4.7-付録-73 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、プラセボ群で血中コレステロール増加及び血中カリウム増加が各 0.6%（1/159 例）、本剤 0.5 mg 群で血中カルシウム増加、血中ブドウ糖増加、血中カリウム増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ

増加及び総蛋白増加が各 0.6%（1/164 例）、並びに本剤 1 mg 群で血中カルシウム増加、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム減少及び血中尿素増加が各 0.7%（1/149 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

尿検査の正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-74 に示した。

尿検査について、各群におけるいずれの項目も、異常変動を示した割合は低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象は、プラセボ群で尿中血陽性及び尿検査異常が各 0.6%（1/159 例）、本剤 0.5 mg 群で尿中白血球陽性 1.2%（2/164 例）、尿中血陽性、尿検査異常及び尿中ケトン体陽性が各 0.6%（1/164 例）、並びに本剤 1 mg 群で尿中白血球陽性 1.3%（2/149 例）、尿中ケトン体陽性 0.7%（1/149 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

血液学的検査の変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-75 及び表 2.7.4.7-付録-76 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液学的検査に関連した有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-77 及び表 2.7.4.7-付録-78 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 0.4%（1/231 例）、並びにエンタカポン群で血中アルカリホスファターゼ異常、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中クレアチニン異常が各 0.4%（1/227 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

尿検査の正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-79 に示した。

尿検査について、各群におけるいずれの項目も、異常変動を示した割合は低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象は、プラセボ群で尿中赤血球陽性、尿量増加及び尿中白血球陽性が各 0.4%（1/229 例）、本剤 1 mg 群で尿量増加 0.4%（1/231 例）、並びにエンタカポン群で尿検査異常 0.9%（2/227 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

血液学的検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-80 及び表 2.7.4.7-付録-81 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液学的検査に関連した有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-82 及び表 2.7.4.7-付録-83 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.2%（7/222 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.8%（4/222 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 1.4%（3/222 例）並びに血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿酸増加及び肝機能検査値上昇が各 0.5%（1/222 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加0.5%(1/222例)であった。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、程度は軽度であった。

重篤な有害事象はみられなかった。

尿検査の正異判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-84 に示した。

尿検査について、いずれの項目も異常変動を示した割合は低く、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象は、尿中ケトン体陽性 0.5%（1/222 例）であった。程度は軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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

（1）収縮期血圧及び拡張期血圧

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）

収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った頻度集計を表 2.7.4.4-1 に、評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-85 に示した。

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

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

起立性低血圧及び高血圧に関連する有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.6 (1) 及び 2.7.4.2.1.6 (5) に示した。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.4-1　収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った頻度集計（CCT-001 試験）

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
収縮期血圧		
180 mmHg 超の被験者の割合	0/126 (0.0)	0/116 (0.0)
90 mmHg 未満の被験者の割合	2/126 (1.6)	3/116 (2.6)
拡張期血圧		
100 mmHg 超の被験者の割合	6/126 (4.8)	9/116 (7.8)
50 mmHg 未満の被験者の割合	3/126 (2.4)	0/116 (0.0)

例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.1

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）

収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った頻度集計を表 2.7.4.4-2 に、評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-86 に示した。

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

起立性低血圧及び高血圧に関連する有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.6 (1) 及び 2.7.4.2.1.6 (5) に示した。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.4-2　収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った頻度集計（OCT-001 試験）

	PA n=95	AA n=117
収縮期血圧		
180 mmHg 超の被験者の割合	0/95 (0.0)	0/116 (0.0)
90 mmHg 未満の被験者の割合	3/95 (3.2)	3/116 (2.6)
拡張期血圧		
100 mmHg 超の被験者の割合	6/95 (6.3)	13/116 (11.2)
50 mmHg 未満の被験者の割合	4/95 (4.2)	0/116 (0.0)

例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.k

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）

収縮期血圧及び拡張期血圧の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-87 及び表 2.7.4.7-付録-88 に示した。

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

起立性低血圧及び高血圧に関連する有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.6 (1) 及び 2.7.4.2.1.6 (5) に示した。

重篤な有害事象はみられなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は本剤 1 mg 群で血圧上昇 0.7%（1/134 例）であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、程度は中等度であった。

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）

収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った頻度集計を表 2.7.4.4-3 に、評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-89 に示した。

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

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

起立性低血圧及び高血圧に関連する有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.6 (1) 及び 2.7.4.2.1.6 (5) に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は本剤 1 mg 群で低血圧 0.8%（1/129 例）であった。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、程度は中等度であった。

重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.4-3　収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った頻度集計（CCT-002 試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
収縮期血圧			
180 mmHg 超の被験者の割合	0/141 (0.0)	1/133 (0.8)	1/127 (0.8)
90 mmHg 未満の被験者の割合	19/141 (13.5)	11/133 (8.3)	27/127 (21.3)
拡張期血圧			
100 mmHg 超の被験者の割合	4/141 (2.8)	0/133 (0.0)	1/127 (0.8)
50 mmHg 未満の被験者の割合	13/141 (9.2)	16/133 (12.0)	16/127 (12.6)

例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.k

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）

収縮期血圧及び拡張期血圧の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-90 及び表 2.7.4.7-付録-91 に示した。

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

起立性低血圧及び高血圧に関連する有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.6 (1) 及び 2.7.4.2.1.6 (5) に示した。

重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群で起立性低血圧 0.7%（1/149 例）であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、程度は高度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 0.5 mg 群で低血圧 0.6%（1/164 例）及び本剤 1 mg 群で起立性低血圧 0.7%（1/149 例）であった。治験薬との因果関係は、それぞれ「多分関連なし」及び「関連あるかもしれない」と判定され、程度はそれぞれ軽度及び中等度であった。

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）

収縮期血圧及び拡張期血圧の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-92 及び表 2.7.4.7-付録-93 に示した。

