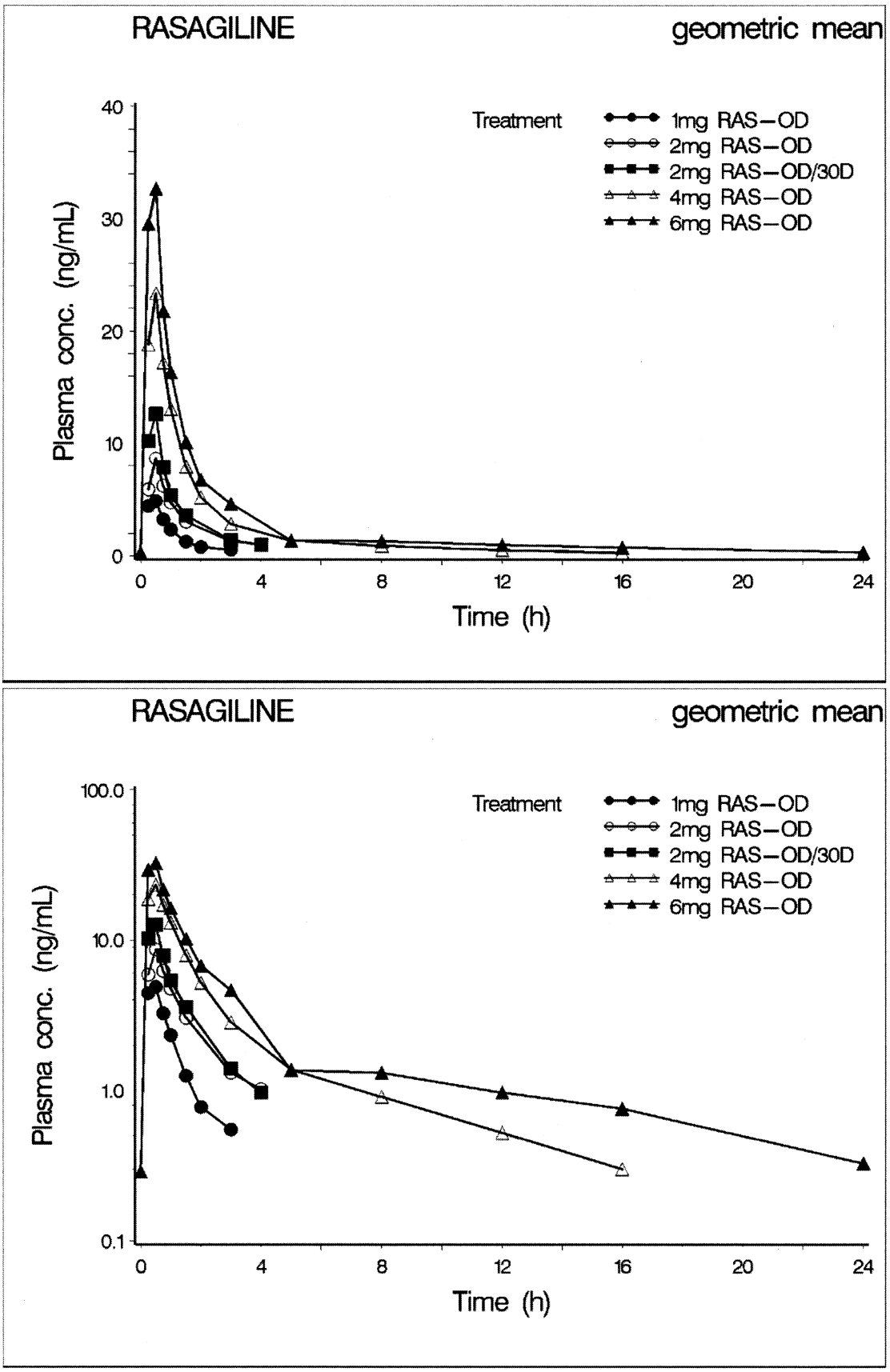
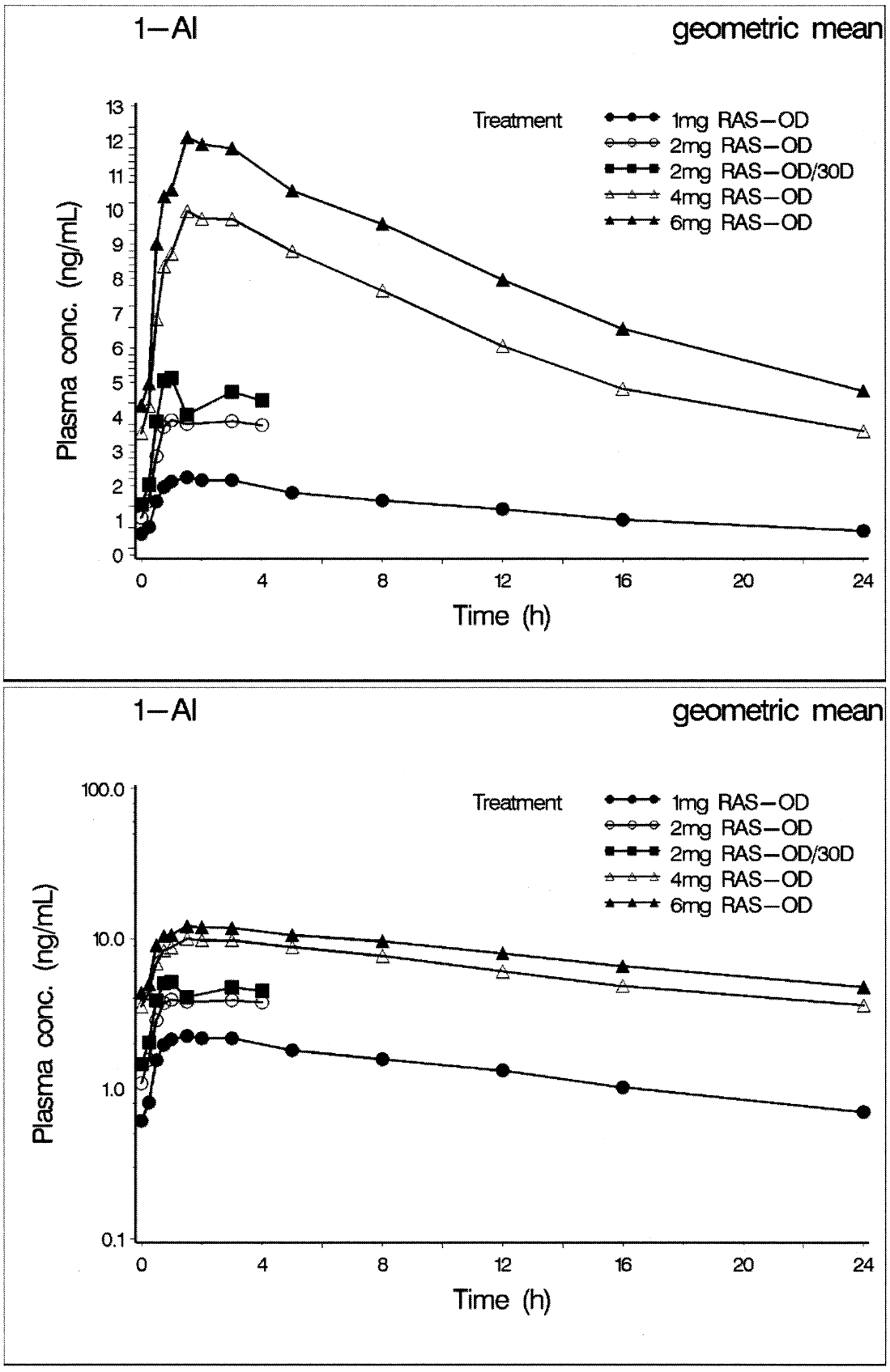


RAS：本剤、OD：1 日 1 回投与、30D：30 日間投与

図 2.7.6.14-3　ラサギリンの血漿中濃度推移



1-AI：1-アミノインダン、RAS：本剤、OD：1 日 1 回投与、30D：30 日間投与

図 2.7.6.14-4　1-アミノインダンの血漿中濃度推移

表 2.7.6.14-8　ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの要約統計量

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)
			ラサギリン		
Group 3 (N=16)	5.8	0.39	1.42	6.39	7.07
（本剤 1 mg）	(4.0-12.7)	(0.30-0.82)	(0.62-5.36)	(3.52-16.3)	(4.04-18.0)
Group 4a (N=14)[#]	11.3	0.45	1.19[a]	13.7	16.5[a]
（本剤 2 mg）	(2.1-21.3)	(0.32-3.07)	(0.91-1.59)	(4.88-21.7)	(10.7-23.9)
Group 4b (N=14)[#]	15.1	0.38	1.23	16.2	17.9
（本剤 2 mg）	(7.6-24.2)	(0.25-0.57)	(0.97-1.63)	(10.1-21.0)	(12.0-23.6)
Group 5 (N=17)	27.4	0.55	4.74	44.5	46.0
（本剤 4 mg）	(12.5-51.6)	(0.32-0.83)	(2.30-7.41)	(28.1-76.1)	(29.1-76.1)
Group 6 (N=15)	39.0	0.33	6.78	64.2	65.6
（本剤 6 mg）	(15.1-70.5)	(0.25-0.63)	(2.51-11.1)	(20.3-96.4)	(21.2-96.5)
			1-アミノインダン		
Group 3 (N=16)	2.4	1.35	13.8	31.5	32.3
（本剤 1 mg）	(1.7-2.9)	(0.82-3.08)	(9.25-20.4)	(15.9-48.7)	(19.1-48.8)
Group 4a (N=14)[#]	4.5	1.07	11.0[b]	14.5	54.6[b]
（本剤 2 mg）	(2.9-8.2)	(0.82-4.07)	(7.12-24.3)	(9.24-25.7)	(34.1-90.6)
Group 4b (N=14)[#]	5.5	1.08	13.2[c]	18.2	70.8[c]
（本剤 2 mg）	(3.4-8.5)	(0.55-3.08)	(4.67-44.1)	(12.3-24.3)	(38.9-96.0)
Group 5 (N=17)	10.2	2.07	14.2	152	152
（本剤 4 mg）	(7.4-12.7)	(0.62-3.07)	(9.63-19.2)	(99.5-194)	(99.7-194)
Group 6 (N=15)	13.1	1.57	15.8	190	194
（本剤 6 mg）	(4.8-18.7)	(0.50-8.07)	(11.9-24.9)	(59.9-275)	(60.1-275)

C_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は幾何平均値（範囲）、t_{max} は中央値（範囲）
#：Group 4a 及び 4b は投与 4 時間後までの検体のみ採取
a：N=13、b：N=8、c：N=12

② 薬力学的作用

DHPG（MAO-A により生成されるノルアドレナリンの代謝物）の血漿中濃度の要約統計量を表 2.7.6.14-9 に示した。

非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン群及び選択的 MAO-B 阻害薬であるセレギリン群では、DHPG の血漿中濃度の低下がみられ、MAO-A を阻害する傾向がみられた。MAO-A 阻害活性はセレギリン群と比べてフェネルジン群で高かった。本剤 1 mg を 14 日間投与したときの DHPG の血漿中濃度は、プラセボ群と同程度であった。一方、本剤 4 及び 6 mg を 14 日間投与したときの DHPG の血漿中濃度は低下がみられ、本剤 4 mg 以上を 1 日 1 回投与したとき、MAO-B に対する選択性が減少する傾向がみられた。

表 2.7.6.14-9　DHPG の血漿中濃度の要約統計量

	DHPG の血漿中濃度 Day1 (pg/mL)	DHPG の血漿中濃度 Day24 又は Day40 (pg/mL)		変化率（%）
	ベースライン*	投与 0.5 時間後#	投与 2.5 時間後#	ベースライン／投与 0.5 時間後
プラセボ (N=45)	1024 (230)	1222 (378)	1293 (317)	19.2 (21.5)
フェネルジン 15 mg TID (N=16)	844 (257)	633 (194)	630 (232)	-21.5 (27.3)
セレギリン 5 mg BID (N=15)	804 (176) [a]	762 (176)	704 (167)	-5.9 (10.5) [a]
本剤 1 mg OD (N=16)	989 (356)	1147 (208)	1155 (231)	22.1 (25.9)
本剤 2 mg OD (N=14)	1036 (310)	1024 (254)	1064 (329)	0.7 (11.4)
本剤 2 mg OD/30D (N=14)	1045 (232)	916 (178)	1022 (238)	-10.6 (13.8)
本剤 4 mg OD (N=17)	942 (229)	745 (176)	765 (206)	-19.3 (17.7)
本剤 6 mg OD (N=10)	996 (293)	773 (174)	774 (211)	-18.2 (21.1)

OD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、TID：1 日 3 回投与
数字は平均値、（）内は標準偏差
*：チラミン投与前
#：MAO 阻害薬の投与後時間：阻害活性は第 2 期終了時に定常状態に達した。変化率（%）は MAO 阻害薬投与 0.5 時間後におけるベースラインからの変化率。
a：N=14

5）安全性の評価

① 有害事象

第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度を表 2.7.6.14-10 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.6.14-11 に示した。

全体として、179 例中 154 例（86%）で 877 件の有害事象がみられた。これらの有害事象のうち、チラミンの初回投与前に 22 件、第 1 期（チラミン単独投与）に 291 件、第 2 期に 287 件及び第 3 期に 277 件の有害事象がみられた。

第 2 期及び第 3 期におけるプラセボ群（Group 3, 4a, 5 及び 6）の有害事象の発現頻度は各 53%（17/32 例）、プラセボ群（Group 2）では各 71%（5/7 例）、並びにプラセボ群（Group 4b）ではそれぞれ 33%（3/9 例）及び 67%（6/9 例）であった。フェネルジン群ではそれぞれ 88%（14/16 例）及び 63%（10/16 例）、並びにセレギリン群ではそれぞれ 60%（9/15 例）及び 73%（11/15 例）であった。本剤 1 mg 群ではそれぞれ 50%（8/16 例）及び 63%（10/16 例）、本剤 2 mg 群（Group 4a）ではそれぞれ 47%（7/15 例）及び 50%（7/14 例）、本剤 4 mg 群ではそれぞれ 65%（11/17 例）及び 59%（10/17 例）、並びに本剤 6 mg 群ではそれぞれ 60%（9/15 例）及び 71%（10/14 例）であった。本剤 2 mg 群（Group 4b）では各 71%（10/14 例）であった。

セレギリン群、本剤 1 mg 群及び 6 mg 群では第 2 期と比較して第 3 期の有害事象の発現頻度が高かったが、他の群では第 2 期と比較して第 3 期の有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかった。本剤 1 mg 群について、第 2 期と比較して第 3 期で発現頻度が高かった器官別大分類は「胃腸障害」及び「全身障害および投与局所様態」であった。本剤 6 mg 群について、第 2 期と比較して第 3 期で発現頻度が高かった器官別大分類は「心臓障害」、「胃腸障害」及び「血管障害」であったが、程度はいずれも軽度又は中等度であった。

第2期及び第3期において、程度が高度の有害事象は、第2期に本剤4 mg群でみられた注意力障害1例及び第3期に本剤2 mg群（Group 4b）でみられた椎間板炎1例であったが、治験薬との因果関係はいずれも「多分関連なし」であった。

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	プラセボ (Group 2, 3, 4a, 5, 6)				プラセボ (Group 4b)	
	プラセボ-OD N=32 n (%)	プラセボ-OD+チラミン N=32 n (%)	プラセボ-BID N=7 n (%)	プラセボ-BID+チラミン N=7 n (%)	プラセボ-OD /30D N=9 n (%)	プラセボ-OD+チラミン(30D) N=9 n (%)
心臓障害	2 (6%)	2 (6%)				1 (11%)
動悸	2 (6%)	2 (6%)				1 (11%)
眼障害	1 (3%)	1 (3%)				
硝子体浮遊物		1 (3%)				
結膜炎	1 (3%)					
胃腸障害	3 (9%)	5 (16%)	2 (29%)	2 (29%)		
下痢	1 (3%)	1 (3%)	1 (14%)	1 (14%)		
鼓腸	1 (3%)					
腹痛		1 (3%)	1 (14%)			
腹部不快感		1 (3%)				
悪心		2 (6%)		1 (14%)		
口内乾燥	1 (3%)	1 (3%)				
全身障害および投与局所様態	6 (19%)	8 (25%)		3 (43%)	2 (22%)	1 (11%)
適用部位刺激感		1 (3%)		1 (14%)		
疲労	3 (9%)	1 (3%)		2 (29%)	1 (11%)	
倦怠感	1 (3%)					
冷感		1 (3%)				
熱感				1 (14%)		
末梢冷感		1 (3%)				
インフルエンザ様疾患		1 (3%)				
カテーテル留置部位血腫	1 (3%)	1 (3%)				
カテーテル留置部位疼痛	2 (6%)	2 (6%)				1 (11%)
カテーテル留置部位関連反応		2 (6%)			1 (11%)	
注射部位腫脹	1 (3%)	1 (3%)				
胸痛				1 (14%)		

OD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、30D：第 2 期に治験薬を 30 日間投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ (Group 2, 3, 4a, 5, 6)				プラセボ (Group 4b)	
	プラセボ-OD N=32 n (%)	プラセボ-OD+チラミン N=32 n (%)	プラセボ-BID N=7 n (%)	プラセボ-BID+チラミン N=7 n (%)	プラセボ-OD /30D N=9 n (%)	プラセボ-OD+チラミン(30D) N=9 n (%)
感染症および寄生虫症	1 (3%)	4 (13%)				1 (11%)
鼻咽頭炎		4 (13%)				1 (11%)
尿路感染	1 (3%)					
筋骨格系および結合組織障害	1 (3%)	1 (3%)	1 (14%)			1 (11%)
筋痛	1 (3%)					
背部痛		1 (3%)	1 (14%)			1 (11%)
神経系障害	10 (31%)	8 (25%)	2 (29%)	3 (43%)	1 (11%)	3 (33%)
傾眠	3 (9%)	2 (6%)				
頭痛	6 (19%)	4 (13%)	2 (29%)	2 (29%)	1 (11%)	3 (33%)
浮動性めまい	2 (6%)	6 (19%)	1 (14%)	1 (14%)		
体位性めまい		1 (3%)				
振戦				1 (14%)		
精神障害			1 (14%)	1 (14%)		1 (11%)
うつ病				1 (14%)		
不眠症			1 (14%)			
落ち着きのなさ						1 (11%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3%)	1 (3%)			1 (11%)	
呼吸困難		1 (3%)				
鼻出血	1 (3%)					
咽喉頭疼痛					1 (11%)	
皮膚および皮下組織障害	1 (3%)	1 (3%)	1 (14%)	1 (14%)		
多汗症		1 (3%)				
接触性皮膚炎				1 (14%)		
皮膚刺激	1 (3%)					
斑状出血			1 (14%)			

OD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、30D：第 2 期に治験薬を 30 日間投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ (Group 2, 3, 4a, 5, 6)			プラセボ (Group 4b)		
	プラセボ-OD N=32 n (%)	プラセボ-OD+チラミン N=32 n (%)	プラセボ-BID N=7 n (%)	プラセボ-BID+チラミン N=7 n (%)	プラセボ-OD/30D N=9 n (%)	プラセボ-OD+チラミン(30D) N=9 n (%)
血管障害		3 (9%)				
潮紅		1 (3%)				
ほてり		2 (6%)				
有害事象発現例数	17 (53%)	17 (53%)	5 (71%)	5 (71%)	3 (33%)	6 (67%)

OD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、30D：第 2 期に治験薬を 30 日間投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 1 フェネルジン 15 mg-TID N=16 n (%)	 フェネルジン 15 mg-TID+チラミン N=16 n (%)	Group 2 セレギリン 5 mg -BID N=15 n (%)	 セレギリン 5 mg -BID-チラミン N=15 n (%)	Group 3 本剤 1 mg-OD N=16 n (%)	 本剤 1 mg-OD +チラミン N=16 n (%)
心臓障害	2 (13%)	5 (31%)	1 (7%)	2 (13%)		
動悸	2 (13%)	5 (31%)	1 (7%)	2 (13%)		
耳および迷路障害	1 (6%)					1 (6%)
耳不快感						1 (6%)
耳鳴	1 (6%)					
眼障害	5 (31%)		1 (7%)			
結膜炎	1 (6%)					
流涙増加	1 (6%)		1 (7%)			
眼刺激	1 (6%)					
霧視	2 (13%)					
視覚障害	1 (6%)					
胃腸障害	6 (38%)	5 (31%)	5 (33%)	5 (33%)	3 (19%)	6 (38%)
胃腸音異常						1 (6%)
下痢		1 (6%)	1 (7%)		2 (13%)	
消化不良			1 (7%)			
鼓腸	3 (19%)		1 (7%)			2 (13%)
腹痛	1 (6%)				2 (13%)	1 (6%)
上腹部痛	1 (6%)	1 (6%)				
腹部不快感		1 (6%)				
悪心	2 (13%)	4 (25%)	4 (27%)	4 (27%)	1 (6%)	2 (13%)
嘔吐			1 (7%)	1 (7%)		
口内乾燥	1 (6%)	1 (6%)	1 (7%)			1 (6%)
流涎過多	1 (6%)					

TID：1 日 3 回投与、BID：1 日 2 回投与、OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 1 フェネルジン 15 mg-TID N=16 n (%)	Group 1 フェネルジン 15 mg-TID+チラミン N=16 n (%)	Group 2 セレギリン 5 mg -BID N=15 n (%)	Group 2 セレギリン 5 mg -BID-チラミン N=15 n (%)	Group 3 本剤 1 mg -OD N=16 n (%)	Group 3 本剤 1 mg-OD +チラミン N=16 n (%)
全身障害および投与局所様態	3 (19%)	4 (25%)	3 (20%)	5 (33%)	1 (6%)	5 (31%)
適用部位刺激感	1 (6%)					
疲労	3 (19%)	3 (19%)	3 (20%)	2 (13%)	1 (6%)	
倦怠感		1 (6%)				
末梢冷感						1 (6%)
悪寒				1 (7%)		
胸部不快感				1 (7%)		
易刺激性	1 (6%)	1 (6%)				
カテーテル留置部位紅斑						1 (6%)
カテーテル留置部位疼痛		1 (6%)		1 (7%)		1 (6%)
注射部位腫脹						1 (6%)
胸痛				1 (7%)		1 (6%)
感染症および寄生虫症	2 (13%)				1 (6%)	1 (6%)
毛包炎	1 (6%)					
副鼻腔炎	1 (6%)					
鼻咽頭炎					1 (6%)	1 (6%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13%)	3 (19%)	1 (7%)		2 (13%)	1 (6%)
関節痛			1 (7%)			
筋痛	1 (6%)	3 (19%)			2 (13%)	1 (6%)
筋痙縮		1 (6%)				
筋攣縮	2 (13%)					
頚部痛			1 (7%)			