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

起立性低血圧及び高血圧に関連する有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.6 (1) 及び 2.7.4.2.1.6 (5) に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ群で高血圧及び高血圧クリーゼが各 0.4%（1/229 例）、並びに本剤 1 mg 群で起立性低血圧 0.4%（1/231 例）であった。プラセボ群でみられた高血圧及び高血圧クリーゼの治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され、程度はいずれも中等度であった。本剤 1 mg 群でみられた起立性低血圧の治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、程度は軽度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象はプラセボ群で高血圧クリーゼ 0.4%（1/229 例）、並びに本剤 1 mg 群で起立性低血圧及び血圧変動が各 0.4%（1/231 例）であった。プラセボ群でみられた高血圧クリーゼの治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、程度は中等度であった。本剤 1 mg 群でみられた起立性低血圧及び血圧変動の治験薬との因果関係はそれぞれ「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定され、程度はいずれも中等度であった。

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）

収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った頻度集計を表 2.7.4.4-4 に、評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-94 に示した。

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

起立性低血圧及び高血圧に関連する有害事象をそれぞれ 2.7.4.2.1.6 (1) 及び 2.7.4.2.1.6 (5) に示した。

重篤な有害事象は起立性低血圧 0.5%（1/222 例）であった。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、程度は中等度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は起立性低血圧 1.8%（4/222 例）及び高血圧 0.5%（1/222 例）であった。起立性低血圧及び高血圧の治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定され、程度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.4-4　収縮期血圧及び拡張期血圧の治療期全体を通しての基準値上限を上回った又は下限を下回った頻度集計（OCT-002 試験）

	本剤 1 mg n=222
収縮期血圧	
180 mmHg 超の被験者の割合	6/221 (2.7)
90 mmHg 未満の被験者の割合	33/221 (14.9)
拡張期血圧	
100 mmHg 超の被験者の割合	6/221 (2.7)
50 mmHg 未満の被験者の割合	31/221 (14.0)

例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.k

(2) 脈拍数

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）

脈拍数の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-95 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち脈拍数に関連した有害事象はみられなかった。

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）

脈拍数の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-96 に示した。

脈拍数について、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち脈拍数に関連した有害事象はみられなかった。

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）

脈拍数の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-97 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち脈拍数に関連した有害事象はみられなかった。

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）

脈拍数の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-98 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち脈拍数に関連した有害事象はみられなかった。

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）

脈拍数の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-99 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち脈拍数に関連した有害事象は、プラセボ群で足脈拍減少 0.6%（1/159 例）であった。

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）

脈拍数の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-100 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち脈拍数に関連した有害事象はみられなかった。

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）

脈拍数の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-101 に示した。

脈拍数について、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。
器官別大分類が「臨床検査」のうち脈拍数に関連した有害事象はみられなかった。

(3) 体重

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）

体重の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-102 に示した。
体重について、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。
器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象はみられなかった。

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）

体重の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-103 に示した。
体重について、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。
器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象は、PA 群で体重減少 1.1%（1/95 例）であった。程度は軽度であった。重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象は、プラセボ群で体重減少 1.4%（2/138 例）及び体重増加 0.7%（1/138 例）であった。

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）

体重の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-104 に示した。
体重について、各群における投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。
器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象は、プラセボ群で体重減少 0.7%（1/141 例）、本剤 0.5 mg 群で体重減少 0.8%（1/133 例）及び本剤 1 mg 群で体重減少 1.6%（2/129 例）であった。程度はいずれも軽度であった。
重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

② 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）

体重の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-105 に示した。

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象は、プラセボ群で体重減少 2.5%（4/159 例）、体重増加 0.6%（1/159 例）、本剤 0.5 mg 群で体重減少 2.4%（4/164 例）、本剤 1 mg 群で体重減少 9.4%（14/149 例）、体重増加 0.7%（1/149 例）であった。程度はプラセボ群及び本剤 0.5 mg 群の体重減少の各 1 例が高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象はプラセボ群で体重減少 0.6%（1/159 例）、本剤 0.5 mg 群で体重減少 1.2%（2/164 例）であった。プラセボ群でみられた体重減少の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、程度は中等度であった。本剤 0.5 mg 群でみられた体重減少の治験薬との因果関係はいずれも「多分関連なし」と判定され、程度はそれぞれ中等度及び高度であった。

重篤な有害事象はみられなかった。

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）

器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象は、プラセボ群で体重減少 0.9%（2/229 例）、本剤 1 mg 群で体重減少及び体重増加が各 0.9%（2/231 例）、エンタカポン群で体重減少 2.2%（5/227 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

体重の評価時点別変化量を表 2.7.4.7-付録-106 に示した。

体重について、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象は、体重減少 0.5%（1/222 例）であった。程度は中等度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（4）心電図

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）

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-107 に、心電図における各パラメータの要約統計量を表 2.7.4.7-付録-108 に示した。

心電図判定について、投与前の心電図判定が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は、プラセボ群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 2 例であった。このうち、プラセボ群で心筋梗塞 0.8%（1/126 例）及び本剤

1 mg 群で期外収縮及び心電図 QT 延長が各 0.9%（1/117 例）が有害事象として報告された。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の心筋梗塞 0.8%（1/126 例）であった。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定され、程度は中等度であった。

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

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

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）

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-109 に、心電図における各パラメータの要約統計量を表 2.7.4.7-付録-110 に示した。

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

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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

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

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）

各評価時点の心電図判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-111 に示した。

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

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

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2） レボドパ併用療法

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）

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-112 に、心電図における各パラメータの要約統計量を表 2.7.4.7-付録-113 に示した。

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

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

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

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）

各評価時点の心電図判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-114 に、心電図における各パラメータの要約統計量を表 2.7.4.7-付録-115 に示した。

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

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

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

各評価時点の心電図判定のクロス表を表 2.7.4.7-付録-116 に、心電図における各パラメータの要約統計量を表 2.7.4.7-付録-117 に示した。

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

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

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-118 に、心電図における各パラメータの要約統計量を表 2.7.4.7-付録-119 に示した。

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

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

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

3）QT/QTc 評価試験／海外（TQT-TVP1012-121 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（評価）

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

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

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

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

（1）性別

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）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-1 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-120 に示した。

男性における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 51.9%（28/54 例）及び 58.5%（31/53 例）であった。