TID：1 日 3 回投与、BID：1 日 2 回投与、OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 1 フェネルジン 15 mg-TID N=16 n (%)	 フェネルジン 15 mg-TID+チラミン N=16 n (%)	Group 2 セレギリン 5 mg -BID N=15 n (%)	 セレギリン 5 mg -BID-チラミン N=15 n (%)	Group 3 本剤 1 mg-OD N=16 n (%)	 本剤 1 mg-OD +チラミン N=16 n (%)
神経系障害	14 (88%)	7 (44%)	5 (33%)	7 (47%)	4 (25%)	5 (31%)
傾眠	12 (75%)	2 (13%)	1 (7%)	1 (7%)	2 (13%)	
失神			1 (7%)			
頭痛	4 (25%)	5 (31%)	3 (20%)	4 (27%)	2 (13%)	5 (31%)
注意力障害	3 (19%)	1 (6%)				
浮動性めまい	5 (31%)	3 (19%)	2 (13%)	1 (7%)	1 (6%)	
不随意性筋収縮			1 (7%)			
味覚異常				1 (7%)		
振戦		1 (6%)		1 (7%)		
精神障害	2 (13%)	2 (13%)	1 (7%)	1 (7%)		
神経過敏	1 (6%)					
不眠症		1 (6%)	1 (7%)	1 (7%)		
気分変動	1 (6%)					
抑うつ気分		1 (6%)				
生殖系および乳房障害	1 (6%)	1 (6%)	1 (7%)			
不正子宮出血			1 (7%)			
腟粘膜水疱形成		1 (6%)				
外陰腟そう痒症	1 (6%)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6%)	1 (6%)	1 (7%)			1 (6%)
呼吸困難						1 (6%)
過換気		1 (6%)				
咽喉頭疼痛			1 (7%)			
くしゃみ	1 (6%)					

TID：1 日 3 回投与、BID：1 日 2 回投与、OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 1 フェネルジン 15 mg-TID N=16 n (%)	Group 1 フェネルジン 15 mg-TID+チラミン N=16 n (%)	Group 2 セレギリン 5 mg -BID N=15 n (%)	Group 2 セレギリン 5 mg -BID+チラミン N=15 n (%)	Group 3 本剤 1 mg-OD N=16 n (%)	Group 3 本剤 1 mg-OD +チラミン N=16 n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (25%)	3 (19%)	4 (27%)		1 (6%)	
ざ瘡	1 (6%)					
多汗症	2 (13%)	3 (19%)	2 (13%)			
皮膚刺激	1 (6%)					
紅斑	1 (6%)					
そう痒症	2 (13%)				1 (6%)	
発疹		1 (6%)				
斑状皮疹			2 (13%)			
血管障害		1 (6%)				
静脈炎		1 (6%)				
有害事象発現例数	14 (88%)	10 (63%)	9 (60%)	11 (73%)	8 (50%)	10 (63%)

TID：1 日 3 回投与、BID：1 日 2 回投与、OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 4a		Group 4b		Group 5	
	本剤 2 mg-OD N=15 n (%)	本剤 2 mg-OD +チラミン N=14 n (%)	本剤 2 mg-OD/30D N=14 n (%)	本剤 2 mg-OD +チラミン (30D) N=14 n (%)	本剤 4 mg-OD N=17 n (%)	本剤 4 mg-OD +チラミン N=17 n (%)
心臓障害		1 (7%)		2 (14%)	1 (6%)	2 (12%)
動悸		1 (7%)		2 (14%)	1 (6%)	2 (12%)
眼障害	1 (7%)				2 (12%)	1 (6%)
結膜炎						1 (6%)
眼乾燥					1 (6%)	
調節障害					1 (6%)	
視力低下	1 (7%)					
胃腸障害	1 (7%)		3 (21%)	4 (29%)	3 (18%)	4 (24%)
下痢			1 (7%)	1 (7%)		
腹部膨満						1 (6%)
鼓腸			1 (7%)		2 (12%)	
腹痛					1 (6%)	2 (12%)
腹部不快感					1 (6%)	
悪心	1 (7%)			3 (21%)		1 (6%)
嘔吐				2 (14%)		
口内乾燥			1 (7%)			
全身障害および投与局所様態	1 (7%)	6 (43%)	4 (29%)	6 (43%)	6 (35%)	4 (24%)
適用部位刺激感		3 (21%)		2 (14%)		
疲労		1 (7%)	2 (14%)	1 (7%)	3 (18%)	
倦怠感						1 (6%)
熱感					1 (6%)	
発熱				1 (7%)		
胸部不快感				1 (7%)		
インフルエンザ様疾患	1 (7%)			1 (7%)		
カテーテル留置部位紅斑						2 (12%)

OD：1 日 1 回投与、30D：第 2 期に治験薬を 30 日間投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 4a		Group 4b		Group 5	
	本剤 2 mg-OD N=15 n (%)	本剤 2 mg-OD +チラミン N=14 n (%)	本剤 2 mg-OD/30D N=14 n (%)	本剤 2 mg-OD +チラミン(30D) N=14 n (%)	本剤 4 mg-OD N=17 n (%)	本剤 4 mg-OD +チラミン N=17 n (%)
カテーテル留置部位関連反応		4 (29%)		2 (14%)	1 (6%)	
注射部位腫脹					1 (6%)	2 (12%)
末梢性浮腫			1 (7%)			
胸痛			1 (7%)		1 (6%)	
感染症および寄生虫症			2 (14%)	1 (7%)	4 (24%)	1 (6%)
毛包炎						1 (6%)
椎間板炎				1 (7%)		
口腔ヘルペス					1 (6%)	
単純ヘルペス			1 (7%)	1 (7%)		
鼻咽頭炎			1 (7%)		2 (12%)	1 (6%)
上気道感染					1 (6%)	
傷害、中毒および処置合併症					1 (6%)	
関節損傷					1 (6%)	
代謝および栄養障害			2 (14%)			
食欲亢進			2 (14%)			
筋骨格系および結合組織障害			1 (7%)	1 (7%)	1 (6%)	1 (6%)
背部痛			1 (7%)			
鼡径部痛				1 (7%)		
四肢痛					1 (6%)	1 (6%)
神経系障害	5 (33%)	2 (14%)	8 (57%)	3 (21%)	5 (29%)	4 (24%)
傾眠		1 (7%)	1 (7%)	1 (7%)	1 (6%)	
頭痛	4 (27%)	1 (7%)	2 (14%)	2 (14%)	4 (24%)	4 (24%)

OD：1 日 1 回投与、30D：第 2 期に治験薬を 30 日間投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 4a		Group 4b		Group 5	
	本剤 2 mg-OD N=15 n (%)	本剤 2 mg-OD +チラミン N=14 n (%)	本剤 2 mg-OD/30D N=14 n (%)	本剤 2 mg-OD +チラミン(30D) N=14 n (%)	本剤 4 mg-OD N=17 n (%)	本剤 4 mg-OD +チラミン N=17 n (%)
片頭痛			1 (7%)			
注意力障害					1 (6%)	
浮動性めまい	2 (13%)	1 (7%)	3 (21%)	1 (7%)	1 (6%)	1 (6%)
頭部不快感				1 (7%)		
錯感覚			1 (7%)			
精神障害					3 (18%)	
不眠症					1 (6%)	
睡眠障害					2 (12%)	
腎および尿路障害			1 (7%)			
頻尿			1 (7%)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (7%)		3 (18%)	
呼吸困難			1 (7%)		1 (6%)	
咳嗽					1 (6%)	
咽喉頭疼痛					1 (6%)	
皮膚および皮下組織障害	1 (7%)				1 (6%)	
皮膚乾燥					1 (6%)	
皮膚刺激	1 (7%)					
血管障害		1 (7%)				
潮紅		1 (7%)				
有害事象発現例数	7 (47%)	7 (50%)	10 (71%)	10 (71%)	11 (65%)	10 (59%)

OD：1 日 1 回投与、30D：第 2 期に治験薬を 30 日間投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 6 本剤 6 mg-OD N=15 n (%)	 本剤 6 mg-OD+チラミン N=14 n (%)
心臓障害	1 (7%)	3 (21%)
動悸	1 (7%)	2 (14%)
急性冠動脈症候群		1 (7%)
胃腸障害	2 (13%)	8 (57%)
下痢	1 (7%)	3 (21%)
鼓腸	1 (7%)	
腹痛		1 (7%)
悪心	1 (7%)	4 (29%)
嘔吐	1 (7%)	2 (14%)
全身障害および投与局所様態	4 (27%)	5 (36%)
疲労	1 (7%)	2 (14%)
熱感	1 (7%)	
胸部不快感		1 (7%)
インフルエンザ様疾患	1 (7%)	
カテーテル留置部位関連反応		2 (14%)
疼痛	1 (7%)	
感染症および寄生虫症	4 (27%)	2 (14%)
鼻咽頭炎	4 (27%)	2 (14%)
代謝および栄養障害	1 (7%)	
食欲減退	1 (7%)	
筋骨格系および結合組織障害		1 (7%)
側腹部痛		1 (7%)

OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-10　第 2 期及び第 3 期における有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 6 本剤 6 mg-OD N=15 n (%)	 本剤 6 mg-OD+チラミン N=14 n (%)
神経系障害	8 (53%)	5 (36%)
傾眠	2 (13%)	
頭痛	7 (47%)	5 (36%)
浮動性めまい	3 (20%)	
頭部不快感	1 (7%)	
腎および尿路障害		1 (7%)
頻尿		1 (7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20%)	2 (14%)
呼吸困難		1 (7%)
咳嗽	1 (7%)	
鼻閉	1 (7%)	
咽喉頭疼痛	1 (7%)	2 (14%)
皮膚および皮下組織障害	1 (7%)	
紅斑	1 (7%)	
そう痒症	1 (7%)	
血管障害		3 (21%)
出血		1 (7%)
ほてり		2 (14%)
有害事象発現例数	9 (60%)	10 (71%)

OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-1 から引用

表 2.7.6.14-11　第 2 期及び第 3 期における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	プラセボ (Group 2, 3, 4a, 5, 6)				プラセボ (Group 4b)	
	プラセボ-OD N=32 n (%)	プラセボ-OD+チラミン N=32 n (%)	プラセボ-BID N=7 n (%)	プラセボ-BID+チラミン N=7 n (%)	プラセボ-OD/30D N=9 n (%)	プラセボ-OD+チラミン/30D N=9 n (%)
心臓障害						
動悸	1 (3%)					1 (11%)
全身障害および投与局所様態						
疲労		1 (3%)				
熱感				1 (14%)		
神経系障害						
傾眠	1 (3%)					
頭痛		1 (3%)	1 (14%)			1 (11%)
浮動性めまい		2 (6%)	1 (14%)	1 (14%)		
体位性めまい		1 (3%)				
血管障害						
ほてり		1 (3%)				

OD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、30D：第 2 期に治験薬を 30 日間投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
治験薬との因果関係が「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-2 から引用

表 2.7.6.14-11　第 2 期及び第 3 期における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 1		Group 2		Group 3	
	フェネルジン 15 mg-TID N=16 n (%)	フェネルジン 15 mg-TID+チラミン N=16 n (%)	セレギリン 5 mg -BID N=15 n (%)	セレギリン 5 mg-BID+チラミン N=15 n (%)	本剤 1 mg-OD N=16 n (%)	本剤 1 mg-OD +チラミン N=16 n (%)
心臓障害						
動悸	1 (6%)	2 (13%)	1 (7%)	1 (7%)		
胃腸障害						
鼓腸			1 (7%)			
悪心		1 (6%)	3 (20%)	4 (27%)		1 (6%)
全身障害および投与局所様態						
疲労	1 (6%)		1 (7%)	1 (7%)		
倦怠感		1 (6%)				
末梢冷感						1 (6%)
胸部不快感				1 (7%)		
易刺激性	1 (6%)					
筋骨格系および結合組織障害						
頚部痛			1 (7%)			
筋痛					2 (13%)	
神経系障害						
傾眠	4 (25%)					
頭痛	1 (6%)	4 (25%)	2 (13%)	1 (7%)		2 (13%)
注意力障害	1 (6%)	1 (6%)				
浮動性めまい	3 (19%)	2 (13%)			1 (6%)	
味覚異常				1 (7%)		
精神障害						
気分変動	1 (6%)					
抑うつ気分		1 (6%)				

TID：1 日 3 回投与、BID：1 日 2 回投与、OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
治験薬との因果関係が「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-2 から引用

表 2.7.6.14-11　第 2 期及び第 3 期における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 1		Group 2		Group 3	
	フェネルジン 15 mg-TID N=16 n (%)	フェネルジン 15 mg-TID+チラミン N=16 n (%)	セレギリン 5 mg -BID N=15 n (%)	セレギリン 5 mg -BID-チラミン N=15 n (%)	本剤 1 mg-OD N=16 n (%)	本剤 1 mg-OD +チラミン N=16 n (%)
皮膚および皮下組織障害						
多汗症	2 (13%)		1 (7%)			
斑状皮疹			1 (7%)			

TID：1 日 3 回投与、BID：1 日 2 回投与、OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
治験薬との因果関係が「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-2 から引用

表 2.7.6.14-11　第 2 期及び第 3 期における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 4a		Group 4b		Group 5	
	本剤 2 mg-OD N=15 n (%)	本剤 2 mg-OD +チラミン N=14 n (%)	本剤 2 mg-OD/30D N=14 n (%)	本剤 2 mg-OD +チラミン (30D) N=14 n (%)	本剤 4 mg-OD N=17 n (%)	本剤 4 mg-OD +チラミン N=17 n (%)
心臓障害						
動悸		1 (7%)		2 (14%)	1 (6%)	2 (12%)
胃腸障害						
悪心				3 (21%)		
嘔吐				1 (7%)		
全身障害および投与局所様態						
胸痛			1 (7%)			
神経系障害						
頭痛	1 (7%)		2 (7%)	1 (7%)		1 (6%)
浮動性めまい		1 (7%)	3 (21%)			
血管障害						
潮紅		1 (7%)				

OD：1 日 1 回投与、30D：第 2 期に治験薬を 30 日間投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
治験薬との因果関係が「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-2 から引用

表 2.7.6.14-11　第 2 期及び第 3 期における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	Group 6 本剤 6 mg-OD N=15 n (%)	 本剤 6 mg-OD+チラミン N=14 n (%)
心臓障害		
動悸	1 (7%)	
胃腸障害		
腹痛		1 (7%)
悪心		1 (7%)
嘔吐		1 (7%)
全身障害および投与局所様態		
胸部不快感		1 (7%)
神経系障害		
傾眠	1 (7%)	
頭痛		1 (7%)
浮動性めまい	1 (7%)	
腎および尿路障害		
頻尿		1 (7%)
血管障害		
ほてり		1 (7%)

OD：1 日 1 回投与
N：各期に治験薬を投与された被験者数
n：各期における有害事象発現例数
治験薬との因果関係が「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.4.1-3）Table 15.4.1-2 から引用

② 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

i）死亡

死亡はみられなかった。

ii）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として、第1期に程度が軽度の心室性頻脈が1例1件、第3期に本剤2 mg群（Group 4b）で程度が高度の椎間板炎が1例1件、本剤6 mg群で程度が中等度の急性冠動脈症候群及び出血が各1例1件（同一被験者）発現した。心室性頻脈及び出血は治験薬との因果関係は「関連なし」、椎間板炎及び急性冠動脈症候群は治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。転帰はいずれも回復であった。

iii）その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象として、第1期に程度が軽度の心室性頻脈、心電図ST部分下降及び第二度房室ブロックが各1例1件、第2期に本剤6 mg群で程度が中等度のインフルエンザ様疾患が1例1件発現した。また、第1期に1例が有害事象とされなかったものの、心電図異常のため、治験薬投与を中止した。心室性頻脈及びインフルエンザ様疾患は治験薬との因果関係は「関連なし」、心電図ST部分下降及び第二度房室ブロックは治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。さらに、セレギリン群の1例が、第2期に中等度の悪心、並びに軽度の傾眠、頭痛、浮動性めまい及び多汗症のため、治験薬投与を休薬した。悪心、傾眠、頭痛、浮動性めまい及び多汗症の治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。治験薬投与中止に至った有害事象並びにセレギリン群の1例で発現した悪心、傾眠、頭痛、浮動性めまい及び多汗症の転帰はいずれも回復であった。

③ 臨床検査

臨床検査について、本剤2 mg群（Group 4b）の1例で、フォローアップ時に臨床的に問題となる異常値（ヘモグロビン及び尿蛋白）がみられた。さらに、血液検体中に中毒性顆粒形成がみられたが、当該被験者はこのとき重篤な有害事象として椎間板炎が発現していた。その他、投与後に異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

④ 心電図

12誘導心電図について、第1期に治験薬投与中止に至った有害事象として、程度が軽度の心電図ST部分下降がみられた。3誘導ホルター心電図について、第1期に程度が軽度の心室性頻脈及び軽度の第二度房室ブロックが各1例、並びに本剤6 mg群で程度が中等度の急性冠動脈症候群（重篤な有害事象と同一事象）が1例みられた。また、第1期に1例が有害事象とされなかったものの心電図異常がみられた。その他、心拍数、PR間隔、QRS間隔、QT間隔及びQTc間隔について、投与後に異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

⑤ 身体所見

治験薬投与後に臨床的に問題となる所見はみられなかった。

（3）結論

・TYR30 比の幾何平均値は、非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン群では、17.32 であり最も高かった。プラセボ群では 1.50 であり最も低かった。本剤 1 mg 群では、2.03 でありフェネルジン群と比べて低かった。さらに、本剤群のうち、最高用量である本剤 6 mg 群では、5.10 であり最も高かったが、フェネルジン群と比べて低かった。
・感度分析の結果、主解析の結果の安定性が示された。
・プラセボ群と比べて本剤群において起立性低血圧を示す所見はみられなかった。
・有害事象について、本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。
・プラセボ群と同様に、本剤 1 mg 群では DHPG の血漿中濃度の平均値の低下はみられなかったが、非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン群では、DHPG の血漿中濃度の平均値の低下がみられた。
・ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態プロファイルは、これまでの臨床試験における薬物動態プロファイルと同様であった。
・主要評価項目及び DHPG の血漿中濃度の結果から、本剤 1 mg の MAO-B に対する選択性が示された。

2.7.6.15 レボドパ投与中のパーキンソン病患者におけるチラミンとの薬力学的薬物相互作用試験／海外（TVP-1012/132 試験）

：添付資料番号 5.3.4.2-1（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： レボドパ／カルビドパ投与中のパーキンソン病患者にチラミン含有食品と TVP-1012（以下、本剤）1 mg 又は 2 mg を経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 副目的： ・レボドパ／カルビドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回 70 日間投与したときのラサギリン及び主要代謝物（1-アミノインダン）の薬物動態を検討する ・血小板 MAO-B 阻害活性により、本剤の薬力学的作用を検討する ・レボドパの薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討する ・UPDRS、QOL スケール、患者日誌より評価するオン時間及びオフ時間、並びにレボドパの 1 日総投与量を検討する
治験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
治験の種類	第 2 相
対　　象	1. 対象 レボドパ／カルビドパ投与中の特発性パーキンソン病患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 特発性パーキンソン病と診断され、無作為化前 90 日間以上レボドパ／カルビドパ（カルビドパ投与量は 75 mg／日以上）の投与を受けており、60 日間以上一定の用法・用量で投与を受けている者。Hoehn and Yahr 重症度分類が 1-4 度の者。運動症状の日内変動のため、1 日あたりのレボドパ／カルビドパの投与回数が 6 回以下の者。 (2) 性別：不問。女性は閉経後、不妊手術後又は適切な避妊方法を使用する者。妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬投与前の妊娠検査（β-HCG）の結果が陰性の者。 (3) 年齢：35 歳以上 80 歳以下 (4) 同意の意思があり、同意取得可能な者 (5) 無作為化前 60 日間、セレギリン又は他の MAO-B 阻害薬の投与を受けていない者。無作為化前 6 週間、三環系抗うつ薬、フルオキセチン又は他の選択的セロトニン再取込み阻害薬の投与を受けていない者。無作為化前 2 週間、塩酸ブプロピオン（抗うつ剤）、ペチジン及びデキストロメトルファン、交感神経刺激薬（点鼻薬及び点眼薬含む）及びゲンタマイシンの投与を受けていない者。 (6) 臨床的に安定しており、無作為化前 60 日間以上、抗パーキンソン病薬（レボドパ／カルビドパ、ドパミンアゴニスト、抗コリン薬又はアマンタジン等）を一定の用法・用量で投与されている者

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) セレギリンに対する忍容性がない者 (2) 臨床的に問題となる不安定な以下の心血管障害を有する者 ・コントロール不良の高血圧〔収縮期血圧 150 mmHg 又は拡張期血圧 90 mmHg を超える、起立性低血圧（無症候性の収縮期血圧の変化量が 30 mmHg、若しくは症候性の収縮期血圧の変化量が 20 mmHg）〕 ・続発性悪性高血圧の既往歴 ・臨床的に問題となる不整脈 ・虚血性心疾患（狭心症等）又は過去 12 ヵ月以内の心筋梗塞 ・心筋症 ・New York Heart Association（NYHA）分類 II 度以上の心不全 ・過去 6 ヵ月以内の原因不明の失神 ・凝血異常（出血性疾患、血栓疾患等） ・症候性の心臓弁膜疾患 (3) 脳血管障害の既往がある者 (4) 臨床的に問題となる肺、消化器、肝又は内分泌疾患を有する者 (5) 臨床的に問題となる腎機能障害を有する者 (6) 生命を脅かす又は終末期の悪性腫瘍を有する者 (7) 同意取得又は治験完了に影響を与える精神疾患を有する者 (8) DSM IV による精神病又は幻覚を有する者 (9) 認知症を有する者 (10) 治験期間中に治療が必要となる可能性のあるうつ病を有する者 (11) 過去 3 ヵ月以内に他の治験に参加した者 (12) 治験実施計画書を遵守できない若しくは遵守する意思がない者、又は治験責任医師が不適格と判断した者 (13) 薬物を乱用している者 (14) スクリーニング前 60 日以内に献血をした者 (15) パーキンソン病に対する外科的処置（淡蒼球切除術等）を受けた者 (16) β-遮断薬（β-アドレナリン遮断薬、利尿薬と β-アドレナリン遮断薬等）及び α/β アドレナリン遮断薬を投与されている者
計画被験者数	18 例
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 1 mg 錠、2 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回 70 日間、朝食 30 分前に経口投与した。治験薬投与開始後 3 週間、チラミンの摂取量を制限するよう被験者を指導した。チラミンは入院下又は来院日に規定量（Day22：25 mg、Day23：50 mg、Day24：75 mg 又は Day70：75 mg）を朝食とともに摂取することとしたが、治験実施計画書を誤って解釈されたため、朝食前の空腹時にチラミンが投与された。 レボドパによる有害事象が発現した場合、Day 70 まではレボドパ／カルビドパの減量を可とし、治験薬投与終了後は治験責任医師の判断により増量を可とした。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容