女性における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 52.8%（38/72 例）及び 65.6%（42/64 例）であった。

各層における群間での比較では、「女性」の層において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かったが、「男性」の層においてはプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

各群における層間での比較では、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-1　性別による有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
性別	男性	n=54 28 (51.9)	n=53 31 (58.5)
	女性	n=72 38 (52.8)	n=64 42 (65.6)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.g

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）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-2 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-121 に示した。

男性における有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 50.0%（21/42 例）及び 77.4%（41/53 例）であった。

女性における有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 56.6%（30/53 例）及び 78.1%（50/64 例）であった。

各群における層間での比較では、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-2　性別による有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	PA n=95	AA n=117
性別	男性	n=42 21 (50.0)	n=53 41 (77.4)
	女性	n=53 30 (56.6)	n=64 50 (78.1)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.f

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）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-3 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-122 に示した。

男性における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 41.5%（22/53 例）、70.2%（40/57 例）及び 63.0%（29/46 例）であった。

女性における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 55.7%（49/88 例）、69.7%（53/76 例）及び 79.5%（66/83 例）であった。

各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。

各群における層間での比較では、プラセボ群及び本剤 1 mg 群の「女性」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.5-3　性別による有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
性別	男性	n=53 22 (41.5)	n=57 40 (70.2)	n=46 29 (63.0)
	女性	n=88 49 (55.7)	n=76 53 (69.7)	n=83 66 (79.5)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.f

② 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）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-4 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-123 に示した。

男性における有害事象の発現頻度は、81.4%（79/97 例）であった。

女性における有害事象の発現頻度は、84.8%（106/125 例）であった。

性別の有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-4　性別による有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	本剤 1 mg n=222
性別	男性	n=97 79 (81.4)
	女性	n=125 106 (84.8)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.f

（2）年齢

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）

年齢の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-5 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-124 に示した。

65 歳未満における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 36.2%（17/47 例）及び 71.8%（28/39 例）であった。

65 歳以上における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 62.0%（49/79 例）及び 57.7%（45/78 例）であった。

各層における群間での比較では、「65 歳未満」の層において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かったが、「65 歳以上」の層においてはプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

各群における層間での比較では、プラセボ群の「65 歳以上」の層及び本剤 1 mg 群の「65 歳未満」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.5-5　年齢別による有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
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)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.g

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）

年齢の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-6 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-125 に示した。

65 歳未満における有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 48.6%（17/35 例）及び 84.6%（33/39 例）であった。

65 歳以上における有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 56.7%（34/60 例）及び 74.4%（58/78 例）であった。

各群における層間での比較では、AA 群の「65 歳未満」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.5-6　年齢別による有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	PA n=95	AA n=117
年齢	65 歳未満	n=35 17 (48.6)	n=39 33 (84.6)
	65 歳以上	n=60 34 (56.7)	n=78 58 (74.4)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.f

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）

年齢の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-7 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-126 に示した。

65 歳未満における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 52.1%（25/48 例）、57.4%（27/47 例）及び 67.3%（33/49 例）であった。

65 歳以上における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 49.5%（46/93 例）、76.7%（66/86 例）及び 77.5%（62/80 例）であった。

各層における群間での比較では、「65 歳未満」の層において、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。「65 歳以上」の層においてはプラセボ群と比較して本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。

各群における層間での比較では、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群の「65 歳以上」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.5-7　年齢別による有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	本剤 1 mg n=129
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)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.f

② 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）

年齢の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-8 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-127 に示した。

65 歳未満における有害事象の発現頻度は、79.6%（43/54 例）であった。

65 歳以上における有害事象の発現頻度は、84.5%（142/168 例）であった。

年齢の有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-8　年齢別による有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	本剤 1 mg n=222
年齢	65 歳未満	n=54 43 (79.6)
	65 歳以上	n=168 142 (84.5)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.f

（3）体重

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）

体重の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-9 に示した。

中央値未満における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 57.1%（36/63 例）及び 67.2%（39/58 例）であった。

中央値以上における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 47.6%（30/63 例）及び 57.6%（34/59 例）であった。

各層における群間での比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。

各群における層間での比較では、いずれの群においても層間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.5-9　体重別による有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
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)

上段：カテゴリ例数、下段：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

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）

体重の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-10 に示した。

中央値未満における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 49.3%（36/73 例）、77.6%（45/58 例）及び 78.3%（54/69 例）であった。

中央値以上における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 50.0%（33/66 例）、63.5%（47/74 例）及び 68.3%（41/60 例）であった。

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

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

表 2.7.4.5-10　体重別による有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	本剤 1 mg n=129
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)

上段：カテゴリ例数、下段：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

（4）Wearing off 現象

1）レボドパ併用療法

① 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）

Wearing off 現象の発現の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-11 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-128 に示した。

Wearing off 現象の発現「有」における有害事象の発現頻度は、87.9%（102/116 例）であった。

Wearing off 現象の発現「無」における有害事象の発現頻度は、78.3%（83/106 例）であった。

Wearing off 現象の発現の有無別の有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-11　Wearing off 現象の発現の有無別の有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	本剤 1 mg n=222
Wearing off 現象の発現の有無	有	n=116 102 (87.9)
	無	n=106 83 (78.3)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.f

2.7.4.5.2 外因性要因

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

（1）治験薬の投与タイミング

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）

治験薬の投与タイミングの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-12 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-129 に示した。

朝食前における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 50.0%（30/60 例）及び 57.6%（34/59 例）であった。

朝食後における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 54.5%（36/66 例）及び 67.2%（39/58 例）であった。

各層における群間での比較では、「朝食後」の層において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かったが、「朝食前」の層においてはプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

各群における層間での比較では、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-12　治験薬の投与タイミングによる有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
治験薬の投与タイミング	朝食前	n=60 30 (50.0)	n=59 34 (57.6)
	朝食後	n=66 36 (54.5)	n=58 39 (67.2)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.g

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）

治験薬の投与タイミングの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-13 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-130 に示した。

朝食前における有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 50.0%（24/48 例）及び 71.2%（42/59 例）であった。

朝食後における有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 57.4%（27/47 例）及び 84.5%（49/58 例）であった。

各群における層間での比較では、AA 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.5-13　治験薬の投与タイミングによる有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	PA n=95	AA n=117
治験薬の投与タイミング	朝食前	n=48 24 (50.0)	n=59 42 (71.2)
	朝食後	n=47 27 (57.4)	n=58 49 (84.5)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.f

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）

治験薬の投与タイミングの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-14 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-131 に示した。

朝食前における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 55.9%（38/68 例）、73.8%（45/61 例）及び 68.7%（46/67 例）であった。

朝食後における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 45.2%（33/73 例）、66.7%（48/72 例）及び 79.0%（49/62 例）であった。

各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。

各群における層間での比較では、プラセボ群の「朝食前」及び本剤 1 mg 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.5-14　治験薬の投与タイミングによる有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
治験薬の投与タイミング	朝食前	n=68 38 (55.9)	n=61 45 (73.8)	n=67 46 (68.7)
	朝食後	n=73 33 (45.2)	n=72 48 (66.7)	n=62 49 (79.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.f

② 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）

治験薬の投与タイミングの有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-15 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-132 に示した。

朝食前における有害事象の発現頻度は、86.8%（92/106 例）であった。

朝食後における有害事象の発現頻度は、80.2%（93/116 例）であった。

治験薬の投与タイミングの有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-15　治験薬の投与タイミングによる有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	本剤 1 mg n=222
治験薬の投与タイミング	朝食前	n=106 92 (86.8)
	朝食後	n=116 93 (80.2)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.f

（2）喫煙歴

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）

喫煙の有無の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-16 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-133 に示した。

喫煙歴「有」における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 50.0%（4/8 例）及び 60.0%（3/5 例）であった。

喫煙歴「無」における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 52.5%（62/118 例）及び 62.5%（70/112 例）であった。

各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象の発現頻度が高かった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

各群における層間での比較では、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-16　喫煙の有無による有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
喫煙歴 [1)]	有	n=8 4 (50.0)	n=5 3 (60.0)
	無	n=118 62 (52.5)	n=112 70 (62.5)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
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。
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.g

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）

喫煙の有無の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-17 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-134 に示した。

喫煙歴「有」における有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 57.1%（4/7 例）及び 100.0%（5/5 例）であった。

喫煙歴「無」における有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 53.4%（47/88 例）及び 76.8%（86/112 例）であった。

各群における層間での比較では、AA 群の喫煙歴「有」の層で有害事象の発現頻度が高かった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-17　喫煙の有無による有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）

層別項目	カテゴリ	PA n=95	AA n=117
喫煙歴 [1)]	有	n=7 4 (57.1)	n=5 5 (100.0)
	無	n=88 47 (53.4)	n=112 86 (76.8)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
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。
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.f

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）

喫煙の有無の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-18 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-135 に示した。

喫煙歴「有」における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 60.0%（3/5 例）、58.3%（7/12 例）及び 70.0%（7/10 例）であった。

喫煙歴「無」における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 50.0%（68/136 例）、71.1%（86/121 例）及び 73.9%（88/119 例）であった。

各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群の喫煙歴「有」の層を除き、本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

各群における層間での比較では、プラセボ群の喫煙歴「有」及び本剤 0.5 mg 群の喫煙歴「無」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.5-18　喫煙の有無による有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
喫煙歴 [1)]	有	n=5 3 (60.0)	n=12 7 (58.3)	n=10 7 (70.0)
	無	n=136 68 (50.0)	n=121 86 (71.1)	n=119 88 (73.9)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
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。
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.f

② 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）

喫煙の有無の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-19 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-136 に示した。

喫煙歴「有」における有害事象の発現頻度は、66.7%（8/12 例）であった。

喫煙歴「無」における有害事象の発現頻度は、84.3%（177/210 例）であった。

喫煙の有無による有害事象の発現頻度は、喫煙歴「有」の層と比較して喫煙歴「無」の層で有害事象の発現頻度が高かった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-19　喫煙の有無による有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	本剤 1 mg n=222
喫煙歴 [1)]	有	n=12 8 (66.7)
	無	n=210 177 (84.3)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)

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。

添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.f

（3）レボドパの 1 日投与量

1）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）

レボドパの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-20 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-137 に示した。

「300 mg 未満」における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 33.3%（5/15 例）、62.5%（5/8 例）及び 42.9%（6/14 例）であった。

「300 mg 以上 600 mg 未満」における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 50.0%（51/102 例）、69.7%（76/109 例）及び 75.6%（68/90 例）であった。

「600 mg 以上」における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 59.1%（13/22 例）、73.3%（11/15 例）及び 84.0%（21/25 例）であった。

各層における群間での比較では、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群の「300 mg 未満」の層を除き、本剤各群で有害事象の発現頻度が高かった。

各群における層間での比較では、すべての群で「600 mg 以上」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.5-20　レボドパの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	本剤 1 mg n=129
レボドパの 1 日投与量	300 mg 未満	n=15 5 (33.3)	n=8 5 (62.5)	n=14 6 (42.9)
	300 mg 以上 600 mg 未満	n=102 51 (50.0)	n=109 76 (69.7)	n=90 68 (75.6)
	600 mg 以上	n=22 13 (59.1)	n=15 11 (73.3)	n=25 21 (84.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.f

② 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）

レボドパの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-21 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-138 に示した。

レボドパの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度は、「300 mg 未満」で 85.7%（42/49 例）、「300 mg 以上 600 mg 未満」で 81.6%（124/152 例）及び「600 mg 以上」で 90.0%（18/20 例）であった。

レボドパの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-21　レボドパの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度（OCT-002 試験）

層別項目	カテゴリ	本剤 1 mg n=222
レボドパの 1 日投与量	300 mg 未満	n=49 42 (85.7)
	300 mg 以上 600 mg 未満	n=152 124 (81.6)
	600 mg 以上	n=20 18 (90.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.f