観察・検査・評価項目及び時期

	Washout		外来			入院		
			第 1 期			第 2 期		
	Screen	Day-7	Baseline	Day7	Day21	Day22	Day23	Day24
	Week-2 V0	V-1	Day1 V1	V2	V3	V4	V5	V6
同意取得	X		X					
人口統計学的データ／適格性確認								
既往歴	X							
治験薬投与			X	X	X	X	X	X
神経学的検査	X							
Quality of Life			X		X			
UPDRS, H&Y, S&E	X		X					
患者日誌によるオン／オフ時間		X	X	X	X			
前治療薬	X							
チラミン摂取（朝食）		X[4]				X[2]	X[3]	X[4]
チラミン制限食			X	X	X			
チラミン非制限食								
家庭血圧		X	X	X	X			
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X
身体所見	X							
心電図	X	X	X	X		X	X	X
テレメトリー						X	X	X
胸部 X 線検査	X							
臨床検査	X		X			X		
血清カリウム		X[6]				X[6]	X[6]	X[6]
MAO-B 活性			X			X		
薬物動態（ラサギリン及び 1-アミノインダン）			X				X[5]	
薬物動態（レボドパ及びカルビドパ）		X[1]	X				X[5]	
有害事象			X	X	X	X	X	X
併用薬			X	X	X	X	X	X
服薬遵守状況				X	X	X	X	X

H&Y：Hoehn and Yahr; S&E：Schwab and England ADL
1：レボドパ／カルビドパの投与前、投与 0.5、1、2 及び 4 時間後に採血
2：チラミン 25 mg
3：チラミン 50 mg
4：チラミン 75 mg
5：レボドパ／カルビドパ及び治験薬投与前、投与 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に採血
6：チラミン摂取前に採血。チラミンとの相互作用がみられた場合のみ、チラミン摂取後 0.5、1、2 及び 4 時間後に採血。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
観察・検査・評価項目及び時期（続き）	

	外来			Washout	
	第 3 期			第 4 期	
	Day42	Day56	Day70	Day84	Day98
	V7	V8	Term V9	V10	V11
同意取得					
人口統計学的データ／適格性確認					
既往歴					
治験薬投与	X	X	X		
神経学的検査			X		
Quality of Life			X		X
UPDRS, H&Y, S&E	X		X		X
患者日誌によるオン／オフ時間	X	X	X	X	
前治療薬					
チラミン摂取（朝食）			X[4]		
チラミン制限食					
チラミン非制限食	X	X	X	X	X
家庭血圧	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X
身体所見			X		
心電図	X	X	X	X	X
テレメトリー			X		
胸部 X 線検査					
臨床検査			X		
血清カリウム			X[6]		
MAO-B 活性			X	X	X
薬物動態（ラサギリン及び 1-アミノインダン）			X		
薬物動態（レボドパ及びカルビドパ）			X[1]		
有害事象	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
服薬遵守状況	X	X	X	X	X

H&Y：Hoehn and Yahr; S&E：Schwab and England ADL
1：レボドパ／カルビドパの投与前、投与 0.5、1、2 及び 4 時間後に採血
4：チラミン 75 mg
6：チラミン摂取前に採血。チラミンとの相互作用がみられた場合のみ、チラミン摂取後 0.5、1、2 及び 4 時間後に採血。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 有効性 UPDRS、Hoehn and Yahr 重症度分類、Schwab and England ADL スコア、QOL スケール、患者日誌によるオン時間及びオフ時間、治験薬投与期間中のレボドパの投与量 2. 薬物動態及び薬力学的作用 ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度、レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度、血小板 MAO-B 活性 3. 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見、神経学的検査
解析方法	1. 解析対象集団 「ITT 解析対象集団」は、無作為化されたすべての被験者とした。 「治験を完了した対象集団」は、Day24 までを完了したすべての被験者とした。 2. 欠測データの取扱い 治験中止例における欠側値の補完には、Last Observation Carried Forward（以下、LOCF）を採用した。 3. 探索的な有効性の解析 ITT 解析対象集団を対象に有効性の解析を実施した。 UPDRS（合計スコア、精神機能、行動および気分、日常生活動作、運動能力検査、治療の合併症）、Hoehn and Yahr 重症度分類及び Schwab and England ADL スコアについて、群別の要約統計量（平均値、標準偏差、最小値及び最大値）を算出した。また、各評価時点におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を群別に算出した。 QOL（PDQ-39 スコア）について、8 ドメイン（運動能、日常生活活動、情緒安定性、烙印、社会的支え、認知、コミュニケーション及び身体的不具合）の各サブスコア、Summary Index（8 ドメインの平均値）及びベースラインからの変化量の要約統計量を群別に算出した。 患者日誌によるオン時間及びオフ時間について、Day-7 から Day98 までの各評価時点（visit4、5、6 は除く）前 3 日間を記録し、1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量、1 日あたりの平均オン時間割合のベースラインからの変化量、1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量、1 日あたりの平均オフ時間割合のベースラインからの変化量、平均オフ時間が 20%以上短縮した被験者の割合を算出した。 レボドパ／カルビドパの 1 日総投与量及びレボドパ／カルビドパの 1 日総投与量が 20%以上減少した被験者の割合について、群間で比較した。 4. 薬物動態及び薬力学的作用の解析 治験を完了した対象集団を対象に薬物動態及び薬力学的作用の解析を実施した。 Day1、23 及び 70 のラサギリン及び 1-アミノインダンの C_{max}、t_{max} 及び AUC を算出した。 Day-7、1、23 及び 70 のレボドパ及びカルビドパの C_{max}、t_{max} 及び AUC を算出した。 また、Day23 及び 70 と Day1 の薬物動態学的パラメータを比較した。 MAO-B 活性について、Day22、70、84 及び 98 の MAO-B 活性阻害率について、Day1 の治験薬投与前からの変化率として算出した。

t

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法（続き）	5. 安全性の解析 ITT 解析対象集団を対象に安全性の解析を実施した。 本治験では、総括報告書作成時は有害事象を COSTART を用いて読み替え、発現例数及び発現率を body system 及び preferred terminology 別に示したが、本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。臨床検査及びバイタルサインについて、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに群別に算出した。また、異常値がみられた被験者について群別に頻度集計を行った。さらに、臨床検査について、ベースラインから最終時点におけるシフトテーブルを作成した。3 誘導及び 12 誘導心電図で異常がみられた例数を評価時点ごとに群別に示した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probably Related） 時間的な相関関係があり、治験薬で既知又は予測され、被験者の症状により合理的な説明ができない。 関連あるかもしれない（Possibly Related） 時間的な相関関係があり、治験薬で既知又は予測されるが、他の要因により容易に起こる可能性がある。 関連なし（Unrelated） 治験薬と関連なしと示せる十分な根拠がある場合。 不明（Unknown） 因果関係が評価不能の場合。 6. 有意水準 両側 5%とした。なお、本治験は被験者数が少なく、用量の違いが反応に与える影響について、結果の解釈が困難となる可能性があったため、正式な統計学的検定は計画しなかった。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 1 施設（米国）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

29 例がスクリーニングされ、20 例が無作為化された。無作為化された被験者の内訳は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 6 例、7 例及び 7 例であった。治験完了例はいずれの群も 6 例であった。治験中止例は 2 例であり、中止理由は本剤 1 mg 群の 1 例が血圧上昇及び頻脈、本剤 2 mg 群の 1 例が本剤／チラミン投与との関連が疑われる高血圧であった。

② 解析したデータセット

無作為化された 20 例を ITT 解析対象集団とした。有害事象により治験を中止した 2 例を除く 18 例を治験を完了した対象集団とした。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.15-2 に示した。

年齢の平均値は 59.1～63.4 歳であった。人口統計学的特性について、性別の割合が群間で異なっていたものの、性別以外は群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.15-2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

		本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ
性別				
女性	N (%)	3 (42.9)	2 (28.6)	4 (66.7)
男性	N (%)	4 (57.1)	5 (71.4)	2 (33.3)
年齢（歳）	N	7	7	6
	平均値 (SD)	63.4 (10.5)	59.1 (9.0)	59.8 (10.3)
体重 (kg)	N	7	7	6
	平均値 (SD)	77.0 (26.0)	70.1 (13.1)	78.7 (21.2)
身長 (cm)	N	7	7	6
	平均値 (SD)	174.1 (13.0)	176.3 (7.9)	167.5 (11.4)
パーキンソン病の症状				
振戦	N	6	6	4
筋強剛	N	1	2	2
無動・寡動	N	2	5	2
姿勢反射障害	N	0	2	0
その他	N	0	0	2
パーキンソン病の罹病期間（年）	N	7	7	6
	平均値 (SD)	5.6 (4.0)	5.3 (5.8)	4.3 (3.7)
レボドパの投与期間（年）	N	7	7	6
	平均値 (SD)	4.6 (3.4)	5.0 (5.6)	3.5 (3.0)
運動症状の日内変動の発症期間（年）	N	2	4	3
	平均値 (SD)	1.5 (0.7)	1.8 (1.7)	2.3 (3.2)
ジスキネジアの発症期間（年）	N	1	1	2
	平均値 (SD)	0.0 (0)	3.0 (0)	3.0 (2.8)
レボドパの 1 日投与回数				
2	N (%)	0	0	1 (16.7)
3	N (%)	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (33.3)
4	N (%)	4 (57.1)	5 (71.4)	2 (33.3)
5	N (%)	0	0	1 (16.7)

2）有効性の評価

① UPDRS

オン時及びオフ時の UPDRS 合計スコア及び各スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-3 に示した。

UPDRS 合計スコア及び各サブスコア（精神機能、行動および気分、日常生活動作、運動能力検査）について、いずれの群においても臨床的に意義のある変化はみられなかった。

表 2.7.6.15-3　オン時及びオフ時の UPDRS 合計スコア及び各スコアのベースライン（Day1）からの変化量

	本剤 1 mg					本剤 2 mg					プラセボ				
	N	Mean	SD	MIN	MAX	N	Mean	SD	MIN	MAX	N	Mean	SD	MIN	MAX
Day42															
UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコアの変化量															
オン時	6	0.17	0.41	0.00	1.00	6	0.00	0.00	0.00	0.00	6	0.17	0.41	0.00	1.00
オフ時	5	0.20	0.45	0.00	1.00	4	0.00	0.00	0.00	0.00	3	0.00	0.00	0.00	0.00
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコアの変化量															
オン時	6	-0.17	0.26	-0.50	0.00	6	-0.17	0.82	-1.50	1.00	6	-0.33	0.52	-1.00	0.00
オフ時	5	0.50	0.71	-0.50	1.00	4	-0.38	0.48	-1.00	0.00	3	-0.83	0.29	-1.00	-0.50
UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアの変化量															
オン時	6	0.08	2.50	-3.50	2.50	6	-0.25	2.25	-4.50	2.00	6	1.17	2.54	-2.00	5.00
オフ時	5	-1.00	2.98	-3.00	4.00	4	-1.50	3.85	-5.00	3.50	3	-3.00	6.87	-10.50	3.00
UPDRS 合計スコア															
オン時	6	0.08	2.56	-3.50	2.50	6	-0.42	2.22	-4.50	1.50	6	1.00	1.87	-1.00	4.00
オフ時	5	-0.30	3.11	-3.00	5.00	4	-1.88	4.23	-5.50	3.50	3	-3.83	6.93	-11.50	2.00
TERMINATION: DAY70															
UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコアの変化量															
オン時	6	0.00	0.00	0.00	0.00	7	0.14	0.38	0.00	1.00	6	0.00	0.00	0.00	0.00
オフ時	3	0.00	0.00	0.00	0.00	4	0.00	0.00	0.00	0.00	3	0.00	0.00	0.00	0.00
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコアの変化量															
オン時	6	-0.25	0.42	-1.00	0.00	7	-0.36	0.48	-1.00	0.00	6	0.00	0.63	-1.00	1.00
オフ時	3	0.67	0.58	0.00	1.00	4	-0.38	1.11	-1.50	1.00	3	-0.17	0.29	-0.50	0.00
UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアの変化量															
オン時	6	2.17	3.34	-1.00	8.50	7	-0.21	2.36	-5.50	1.00	6	1.50	1.58	0.00	3.50
オフ時	3	1.67	4.07	-3.00	4.50	4	-2.00	4.14	-6.50	3.00	3	1.50	5.00	-3.50	6.50
UPDRS 合計スコア															
オン時	6	1.92	3.46	-1.00	8.50	7	-0.43	2.28	-5.50	1.00	6	1.50	1.22	0.50	3.50
オフ時	3	2.33	4.65	-3.00	5.50	4	-2.38	4.94	-7.50	3.00	3	1.33	5.25	-4.00	6.50

N：例数、Mean：平均値、SD：標準偏差、MIN：最小値、MAX：最大値

表 2.7.6.15-3　オン時及びオフ時の UPDRS 合計スコア及び各スコアのベースライン（Day1）からの変化量（続き）

	本剤 1 mg					本剤 2 mg					プラセボ				
	N	Mean	SD	MIN	MAX	N	Mean	SD	MIN	MAX	N	Mean	SD	MIN	MAX
DAY98 - WASHOUT															
UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコアの変化量															
オン時	6	-0.50	0.84	-2.00	0.00	6	0.00	0.00	0.00	0.00	6	0.17	0.41	0.00	1.00
オフ時	3	-0.67	0.58	-1.00	0.00	4	0.00	0.00	0.00	0.00	3	0.00	0.00	0.00	0.00
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコアの変化量															
オン時	6	0.50	1.41	-1.00	2.50	6	-0.08	0.66	-1.00	1.00	6	0.33	1.03	-1.00	2.00
オフ時	3	1.17	1.26	0.00	2.50	4	0.25	0.65	-0.50	1.00	3	-0.17	0.29	-0.50	0.00
UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアの変化量															
オン時	6	0.83	3.47	-4.50	4.00	6	0.50	2.26	-3.50	3.00	6	2.75	1.78	0.50	5.50
オフ時	3	-0.67	2.36	-2.50	2.00	3	-1.33	4.19	-4.00	3.50	3	-2.33	4.25	-5.50	2.50
UPDRS 合計スコア															
オン時	6	0.83	4.40	-5.50	6.00	6	0.42	2.44	-3.50	3.00	6	3.25	1.25	1.50	4.50
オフ時	3	-0.17	2.84	-2.50	3.00	4	-0.26	4.17	-4.00	4.50	3	-2.50	3.97	-5.50	2.00

N：例数、Mean：平均値、SD：標準偏差、MIN：最小値、MAX：最大値

② QOL スケール

PDQ-39 スコアは、Day1 から Day21 までに本剤 1 mg 群及び 2 mg 群で低下がみられ、プラセボ群では増加がみられた。治験薬投与終了時（Day70）及び治験薬投与終了後も同様の傾向であった。

③ Schwab and England ADL スコア

Schwab and England ADL スコアについて、いずれの群においても臨床的に意義のある変化はみられなかった。

④ Hoehn and Yahr 重症度分類

Hoehn and Yahr 重症度分類について、いずれの群においても臨床的に意義のある変化はみられなかった。

⑤ レボドパの 1 日総投与量

レボドパの 1 日総投与量について、治験期間中に本剤 1 mg 群の 1 例が 400 mg から 350 mg に減量、本剤 2 mg 群の 1 例が 800 mg から 1500 mg に増量した。その他、いずれの群においてもレボドパの 1 日総投与量について、減量又は増量はみられなかった。

3）薬物動態の評価

① ラサギリン

ラサギリンの薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.15-4 に示した。

Day1 のラサギリンの血漿中濃度の平均値は、治験薬投与 30 分後にピークとなり、投与 4 時間後には定量下限値付近まで低下した。t_{max} の平均値はいずれの群においても 1 時間未満であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ の平均値は用量依存的な増加がみられた。Day23 の治験薬投与前にラサギリンが検出されなかったこと、及びいずれの評価時点においても本剤群のラサギリンの血漿中濃度の平均値は同程度であったことから、蓄積性がないことが示された。

表 2.7.6.15-4　ラサギリンの薬物動態学的パラメータ

		Day1			Day23			Day70		
		本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ	本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ	本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ
C_{max}	N	7	7	6	6	7	6	6	6	6
(ng/mL)	平均値	3.14	6.47	0.00	5.66	10.45	0.00	4.95	8.63	0.00
	SD	1.7	5.1	0.0	2.1	8.6	0.0	3.1	4.5	0.0
	最小値	1.5	1.3	0.0	3.2	0.0	0.0	0.3	2.4	0.0
	最大値	6.4	16.7	0.0	8.7	27.7	0.0	9.4	13.5	0.0
t_{max}	N	7	7	0	6	6	0	6	6	0
(hr)	平均値	0.88	0.69	.	0.94	0.87	.	0.70	0.86	.
	SD	0.6	0.2	.	0.3	0.3	.	0.4	0.3	.
	最小値	0.5	0.5	.	0.6	0.5	.	0.0	0.7	.
	最大値	2.3	1.1	.	1.3	1.2	.	1.2	1.3	.
$AUC_{0\text{-}4hr}$	N	7	7	0	6	6	0	6	6	0
(ng·hr/mL)	平均値	2.36	5.34	.	9.49	19.78	.	6.95	14.00	.
	SD	1.7	4.3	.	4.6	12.4	.	4.8	4.1	.
	最小値	0.6	1.7	.	4.6	10.1	.	0.6	6.3	.
	最大値	5.8	14.7	.	18.2	43.3	.	14.9	17.7	.
$AUC_{0\text{-}24h}$	N	0	0	0	6	6	0	0	0	0
(ng·hr/mL)	平均値	.	.	.	10.44	25.87	.	.	.	.
	SD	.	.	.	6.8	19.3	.	.	.	.
	最小値	.	.	.	4.6	13.2	.	.	.	.
	最大値	.	.	.	23.8	63.8	.	.	.	.

② 1-アミノインダン

1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.15-5 に示した。

1-アミノインダンの $t_{1/2}$ の平均値はラサギリンと比較して大きかったため、治験薬投与前の1-アミノインダンの血漿中濃度はラサギリンと比較して高かったと考えられた。t_{max} の平均値は、いずれの群においても 1.20～2.50 hr であり、ラサギリンと比較して大きかった。C_{max} の平均値は用量依存的な増加がみられ、$AUC_{0\text{-}4h}$ の平均値は用量比例的な増加がみられた。

表 2.7.6.15-5　1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

		Day1			Day23			Day70		
		本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ	本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ	本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ
C_{max}	N	7	7	6	6	7	6	6	6	6
(ng/mL)	平均値	1.31	2.94	0.00	3.08	5.19	0.00	2.86	4.93	0.00
	SD	0.5	0.7	0.0	1.0	2.3	0.0	1.0	1.4	0.0
	最小値	0.6	2.0	0.0	1.7	1.2	0.0	1.8	3.5	0.0
	最大値	2.0	4.1	0.0	4.2	8.1	0.0	3.9	7.4	0.0
t_{max}	N	7	7	0	6	7	0	6	6	0
(hr)	平均値	2.42	1.52	.	2.50	1.20	.	1.45	2.19	.
	SD	1.2	0.6	.	1.3	0.5	.	1.4	1.1	.
	最小値	1.1	0.6	.	1.2	0.5	.	0.0	1.2	.
	最大値	4.2	2.1	.	4.2	2.3	.	4.2	4.2	.
$AUC_{0\text{-}4h}$	N	7	7	0	6	7	0	6	6	0
(ng·hr/mL)	平均値	3.96	8.70	.	10.64	17.22	.	9.84	16.06	.
	SD	1.6	1.8	.	3.9	7.9	.	3.5	6.2	.
	最小値	1.9	6.0	.	5.3	4.4	.	5.8	8.8	.
	最大値	6.2	10.9	.	14.3	27.3	.	13.4	27.2	.
$AUC_{0\text{-}24h}$	N	0	0	0	6	7	0	0	0	0
(ng·hr/mL)	平均値	.	.	.	48.75	70.43	.	.	.	.
	SD	.	.	.	17.3	37.7	.	.	.	.
	最小値	.	.	.	24.1	14.9	.	.	.	.
	最大値	.	.	.	67.6	123.5	.	.	.	.

③ レボドパ

C_{max} について、いずれの群においても Day1（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与）、Day23 及び 70（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与に加え、チラミン摂取）の間に大きな違いはみられなかった。さらに、Day-7（レボドパ／カルビドパ投与に加え、チラミン摂取）と Day23 のレボドパの血漿中濃度に大きな違いはみられなかった。

④ カルビドパ

C_{max} について、群間で大きな違いはみられなかった。t_{max} について、Day-7（レボドパ／カルビドパ投与に加え、チラミン摂取）、Day1（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与）及び 23（本剤とレボドパ／カルビドパ投与に加え、チラミン摂取）では、本剤各群と比較してプラセボ群でわずかに高かった。

4）薬力学的作用の評価

血小板 MAO-B 阻害率を表 2.7.6.15-6 に示した。

本剤 1 mg 及び 2 mg 群の血小板 MAO-B 活性について、Day1（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与前）と比較して Day22 及び 70（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与に加え、チラミン摂取）で阻害がみられた。また、プラセボ群と比較しても阻害がみられた。血小板 MAO-B 阻害率は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群で大きな違いはみられなかった。いずれの群においても治験薬投与終了後にベースラインの値まで回復がみられた。

表 2.7.6.15-6　血小板 MAO-B 阻害率（%）の要約統計量

		本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ
Day22 (Visit 4)	N	6	6	6
	平均値	97.30	100.00	-17.31
	SD	6.62	0.00	31.12
	最小値	83.78	100.00	-48.91
	最大値	100.00	100.00	16.50
Day70 (Termination)	N	6	6	6
	平均値	100.00	96.96	-28.80
	SD	0.00	7.45	31.03
	最小値	100.00	81.74	-66.67
	最大値	100.00	100.00	11.83
Day84 (Washout)	N	6	6	6
	平均値	16.72	0.13	-16.38
	SD	5.64	21.84	36.64
	最小値	9.91	-23.68	-57.61
	最大値	27.03	31.45	41.56
Day98 (Washout)	N	6	6	6
	平均値	-25.17	6.35	-43.37
	SD	30.51	24.14	37.84
	最小値	-54.37	-21.05	-99.17
	最大値	33.78	41.61	-5.19

5）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.15-7 に示した。

治験薬の曝露状況は、本剤 1 mg 群で 456.0 人・日、本剤 2 mg 群で 459.0 人・日であった。

表 2.7.6.15-7　治験薬の曝露状況

		本剤 1 mg	本剤 2 mg	プラセボ
総曝露日数	N	7	7	6
(Day70 まで)	平均値	65.1	65.6	71.2
	総曝露日数（日）	456.0	459.0	427.0
	SD	19.1	14.5	2.6
	最小値	22.0	33.0	68.0
	最大値	74.0	74.0	74.0

② 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.15-8 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 100.0%(6/6 例)、85.7%（6/7 例）及び 100.0%（7/7 例）であり、プラセボ群と比較していずれの本剤群においても大きな違いはみられなかった。すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であり、高度の有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.15-8　有害事象の発現頻度