2.7.4.5.3 薬物相互作用

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

他の薬剤が本剤に及ぼす影響を評価するための薬物相互作用試験として、海外で CYP1A2 を阻害するシプロフロキサシンとの薬物相互作用試験（426 試験）及びレボドパ／カルビドパとの薬物相互作用試験（PD-201 試験）を実施した（それぞれ 2.7.6.9 及び 2.7.6.11）。426 試験の結果、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。本剤とシプロフロキサシンの併用投与により、有害事象の発現頻度が増加する傾向や程度が悪化する傾向はみられなかった。PD-201 試験の結果、ラサギリン及び 1-アミノインダンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は、単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用時でほとんど差はなかった。また、レボドパ／カルビドパと本剤の併用投与による有害事象の発現頻度の増加や有害事象の重症度の増加を示す傾向はみられなかった。

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

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤は、妊婦への影響を評価するための臨床試験は実施していない。

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

非臨床試験において、雌雄動物における受胎能、雌性動物における生殖能と母体の機能、胚・胎児発生、催奇形性及び出生前後発育に対する本剤の影響を評価するため、生殖発生毒性試験を実施した。また、本剤単独投与に加えて、本剤とレボドパ／カルビドパとの併用投与による胚・胎児発生試験を実施した（2.4.4.5）。

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

2.7.4.5.5 過量投与

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

国内で実施した臨床試験の過量投与及び海外の市販後を含む報告を以下に示した。

(1) 国内で実施した臨床試験の過量投与

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

国内で実施した臨床試験において、本剤の過量投与がみられた被験者及び過量投与以降に発現した有害事象の一覧を表2.7.4.5-22に示した。

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

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

CCT-002試験では本剤1 mg群の2例に過量投与がみられた。投与量は、1日に1 mg錠2錠投与及び1日に1 mg錠3錠投与が各1例であった。1日に1 mg錠2錠投与の1例は、過量投与以降に有害事象はみられなかった。1日に1 mg錠3錠投与の1例は、過量投与以降に足部白癬がみられた。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定され、転帰は未回復であったが、程度は軽度であった。

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

表 2.7.4.5-22　国内で実施した臨床試験において、本剤の過量投与がみられた被験者及び過量投与以降に発現した有害事象の一覧

試験	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量（mg）	過量投与期間（内容）	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	転帰
CCT-001	本剤 1 mg	[redacted]	女性	71	2	[redacted]（1 日 1 mg 錠 2 錠投与）	－	－	－	－	－	－
OCT-001	AA	[redacted]	女性	71	2	[redacted]（1 日 1 mg 錠 2 錠投与）	関節周囲炎	196※	169※	関連あるかもしれない	中等度	回復
							鼻咽頭炎	319※	13※	関連あるかもしれない	軽度	回復
CCT-002	本剤 1 mg	[redacted]	女性	73	2	[redacted]（1 日 1 mg 錠 2 錠、0.5 mg プラセボ錠 0 錠投与）	－	－	－	－	－	－
		[redacted]	女性	66	3	[redacted]のうち 1 日間（1 日 1 mg 錠 3 錠、0.5 mg プラセボ錠 2 錠投与）	足部白癬	80※	継続中	多分関連なし	軽度	未回復
OCT-002	本剤 1 mg	[redacted]	男性	55	2	[redacted]（1 日 1 mg 錠 2 錠投与）	－	－	－	－	－	－
		[redacted]	女性	73	2	[redacted]（1 日 1 mg 錠 2 錠投与）	低血圧	266※	197※	関連あるかもしれない	軽度	回復
		[redacted]	男性	71	2	[redacted]（1 日 1 mg 錠 2 錠投与）	－	－	－	－	－	－
		[redacted]	男性	60	2	[redacted]（1 日 1 mg 錠 2 錠投与）	－	－	－	－	－	－
		[redacted]	男性	50	2	[redacted]のうち 1 日間（1 日 1 mg 錠 2 錠投与）	－	－	－	－	－	－

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
－：該当せず

※新薬承認情報提供時に置き換え

（2）海外の市販後を含む報告

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

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

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

国内で実施した臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験）では、SMQ の「薬物乱用および依存」の狭域に分類される有害事象名（基本語）[1)]について検討したところ、いずれの試験においても、「薬物乱用および依存」の狭域に分類される有害事象はみられなかった。

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

1) 「ドーパミン調節障害症候群」、「薬物乱用」、「薬物乱用者」、「薬物依存」、「薬物依存、分娩前」、「薬物依存、分娩後」、「企図的過量投与」、「企図的製品誤用」、「不正薬剤母体使用」、「母体の物質乱用による新生児合併症」、「物質乱用」、「物質乱用者」、「物質依存」

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤は、離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施していない。そこで、国内で実施した臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験）でみられた治験薬投与中止後に発現した有害事象を表 2.7.4.5-23 に示した。