	プラセボ (N=6)		本剤 1 mg (N=7)		本剤 2 mg (N=7)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	6	100	6	85.7	7	100
心臓障害						
心筋梗塞	1	16.7	–	–	–	–
頻脈	–	–	1	14.3	–	–
胃腸障害						
下痢	–	–	1	14.3	1	14.3
放屁	–	–	–	–	1	14.3
便秘	1	16.7	–	–	–	–
腹部不快感	–	–	1	14.3	–	–
悪心	1	16.7	1	14.3	–	–
嘔吐	1	16.7	–	–	–	–
口内乾燥	1	16.7	1	14.3	–	–
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸部不快感	–	–	1	14.3	–	–
胸痛	–	–	–	–	1	14.3
感染症および寄生虫症						
胃腸炎	1	16.7	–	–	–	–
歯肉炎	1	16.7	–	–	–	–
限局性感染	1	16.7	–	–	–	–
鼻咽頭炎	–	–	–	–	1	14.3
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	–	–	1	14.3	–	–
臨床検査						
血中ブドウ糖増加	–	–	–	–	1	14.3
ヘマトクリット減少	1	16.7	1	14.3	1	14.3
ヘモグロビン減少	1	16.7	1	14.3	1	14.3
平均赤血球ヘモグロビン減少	–	–	1	14.3	–	–
赤血球数減少	1	16.7	1	14.3	1	14.3
血中アルカリホスファターゼ増加	–	–	1	14.3	–	–
尿中蛋白陽性	–	–	1	14.3	–	–
尿中赤血球陽性	1	16.7	–	–	–	–
血圧上昇	–	–	1	14.3	1	14.3
リンパ球数減少	–	–	1	14.3	–	–
白血球数減少	–	–	1	14.3	–	–
筋骨格系および結合組織障害						
後天性鉤爪趾	–	–	1	14.3	–	–
筋痙縮	1	16.7	1	14.3	1	14.3
背部痛	–	–	1	14.3	1	14.3
筋骨格痛	–	–	1	14.3	–	–
四肢痛	–	–	1	14.3	1	14.3
神経系障害						
ジスキネジア	–	–	–	–	1	14.3
頭痛	–	–	1	14.3	–	–
浮動性めまい	–	–	2	28.6	2	28.6
精神障害						
不眠症	2	33.3	1	14.3	1	14.3
異常な夢	1	16.7	–	–	–	–

解析対象：ITT 解析対象集団
有害事象名：総括報告書（5.3.4.2-1）Table 18 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver. [redacted] で読み替えた（5.3.5.4-11）

表 2.7.6.15-8　有害事象の発現頻度（続き）

	プラセボ (N=6)		本剤 1 mg (N=7)		本剤 2 mg (N=7)	
皮膚および皮下組織障害						
冷汗	–	–	1	14.3	–	–
接触性皮膚炎	1	16.7	–	–	–	–
発疹	–	–	1	14.3	1	14.3
外科および内科処置						
抜歯	–	–	–	–	1	14.3
血管障害						
高血圧	–	–	–	–	2	28.6
低血圧	–	–	–	–	1	14.3

解析対象：ITT 解析対象集団
有害事象名：総括報告書（5.3.4.2-1）Table 18 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]で読み替えた（5.3.5.4-11）

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡及び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 群に 1 例（血圧上昇及び頻脈）及び本剤 2 mg 群 1 例（高血圧）であった。

本剤 1 mg 群の 1 例にみられた血圧上昇及び頻脈は、いずれも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 2 mg 群の 1 例にみられた高血圧は、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。

④ 臨床検査

臨床検査について、異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの臨床的に意義のある変化はみられなかった。

⑤ バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

i) バイタルサイン

バイタルサインについて、治験期間を通じて群間で大きな違いはみられなかった。また、起立性低血圧の指標として検討した体位変換時の収縮期血圧差の平均値について、治験期間を通じて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、以下の基準に合致する場合は臨床的に意義のある変化として検討を行った。

- 収縮期血圧：180 mmHg を超える若しくは 90 mmHg 未満、又はベースラインからの変化量が 30 mmHg を超える
- 拡張期血圧：105 mmHg を超える若しくは 50 mmHg 未満、又はベースラインからの変化量が 20 mmHg を超える
- 体位変換時の収縮期血圧差（臥位-立位、座位-立位、臥位-座位）：30 mmHg を超える

上記のいずれかの基準に合致した被験者の割合は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 66.7%（4/6 例）、42.9%（3/7 例）及び 71.4%（5/7 例）であった。このうち本剤

2 mg 群の 2 例（被験者識別コード：[redacted]及び[redacted] は、本剤とチラミンの相互作用による可能性が考えられた。当該被験者の詳細を以下に示す。

・被験者識別コード：[redacted]

ベースラインのバイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧／心拍数）は、臥位：110/80/56、座位：100/70/56、立位：100/70/60 であった。Day-7（レボドパ／カルビドパ投与に加え、チラミン摂取）では、チラミン摂取による大きな違いはみられなかった。また、Day21（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与）まで血圧に大きな違いはみられなかった。Day22 及び 23（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与に加え、チラミン摂取）において、チラミン摂取による収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇がみられたため、Day24 のチラミン摂取に代えてプラセボを投与した。Day24 のプラセボ投与による収縮期血圧及び拡張期血圧の影響はみられなかった。当該被験者の Day23 におけるラサギリン及びレボドパの血漿中濃度は、本剤 2 mg 群の他の被験者と比較して高かった。

・被験者識別コード：[redacted]

ベースラインのバイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧／心拍数）は、臥位：120/84/52、座位：118/86/56、立位：118/80/60 であった。Day-7（レボドパ／カルビドパ投与に加え、チラミン摂取）では、チラミン摂取による大きな違いはみられなかった。また、Day22 及び 23（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与に加え、チラミン摂取）では、チラミン摂取による大きな違いはみられなかったが、Day24（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与に加え、チラミン摂取）では、チラミン摂取による収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の上昇がみられた。さらに、Day70（本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与に加え、チラミン摂取）では、チラミン摂取による収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇がみられた。また、洞性徐脈及び一過性の房室ブロックがみられたが、無処置にて回復した。当該被験者の Day70 におけるレボドパの血漿中濃度は、本剤 2 mg 群の他の被験者と比較して高かった。

収縮期血圧の最大変化量をその時間で割った結果（Δp/Δt）について、群内でばらつきがみられた。Δp/Δt とチラミン又は本剤の投与量との関連性はみられなかった。

家庭血圧について、治験期間中に収縮期血圧が 180 mmHg を超えたのは 3 例のみ（プラセボ群の 2 例及び本剤 2 mg 群の 1 例）であった。その他、異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの臨床的に意義のある変化はみられなかった。

ii）心電図及び他の観察項目

心電図について、異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの臨床的に意義のある変化はみられなかった。

身体所見について、いずれの群においても臨床的に意義のある所見はみられなかった。

神経学的検査について、いずれの群においても臨床的に意義のある変化はみられなかった。

（3）結論

レボドパ／カルビドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 2 mg を投与すると、空腹時の高用量チラミン投与に対する感受性が高くなる可能性が示された。しかし、本剤 1 mg 投与ではその影響はみられず、高用量チラミン投与に対する反応性はプラセボと同程度であった。

また、PDQ-39 スコアによる QOL では、本剤による改善傾向がみられた。

2.7.6.16 第 2 相用量設定試験／海外（TVP-1012/112 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジド投与中のパーキンソン病患者を対象として、TVP-1012（以下、本剤）2 mg までを 1 日 1 回 12 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 副目的： ・レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジド投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤 2 mg までを 1 日 1 回 12 週間投与したときのラサギリンの薬物動態及び薬力学的作用を検討する。 ・パーキンソン症状をコントロールしつつレボドパの減量による本剤の有効性を、UPDRS 及び CGIC を用いて探索的に検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
治験の種類	第 2 相
対　　象	1. 対象 レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジド投与中のパーキンソン病患者 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 特発性パーキンソン病と診断され、レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドの投与を 6 ヵ月以上受けている者。Hoehn and Yahr 重症度分類が 5 度未満の者。レボドパによる運動症状の日内変動が大きくなく、1 日あたりのレボドパ投与回数が 6 回以下の者。 (2) 性別：不問。女性は適切な避妊方法を使用する必要がある。 (3) 年齢：40 歳以上 65 歳以下 (4) 同意の意思があり、同意取得可能な者 (5) 無作為化前 2 ヵ月間（60 日間）、セレギリン（又はその他の MAO 阻害薬）をウォッシュアウトした者 (6) 無作為化前 6 週間、すべての抗うつ薬及び精神安定薬をウォッシュアウトした者 (7) 無作為化前 2 週間、ドパミンアゴニスト、アマンタジン及びオルフェナドリンをウォッシュアウトした者 (8) 無作為化前 1 ヵ月以上、レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを一定の用量で投与を受けている者

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>2. 除外基準
以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。
(1) セレギリンに対する忍容性がない者
(2) 臨床的に問題となる不安定な以下の心血管障害を有する者
- 不安定な高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 超、拡張期血圧 90 mmHg 超）
- 起立性低血圧（収縮期血圧の変化量が 30 mmHg、及び／又は症候性の収縮期血圧の変化量が 20 mmHg 若しくは拡張期血圧の変化量が 10 mmHg）
- 発作性心房細動、慢性心房細動、上室性頻拍、6 bpm を超える心房性期外収縮、心室頻拍、心室性二段脈、6 回／分を超える心室性期外収縮、又はウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群等の不整脈の既往歴
- 完全右脚ブロック、完全左脚ブロック及び房室ブロック等の心電図異常
- 虚血性心疾患（心筋梗塞発症後、狭心症）
- 虚血性心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症
- 脳血管障害の既往歴
- 治験参加前 2 年以内の失神
- 症候性の心臓弁膜疾患
(3) 過去に重篤な疾患、又は治験参加前 3 ヵ月以内に不安定な疾患を有する者。これらの疾患には既往歴、身体所見、臨床検査、胸部 X 線又は心電図によって診断された肺、消化器、肝、腎又は代謝性疾患を含む。
(4) 生命を脅かす又は終末期の悪性腫瘍を有する者
(5) 以下に示す精神疾患を有する者
- 治験開始前 3 ヵ月以内に幻覚及び／又は DSM IV による精神病
- 認知症
- 大うつ病
(6) 治験開始前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した者
(7) 治験責任医師が不適格と判断した者（チラミン摂取を制限できない者等）
(8) SSRI、三環系抗うつ薬、他の MAO 阻害薬、デキストロメトルファン（鎮咳シロップ）等のアヘン剤、交感神経刺激薬（点鼻薬及び点眼薬を含む）、ゲンタマイシンの投与を受けている者
(9) 薬物を乱用している者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>約 60 例（1 群あたり約 15 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>プラセボ群、本剤 0.5 mg 群、1 mg 群又は 2 mg 群に無作為に割り付けた。本剤又はプラセボを以下のとおり、1 日 1 回 12 週間反復経口投与した。本剤 2 mg 群は Week 1 まで本剤 1 mg を反復経口投与した後、Week 12 まで本剤 2 mg を反復経口投与した。
<table>
<tr><th>群</th><th>プラセボ群</th><th>本剤 0.5 mg 群</th><th>本剤 1 mg 群</th><th>本剤 2 mg 群</th></tr>
<tr><td>Week 1</td><td>-</td><td>0.5 mg</td><td>1 mg</td><td>1 mg</td></tr>
<tr><td>Week 2 - 12</td><td>-</td><td>0.5 mg</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td></tr>
</table>
来院日を除き、治験薬は朝食 30 分前に 100 mL の水とともに投与するよう指導した。来院日は、施設において治験薬を投与した。

治験期間中のレボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドは、治験責任医師の判断により、投与量又は投与回数を変更可とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容

観察・検査・評価項目及び時期

	Visit 0 Screening	Visit 1 – Week 0	Visit 2 – Week 1	Visit 3 – Week 2	Visit 4 – Week 4	Visit 5 – Week 6	Visit 6 – Week 8	Visit 7 – Week 10	Visit 8 – Week 12 Termination	Visit 9 – Week 14	Visit 10 – Week 18
同意取得	X										
既往歴	X										
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体所見	X								X		X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
神経学的検査	X								X		X
UPDRS	X	X				X			X		X
CGIC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図	X				X		X		X		X
胸部 X 線検査	X										
臨床検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
選択基準／除外基準の確認	X	X									
薬物動態			X	X		X			X	X	
MAO-B 阻害活性		X	X	X					X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X
家庭血圧の指導	X	X	X	X	X	X	X	X			
服薬遵守状況			X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X			
ウォッシュアウトの指導	X										

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 有効性 UPDRS、CGIC、レボドパの投与量、ラサギリンの薬物動態及び薬力学的作用 2. 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図、身体所見、神経学的検査
解析方法	1. 解析対象集団 「ITT 解析対象集団」は、無作為化されたすべての被験者とした。 2. 欠測データの取扱い 治験中止例における欠測値の補完には、Last Observation Carried Forward（以下、LOCF）を採用した。 3. 有効性の解析 UPDRS（「合計スコア」、「精神機能、行動および気分」、「日常生活動作」、「運動能力検査」、「Hoehn and Yahr 重症度分類」、「Schwab and England スコア」）の測定値及びベースラインからの変化量について、群別に評価時点ごとの要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値及び例数）を算出した。 CGIC では、パーキンソン病の重症度スコア及びベースラインからの変化量について、群別に評価時点ごとの要約統計量を算出した。また、重症度分類について、ベースラインから最終評価時点までのシフトテーブルを群別に作成した。臨床全般的改善度、有効性指標スコアについて、群別に評価時点ごとの要約統計量を算出した。 4. 薬物動態及び薬力学的作用の解析 薬物動態学的パラメータ（AUC、C_{max} 及び T_{max}）及び薬力学的作用のパラメータについて、群別に評価時点ごとの要約統計量を算出した。なお、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度を測定するための検体は 5 施設の 32 例、血小板 MAO-B 阻害を測定するための検体は 2 施設の 8 例から採取した。 5. 安全性の解析 本治験では、総括報告書作成時は有害事象を COSTART を用いて読み替えたが、本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。バイタルサイン及び臨床検査は要約統計量を算出した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probably Related） 時間的な相関関係があり、治験薬で既知又は予測され、被験者の症状により合理的な説明ができない。 関連あるかもしれない（Possibly Related） 時間的な相関関係があり、治験薬で既知又は予測されるが、他の要因により容易に起こる可能性がある。 関連なし（Unrelated） 治験薬と関連なしと示せる十分な根拠がある場合。 不明（Unknown） 因果関係が評価不能の場合。 6. 有意水準 7. 両側 5%とした。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他 計 12 施設（イスラエル：8 施設、ハンガリー：4 施設）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

102 例がスクリーニングされ、70 例が無作為化された。無作為化された被験者の内訳は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群、1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 13、21、18 及び 18 例であった。治験完了例は、それぞれ 12、20、15 及び 17 例であった。

中止理由を表 2.7.6.16-2 に示した。

治験中止例は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群、1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 1 例（自発的な中止）、1 例（自発的な中止）、3 例（有害事象 2 例、自発的な中止 1 例）及び 1 例（有効性の欠如）であった。

表 2.7.6.16-2　中止理由

	プラセボ群		本剤 0.5 mg 群		本剤 1 mg 群		本剤 2 mg 群	
	N	%	N	%	N	%	N	%
治験完了例	12	92.3	20	95.2	15	83.3	17	94.4
中止理由								
有害事象	-	-	-	-	2*	11.1	-	-
自発的な中止	1	7.7	1	4.8	1	5.6	-	-
有効性の欠如	-	-	-	-	-	-	1**	5.6
計	13	100.0	21	100.0	18	100.0	18	100.0

*：転倒（1）、失神（1）

**：中止時に報告された有害事象〔手、肩及び胸部の痛み（治験責任医師により報告された有害事象名）〕

② 解析したデータセット

本治験に登録された 70 例を ITT 解析対象集団とした。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.16-3 に示した。

年齢の平均値は 57 歳であった。人口統計学的特性について、性別の割合が群間で異なっていたものの、性別以外は群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.16-3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

		プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1 mg 群	本剤 2 mg 群
性別					
男性	N (%)	7 (53.8)	6 (28.6)	12 (66.7)	14 (77.8)
女性	N (%)	6 (46.2)	15 (71.4)	6 (33.3)	4 (22.2)
身長（cm）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	165.5 (8.1)	165.9 (7.5)	168.7 (8.1)	168.4 (5.0)
体重（kg）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	70.2 (8.7)	67.4 (10.5)	71.2 (9.4)	70.9 (12.1)
年齢（歳）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	57.0 (4.9)	57.4 (4.9)	56.7 (6.4)	56.6 (7.5)
振戦					
有	N (%)	10 (76.9)	17 (81.0)	14 (77.8)	13 (72.2)
無	N (%)	3 (23.1)	4 (19.0)	4 (22.2)	5 (27.8)
筋強剛					
未報告	N (%)	1 (7.7)	-	-	-
有	N (%)	11 (84.6)	13 (61.9)	13 (72.2)	12 (66.7)
無	N (%)	1 (7.7)	6 (28.6)	3 (16.7)	6 (33.3)
不明	N (%)	-	2 (9.5)	2 (11.1)	-
無動・寡動					
有	N (%)	11 (84.6)	15 (71.4)	12 (66.7)	12 (66.7)
無	N (%)	2 (15.4)	5 (23.8)	6 (33.3)	6 (33.3)
不明	N (%)	-	1 (4.8)	-	-
姿勢反射障害					
有	N (%)	3 (23.1)	6 (28.6)	3 (16.7)	5 (27.8)
無	N (%)	9 (69.2)	14 (66.7)	14 (77.8)	13 (72.2)
不明	N (%)	1 (7.7)	1 (4.8)	1 (5.6)	-
レボドパによる運動症状の日内変動					
有	N (%)	6 (46.2)	8 (38.1)	8 (44.4)	10 (55.6)
無	N (%)	7 (53.8)	13 (61.9)	10 (55.6)	8 (44.4)
ジスキネジア					
有	N (%)	5 (38.5)	8 (38.1)	3 (16.7)	9 (50.0)
無	N (%)	8 (61.5)	13 (61.9)	15 (83.3)	9 (50.0)
パーキンソン病の罹病期間（年）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	6.5 (5.7)	5.6 (4.2)	5.9 (4.0)	5.7 (3.8)
レボドパの投与期間（年）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	5.7 (5.8)	4.1 (3.9)	4.9 (4.2)	4.9 (4.2)
レボドパの 1 日投与回数	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	4.2 (1.2)	3.7 (1.0)	4.1 (1.2)	3.7 (1.4)
レボドパの 1 日総投与量（mg）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	543.3 (295.6)	570.9 (297.8)	485.4 (159.1)	581.3 (260.1)
運動症状の日内変動の発現期間（年）	N	6	8	7	10
	平均値 (SD)	3.4 (2.2)	2.6 (2.9)	2.0 (1.3)	1.8 (1.2)
ジスキネジアの発現期間（年）	N	5	7	3	9
	平均値 (SD)	2.9 (2.4)	3.0 (2.9)	1.9 (1.5)	2.3 (1.8)
UPDRS 合計スコア（オン時）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	34.7 (19.3)	39.3 (21.1)	30.3 (16.0)	34.8 (20.7)
Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	2.0 (0.4)	2.2 (0.7)	2.3 (0.5)	2.4 (0.6)
Scwab and England ADL スコア（オン時）	N	13	21	18	18
	平均値 (SD)	83.1 (9.5)	81.9 (8.7)	86.1 (10.9)	82.8 (13.2)

2）有効性の評価

UPDRS 合計スコアの要約統計量を表 2.7.6.16-4 に示した。

UPDRS 合計スコア（オン時）について、治験薬投与終了時のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-5.4、本剤 0.5 mg 群で-7.7、本剤 1 mg 群で-4.0 及び本剤 2 mg 群で-7.1 であり、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群及び 2 mg 群でより大きく低下する傾向がみられた。また、治験薬投与終了後 6 週時の UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で 0.4、本剤 0.5 mg 群で-6.4、本剤 1 mg 群で-3.0 及び本剤 2 mg 群で-2.3 であり、プラセボ群ではベースラインの値まで戻る傾向がみられたが、本剤群では低下が持続する傾向がみられた。

運動症状の日内変動がみられた被験者における UPDRS 合計スコア（オン時）について、治験薬投与終了時のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-2.9、本剤 0.5 mg 群で-11.2、本剤 1 mg 群で-5.0、本剤 2 mg 群で-8.1 であった。また、治験薬投与終了後 6 週時の UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で 5.2、本剤 0.5 mg 群で-10.0、本剤 1 mg 群で-4.4 及び本剤 2 mg 群で 0.6 であり、プラセボ群では増加する傾向がみられ、本剤群では本剤 2 mg 群を除き、低下が持続する傾向がみられた。

運動症状の日内変動がみられた被験者における UPDRS 合計スコア（オフ時）について、治験薬投与終了時のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-2.8、本剤 0.5 mg 群で-13.0、本剤 1 mg 群で-6.6 及び本剤 2 mg 群で-9.9 であった。また、治験薬投与終了後 6 週時の UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で 4.4、本剤 0.5 mg 群で-9.6、本剤 1 mg 群で-4.5 及び本剤 2 mg 群で 2.1 であり、プラセボ群では増加する傾向がみられ、本剤群では本剤 2 mg 群を除き、低下が持続する傾向がみられた。

その他、有効性の評価項目として検討した CGIC では、いずれの群においても治験薬投与前後で大きな違いはみられなかった。また、群間でも大きな違いはみられなかった。

レボドパの 1 日総投与量の平均値について、治験薬投与終了時のベースラインからの変化量は、プラセボ群では増加がみられ、本剤群では増加はみられなかった。プラセボ群と比較して本剤群ではレボドパの 1 日総投与量がわずかに低下する傾向がみられた。

表 2.7.6.16-4　UPDRS 合計スコアの要約統計量

	プラセボ群					本剤 0.5 mg 群					本剤 1 mg 群					本剤 2 mg 群				
	N	平均値	SD	最小値	最大値	N	平均値	SD	最小値	最大値	N	平均値	SD	最小値	最大値	N	平均値	SD	最小値	最大値
全被験者																				
ベースライン UPDRS 合計スコア（オン時）	13	34.7	19.3	11.0	81.0	21	39.3	21.1	13.0	99.0	18	30.3	16.0	6.0	70.0	18	34.8	20.7	9.0	95.0
Week 12 UPDRS 合計スコアの変化量（オン時）	13	-5.4	9.0	-26	6.0	21	-7.7	10.8	-28	18.0	18	-4.0	8.1	-16	14.0	18	-7.1	11.3	-30	12.0
Week 18 (FU2) UPDRS 合計スコアの変化量（オン時）	12	0.4	6.3	-11	11.0	21	-6.4	12.1	-29	18.0	18	-3.0	6.7	-16	7.0	18	-2.3	9.8	-17	22.0
運動症状の日内変動有の被験者																				
ベースライン UPDRS 合計スコア（オン時）	6	38.4	12.2	25.0	56.0	8	40.6	21.5	13.0	73.0	8	27.1	12.7	6.0	48.0	10	36.8	25.2	9.0	95.0
Week 12 UPDRS 合計スコアの変化量（オン時）	6	-2.9	7.2	-9.2	6.0	8	-11.2	10.8	-28	4.0	8	-5.0	7.3	-14	8.0	10	-8.1	13.9	-30	12.0
Week 18 (FU2) UPDRS 合計スコアの変化量（オン時）	5	5.2	5.7	-3.0	11.0	8	-10.0	13.4	-28	8.0	8	-4.4	8.3	-16	7.0	10	0.6	11.3	-17	22.0
運動症状の日内変動有の被験者																				
ベースライン UPDRS 合計スコア（オフ時）	6	46.7	11.2	33.0	60.0	8	49.4	22.5	22.0	83.0	8	34.8	14.8	15.0	64.0	10	44.6	24.7	22.0	102
Week 12 UPDRS 合計スコアの変化量（オフ時）	6	-2.8	7.8	-12	6.0	8	-13.0	9.3	-27	-4.0	8	-6.6	6.1	-16	2.0	10	-9.9	14.8	-35	10.0
Week 18 (FU2) UPDRS 合計スコアの変化量（オフ時）	5	4.4	6.9	-5.0	12.0	8	-9.6	13.1	-28	6.0	8	-4.5	6.7	-12	4.0	9	2.1	10.8	-15	23.0

FU2: second follow-up visit

3）薬物動態の評価

ラサギリン及び1-アミノインダンの血漿中濃度を測定するため、32例から血液検体を採取した。各評価時点において、治験薬投与前及び治験薬投与30分後に採取した。さらに、Week 12では治験薬投与前及び治験薬投与30分後に加え、治験薬投与2時間後及び4時間後にも採取した。

① ラサギリン

ほとんどの被験者において、治験薬投与前のラサギリンの血漿中濃度は検出できなかったため、ラサギリンは蓄積されていないことが示された。治験薬投与30分後のラサギリンの血漿中濃度について用量反応性がみられたが、治験期間中の本剤群の血漿中濃度に大きな違いがみられなかったことからも、ラサギリンに蓄積性がないことが示された。治験薬投与2時間後及び4時間後のラサギリンの血漿中濃度は、いずれの本剤群でも低下がみられた。Week 14（治験薬投与2週後）では、ラサギリンは検出されなかった。

ラサギリンの薬物動態学的パラメータを表2.7.6.16-5に示した。

T_{max}の平均値は0.5～0.7 hrであった。C_{max}は用量依存的な増加がみられ、本剤0.5～1 mgの用量範囲では用量比例的な増加がみられた。$AUC_{0\text{-}4h}$は検討した用量範囲において用量比例的な増加がみられた。

表2.7.6.16-5　ラサギリンの薬物動態学的パラメータ

		性別	本剤0.5 mg群 女性6例、 男性3例	本剤1 mg群 女性2例、 男性4例	本剤2 mg群 女性2例、 男性6例
T_{max}	hr	女性	0.5	0.5	0.5
		男性	1.0 ± 0.9	0.5	0.8 ± 0.6
		計	0.7 ± 0.5	0.5	0.7 ± 0.6
C_{max}	ng/mL	女性	5.3 ± 2.7	9.4 ± 1.3	28.1 ± 11.2
		男性	2.9 ± 1.6	8.0 ± 2.6	10.6 ± 3.5
		計	4.5 ± 2.6	8.5 ± 2.2	14.9 ± 10.5
C_{max} adjusted to dose of 1 mg/Day	ng/mL	女性	10.5 ± 5.5	9.4 ± 1.3	14.0 ± 5.6
		男性	5.8 ± 3.2	8.0 ± 2.6	5.3 ± 1.8
		計	8.9 ± 5.2	8.5 ± 2.2	7.5 ± 5.3
$AUC_{0\text{-}4h}$ (= AUC_{last})	ng·hr/mL	女性	7.7 ± 3.0	13.8 ± 2.1	36.1 ± 15.6
		男性	3.8 ± 1.1	11.7 ± 4.1	19.2 ± 4.5
		計	6.4 ± 3.1	12.4 ± 3.5	23.5 ± 10.5
AUC_{∞}	ng·hr/mL	女性	9.8 ± 4.8	14.7 ± 2.3	38.1 ± 14.6
		男性	23.51*	12.9 ± 5.0	25.6 ± 8.2
		計	NC	13.5 ± 4.1	28.7 ± 10.6
AUC_{∞} adjusted to dose of 1 mg/Day	ng·hr/mL	女性	19.6 ± 6.0	14.7 ± 2.3	19.1 ± 7.3
		男性	NC	12.9 ± 5.0	12.8 ± 4.1
		計	-	13.5 ± 4.1	14.4 ± 5.3

平均値 ± 標準偏差
*：AUC_{∞}算出可能な1例のみ
NC：算出せず

② 1-アミノインダン

治験薬投与前の1-アミノインダンの血漿中濃度は検出されたが、各評価時点の間で大きな違いはみられなかったことから、蓄積されていないことが示された。また、1-アミノインダンの血漿中濃度は、治験薬投与2時間後でも増加がみられ、治験薬投与4時間後に定常状態に達していると考えられた。Week 14（治験薬投与2週後）では、1-アミノインダンは検出されなかった。

1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータを表2.7.6.16-6に示した。

T_{max}の平均値は2.2～3.3 hrであった。また、C_{max}は用量比例的な増加がみられた。

表2.7.6.16-6　1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

		性別	本剤0.5 mg群 女性6例、 男性3例	本剤1 mg群 女性2例、 男性4例	本剤2 mg群 女性2例、 男性5例
T_{max}	hr	女性	2.3 ± 0.8	3.0 ± 1.4	2.0
		男性	2.0	3.5 ± 1.0	2.4 ± 0.9
		計	2.2 ± 0.7	3.3 ± 1.0	2.3 ± 0.8
C_{max}	ng/mL	女性	1.9 ± 0.5	3.3 ± 1.2	7.1 ± 0.3
		男性	1.1 ± 0.5	2.6 ± 0.5	7.1 ± 3.1
		計	1.6 ± 0.6	2.6 ± 1.1	7.1 ± 2.5
C_{max} adjusted to dose of 1 mg/Day	ng/mL	女性	3.7 ± 1.0	3.3 ± 1.2	3.6 ± 0.2
		男性	2.1 ± 0.9	2.6 ± 0.5	3.6 ± 1.5
		計	3.2 ± 1.2	2.6 ± 1.1	3.6 ± 1.3

平均値 ± 標準偏差

4）薬力学的作用の評価

血小板MAO-B阻害を測定するため血漿検体を採取したが、技術的な問題により解析を実施しなかった。

5）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

本剤の総曝露期間は、本剤0.5 mg群、1 mg群及び2 mg群でそれぞれ58、49及び45人・月であった。また、本剤の曝露期間の平均値は、それぞれ83、75及び84日であった。

② 有害事象

有害事象の発現頻度を表2.7.6.16-7に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤0.5 mg群、1 mg群及び2 mg群でそれぞれ53.8%（7/13例）、42.9%（9/21例）、38.9%（7/18例）及び38.9%（7/18例）であった。本剤の投与量の増加に応じた明らかな有害事象の発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.7.6.16-7　有害事象の発現頻度

	プラセボ群 (N=13)		本剤 0.5 mg 群 (N=21)		本剤 1 mg 群 (N=18)		本剤 2 mg 群 (N=18)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	7	53.8	9	42.9	7	38.9	7	38.9
胃腸障害								
歯痛	1	7.7	–	–	–	–	1	5.6
腹痛	–	–	1	4.8	1	5.6	–	–
便秘	–	–	1	4.8	–	–	–	–
悪心	–	–	–	–	–	–	1	5.6
嘔吐	–	–	–	–	–	–	1	5.6
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症	–	–	1	4.8	–	–	1	5.6
疲労	1	7.7	1	4.8	–	–	–	–
発熱	–	–	1	4.8	–	–	–	–
歩行障害	–	–	1	4.8	–	–	–	–
インフルエンザ様疾患	–	–	–	–	1	5.6	–	–
局所腫脹	–	–	1	4.8	–	–	–	–
胸部不快感	–	–	–	–	–	–	1	5.6
胸痛	–	–	–	–	–	–	1	5.6
感染症および寄生虫症								
膣感染	–	–	–	–	–	–	1	5.6
感染	–	–	–	–	–	–	1	5.6
インフルエンザ	–	–	–	–	–	–	1	5.6
鼻咽頭炎	1	7.7	–	–	–	–	–	–
傷害、中毒および処置合併症								
転倒	1	7.7	–	–	1	5.6	–	–
筋骨格系および結合組織障害								
筋痙縮	–	–	2	9.5	–	–	–	–
筋攣縮	–	–	1	4.8	–	–	–	–
背部痛	–	–	1	4.8	2	11.1	1	5.6
筋骨格痛	–	–	–	–	–	–	1	5.6
頚部痛	–	–	2	9.5	–	–	–	–
四肢痛	–	–	1	4.8	1	5.6	1	5.6
神経系障害								
失神	1	7.7	–	–	1	5.6	–	–
ジスキネジア	1	7.7	1	4.8	1	5.6	1	5.6
ジストニア	1	7.7	–	–	–	–	–	–
頭痛	1	7.7	2	9.5	–	–	2	11.1
浮動性めまい	1	7.7	–	–	2	11.1	–	–
体位性めまい	–	–	1	4.8	–	–	–	–
オンオフ現象	1	7.7	–	–	–	–	1	5.6
振戦	–	–	1	4.8	1	5.6	–	–
精神障害								
不安	–	–	1	4.8	–	–	1	5.6
神経過敏	–	–	1	4.8	–	–	–	–
うつ病	1	7.7	–	–	–	–	1	5.6
不眠症	–	–	1	4.8	1	5.6	–	–
生殖系および乳房障害								
勃起不全	1	7.7	–	–	–	–	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	–	–	–	–	1	5.6	–	–
血管障害								
起立性低血圧	1	7.7	–	–	1	5.6	–	–

解析対象：ITT 解析対象集団
有害事象名：総括報告書(5.3.5.1-1)Table 18 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver. [redacted] で読み替えた(5.3.5.4-12)

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡はみられなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群に1例（転倒、ジストニア、オンオフ現象及びうつ病）のみであった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤1 mg群に2例（転倒及び失神）であった。

転倒は、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定され、程度は中等度であった。転帰は回復であった。

失神は、治験薬との因果関係は「不明」であり、程度は高度であった。転帰は回復であった。

④ 臨床検査

臨床検査について、投与後に異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

⑤ バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

i) バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体位変換時の血圧差及び心拍数）について、以下の基準に合致した被験者の頻度集計を行った。

- 収縮期血圧：180 mmHgを超える又は90 mmHg未満、若しくはベースラインからの変化量が30 mmHgを超える
- 拡張期血圧：105 mmHgを超える又は50 mmHg未満、若しくはベースラインからの変化量が20 mmHgを超える
- 体位変換時の収縮期血圧：50 mmHgを超える又はベースラインからの変化量が30 mmHgを超える
- 心拍数：120 bpmを超える又は50 bpm未満、若しくはベースラインからの変化量が20 bpmを超える

プラセボ群、本剤0.5 mg群、1 mg群及び2 mg群で上記基準に合致した被験者は、それぞれ8/13例、13/21例、12/18例及び12/18例であった。

その他、バイタルサインについて、投与後に異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

ii) 心電図及び他の観察項目

心電図について、本剤0.5 mg及び1 mgの各1例に異常所見がみられたものの、いずれも軽微な変化であり、その他の心電図所見も含め、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

身体所見及び神経学的検査の結果について、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

（3）結論

レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジド投与中のパーキンソン病患者において、本剤 0.5 mg、1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

本剤の有効性を UPDRS 合計スコアを用いて検討した結果、プラセボ群と比較して特に本剤 0.5 mg 及び 2 mg 群で高い傾向がみられた。

2.7.6.17 第 2 相試験／海外（TVP-1012/231 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： レボドパの投与を受けていないパーキンソン病患者に TVP-1012（以下、本剤）1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回 10 週間（用量漸増期 3 週間、固定用量投与期 7 週間）単独投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 副目的： ・本剤 1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回 10 週間単独投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を検討する。薬力学的作用は血小板 MAO-B 阻害により評価する。 ・探索的に、本剤を単独投与したときの有効性を、UPDRS、CGIC、改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類、Schwab and England ADL 及び Beck Inventory of Depression の変化量を用いて検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
治験の種類	第 2 相
対　　象	1. 対象 レボドパの投与を受けていないパーキンソン病患者 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 特発性パーキンソン病と診断された者（改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類 3 未満） (2) 年齢：40～75 歳 (3) 性別：不問。女性の場合、閉経後又は不妊手術を実施した者。 (4) 同意の意思があり、同意取得可能な者 (5) 治験開始前 2 ヵ月（60 日間）以上、セレギリンの投与を受けていない者 (6) 治験開始前 2 週間（14 日間）以上、抗パーキンソン病薬の投与を受けていない者 (7) 治験開始前 2 週間（14 日間）以上、セロトニン再取込み阻害薬、三環系抗うつ薬、アヘン剤又は交感神経刺激薬の投与を受けていない者 (8) 治験開始前 5 週間（35 日間）以上、フルオキセチンの投与を受けていない者

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	2. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 他の抗パーキンソン病薬の投与を受けている者 (2) セレギリンに対する不耐性の者 (3) 臨床上問題となる以下の不安定な心血管障害を有する者 不整脈 虚血性心疾患 中等度又は重度の高血圧 (4) 以下の心血管障害を有する者 重度の起立性低血圧 脳卒中の既往歴 アテローム性動脈硬化症 凝血異常 (5) 重篤な肺、肝、胃腸、内分泌又は腎疾患を有する者 (6) 生命を脅かす悪性腫瘍を有する者 (7) 末期疾患を有する者 (8) 同意能力又は治験への参加に影響を及ぼす可能性のある臨床的に問題となる精神疾患を有する者 (9) 過去 3 ヵ月以内に他の治験に参加した者 (10) 治験責任医師が不適格と判断した者 (11) セロトニン再取込み阻害薬、三環系抗うつ薬、アヘン剤又は交感神経刺激薬（市販の感冒薬及び点鼻薬を含む）の投与を受けている者 (12) 食事制限を遵守できない者 (13) 除外基準に合致する疾患を示す臨床的に問題となる臨床検査異常がみられる者 (14) 薬物を乱用している者 (15) 治験参加前 60 日以内に献血した者 (16) 治験実施計画書を遵守できない又は遵守する意思のない者、又は治験責任医師により不適格と判断された者
計画被験者数及び設定根拠	56 例（各群 14 例） 〔計画被験者数の設定根拠〕 有効性の解析が主目的ではなかったため、本治験では仮説に基づく被験者数の算出は実施しなかった。安全性及び有効性の評価項目（特に UPDRS 合計スコア）の平均値及び分散の推定値を算出するための被験者数として、各群約 14 例（計 56 例）を組み入れることとした。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 1 mg 群：本剤 1 mg 錠を 1 日 1 回 10 週間投与した。 本剤 2 mg 群：本剤 1 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間投与し、その後本剤 2 mg 錠を 1 日 1 回 9 週間投与した。 本剤 4 mg 群：本剤 1 mg 錠を 1 日 1 回 1 週間投与後に、本剤 2 mg 錠を 1 日 1 回 2 週間投与し、その後本剤 4 mg 錠を 1 日 1 回 7 週間投与した。 プラセボ群：プラセボ錠を 1 日 1 回 10 週間投与した。 治験薬は、朝食 30 分前に 8 オンスの水とともに経口投与した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
観察・検査・評価項目及び時期	

	Washout	用量漸増期			固定用量投与期		
Study Schedule	*Screen Wk -2	Baseline Wk 0	Vt 1 Wk 1	Vt 2 Wk 2	Vt 3 Wk 3	Vt 4 Wk 4	Vt 5 Wk 5
同意取得、人口統計学的データ、適格性確認	X						
既往歴、二次診断	X						
神経学的検査	X						
UPDRS, CGIC	X	X	X	X	X	X	
前治療薬	X						
24 時間血圧モニタリング	X	X					
血圧日誌			X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X
身体所見	X						
心電図	X	X	X	X	X	X	X
X 線検査	X						
Psychiatric Scale	X						
臨床検査	X	X	X	X	X	X	
MAO-B 活性**			X	X		X	
薬物動態			X	X		X	
有害事象			X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の服薬状況			X	X	X	X	X

* セレギリンは 60 日間、抗パーキンソン病薬（レボドパ／カルビドパ又はドパミンアゴニスト、若しくはアマンタジン又は抗コリン薬等）、セロトニン再取込み阻害薬、三環系抗うつ薬、アヘン剤又は交感神経刺激薬は 14 日間のウォッシュアウト

** [redacted] の施設で血小板 MAO-B 活性を測定

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期（続き）</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="5">固定用量投与期</th><th colspan="3">Follow-Up</th></tr>
<tr><th>Study
Schedule</th><th>Vt 6
Wk 6</th><th>Vt 7
Wk 7</th><th>Vt 8
Wk 8</th><th>Vt 9
Wk 9</th><th>Vt 10
Wk 10
Term</th><th>Vt 11
Wk 11</th><th>Vt 12
Wk 13</th><th>Vt 13
Wk 16</th></tr>
<tr><td>同意取得、人口統計学的データ、適格性確認</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴、二次診断</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経学的検査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>UPDRS, CGIC</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>前治療薬</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>24 時間血圧モニタリング</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血圧日誌</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>X 線検査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Psychiatric Scale</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>MAO-B 活性**</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬の服薬状況</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
**[redacted]の施設で血小板 MAO-B 活性を測定

MAO-B 活性のための検体採取は Week1、2、4、10、11 及び 13 に実施
薬物動態のための検体採取は Week1 の投与前、投与 0.5、2 時間後、Week2 の投与前、投与 0.5、2 時間後、Week4 の投与前、投与 0.5、2 時間後、Week10 の投与前、投与 0.5、2、4 時間後及び Week13 の投与前、投与 0.5 時間後に実施
</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>1. 安全性
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、血圧モニタリング、心電図、身体所見

2. 有効性
薬物動態、薬力学的作用（血小板 MAO-B 活性）、UPDRS、CGIC、改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類、Schwab and England ADL、Beck Inventory of Depression</td></tr>
</table>

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法	各評価時点での UPDRS 合計スコア及び各項目のスコア、CGIC、改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類、Schwab and England ADL、Beck Inventory of Depression、バイタルサイン、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値及び最大値）を、群別（本剤群においては各群の最高投与量別）に算出した。血小板 MAO-B 活性は被験者ごとにデータを表示した。 本治験では、総括報告書作成時は有害事象を COSTART を用いて読み替え、発現例数及び発現率を body system 及び preferred terminology 別に示した。本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。臨床検査は、最終評価時点におけるベースラインからの変化量、及び治験期間中に臨床的に問題となるベースラインからの変化量を示した例数を示した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probable） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白な場合。 関連あるかもしれない（Possible） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。 多分関連なし（Remote） 時間的な相関関係がなく、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。 関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他 計 9 施設（米国：9 施設）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(2) 試験成績

1) 被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.17-2 に示した。

65 例がスクリーニングされ、56 例が無作為化された。無作為化された被験者の内訳は、本剤 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 15、14、14 及び 13 例であった。治験完了例は、それぞれ 14、14、14 及び 13 例であり、治験中止例は本剤 1 mg 群の 1 例であった。

表 2.7.6.17-2　被験者の内訳

	計 N	本剤 1 mg 群 N	本剤 2 mg 群 N	本剤 4 mg 群 N	プラセボ群 N
無作為化された被験者	56	15	14	14	13
治験完了例	55	14	14	14	13
治験中止例	1	1	0	0	0
安全性の解析対象	56	15	14	14	13
有効性の解析対象	56	15	14	14	13

② 解析したデータセット

無作為化された 56 例を安全性及び有効性の解析対象とした。被験者識別コード[redacted]は、パーキンソン病と診断され本剤 2 mg 群に無作為化されたが、不眠症及び悪心のため本剤 1 mg に減量された。当該被験者は治験完了例となったが、Week10 において歩行障害がみられたため、治験責任医師により精査されパーキンソン病ではなく多発性硬化症と診断された。当該被験者は、本剤 2 mg 群として安全性及び有効性の解析対象に含めた。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.17-3 に示した。

年齢、性別、人種、体重及び身長は、群間で大きな違いはみられなかった。無作為化された被験者の年齢の平均値は 61.5 歳、男性の割合が 68%、白人の割合が 91%であった。

罹病期間は本剤 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.3、0.4、0.3 及び 0.8 年であった。UPDRS 合計スコアは本剤各群と比較してプラセボ群でわずかに低く、標準偏差は本剤各群と比較してプラセボ群で大きかった。この違いはプラセボ群にベースラインの UPDRS 合計スコアの最も低い（6 点）被験者 1 例が組み入れられたことに起因すると考えられた。

表 2.7.6.17-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

	本剤 1 mg 群 (n=15)	本剤 2 mg 群 (n=14)	本剤 4 mg 群 (n=14)	プラセボ群 (n=13)
年齢（歳）				
平均値 (SD)	59.3 (8.6)	60.3 (7.2)	62.0 (9.7)	64.8 (9.4)
性別〔n (%)〕				
男性	10 (66.7)	10 (71.4)	8 (57.1)	10 (76.9)
女性	5 (33.3)	4 (28.6)	6 (42.9)	3 (23.1)
人種〔n (%)〕				
白人	15 (100.0)	14 (100.0)	9 (64.3)	13 (100.0)
黒人又はその他	0	0	5 (35.7)	0
体重（lbs）				
平均値 (SD)	170.8 (43.2)	178.0 (29.1)	160.4 (42.3)	198.7 (47.5)
身長（in.）				
平均値 (SD)	66.8 (3.5)	68.9 (3.1)	66.3 (4.2)	67.5 (3.3)
パーキンソン病の罹病期間（年）				
平均値 (SD)	1.3 (2.6)	0.4 (0.8)	0.3 (0.5)	0.8 (1.0)
UPDRS 合計スコア				
平均値 (SD)	18.2 (6.5)	21.0 (5.2)	20.2 (7.4)	17.7 (7.9)
CGIC 病態重症度				
平均値 (SD)	2.9 (0.5)	2.7 (0.5)	2.7 (0.6)	2.9 (0.5)
改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類				
平均値 (SD)	1.5 (0.4)	1.6 (0.4)	1.6 (0.4)	1.5 (0.4)
Schwab & England Activity スコア				
平均値 (SD)	90 (7.6)	89.3 (2.7)	88.6 (6.6)	89.2 (6.4)
Beck Inventory 合計スコア*				
平均値 (SD)	6.0 (3.3)	5.9 (4.8)	5.7 (3.6)	3.5 (2.6)

*スクリーニングの値

2）有効性の評価

① UPDRS

ベースライン、治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後 6 週時の UPDRS の要約を表 2.7.6.17-4 に示した。

UPDRS 合計スコアについて、治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群で-1.8、本剤 2 mg 群で-3.6、本剤 4 mg 群で-3.6 及びプラセボ群で-0.5 であった。一方、治験薬投与終了後 6 週時におけるベースラインからの変化量は、本剤 1 mg 群で-0.9、本剤 2 mg 群で-0.8、本剤 4 mg 群で-0.9 及びプラセボ群で 1.1 であり、治験薬投与終了後に UPDRS 合計スコアの改善の減弱がみられた。

治験薬投与終了時にみられたUPDRS合計スコアの低下は、UPDRS Part III（運動能力検査）スコア及びUPDRS Part II（日常生活動作）スコアの低下によるものであった。また、治験薬投与終了後6週時にみられたUPDRS合計スコアの改善の減弱は、UPDRS Part III（運動能力検査）スコアの改善の減弱によるものであった。