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

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

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

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

表 2.7.4.5-23　国内で実施した臨床試験でみられた治験薬投与中止後に発現した有害事象

試験	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名［基本語］	治験薬最終投与日（投与日数）※	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	転帰
CCT-001	プラセボ	[redacted]	男性	62	自殺既遂	67※	67※	1※	多分関連なし	高度	重篤	死亡
		[redacted]	女性	74	血栓性脳梗塞	13※	13※	25※	多分関連なし	高度	重篤	回復したが後遺症あり
		[redacted]	男性	73	大動脈解離	126※	127※	継続中	関連あるかもしれない	高度	重篤	軽快
					脳梗塞		127※	継続中	関連なし	高度	重篤	未回復
	本剤 1 mg	[redacted]	男性	73	心電図 QT 延長	183※	183※	7※	多分関連あり	中等度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	79	胃潰瘍	181※	181※	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	未回復
OCT-001	PA	[redacted]	女性	75	顕微鏡的多発血管炎	363※	363※	継続中	関連あるかもしれない	中等度	重篤	軽快
		[redacted]	女性	65	白血球数増加	361※	361※	32※	多分関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	64	機械的イレウス	230※	230※	11※	関連なし	高度	重篤	回復
		[redacted]	男性	67	心電図 QT 延長	364※	364※	22※	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	72	椎間板突出	203※	203※	継続中	関連なし	軽度	非重篤	未回復
	AA	[redacted]	男性	74	肝機能検査値上昇	243※	243※	50※	多分関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	61	湿疹	364※	364※	29※	関連なし	軽度	非重篤	回復
CCT-002	プラセボ	[redacted]	男性	68	尿中蛋白陽性	175※	175※	40※	多分関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	男性	58	鼻咽頭炎	86※	88※	11※	関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	63	転倒	82※	82※	1※	関連なし	軽度	非重篤	回復
					挫傷		82※	50※	関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	70	頭蓋内出血	156※	156※	1※	多分関連なし	高度	重篤	死亡
		[redacted]	女性	67	ジスキネジア	119※	119※	36※	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
	本剤 0.5 mg	[redacted]	男性	67	転倒	189※	189※	1※	関連なし	軽度	非重篤	回復
					挫傷		189※	29※	関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	男性	73	廃用症候群	175※	175※	50※	多分関連なし	中等度	重篤	回復
		[redacted]	女性	74	悪心	5※	5※	17※	多分関連あり	中等度	非重篤	回復
		[redacted]	男性	74	貧血	182※	182※	継続中	多分関連なし	軽度	非重篤	未回復
		[redacted]	女性	75	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	182※	182※	57※	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	男性	73	白血球数減少	182※	182※	22※	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	75	転倒	133※	133※	99※	多分関連なし	中等度	非重篤	回復

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

※新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.5-23　国内で実施した臨床試験でみられた治験薬投与中止後に発現した有害事象（続き）

試験	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名［基本語］	治験薬最終投与日（投与日数）※	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	転帰
CCT-002	本剤 1 mg	[redacted]	男性	68	ジスキネジア	17※	17※	10※	関連あるかもしれない	中等度	重篤	回復
					脱水		17※	4※	関連なし	中等度	非重篤	回復
					小腸炎		21※	15※	関連なし	中等度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	67	尿中蛋白陽性	43※	52※	12※	多分関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	男性	69	低酸素性虚血性脳症	48※	48※	119※	関連あるかもしれない	高度	重篤	死亡
		[redacted]	女性	77	転倒	167※	167※	1※	関連なし	軽度	非重篤	回復
					大腿骨頚部骨折		167※	継続中	関連なし	高度	重篤	軽快
		[redacted]	女性	60	ジスキネジア	182※	182※	27※	多分関連あり	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	63	幻聴	6※	6※	1※	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	67	血小板数減少	182※	182※	29※	関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	66	幻覚	79※	80※	145※	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
					転倒		81※	1※	関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	74	ジスキネジア	65※	65※	18※	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	76	変形性関節症	182※	182※	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	軽快
					体重減少		182※	継続中	関連なし	軽度	非重篤	軽快

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

※新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.5-23　国内で実施した臨床試験でみられた治験薬投与中止後に発現した有害事象（続き）

試験	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名［基本語］	治験薬最終投与日（投与日数）※	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	転帰
OCT-002	本剤 1 mg	[redacted]	男性	67	異常行動	217※	217※	37※	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	68	腎盂腎炎	43※	43※	13※	多分関連なし	中等度	非重篤	回復
		[redacted]	男性	65	横紋筋融解症	363※	363※	18※	多分関連なし	中等度	重篤	回復
		[redacted]	女性	78	直腸炎	68※	69※	6※	関連なし	軽度	非重篤	回復
					紅斑		71※	5※	関連なし	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	67	ジスキネジア	363※	363※	29※	多分関連あり	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	76	転倒	119※	119※	1※	多分関連なし	軽度	非重篤	回復
					大腿骨骨折		119※	継続中	関連なし	高度	重篤	軽快
		[redacted]	男性	56	高血圧	21※	21※	43※	多分関連あり	中等度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	79	脱水	86※	86※	9※	多分関連なし	中等度	重篤	回復
		[redacted]	女性	60	2 型糖尿病	364※	364※	継続中	関連なし	軽度	非重篤	軽快
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	364※	364※	継続中	関連なし	軽度	非重篤	軽快
		[redacted]	男性	77	心房細動	126※	126※	8※	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
		[redacted]	女性	68	イレウス	113※	113※	12※	関連なし	高度	重篤	回復
		[redacted]	女性	61	脱水	38※	42※	8※	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	回復
		[redacted]	男性	78	幻覚	25※	25※	11※	関連あるかもしれない	高度	重篤	回復
		[redacted]	男性	78	貧血	182※	182※	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	軽快
		[redacted]	女性	70	大腿骨骨折	254※	254※	44※	関連あるかもしれない	高度	重篤	回復
		[redacted]	女性	66	脂漏性角化症	364※	364※	継続中	多分関連なし	軽度	非重篤	未回復
		[redacted]	男性	67	ジスキネジア	363※	363※	69※	多分関連あり	軽度	非重篤	回復

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

※新薬承認情報提供時に置き換え

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

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

CCT-001 試験における器官別大分類「神経系障害」の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 5.6%（7/126 例）及び 9.4%（11/117 例）であった。「神経系障害」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「神経系障害」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。程度は、プラセボ群の 2 例及び本剤 1 mg 群の 1 例は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。本剤 1 mg 群の高度の有害事象は頭蓋内動脈瘤であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

CCT-002 試験における器官別大分類「神経系障害」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 12.8%（18/141 例）、15.8%（21/133 例）及び 28.7%（37/129 例）であった。「神経系障害」の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で高かった。治験薬との因果関係が「関連あり」の「神経系障害」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 10.6%（15/141 例）、12.8%（17/133 例）及び 25.6%（33/129 例）であった。程度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群のそれぞれ 3 例及び 1 例は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。本剤 1 mg 群の高度の有害事象は低酸素性虚血性脳症であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定され、転帰は死亡であった。

CCT-001 試験における器官別大分類「精神障害」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 4.3%（5/117 例）であった。「精神障害」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「精神障害」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 2.6%（3/117 例）であった。程度は、プラセボ群の 1 例は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。