表 2.7.6.17-4　UPDRSの要約

	本剤1 mg群 平均値 ± SD Mean Diff.[a] ± SE	本剤2 mg群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	本剤4 mg群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	プラセボ群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE
N	15[b]	14	14	13
UPDRS合計スコア				
ベースライン	18.2 ± 6.5	21.0 ± 5.2	20.2 ± 7.4	17.7 ± 7.9
治験薬投与終了時	16.4 ± 7.0	17.4 ± 9.0	16.6 ± 8.7	17.2 ± 8.5
	-1.8 ± 1.3	-3.6 ± 1.7	-3.6 ± 1.2	-0.5 ± 0.8
治験薬投与終了後	17.6 ± 8.4	20.2 ± 10.0	19.4 ± 11.6	18.8 ± 9.1
	-0.9 ± 1.6	-0.8 ± 1.9	-0.9 ± 2.0	1.1 ± 1.1
UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）				
ベースライン	1.1 ± 1.0	1.3 ± 1.7	1.4 ± 1.5	0.2 ± 0.6
治験薬投与終了時	0.7 ± 0.8	1.2 ± 2.0	0.8 ± 1.1	0.3 ± 0.8
	-0.4 ± 0.2	-0.1 ± 0.3	-0.6 ± 0.3	0.1 ± 0.1
治験薬投与終了後	1.0 ± 0.9	1.6 ± 2.2	1.2 ± 2.2	0.5 ± 0.9
	-0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.3	-0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.2
UPDRS Part III（運動能力検査）				
ベースライン	9.4 ± 3.9	11.3 ± 3.0	11.6 ± 3.8	10.8 ± 4.8
治験薬投与終了時	8.9 ± 3.7	9.4 ± 4.9	9.8 ± 4.6	10.7 ± 4.9
	-0.5 ± 0.7	-1.9 ± 1.1	-1.8 ± 0.6	-0.2 ± 0.6
治験薬投与終了後	9.5 ± 4.9	10.9 ± 4.0	11.6 ± 5.5	11.5 ± 5.4
	-0.1 ± 0.8	-0.4 ± 1.1	0.1 ± 0.7	0.6 ± 0.9
UPDRS Part II（日常生活動作）				
ベースライン	7.7 ± 3.6	8.4 ± 2.8	7.3 ± 3.3	6.6 ± 3.6
治験薬投与終了時	6.9 ± 3.8	6.7 ± 3.7	6.0 ± 3.7	6.2 ± 4.1
	-0.9 ± 0.7	-1.7 ± 0.7	-1.3 ± 0.5	-0.4 ± 0.4
治験薬投与終了後	7.1 ± 3.6	7.7 ± 4.9	6.5 ± 5.0	6.8 ± 3.8
	-0.8 ± 0.7	-0.7 ± 0.8	-0.8 ± 1.1	0.2 ± 0.5

a：ベースラインと治験薬投与終了時又は治験薬投与終了後の差の平均値
b：治験薬投与終了後はN=14

② CGIC

ベースライン、治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後6週時のCGIC病態重症度及び臨床全般改善度の要約（CGIC病態重症度については変化量を含む）を表2.7.6.17-5に示した。

治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後6週時のCGIC病態重症度及び臨床全般改善度について、いずれの群においても治験薬投与前後で大きな違いはみられなかった。また、群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.17-5　CGIC 病態重症度及び臨床全般改善度の要約

	本剤 1 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff.[a] ± SE	本剤 2 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	本剤 4 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	プラセボ群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE
N	15[b]	14	14	13
CGIC 病態重症度				
ベースライン	2.9 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.6	2.9 ± 0.5
治験薬投与終了時	2.9 ± 0.5	2.9 ± 0.5	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.5
	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0
治験薬投与終了後	2.9 ± 0.6	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.6	2.9 ± 0.5
	0.0 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.0 ± 0.0
臨床全般改善度				
ベースライン	N/A	N/A	N/A	N/A
治験薬投与終了時	3.9 ± 0.4	4.1 ± 0.6	3.6 ± 0.7	3.8 ± 0.4
治験薬投与終了後	4.4 ± 0.5	4.4 ± 0.8	4.2 ± 0.8	4.1 ± 0.5

a：ベースラインと治験薬投与終了時又は治験薬投与終了後の差の平均値
b：治験薬投与終了後は N=14

③ 改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類

ベースライン、治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後 6 週時の改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類の要約を表 2.7.6.17-6 に示した。

治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後 6 週時の改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類について、いずれの群においても治験薬投与前後で大きな違いはみられなかった。また、群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.17-6　改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類の要約

	本剤 1 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff.[a] ± SE	本剤 2 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	本剤 4 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	プラセボ群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE
N	15[b]	14	14	13
改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類				
ベースライン	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.4
治験薬投与終了時	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.5
	-0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	-0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.1
治験薬投与終了後	1.4 ± 0.6	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.5
	-0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1

a：ベースラインと治験薬投与終了時又は治験薬投与終了後の差の平均値
b：治験薬投与終了後は N=14

④ Schwab and England ADL

ベースライン、治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後 6 週時の Schwab and England ADL の要約を表 2.7.6.17-7 に示した。

治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後 6 週時の Schwab and England ADL について、いずれの群においても治験薬投与前後で大きな違いはみられなかった。また、群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.17-7　Schwab and England ADL の要約

	本剤 1 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff.[a] ± SE	本剤 2 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	本剤 4 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	プラセボ群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE
N	15[b]	14	14	13
Schwab and England Activity				
ベースライン	90.0 ± 7.6	89.3 ± 2.7	88.6 ± 6.6	89.2 ± 6.4
治験薬投与終了時	90.0 ± 7.6	88.6 ± 3.6	87.9 ± 5.8	88.5 ± 6.9
	0.0 ± 2.2	-0.7 ± 0.7	-0.7 ± 0.7	-0.8 ± 0.8
治験薬投与終了後	89.3 ± 7.3	87.9 ± 5.8	86.4 ± 6.3	87.7 ± 6.0
	-0.7 ± 2.2	-1.4 ± 1.4	-2.1 ± 1.1	-1.5 ± 1.0

a：ベースラインと治験薬投与終了時又は治験薬投与終了後の差の平均値
b：治験薬投与終了後は N=14

⑤ Beck Inventory of Depression

ベースライン、治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後 6 週時の Beck Inventory of Depression の要約を表 2.7.6.17-8 に示した。

治験薬投与終了時及び治験薬投与終了後 6 週時の Beck Inventory of Depression について、いずれの群においても治験薬投与前後で大きな違いはみられなかった。また、群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.17-8　Beck Inventory of Depression の要約

	本剤 1 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff.[a] ± SE	本剤 2 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	本剤 4 mg 群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE	プラセボ群 平均値 ± SD Mean Diff. ± SE
N	15[b]	14	14	13
Beck Inventory				
ベースライン	6.0 ± 3.3	5.9 ± 4.8	5.7 ± 3.6	3.5 ± 2.6
治験薬投与終了時	4.7 ± 2.6	5.2 ± 4.5	5.8 ± 3.6	4.6 ± 4.1
	-1.3 ± 0.9	-0.6 ± 0.5	0.1 ± 0.9	1.2 ± 0.6
治験薬投与終了後	4.7 ± 3.1	5.7 ± 8.0	6.6 ± 7.3	4.1 ± 3.2
	-1.3 ± 1.0	-0.1 ± 1.2	0.9 ± 1.6	0.6 ± 0.5

a：ベースラインと治験薬投与終了時又は治験薬投与終了後の差の平均値
b：治験薬投与終了後は N=14

3）薬物動態の評価

ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.17-9 に示した。

ラサギリンの Tmax の中央値は男性及び女性ともにいずれの群でも 0.5 h であり、性別による差はみられなかった。ラサギリンの Cmax について、用量及び体重で補正した用量に対する比例性がみられた。男性及び女性においてもラサギリンの Cmax に比例性がみられた。ラサギリンの Cmax は男性と比較して女性で高かったが、有意な差はみられなかった。ラサギリンの AUC について、用量の増加に伴い増加がみられた。また、女性及び男性でも、用量の増加に伴い増加がみられた。単位用量あたりの AUC について、群間で差はみられなかったため（F=2.71、p=0.1085）、用量比例性が支持された。また、ラサギリンの AUC について、用量比例性がみられた。女性及び男性においてもラサギリンの AUC に比例性がみられた（r^2=0.8727 及び $p < 0.0001$、r^2=0.8428 及び $p < 0.0001$）。ラサギリンの AUC は男性と比較し

て女性で高かったが、有意な差はみられなかった。ラサギリンのT1/2、分布容積及びクリアランスについて、用量依存性はみられず、男性と女性の間にも差はみられなかった。

1-アミノインダンのTmaxの平均値は、本剤1 mg群で2.13 h、本剤2 mg群で1.88 h及び本剤4 mg群で2.21 hであった。女性及び男性における1-アミノインダンのTmaxの平均値は、本剤1 mg群ではそれぞれ2.40及び2.00 h、本剤2 mg群ではそれぞれ2.00及び1.83 h、本剤4 mg群ではそれぞれ2.67及び1.88 hであり、男性と比較して女性で有意に高かった（F=4.15、p=0.0486）。1-アミノインダンのCmaxについて用量比例性がみられ、女性及び男性でも、用量比例性がみられた（r^2=0.898及びp < 0.0001、r^2=0.886及びp < 0.001）。1-アミノインダンのCmaxは男性と比較して女性で有意に高かった（F=13.16、p=0.0008）。各用量のCmax及び単位用量あたりのCmaxについても、男性と比較して女性で有意に高かった。1-アミノインダンのAUCについて用量比例性がみられ、女性及び男性でも、用量比例性がみられた（r^2=0.8698及びp < 0.0001、r^2=0.8875及びp < 0.0001）。1-アミノインダンのAUCは男性と比較して女性で有意に高かった（F=10.78、p=0.0022）。単位用量あたりのAUCについても、男性と比較して女性で有意に高かった（F=13.28、p=0.0008）。

表2.7.6.17-9　ラサギリン及び1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

		ラサギリン		1-アミノインダン	
	投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}inf}$* ng·h/mL	Cmax ng/mL	$AUC_{0\text{-}t}$* ng·h/mL	Cmax ng/mL
計	1	11.83	5.91	7.87	2.40
	2	24.34	12.86	15.25	4.63
	4	46.71	21.67	33.30	10.17
女性	1	13.39	6.07	10.37	3.18
	2	28.79	17.91	17.83	5.35
	4	51.77	23.82	40.28	12.47
男性	1	11.05	5.83	6.62	2.01
	2	22.36	10.61	14.10	4.31
	4	42.37	20.05	28.06	8.44

* ラサギリンの血漿中濃度は、回帰分析及びこれまで実施した臨床試験成績から単一指数的に減少すると考えられたため$AUC_{0\text{-}inf}$を算出した。1-アミノインダンの血漿中濃度は、終末消失相の傾きが回帰分析により推定不能であったため$AUC_{0\text{-}t}$を算出した。

4）薬力学的作用の評価

血小板MAO-B活性は1施設でのみ検討した。血小板MAO-B活性を表2.7.6.17-10に示した。

限られたデータではあるが、本剤投与により血小板MAO-B活性の阻害がみられ、治験薬投与終了後の評価時点では増加がみられた。

表 2.7.6.17-10　血小板 MAO-B 活性

Patient No.	群	Visit	血小板 MAO-B 活性 (nmoles/mg/h)
104	プラセボ群	1	1.37
		2	1.38
		4	ND
		10（治験薬投与終了時）	43.98
		11（治験薬投与終了後）	11.25
		13（治験薬投与終了後）	5.02
109	本剤 1 mg 群	1	0.27
		2	0.05
		4	0.76
		10（治験薬投与終了時）	0.11
		11（治験薬投与終了後）	0.59
		12（治験薬投与終了後）	1.78
110	本剤 2 mg 群	1	0.38
		2	0.05
		4	0.00
		10（治験薬投与終了時）	0.02
		11（治験薬投与終了後）	0.78
		12（治験薬投与終了後）	1.49
111	本剤 4 mg 群	1	ND
		2	0.05
		4	0.30
		10（治験薬投与終了時）	0.13
		11（治験薬投与終了後）	3.35
		12（治験薬投与終了後）	1.24
112	プラセボ群	1	0.97
		2	1.18
		4	1.68
		10（治験薬投与終了時）	0.73
		11（治験薬投与終了後）	1.29
		12（治験薬投与終了後）	1.67

ND = Not Done

5）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

本治験における本剤の総曝露量は計 6919 mg であった。

② 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.17-11 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群でそれぞれ 84.6%（11/13 例）、93.3%（14/15 例）、85.7%（12/14 例）及び 78.6%（11/14 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群で大きな違いはみられなかった。本剤の投与量の増加に応じた明らかな有害事象の発現頻度の増加はみられなかった。

表 2.7.6.17-11　有害事象の発現頻度

	プラセボ群 (N=13)		本剤 1 mg 群 (N=15)		本剤 2 mg 群 (N=14)		本剤 4 mg 群 (N=14)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	11	84.6	14	93.3	12	85.7	11	78.6
心臓障害	1	7.7	–	–	–	–	–	–
期外収縮	1	7.7	–	–	–	–	–	–
耳および迷路障害	–	–	–	–	–	–	1	7.1
耳痛	–	–	–	–	–	–	1	7.1
眼障害	–	–	1	6.7	–	–	–	–
眼の炎症	–	–	1	6.7	–	–	–	–
胃腸障害	4	30.8	4	26.7	5	35.7	4	28.6
下痢	3	23.1	2	13.3	2	14.3	1	7.1
消化不良	1	7.7	1	6.7	1	7.1	–	–
腹部膨満	–	–	1	6.7	–	–	–	–
放屁	–	–	–	–	–	–	1	7.1
腹痛	1	7.7	–	–	–	–	–	–
上腹部痛	–	–	–	–	–	–	1	7.1
便秘	1	7.7	–	–	1	7.1	–	–
腹部不快感	–	–	1	6.7	1	7.1	–	–
悪心	1	7.7	1	6.7	1	7.1	2	14.3
嘔吐	–	–	1	6.7	–	–	–	–
口内乾燥	1	7.7	–	–	–	–	–	–
口の錯感覚	–	–	1	6.7	–	–	–	–
一般・全身障害および投与部位の状態	3	23.1	3	20.0	3	21.4	3	21.4
適用部位小水疱	–	–	1	6.7	–	–	–	–
無力症	–	–	–	–	2	14.3	–	–
疲労	–	–	1	6.7	–	–	1	7.1
発熱	1	7.7	1	6.7	–	–	1	7.1
異常感	–	–	–	–	–	–	1	7.1
歩行障害	–	–	–	–	1	7.1	–	–
局所腫脹	1	7.7	–	–	–	–	–	–
末梢性浮腫	1	7.7	–	–	–	–	–	–
胸部不快感	–	–	1	6.7	–	–	1	7.1
疼痛	2	15.4	–	–	–	–	–	–
免疫系障害	–	–	1	6.7	1	7.1	–	–
季節性アレルギー	–	–	1	6.7	1	7.1	–	–
感染症および寄生虫症	4	30.8	4	26.7	4	28.6	1	7.1
胃腸炎	–	–	1	6.7	–	–	–	–
耳感染	–	–	1	6.7	–	–	–	–
真菌感染	–	–	–	–	1	7.1	–	–
帯状疱疹	–	–	–	–	1	7.1	–	–
気管支炎	1	7.7	–	–	–	–	–	–
大葉性肺炎	–	–	–	–	1	7.1	–	–
下気道感染	–	–	1	6.7	–	–	–	–
せつ	1	7.7	–	–	–	–	–	–
鼻咽頭炎	3	23.1	2	13.3	1	7.1	1	7.1
上気道感染	1	7.7	–	–	–	–	–	–

–：該当せず

有害事象名：総括報告書（5.3.5.1-2）TABLE 20 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]で読み替えた（5.3.5.4-13）

表 2.7.6.17-11　有害事象の発現頻度（続き）

	プラセボ群 (N=13)		本剤 1 mg 群 (N=15)		本剤 2 mg 群 (N=14)		本剤 4 mg 群 (N=14)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
傷害、中毒および処置合併症	1	7.7	3	20.0	3	21.4	2	14.3
関節損傷	–	–	1	6.7	–	–	–	–
足骨折	1	7.7	–	–	–	–	–	–
靱帯捻挫	–	–	–	–	1	7.1	–	–
肉離れ	–	–	–	–	–	–	1	7.1
動物咬傷	–	–	1	6.7	–	–	–	–
節足動物刺傷	–	–	1	6.7	–	–	–	–
転倒	–	–	2	13.3	1	7.1	–	–
歯牙破折	–	–	–	–	1	7.1	–	–
裂傷	–	–	1	6.7	–	–	1	7.1
臨床検査	4	30.8	1	6.7	–	–	1	7.1
活性化部分トロンボプラスチン時間異常	–	–	1	6.7	–	–	–	–
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	7.7	–	–	–	–	–	–
プロトロンビン時間異常	–	–	1	6.7	–	–	–	–
プロトロンビン時間延長	1	7.7	–	–	–	–	–	–
心拍数不整	1	7.7	–	–	–	–	–	–
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	–	–	1	6.7	–	–	–	–
血中ビリルビン増加	–	–	1	6.7	–	–	–	–
体重減少	1	7.7	–	–	–	–	–	–
赤血球数	–	–	–	–	–	–	1	7.1
尿量増加	1	7.7	–	–	–	–	–	–
代謝および栄養障害	–	–	1	6.7	–	–	–	–
食欲減退	–	–	1	6.7	–	–	–	–
筋骨格系および結合組織障害	3	23.1	5	33.3	4	28.6	6	42.9
骨痛	–	–	1	6.7	–	–	–	–
関節痛	–	–	2	13.3	1	7.1	2	14.3
関節摩擦音	–	–	1	6.7	–	–	–	–
関節硬直	–	–	1	6.7	–	–	–	–
関節腫脹	–	–	1	6.7	–	–	–	–
筋肉痛	–	–	–	–	–	–	1	7.1
筋痙縮	–	–	1	6.7	1	7.1	2	14.3
筋力低下	–	–	–	–	1	7.1	–	–
背部痛	2	15.4	1	6.7	1	7.1	1	7.1
側腹部痛	1	7.7	–	–	–	–	1	7.1
筋骨格痛	1	7.7	2	13.3	1	7.1	1	7.1
頚部痛	1	7.7	–	–	–	–	–	–
四肢痛	1	7.7	1	6.7	1	7.1	–	–
筋骨格硬直	1	7.7	–	–	–	–	–	–

–：該当せず
有害事象名：総括報告書（5.3.5.1-2）TABLE 20 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]で読み替えた（5.3.5.4-13）

表 2.7.6.17-11　有害事象の発現頻度（続き）

	プラセボ群 (N=13)		本剤 1 mg 群 (N=15)		本剤 2 mg 群 (N=14)		本剤 4 mg 群 (N=14)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
神経系障害	6	46.2	11	73.3	8	57.1	7	50.0
嗜眠	–	–	–	–	1	7.1	–	–
意識消失	–	–	1	6.7	–	–	–	–
傾眠	–	–	1	6.7	–	–	–	–
ジスキネジア	–	–	–	–	–	–	1	7.1
ジストニア	–	–	1	6.7	–	–	–	–
頭痛	4	30.8	2	13.3	4	28.6	5	35.7
坐骨神経痛	–	–	–	–	1	7.1	–	–
注意力障害	–	–	1	6.7	–	–	–	–
片頭痛	1	7.7	1	6.7	–	–	1	7.1
浮動性めまい	2	15.4	7	46.7	1	7.1	2	14.3
体位性めまい	–	–	1	6.7	–	–	–	–
灼熱感	–	–	1	6.7	1	7.1	–	–
感覚鈍麻	–	–	–	–	2	14.3	–	–
錯感覚	–	–	1	6.7	2	14.3	–	–
会話障害	–	–	–	–	–	–	1	7.1
振戦	1	7.7	–	–	–	–	2	14.3
精神障害	3	23.1	2	13.3	3	21.4	2	14.3
不安	1	7.7	–	–	–	–	–	–
緊張	1	7.7	–	–	–	–	–	–
うつ病	–	–	1	6.7	1	7.1	–	–
不眠症	–	–	–	–	3	21.4	1	7.1
無オルガズム症	–	–	–	–	–	–	1	7.1
オルガズム異常	–	–	–	–	–	–	1	7.1
パニック発作	1	7.7	–	–	–	–	–	–
異常な夢	–	–	–	–	1	7.1	–	–
幻覚	–	–	1	6.7	–	–	–	–
リビドー減退	–	–	1	6.7	–	–	–	–
リビド消失	–	–	1	6.7	–	–	–	–
睡眠障害	–	–	1	6.7	–	–	–	–
腎および尿路障害	1	7.7	–	–	1	7.1	2	14.3
排尿困難	–	–	–	–	–	–	1	7.1
頻尿	1	7.7	–	–	1	7.1	–	–
腹圧性尿失禁	–	–	–	–	–	–	1	7.1
腎結石症	–	–	–	–	–	–	1	7.1
生殖系および乳房障害	2	15.4	2	13.3	1	7.1	–	–
乳房石灰化	–	–	1	6.7	–	–	–	–
月経困難症	–	–	1	6.7	–	–	–	–
骨盤痛	1	7.7	–	–	–	–	–	–
陰部そう痒症	1	7.7	–	–	–	–	–	–
腟出血	–	–	–	–	1	7.1	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	30.8	–	–	2	14.3	1	7.1
咳嗽	2	15.4	–	–	1	7.1	1	7.1
鼻閉	1	7.7	–	–	–	–	–	–
気道うっ血	3	23.1	–	–	–	–	–	–
口腔咽頭痛	1	7.7	–	–	1	7.1	–	–
上気道咳症候群	–	–	–	–	–	–	1	7.1

–：該当せず
有害事象名：総括報告書（5.3.5.1-2）TABLE 20 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]で読み替えた（5.3.5.4-13）

表 2.7.6.17-11　有害事象の発現頻度（続き）

	プラセボ群 (N=13)		本剤 1 mg 群 (N=15)		本剤 2 mg 群 (N=14)		本剤 4 mg 群 (N=14)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
皮膚および皮下組織障害	3	23.1	1	6.7	2	14.3	2	14.3
脱毛症	–	–	–	–	1	7.1	1	7.1
冷汗	1	7.7	–	–	–	–	–	–
多汗症	–	–	1	6.7	–	–	–	–
汗疹	–	–	–	–	1	7.1	–	–
皮膚刺激	1	7.7	–	–	–	–	–	–
紅斑	1	7.7	–	–	–	–	–	–
紅斑性皮疹	–	–	–	–	–	–	1	7.1
そう痒症	1	7.7	–	–	–	–	–	–
外科および内科処置	1	7.7	1	6.7	1	7.1	–	–
抜歯	1	7.7	1	6.7	–	–	–	–
副鼻腔手術	–	–	–	–	1	7.1	–	–
血管障害	1	7.7	1	6.7	–	–	2	14.3
潮紅	1	7.7	–	–	–	–	–	–
末梢冷感	–	–	–	–	–	–	1	7.1
蒼白	–	–	1	6.7	–	–	–	–
起立性低血圧	–	–	–	–	–	–	1	7.1

–：該当せず
有害事象名：総括報告書（5.3.5.1-2）TABLE 20 から引用、ただし本モジュールでは MedDRA/J ver.[redacted]で読み替えた（5.3.5.4-13）

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡及び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 群の 1 例（幻覚及び浮動性めまい）に発現した。

幻覚は、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定され、程度は中等度であった。転帰は回復であった。

浮動性めまいは、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定され、程度は中等度であった。転帰は未回復であった。

④ 臨床検査

臨床検査について、投与後に異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

⑤ バイタルサイン及び心電図

i）バイタルサイン

バイタルサインについて、投与後に異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

家庭血圧について、施設で測定した血圧と大きな違いはみられなかった。治験薬投与終了時の家庭血圧は、ベースライン及び治験薬投与終了後 6 週時と比較して低かった。

24 時間自由行動下血圧測定について、治験薬初回投与時では本剤 2 mg 群及び 4 mg 群、並びに治験薬投与終了時では本剤 4 mg 群において、低下傾向がみられた。

家庭血圧及び 24 時間自由行動下血圧測定において、高血圧はみられなかった。

ii）心電図

心電図について、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

（3）結論

レボドパの投与を受けていないパーキンソン病患者に本剤1、2又は4 mgを1日1回投与したときの忍容性は良好であった。また、UPDRS合計スコアから、本剤によるパーキンソン病症状の改善する傾向がみられた。治験薬投与終了時のUPDRS合計スコアの低下は、プラセボ群及び本剤1 mg群と比較して、本剤2 mg群及び4 mg群で大きかった。

2.7.6.18 第 2/3 相検証試験／国内（TVP-1012/CCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	Wearing off 現象を伴う日本人のパーキンソン病患者にレボドパ併用下で TVP-1012（以下、本剤）0.5 mg 又は 1 mg を投与したときの有効性及び安全性をプラセボを対照に検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
治験の種類	第 2/3 相
対　　象	1. 対象 Wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準に基づきパーキンソン病と診断された者 (4) 観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 2～4 度の者 (5) 観察期開始時にレボドパ配合剤を 6 ヵ月以上継続投与しており、かつ wearing off 現象がみられる者 (6) 観察期開始時から一定の用法・用量（1 日 3 回以上）でレボドパ配合剤の投与を受けている者 (7) エンタカポンを併用している場合、観察期開始時から一定の用法・用量で投与を受けている者 (8) ドパミンアゴニスト、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリン又はゾニサミドを併用している場合、観察期開始時の 14 日前から一定の用法・用量で投与を受けている者 (9) 外来、性別不問、同意取得時に年齢 30 歳以上、80 歳未満の者 (10) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与 1 ヵ月後まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者 (11) 観察期終了時の来院前 7 日間のうち、4 日以上患者日誌を記録している者 (12) 観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間が 2.5 時間以上である者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 観察期開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に本剤の投与を受けたことがある者 (3) 治験実施医療機関の従業員、その家族又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者 (4) 観察期開始前 90 日以内に 400 mL 以上の献血を行った者 (5) 安定していない全身性疾患を有する者 (6) 重度のジスキネジアがみられる者 (7) 観察期開始時の mini-mental state examination（MMSE）スコアが 24 点以下の者 (8) 統合失調症又はその既往歴のある者、大うつ病又は重症うつ状態の者、若しくは臨床上問題となる他の精神疾患を有する者

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	(9) 本剤（賦形剤を含む）又はセレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある者 (10) チラミン高含有食品（チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等）を摂取したときに臨床的に問題となる血圧上昇等がみられたことがある者 (11) 薬物濫用又はアルコール依存症の既往又は合併がある者 (12) パーキンソン病に対する脳外科的手術（破壊術、脳深部刺激療法等）を受けた者 (13) 観察期開始前 6 ヵ月以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者 (14) 観察期開始前 90 日以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、レセルピン又はメチルドパの投与を受けた者 (15) 観察期開始前 14 日以内にレボドパ単剤、精神神経用剤又はドパミンアンタゴニスト作用を持つ制吐剤の投与を受けた者。ただし、クエチアピン又はドンペリドンを観察期開始時の 14 日前から一定の用法・用量で投与継続している場合は除く。 (16) 併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な者 (17) 妊娠している又は授乳中の女性。本治験期間中又は治験薬最終投与後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性 (18) 重篤な中枢系、心疾患系、肺、肝（軽度の肝硬変を含む）、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系、血液の疾患を合併する者 (19) 臨床上問題となる又は安定しない脳・心血管系疾患を有する者 · 臨床上問題となる不整脈や心弁膜症のある者 · New York Heart Association（NYHA）分類で 2 度以上の心不全患者 · 観察期開始前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患の既往がある者 · 観察期開始前 6 ヵ月以内に臨床上問題となる脳血管系疾患の既往がある者 · 重症高血圧（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）の者 · 臨床上問題となる起立性低血圧を有する者（仰臥位又は坐位から立位への体位変換に伴い収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下する者を含む） · 観察期開始前 2 年以内に低血圧による失神を経験した者 (20) 治験中に入院が必要な手術の予定又は手術が必要な状態にある者 (21) 観察期開始前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。ただし、完治後の子宮頸部上皮内癌は組入れ可とする。 (22) 後天性免疫不全症候群（AIDS）（HIV ウイルスキャリアを含む）又は肝炎〔ウイルス性肝炎キャリア（HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性）を含む〕を合併している者。ただし、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は組入れ可とする。 (23) 観察期開始時の臨床検査結果が、以下のいずれかに該当する者 · クレアチニン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 · 総ビリルビン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 · ALT 又は AST が臨床検査基準値上限の 1.5 倍以上 · ALP が臨床検査基準値上限の 3 倍以上 (24) 観察期間中に併用禁止薬の投与又は併用禁止治療を受けた者 (25) 治験責任医師又は治験分担医師が、その他の何らかの理由で不適格と判断した者

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
計画被験者数及び設定根拠	計画被験者数： 主要評価項目の評価可能被験者数として、1 群 125 例、計 375 例 無作為化される被験者数として、1 群 133 例、計約 400 例 〔計画被験者数の設定根拠〕 レボドパ併用下のパーキンソン病患者を対象とした PRESTO 試験（治療期 26 週間）では、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量（治療期の平均値−観察期終了時の平均値）について、平均値及び標準偏差が、本剤 1 mg 群では-1.85 時間及び 2.03 時間、プラセボ群では-0.88 時間及び 1.98 時間であった。このとき、本剤 1 mg 群とプラセボ群の平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-0.97 時間となり、本剤 1 mg 群及びプラセボ群の併合標準偏差は 2.01 時間となる。 本治験では、評価可能被験者数として 1 群あたり 125 例を確保するため、計約 400 例の被験者をプラセボ群、本剤 0.5、1 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。このとき、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、本剤 1 mg 群とプラセボ群の平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）及び群共通の標準偏差を-0.90 時間及び 2.1 時間と想定し、有意水準 5%（両側）で 2 標本 t 検定を適用すると、本評価可能被験者数により 90%以上の検出力が確保できる。また、本剤 1 mg 群とプラセボ群の平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）を-0.75 時間と想定した場合でも、本評価可能被験者数により約 80%の検出力が確保できる。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 0.5、1 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回 26 週間、朝食前又は朝食後に経口投与した。治験期間を通じて一定の用法で投与した。 レボドパ配合剤は、観察期開始時から治験期間を通して原則として一定の用法・用量（1 日 3 回以上投与）で使用することとしたが、過剰なドパミン作用が原因と考えられる有害事象が生じた場合等、必要に応じて、治験責任医師又は治験分担医師の判断によるレボドパ配合剤の用量・用法の変更を可とした。ただし、レボドパ配合剤の中止及び観察期開始時の 1 日投与量を超える増量は不可とした。治療期 6 週から治療期 26 週までは、一定の用法・用量で投与した。レボドパ配合剤は、各治験実施施設の通常診療で用いる薬剤を使用した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容

観察・検査・評価項目及び時期

時期	観察期		治療期					
	-2 週	0 週	3 週	6 週	10 週	14 週	20 週	26 週／中止時[a]
VISIT 番号	1	2	3	4	5	6	7	8
基準日[b](Day)	-15	-1	21	42	70	98	140	182
許容範囲[b](Day)	-22～-15	-8～-1	14～28	35～49	63～77	91～105	133～147	175～189
同意取得	X[c]							
選択・除外基準	X	X						
人口統計学的データ・既往歴・前治療薬	X							
診察	X	X	X	X	X	X	X	X
皮膚検査	X							X
身長	X							
体重		X				X		X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
レボドパの使用調査		X	X	X	X			X
合併症	X							
臨床検査[d]	X	X	X	X		X	X	X
心電図	X	X				X		X
患者日誌の交付	X		X		X		X	
患者日誌の回収／評価		X		X		X		X
MDS-UPDRS	X	X		X		X		X
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類	X							
QOL 調査		X				X		X
認知機能検査	X							
投与タイミングの記録		X						
治験薬の服薬状況			X	X	X	X	X	X
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	
PTE／有害事象[e]	X	X	X	X	X	X	X	X

a. 無作為化後、治療期 26 週の来院前に中止した場合は、治療期 26 週と同様の検査・観察・評価を可能な限り投与中止 7 日以内（最終投与日を 0 日とする）に実施した
b. 治験薬投与開始日を Day1、その前日を Day-1 として起算した
c. 併用禁止薬のウォッシュアウトを含むすべての治験手順に先立ち、同意を取得した
d. 可能な限り 8 時間以上の絶食下で測定した。妊娠する可能性のある女性の場合は妊娠検査も実施した
e. 治験薬投与前は PTE、投与後は有害事象を収集した

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 主要評価項目 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量〔治療期 6、14 及び 26 週の来院前 7 日間（計 21 日間）の平均値－観察期終了時の来院前 7 日間の平均値〕 2. 副次評価項目 1 日あたりの平均オフ時間（各来院前 7 日間の平均値）、MDS-UPDRS Part II 合計スコア、MDS-UPDRS Part III 合計スコア、PDQ-39 Summary Index 及びドメイン別スコア 3. その他の評価項目 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間〔治療期 6、14 及び 26 週の来院前 7 日間（計 21 日間）の平均値〕が観察期終了時（観察期終了時の来院前 7 日間の平均値）から 1 時間以上減少した被験者の割合、1 日あたりの平均オフ時間割合、生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間、MDS-UPDRS Part I 合計スコア、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、MDS-UPDRS Part IV 合計スコア、MDS-UPDRS 振戦スコア、MDS-UPDRS 無動・寡動スコア、MDS-UPDRS 筋強剛スコア、MDS-UPDRS 項目別スコア及びレボドパの 1 日投与量 4. 安全性の評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重及び生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間
解析方法	1. 解析対象集団 解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。 2. 欠測データの取扱い 各検査の評価欠測又は「解析上のデータハンドリング・ルール」及び統計解析計画書に従ってデータを取り扱った結果、採用されなかったデータについては、その評価についての検定や推定の際の解析対象から除くこととした。また、臨床検査値において、定量下限以下又は未満の値として報告された場合は 0 として取り扱い、定量上限以上又は超える値として報告された場合は定量上限値として取り扱うこととした。 3. 主要評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づいて、閉検定手順により、高用量から順に本剤の各群とプラセボ群の比較を行った。すなわち、対比検定を適用し、本剤 1 mg 群とプラセボ群の対比較を行い、検定結果が有意であれば、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の対比較を行うこととした。対比検定における対比係数は、群（プラセボ群、本剤 0.5、1 mg 群）に対してそれぞれ（-1、0、1）及び（-1、1、0）とした。なお、参考までに、本剤 1 mg 群とプラセボ群の対比較に対応する対比検定の結果によらず、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の対比較に対応する対比検定も適用し、その結果を表示した。また、各群の調整済み平均値及びその両側 95%CI、並びに調整済み平均値の群間差（本剤の各群－プラセボ群）及びその両側 95%CI を算出するとともに、各群の調整済み平均値・両側 95%CI を図示した。さらに、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、群別に、要約統計量（症例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値）を算出した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法（続き）	4. 副次評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治療期の各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づいて、評価時点ごとに、各群の調整済み平均値及びその両側 95%CI、並びに調整済み平均値の群間差（本剤の各群－プラセボ群）及びその両側 95%CI を算出した。また、各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間及び治療期の各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、群別に評価時点ごとの要約統計量を算出した。 MDS-UPDRS Part II 合計スコア、MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び PDQ-39 Summary Index 及びドメイン別スコアについて、上記と同様の解析を行った。なお、共分散分析モデルに基づく解析を行う際、各モデルにおける因子は各応答に対応する因子とした。 5. 安全性の解析 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 有害事象は MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。有害事象について、以下の解析を群別に行った。 · すべての有害事象の頻度集計 · 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の頻度集計 · すべての有害事象の程度別頻度集計 · 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の程度別頻度集計 · 治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の頻度集計 · 重篤な有害事象の頻度集計 · すべての有害事象の発現時期別頻度集計 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。また、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、「Unlikely」、「Possibly」又は「Probably」の有害事象とした。 多分関連あり（Probably） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連が十分に考えられる有害事象の場合。 関連あるかもしれない（Possibly） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連が確実に否定できない有害事象の場合。 多分関連なし（Unlikely） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連がないと考えられる有害事象の場合。 関連なし（Unrelated） 治験薬以外（疾患、環境等）が原因であることが明白な有害事象の場合。 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重は、計量値について、検査値及び観察期終了時からの変化量の要約統計量を評価時点ごとに群別に算出した。また、検査値の個別推移図を群別に作成した。計数値について、投与前後のシフトテーブルを群別に作成した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]） 他 68 施設
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

同意取得された被験者の適格性を表 2.7.6.18-2 に示した。無作為化された被験者の内訳を表 2.7.6.18-3 に示した。

同意取得された463例のうち404例が無作為化され、59例が無作為化されなかった。無作為化されなかった理由のうち、最も多かった理由は「選択基準を満たさない又は除外基準に抵触」であった。

無作為化され、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群にそれぞれ141例、134例及び129例が割り付けられた。「治験実施計画書からの重大な逸脱」がみられた本剤0.5 mg群の1例を除く403例に治験薬が投与された。

プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ119例、104例及び103例の計326例が治験を完了し、それぞれ22例、29例及び26例の計77例が治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した理由のうち、最も多かった理由は、プラセボ群で「自発的な中止」、本剤0.5 mg群及び1 mg群で「Pretreatment Event/有害事象」であった。

表 2.7.6.18-2　被験者の適格性

	例数(%)
同意取得	463
無作為化の有無	
有	404 (87.3)
無	59 (12.7)
無作為化されなかった理由 [1)]	
Pretreatment Event/有害事象	3 (5.1)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)
自発的な中止	13 (22.0)
治験全体の中止	0 (0.0)
選択基準を満たさない又は除外基準に抵触	41 (69.5)
その他	2 (3.4)

解析対象：同意取得された全例

1) 無作為化されなかった例数を分母として算出

表 2.7.6.18-3　被験者の内訳

	例数(%)		
	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=134	n=129
治験薬の未投与	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
治験薬の投与終了状態			
完了	119 (84.4)	104 (77.6)	103 (79.8)
中止	22 (15.6)	29 (21.6)	26 (20.2)
中止理由 [1)]			
Pretreatment Event/有害事象	9 (40.9)	18 (62.1)	21 (80.8)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	10 (45.5)	5 (17.2)	2 (7.7)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	2 (9.1)	4 (13.8)	0 (0.0)
その他	1 (4.5)	1 (3.4)	3 (11.5)

解析対象：無作為化された全例

1) 中止となった例数を分母として算出

② 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.18-4 に示した。

無作為化された 404 例のうち、本剤 0.5 mg 群の「治験実施計画書からの重大な逸脱」のため治験薬投与前に治験を中止した 1 例を除く 403 例が最大の解析対象集団及び安全性データの解析対象集団に採用された。

最大の解析対象集団に採用された 403 例のうち、349 例が治験実施計画書に適合した対象集団に採用された。治験実施計画書に適合した対象集団で不採用となった理由は、「エマージェンシー・キー開封（SUSAR による開封を除く）」、「服薬率違反」、「服薬日数違反」、「レボドパ配合剤用法・用量違反」、「併用禁止薬剤投与」、「併用可能薬剤条件違反」、「主要評価項目に関する検査・観察・評価の未実施・欠測」及び「主要評価項目に関する検査・観察・評価の不備」であった。

表 2.7.6.18-4　解析対象集団の内訳

	例数(%)			
		本剤		
	プラセボ n=141	0.5 mg n=134	1 mg n=129	計 n=404
最大の解析対象集団	141 (100.0)	133 (99.3)	129 (100.0)	403 (99.8)
治験実施計画書に適合した対象集団	125 (88.7)	116 (86.6)	108 (83.7)	349 (86.4)
安全性データの解析対象集団	141 (100.0)	133 (99.3)	129 (100.0)	403 (99.8)

解析対象：無作為化された全例

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.18-5 に示した。

年齢の平均値（標準偏差、以下同様）はプラセボ群で 66.3（7.62）歳、本剤 0.5 mg 群で 66.1（8.74）歳及び本剤 1 mg 群で 65.8（8.48）歳であった。性別はプラセボ群で男性 37.6%、女性 62.4%、本剤 0.5 mg 群で男性 43.3%、女性 56.7%及び本剤 1 mg 群で男性 35.7%、女性 64.3%であった。BMI の平均値はプラセボ群で 21.99（3.917）kg/m^2、本剤 0.5 mg 群で 22.87（4.049）kg/m^2 及び本剤 1 mg 群で 21.98（3.584）kg/m^2 であった。喫煙歴が「一度も喫煙経験がありません」、「現在喫煙者です」及び「過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません」の被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 67.4%、3.5%及び 29.1%、本剤 0.5 mg 群でそれぞれ 59.0%、9.0%及び 32.1%、本剤 1 mg 群でそれぞれ 65.9%、7.8%及び 26.4%であった。治験薬の投与タイミングが「朝食前」及び「朝食後」の被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 48.2%及び 51.8%、本剤 0.5 mg 群でそれぞれ 45.9%及び 54.1%、本剤 1 mg 群でそれぞれ 51.9%及び 48.1%であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値はプラセボ群で 8.90（4.465）年、本剤 0.5 mg 群で 8.53（4.774）年及び本剤 1 mg 群で 9.49（4.992）年であった。レボドパの投与期間の平均値はプラセボ群で 6.49（4.402）年、本剤 0.5 mg 群で 5.94（3.984）年及び本剤 1 mg 群で 7.17（4.800）年であった。改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）の平均値は、プラセボ群で 2.44（0.608）、本剤 0.5 mg 群で 2.45（0.542）及び本剤 1 mg 群で 2.51（0.566）であった。観察期終了時の 1 日あたりの平均オフ時間の平均値は、プラセボ群で 6.05（2.278）時間、本剤 0.5 mg 群で 6.33（2.562）時間及び本剤 1 mg 群で 6.12（2.430）時間であった。観察期終了時の MDS-UPDRS Part II 合計スコアの平均値は、プラセボ群で 13.0（7.29）、本剤

0.5 mg 群で 13.7（6.65）及び本剤 1 mg 群で 14.1（7.23）であった。観察期終了時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの平均値は、プラセボ群で 26.8（13.99）、本剤 0.5 mg 群で 28.7（13.28）及び本剤 1 mg 群で 27.5（13.09）であった。観察期終了時の PDQ-39 Summary Index の平均値は、プラセボ群で 19.97（13.177）、本剤 0.5 mg 群で 20.94（12.393）及び本剤 1 mg 群で 22.39（13.115）であった。

喫煙歴「現在喫煙者です」の割合がプラセボ群と比較して本剤0.5 mg群で高かったものの、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性は、群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.18-5　人口統計学的及び他の基準値の特性

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=134	n=129
年齢（歳）	66.3 (7.62)	66.1 (8.74)	65.8 (8.48)
65 歳未満	48 (34.0)	48 (35.8)	49 (38.0)
65 歳以上	93 (66.0)	86 (64.2)	80 (62.0)
性別			
男性	53 (37.6)	58 (43.3)	46 (35.7)
女性	88 (62.4)	76 (56.7)	83 (64.3)
身長（cm）	156.7 (9.61)	157.1 (10.49)	156.6 (8.78)
体重（kg）	54.30 (12.723)	56.54 (12.545)	54 23 (11.762)
BMI（kg/m^2）	21.99 (3.917)	22.87 (4.049)	21.98 (3.584)
喫煙歴			
一度も喫煙経験がありません	95 (67.4)	79 (59.0)	85 (65.9)
現在喫煙者です	5 (3.5)	12 (9.0)	10 (7.8)
過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません	41 (29.1)	43 (32.1)	34 (26.4)
治験薬の投与タイミング			
朝食前	68 (48.2)	61 (45.9)	67 (51.9)
朝食後	73 (51.8)	72 (54.1)	62 (48.1)
パーキンソン病の罹病期間（年）	8.90 (4.465)	8.53 (4.774)	9.49 (4.992)
10 年未満	93 (66.0)	92 (68.7)	73 (56.6)
10 年以上	48 (34.0)	42 (31.3)	56 (43.4)
レボドパの投与期間（年）	6.49 (4.402)	5.94 (3.984)	7.17 (4.800)
レボドパの 1 日投与量（mg）	399.3 (141.03)	407.8 (134.15)	420.7 (166.42)
300 mg 未満	15 (10.8)	8 (6.1)	14 (10.9)
300 mg 以上 600 mg 未満	102 (73.4)	109 (82.6)	90 (69.8)
600 mg 以上	22 (15.8)	15 (11.4)	25 (19.4)
COMT 阻害薬併用の有無			
有	54 (38.3)	59 (44.0)	54 (41.9)
無	87 (61.7)	75 (56.0)	75 (58.1)
ドパミンアゴニスト併用の有無			
有	122 (86.5)	106 (79.1)	114 (88.4)
無	19 (13.5)	28 (20.9)	15 (11.6)
アマンタジン併用の有無			
有	23 (16.3)	26 (19.4)	33 (25.6)
無	118 (83.7)	108 (80.6)	96 (74.4)

解析対象：無作為化された全例

平均値 (SD)

解析項目のうち、年齢、パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの 1 日投与量の区分、並びに性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、COMT 阻害薬、ドパミンアゴニスト及びアマンタジン併用の有無は例数 (%)

表 2.7.6.18-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=134	n=129
抗コリン薬併用の有無			
有	12 (8.5)	13 (9.7)	13 (10.1)
無	129 (91.5)	121 (90.3)	116 (89.9)
ドロキシドパ併用の有無			
有	8 (5.7)	11 (8.2)	11 (8.5)
無	133 (94.3)	123 (91.8)	118 (91.5)
イストラデフィリン併用の有無			
有	33 (23.4)	24 (17.9)	35 (27.1)
無	108 (76.6)	110 (82.1)	94 (72.9)
ゾニサミド併用の有無			
有	45 (31.9)	51 (38.1)	52 (40.3)
無	96 (68.1)	83 (61.9)	77 (59.7)
Wearing off 現象の発現期間（年）	2.94 (2.869)	2.89 (2.749)	3.27 (2.990)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）	2.44 (0.608)	2.45 (0.542)	2.51 (0.566)
3.0 未満	90 (63.8)	86 (64.2)	76 (58.9)
3.0 以上	51 (36.2)	48 (35.8)	53 (41.1)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）	3.22 (0.708)	3.25 (0.674)	3.30 (0.651)
3.0 未満	31 (22.0)	25 (18.7)	18 (14.0)
3.0 以上	110 (78.0)	109 (81.3)	111 (86.0)
1 日あたりの平均オフ時間（時間）	6.05 (2.278)	6.33 (2.562)	6.12 (2.430)
1 日あたりの平均オフ時間割合（%）	36.86 (13.373)	38.68 (14.278)	36.89 (13.490)
MDS-UPDRS Part II 合計スコア	13.0 (7.29)	13.7 (6.65)	14.1 (7.23)
MDS-UPDRS Part III 合計スコア	26.8 (13.99)	28.7 (13.28)	27.5 (13.09)
PDQ-39 Summary Index	19.97 (13.177)	20.94 (12.393)	22.39 (13.115)