CCT-002 試験における器官別大分類「精神障害」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 3.5%（5/141 例）、8.3%（11/133 例）及び 7.8%（10/129 例）であった。「精神障害」の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の「精神障害」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 3.5%（5/141 例）、7.5%（10/133 例）及び 7.0%（9/129 例）であった。程度は、本剤 0.5 mg 群の 1 例は高度であり、その他は軽度又は中等度であった。本剤 0.5 mg 群の高度の有害事象は幻覚であり、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定され、転帰は回復であった。

覚醒障害に関連する有害事象は 2.7.4.2.1.6（9）に示した。

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

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

2.7.4.6 市販後データ

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

なお、本剤の心室再分極に及ぼす影響を検討するため、海外で実施したTQT-TVP1012-121試験（2.7.6.12）において本剤は心室再分極に影響を及ぼさないことが示されており、当該PSURにおける製造販売後の報告では、SMQ Version[redacted]の「トルサード　ド　ポアント／QT延長」の狭域に該当する副作用はみられなかった。

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

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-付録-1　有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）（1/7）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Placebo (N=126)	 1 mg (N=117)
Subjects with Any TEAEs	66(52.4)	73(62.4)
血液およびリンパ系障害	-	1(0.9)
貧血	-	1(0.9)
心臓障害	1(0.8)	3(2.6)
動悸	-	2(1.7)
期外収縮	-	1(0.9)
心筋梗塞	1(0.8)	-
耳および迷路障害	2(1.6)	2(1.7)
回転性めまい	2(1.6)	-
聴力低下	-	1(0.9)
耳鳴	-	1(0.9)
眼障害	3(2.4)	5(4.3)
眼瞼炎	1(0.8)	1(0.9)
白内障	-	2(1.7)
結膜出血	1(0.8)	-
アレルギー性結膜炎	-	1(0.9)
角膜炎	1(0.8)	-
黄斑線維症	-	1(0.9)
眼充血	-	1(0.9)
硝子体浮遊物	-	1(0.9)
胃腸障害	14(11.1)	19(16.2)
便秘	3(2.4)	2(1.7)
齲歯	1(0.8)	2(1.7)
胃潰瘍	1(0.8)	2(1.7)
嘔吐	2(1.6)	1(0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.1-6) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-1　有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）（2/7）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Placebo (N=126)	 1 mg (N=117)
胃腸障害（続き）		
下腹部痛	1(0.8)	1(0.9)
下痢	1(0.8)	1(0.9)
胃炎	2(1.6)	-
悪心	-	2(1.7)
歯周病	1(0.8)	1(0.9)
口内炎	-	2(1.7)
腹痛	-	1(0.9)
上腹部痛	-	1(0.9)
急性腹症	-	1(0.9)
アフタ性潰瘍	1(0.8)	-
慢性胃炎	1(0.8)	-
虚血性大腸炎	1(0.8)	-
びらん性胃炎	1(0.8)	-
胃食道逆流性疾患	1(0.8)	-
大腸ポリープ	-	1(0.9)
口腔内白斑症	-	1(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.8)	1(0.9)
末梢性浮腫	-	1(0.9)
口渇	1(0.8)	-
免疫系障害	-	1(0.9)
季節性アレルギー	-	1(0.9)
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)	-
気管支炎	1(0.8)	1(0.9)
結膜炎	1(0.8)	1(0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.1-6) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-1　有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）（3/7）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Placebo (N=126)	 1 mg (N=117)
感染症および寄生虫症（続き）		
帯状疱疹	2(1.6)	-
インフルエンザ	2(1.6)	-
歯周炎	1(0.8)	1(0.9)
咽頭炎	1(0.8)	1(0.9)
爪の皮膚糸状菌症	1(0.8)	-
せつ	-	1(0.9)
胃腸炎	-	1(0.9)
ウイルス性胃腸炎	-	1(0.9)
歯肉炎	1(0.8)	-
口腔ヘルペス	-	1(0.9)
歯髄炎	1(0.8)	-
副鼻腔炎	-	1(0.9)
股部白癬	-	1(0.9)
扁桃炎	-	1(0.9)
腟感染	-	1(0.9)
外陰部炎	1(0.8)	-
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)
大腿骨頚部骨折	1(0.8)	1(0.9)
脊椎圧迫骨折	-	2(1.7)
歯牙破折	1(0.8)	1(0.9)
凍瘡	1(0.8)	-
圧迫骨折	-	1(0.9)
裂傷	-	1(0.9)
靭帯捻挫	1(0.8)	-
処置後合併症	-	1(0.9)
処置後浮腫	-	1(0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.1-6) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-1　有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）（4/7）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Placebo (N=126)	 1 mg (N=117)
傷害、中毒および処置合併症（続き）		
術後発熱	-	1(0.9)
処置による頭痛	-	1(0.9)
処置による高血圧	-	1(0.9)
皮膚擦過傷	-	1(0.9)
腱断裂	-	1(0.9)
舌損傷	-	1(0.9)
歯牙損傷	1(0.8)	-
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)	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.6)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.8)	-
血圧上昇	-	1(0.9)
心電図ＱＴ延長	-	1(0.9)
グリコヘモグロビン増加	-	1(0.9)
肝酵素上昇	1(0.8)	-
肝機能検査異常	-	1(0.9)
前立腺特異性抗原増加	1(0.8)	-
代謝および栄養障害	-	1(0.9)
糖尿病	-	1(0.9)
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)
関節炎	-	2(1.7)
指変形	-	1(0.9)
筋骨格硬直	-	1(0.9)
頚部痛	-	1(0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.1-6) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-1　有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）（5/7）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Placebo (N=126)	 1 mg (N=117)
筋骨格系および結合組織障害（続き）		
変形性関節症	1(0.8)	-
関節周囲炎	1(0.8)	-
関節リウマチ	-	1(0.9)
脊椎すべり症	-	1(0.9)
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(0.9)
脂漏性角化症	-	1(0.9)
神経系障害	7(5.6)	11(9.4)
頭痛	1(0.8)	4(3.4)
浮動性めまい	1(0.8)	1(0.9)
パーキンソン病	1(0.8)	1(0.9)
脳梗塞	1(0.8)	-
肘部管症候群	1(0.8)	-
異常感覚	-	1(0.9)
感覚鈍麻	-	1(0.9)
頭蓋内動脈瘤	-	1(0.9)
錯感覚	-	1(0.9)
ヘルペス後神経痛	1(0.8)	-
坐骨神経痛	1(0.8)	-
緊張性頭痛	-	1(0.9)
血栓性脳梗塞	1(0.8)	-
視野欠損	-	1(0.9)
精神障害	5(4.0)	5(4.3)
不眠症	2(1.6)	1(0.9)
不安	1(0.8)	1(0.9)
幻覚	-	2(1.7)
自殺既遂	1(0.8)	-

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.1-6) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-1　有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）（6/7）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Placebo (N=126)	 1 mg (N=117)
精神障害（続き）		
うつ病	1(0.8)	-
幻視	1(0.8)	-
神経症	-	1(0.9)
腎および尿路障害	1(0.8)	5(4.3)
緊張性膀胱	1(0.8)	1(0.9)
尿管結石症	-	2(1.7)
尿路結石	-	1(0.9)
神経因性膀胱	-	1(0.9)
尿道痛	-	1(0.9)
生殖系および乳房障害	-	1(0.9)
萎縮性外陰腟炎	-	1(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(3.2)	6(5.1)
口腔咽頭痛	1(0.8)	2(1.7)
上気道の炎症	1(0.8)	2(1.7)
誤嚥	1(0.8)	-
喘息	-	1(0.9)
咳嗽	1(0.8)	-
痰貯留	-	1(0.9)
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)
そう痒症	-	2(1.7)
皮脂欠乏症	-	1(0.9)
肝斑	1(0.8)	-
冷汗	-	1(0.9)
アレルギー性皮膚炎	-	1(0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.1-6) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-1　有害事象の発現頻度（CCT-001 試験）（7/7）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Placebo (N=126)	 1 mg (N=117)
皮膚および皮下組織障害（続き）		
薬疹	1(0.8)	-
皮膚乾燥	-	1(0.9)
皮脂欠乏性湿疹	-	1(0.9)
皮下出血	1(0.8)	-
汗疹	1(0.8)	-
掌蹠角皮症	-	1(0.9)
発疹	-	1(0.9)
血管障害	2(1.6)	2(1.7)
大動脈解離	1(0.8)	-
高血圧	1(0.8)	-
内出血	-	1(0.9)
起立性低血圧	-	1(0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.1-6) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-2　有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）（1/8）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) P -> 1 mg (N=95)	 1 mg -> 1 mg (N=117)
Subjects with Any TEAEs	51(53.7)	91(77.8)
血液およびリンパ系障害	-	1(0.9)
貧血	-	1(0.9)
リンパ節症	-	1(0.9)
心臓障害	-	3(2.6)
動悸	-	2(1.7)
心室性期外収縮	-	1(0.9)
耳および迷路障害	1(1.1)	3(2.6)
聴力低下	-	1(0.9)
突発性難聴	-	1(0.9)
耳鳴	-	1(0.9)
回転性めまい	1(1.1)	-
眼障害	-	5(4.3)
白内障	-	2(1.7)
眼瞼炎	-	1(0.9)
アレルギー性結膜炎	-	1(0.9)
眼脂	-	1(0.9)
黄斑線維症	-	1(0.9)
眼充血	-	1(0.9)
硝子体浮遊物	-	1(0.9)
胃腸障害	3(3.2)	24(20.5)
便秘	1(1.1)	3(2.6)
消化不良	1(1.1)	2(1.7)
悪心	-	3(2.6)
齲歯	-	2(1.7)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.2-4) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-2　有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）（2/8）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) P -> 1 mg (N=95)	 1 mg -> 1 mg (N=117)
胃腸障害（続き）		
胃潰瘍	-	2(1.7)
口内炎	-	2(1.7)
腹痛	-	1(0.9)
下腹部痛	-	1(0.9)
上腹部痛	-	1(0.9)
急性腹症	-	1(0.9)
歯嚢胞	-	1(0.9)
下痢	-	1(0.9)
軟便	-	1(0.9)
胃食道逆流性疾患	-	1(0.9)
鼠径ヘルニア	-	1(0.9)
大腸ポリープ	-	1(0.9)
口腔内白斑症	-	1(0.9)
機械的イレウス	1(1.1)	-
歯周病	-	1(0.9)
嘔吐	-	1(0.9)
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)
胸痛	1(1.1)	1(0.9)
倦怠感	-	1(0.9)
肝胆道系障害	1(1.1)	4(3.4)
肝機能異常	-	2(1.7)
胆石症	-	1(0.9)
過形成性胆嚢症	1(1.1)	-
肝障害	-	1(0.9)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]. Statistical Analysis Report (5.3.5.2-4) Table 4.1.1.1

表 2.7.4.7-付録-2　有害事象の発現頻度（OCT-001 試験）（3/8）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) P -> 1 mg (N=95)	 1 mg -> 1 mg (N=117)
免疫系障害	-	2(1.7)
季節性アレルギー	-	2(1.7)
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)
結膜炎	1(1.1)	2(1.7)
帯状疱疹	1(1.1)	2(1.7)
口腔ヘルペス	1(1.1)	2(1.7)
膀胱炎	1(1.1)	1(0.9)
単純ヘルペス	1(1.1)	1(0.9)
腟感染	-	2(1.7)
皮膚真菌感染	-	1(0.9)
せつ	-	1(0.9)
ウイルス性胃腸炎	-	1(0.9)
歯肉炎	-	1(0.9)
インフルエンザ	1(1.1)	-
外耳炎	-	1(0.9)
中耳炎	1(1.1)	-
歯周炎	-	1(0.9)
副鼻腔炎	-	1(0.9)
股部白癬	-	1(0.9)
扁桃炎	-	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)
靭帯捻挫	1(1.1)	2(1.7)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、Statistical Analysis Report (5.3.5.2-4) Table 4.1.1.1