解析対象：無作為化された全例
平均値 (SD)
解析項目のうち、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類の区分、並びに抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリン及びゾニサミド併用の有無は例数 (%)

2）有効性の評価

① 主要評価項目

i）主解析

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.18-6 に示した。また、調整済み平均値の点推定値及び両側 95%CI を図 2.7.6.18-1 に示した。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.51（両側 95%CI：-0.837, -0.182）、-1.11（両側 95%CI：-1.448, -0.763）及び-1.35（両側 95%CI：-1.700, -1.004）時間であった。治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.84（両側 95%CI：-1.320, -0.364）及び-0.60（両側 95%CI：-1.070, -0.122）時間であった。

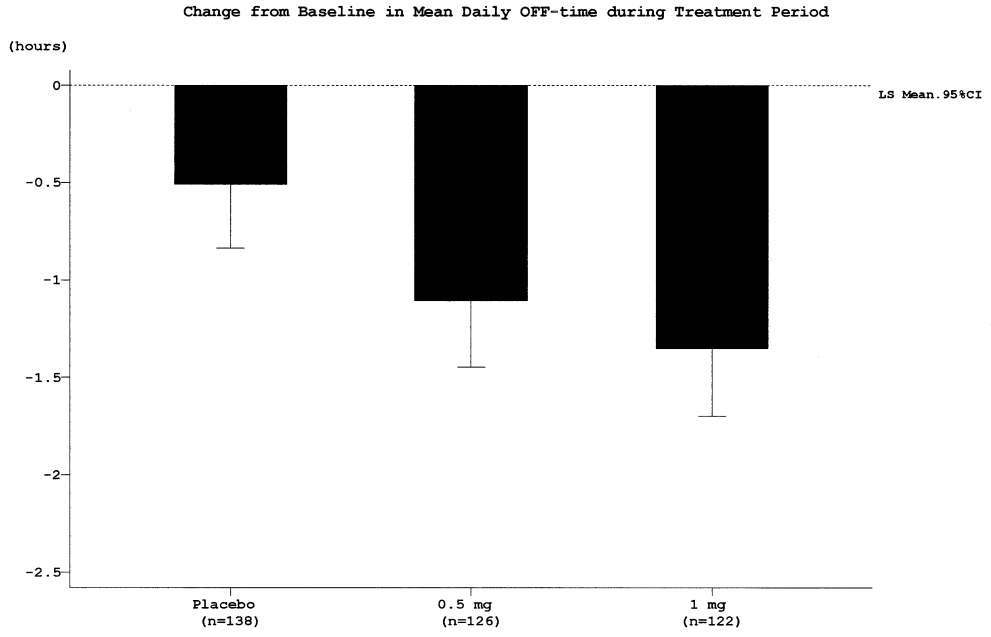
閉検定手順により、高用量から順に本剤各群とプラセボ群の比較を行った結果を表 2.7.6.18-7 に示した。

その結果、本剤 1 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0006）。また、本剤 0.5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0140）。

表 2.7.6.18-6　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
		下限	上限	点推定値	両側 95%CI 下限	両側 95%CI 上限	p 値
プラセボ	-0.51 (0.167)	-0.837	-0.182	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	-1.11 (0.174)	-1.448	-0.763	-0.60	-1.070	-0.122	0.0140
本剤 1 mg	-1.35 (0.177)	-1.700	-1.004	-0.84	-1.320	-0.364	0.0006

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.18-1　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量

表 2.7.6.18-7　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の対比検定の結果

	Contrast Coefficient [1)]	F-value	p 値
本剤 1 mg-プラセボ	-1 0 1	12.01	0.0006
本剤 0.5 mg-プラセボ	-1 1 0	6.10	0.0140

1) プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群に対する対比係数
解析対象：最大の解析対象集団

ii）副解析

治験実施計画書に適合した対象集団を対象として解析を行った。

治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側95%CIを表2.7.6.18-8に示した。また、調整済み平均値の点推定値及び両側95%CIを図2.7.6.18-2に示した。

治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ-0.69（両側95%CI：-1.015, -0.364）、-1.15（両側95%CI：-1.489, -0.812）及び-1.54（両側95%CI：-1.888, -1.188）時間であった。治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及び本剤0.5 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-0.85（両側95%CI：-1.326, -0.370）及び-0.46（両側95%CI：-0.931, 0.010）時間であった。

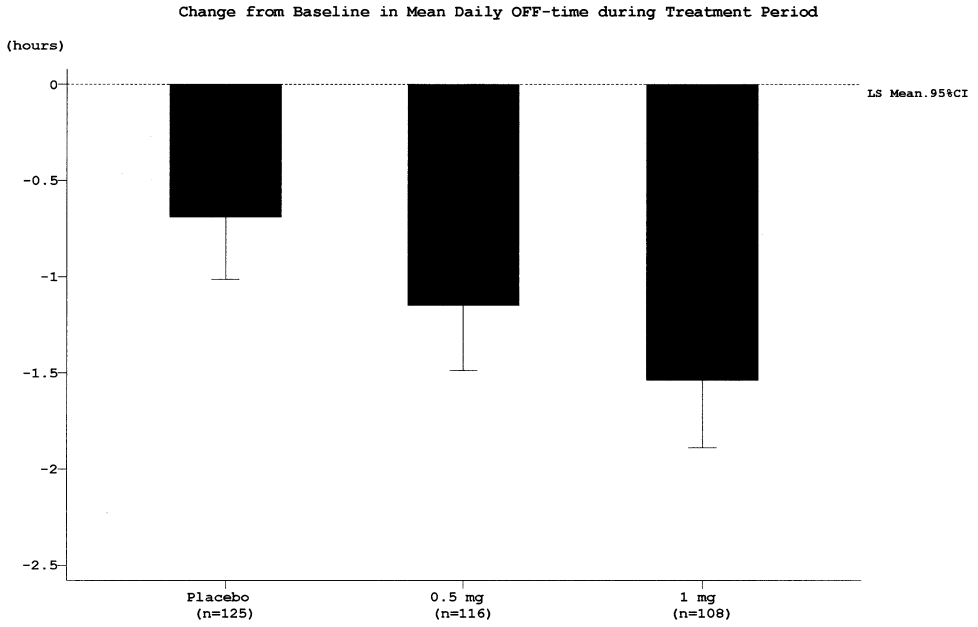
閉検定手順により、高用量から順に本剤各群とプラセボ群の比較を行った結果を表2.7.6.18-9に示した。

その結果、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0005）。本剤0.5 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.0548）。本剤0.5 mg群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差はみられなかったものの、主解析の結果と同様、治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の低下がみられ、本剤1 mg群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。よって、最大の解析対象集団を対象とした結果と大きな違いはなく、症例及び症例データの取扱い方法の違いが本試験の結論に与える影響は大きくないと考えた。

表2.7.6.18-8　治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側95%CI）（治験実施計画書に適合した対象集団）

群	調整済み平均値 (SE)	両側95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側95%CI		p値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	-0.69 (0.166)	-1.015	-0.364	-	-	-	-
本剤0.5 mg	-1.15 (0.172)	-1.489	-0.812	-0.46	-0.931	0.010	0.0548
本剤1 mg	-1.54 (0.178)	-1.888	-1.188	-0.85	-1.326	-0.370	0.0005

解析対象：治験実施計画書に適合した対象集団
単位：時間



解析対象：治験実施計画書に適合した対象集団

図 2.7.6.18-2　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）

表 2.7.6.18-9　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の対比検定の結果（治験実施計画書に適合した対象集団）

	Contrast Coefficient [1)]	F-value	p 値
本剤 1 mg-プラセボ	-1 0 1	12.19	0.0005
本剤 0.5 mg-プラセボ	-1 1 0	3.71	0.0548

1) プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群に対する対比係数
解析対象：治験実施計画書に適合した対象集団

② 副次評価項目

最大の解析対象集団を対象として解析を行った。

本項では、参考までに、本剤各群とプラセボ群の比較に関する検定を行った結果に基づいて統計学的に有意か否かを記載した。

i）1 日あたりの平均オフ時間

治療期 26 週（LOCF）における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.18-10 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.50（両側 95%CI：-0.911, -0.097）、-0.99（両側 95%CI：-1.420, -0.568）及び-1.40（両側 95%CI：-1.831, -0.966）時間であった。治療期 26 週（LOCF）における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時か

らの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.49（両側 95%CI：-1.080, 0.100）及び-0.90（両側 95%CI：-1.489, -0.301）時間であった。本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかったが、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（p=0.0032）。

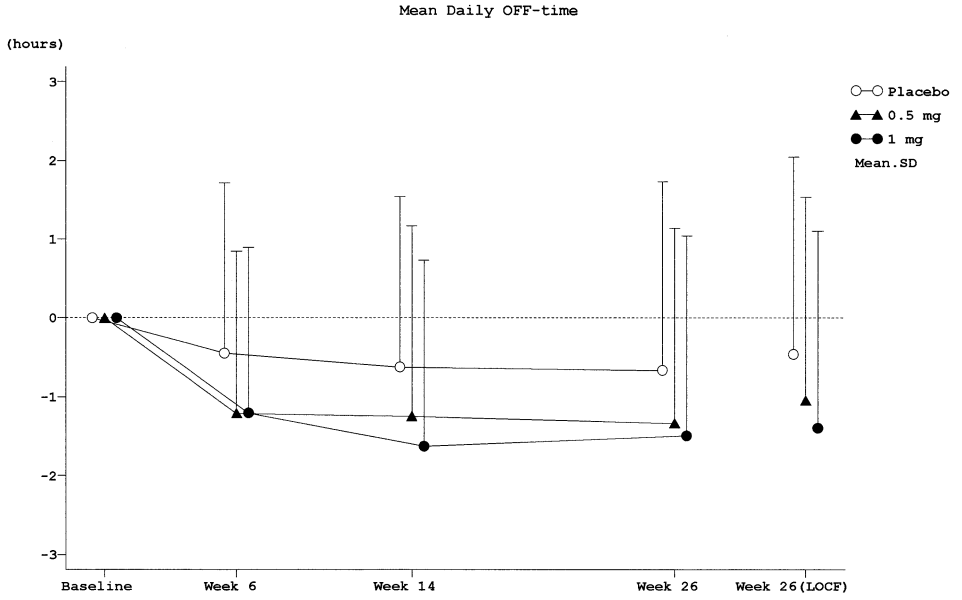
表 2.7.6.18-10　治療期 26 週（LOCF）における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	-0.50 (0.207)	-0.911	-0.097	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	-0.99 (0.217)	-1.420	-0.568	-0.49	-1.080	0.100	0.1031
本剤 1 mg	-1.40 (0.220)	-1.831	-0.966	-0.90	-1.489	-0.301	0.0032

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間

治療期の各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の経時的推移を図 2.7.6.18-3 に示した。

治療期の各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.18-3　1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量

ii）MDS-UPDRS Part III 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.18-11 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-3.50（両側 95%CI：-4.692, -2.314）、-5.24（両側 95%CI：-6.467, -4.018）及び-5.65（両側 95%CI：-6.899, -4.396）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.74（両側 95%CI：-3.449, -0.031）及び-2.14（両側 95%CI：-3.871, -0.419）であった。本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（それぞれ p=0.0460 及び p=0.0150）。

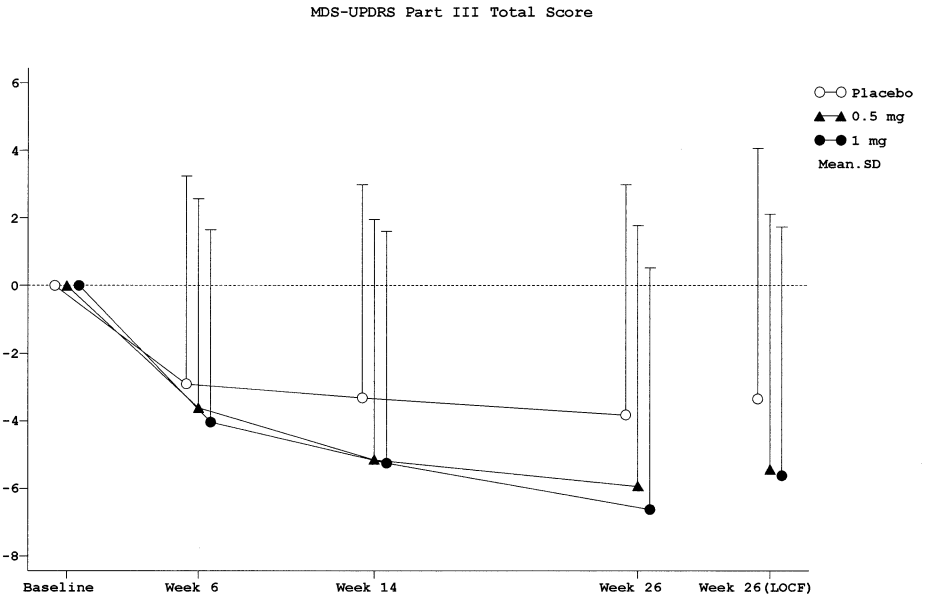
表 2.7.6.18-11　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III（オン時）合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	-3.50 (0.605)	-4.692	-2.314	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	-5.24 (0.623)	-6.467	-4.018	-1.74	-3.449	-0.031	0.0460
本剤 1 mg	-5.65 (0.637)	-6.899	-4.396	-2.14	-3.871	-0.419	0.0150

解析対象：最大の解析対象集団

MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の経時的推移を図 2.7.6.18-4 に示した。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.18-4　MDS-UPDRS Part III（オン時）合計スコアの観察期終了時からの変化量

iii）MDS-UPDRS Part II 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.18-12 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.97（両側 95%CI：0.168, 1.771）、-0.30（両側 95%CI：-1.123, 0.532）及び-0.30（両側 95%CI：-1.147, 0.548）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.27（両側 95%CI：-2.418, -0.113）及び-1.27（両側 95%CI：-2.437, -0.102）であった。本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（それぞれ p=0.0315 及び p=0.0332）。

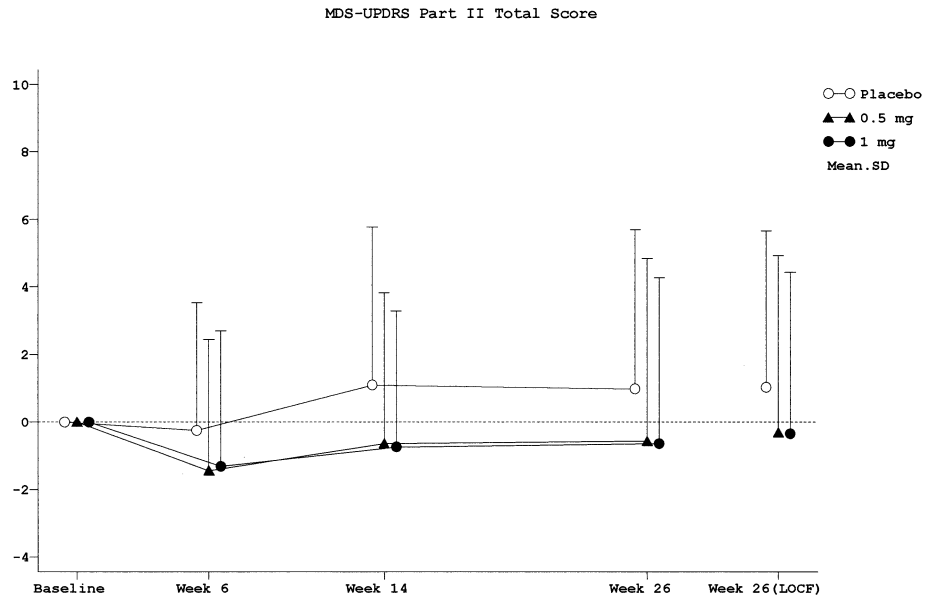
表 2.7.6.18-12　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	0.97 (0.408)	0.168	1.771	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	-0.30 (0.421)	-1.123	0.532	-1.27	-2.418	-0.113	0.0315
本剤 1 mg	-0.30 (0.431)	-1.147	0.548	-1.27	-2.437	-0.102	0.0332

解析対象：最大の解析対象集団

MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の経時的推移を図 2.7.6.18-5 に示した。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.18-5　MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量

iv）PDQ-39 Summary Index 及びドメイン別スコア

治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における PDQ-39 Summary Index を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.18-13 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.84（両側 95%CI：1.252,

4.433）、0.33（両側 95%CI：-1.297, 1.964）及び-1.00（両側 95%CI：-2.681, 0.690）であった。治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-2.51（両側 95%CI：-4.787, -0.232）及び-3.84（両側 95%CI：-6.158, -1.518）であった。本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（それぞれ p=0.0309 及び p=0.0012）。

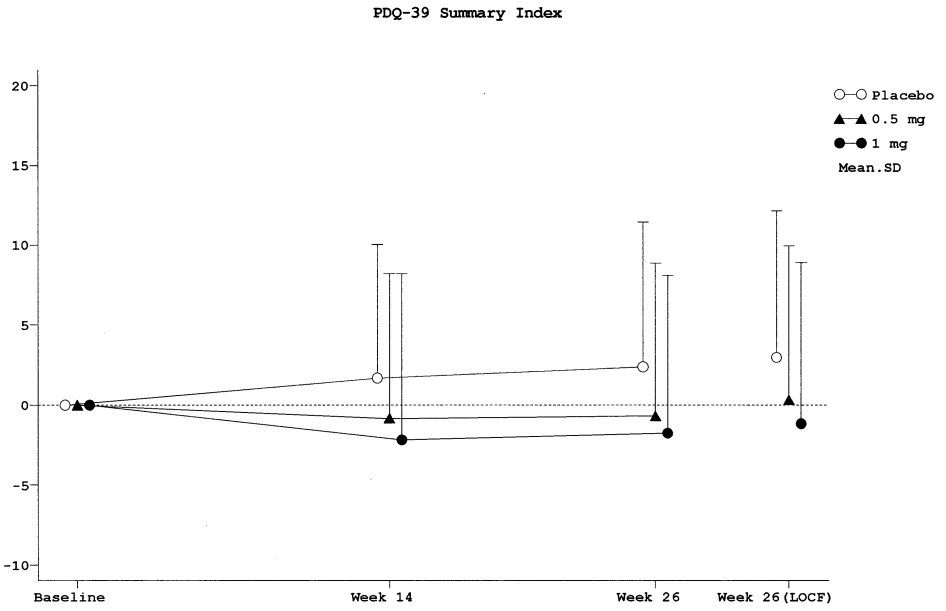
表 2.7.6.18-13　治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	2.84 (0.809)	1.252	4.433	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	0.33 (0.829)	-1.297	1.964	-2.51	-4.787	-0.232	0.0309
本剤 1 mg	-1.00 (0.857)	-2.681	0.690	-3.84	-6.158	-1.518	0.0012

解析対象：最大の解析対象集団

PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の経時的推移を図 2.7.6.18-6 に示した。

治療期の各評価時点における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 14 週から治療期 26 週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.18-6　PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量

治療期26週（LOCF）におけるPDQ-39ドメイン別スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群において、運動能でそれぞれ3.36、-0.64及び-2.80、日常生活活動でそれぞれ4.42、-1.28及び-3.72、情緒安定性でそれぞれ3.75、-0.01及び-0.36、烙印でそれぞれ-1.14、-3.28及び-2.90、社会的支えでそれぞれ2.46、0.60及び1.38、認知でそれぞれ1.60、3.15及び0.69、コミュニケーションでそれぞれ3.66、1.59及び2.26、身体的不具合でそれぞれ3.36、2.36及び-0.92であった。治療期26週（LOCF）におけるPDQ-39ドメイン別スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤0.5 mg群はプラセボ群と比較して日常生活活動及び情緒安定性で統計学的に有意な低下がみられた。また、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して運動能、日常生活活動、情緒安定性及び身体的不具合で統計学的に有意な低下がみられた。

③ その他の評価項目

最大の解析対象集団を対象として解析を行った。

本項では、参考までに、本剤各群とプラセボ群の比較に関する検定を行った結果に基づいて統計学的に有意か否かを記載した。

i) 治療期における1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合

治療期における1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合について、各群の点推定値及び両側95%CI、並びにプラセボ群との群間差の点推定値及び両側95%CIを表2.7.6.18-14に示した。

治療期における1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ37.0（両側95%CI：28.902, 45.584）%、53.2（両側95%CI：44.081, 62.116）%及び54.1（両側95%CI：44.841, 63.152）%であった。治療期における1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合の群間差（本剤0.5 mg群－プラセボ群及び本剤1 mg群－プラセボ群）の点推定値はそれぞれ16.2（両側95%CI：4.354, 28.083）%及び17.1（両側95%CI：5.182, 29.102）%であった。

表2.7.6.18-14　治療期における1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合

群	点推定値	両側95%CI		プラセボ群との群間差		
				点推定値	両側95%CI	
		下限	上限		下限	上限
プラセボ	37.0	28.902	45.584	-	-	-
本剤0.5 mg	53.2	44.081	62.116	16.2	4.354	28.083
本剤1 mg	54.1	44.841	63.152	17.1	5.182	29.102

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%

治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの1時間以上の減少について、当該事象の発生確率に関するロジットを従属変数、群及び観察期終了時における1日あ

たりの平均オフ時間を独立変数としたロジスティック回帰モデルに基づき算出した、本剤各群のプラセボ群に対する調整オッズ比（本剤 0.5 mg 群／プラセボ群及び本剤 1 mg 群／プラセボ群）及びその両側 95%CI を表 2.7.6.18-15 に示した。

本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群のプラセボ群に対する調整オッズ比は、それぞれ 1.89（両側 95%CI：1.136, 3.141）及び 2.04（両側 95%CI：1.219, 3.399）であり、プラセボ群と本剤各群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0142 及び p=0.0066）。

表 2.7.6.18-15　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの 1 時間以上の減少についてのロジスティック回帰モデルに基づく検討

群	点推定値 (SE)	両側 95%CI		p 値
		下限	上限	
本剤 0.5 mg 群／プラセボ群	1.89 (0.490)	1.136	3.141	0.0142
本剤 1 mg 群／プラセボ群	2.04 (0.532)	1.219	3.399	0.0066

解析対象：最大の解析対象集団

ii）1 日あたりの平均オフ時間割合

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間割合の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間割合を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.18-16 に示した。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間割合の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-3.14（両側 95%CI:-5.184, -1.087）%、-6.09（両側 95%CI：-8.238, -3.948）%及び-7.98（両側 95%CI：-10.160, -5.806）%であった。治療期における 1 日あたりの平均オフ時間割合の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-2.96（両側 95%CI：-5.926, 0.012）%及び-4.85（両側 95%CI：-7.836, -1.859）%であった。本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかったが、本剤 1 mg 群は統計学的に有意な低下がみられた（p=0.0015）。

表 2.7.6.18-16　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間割合の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	-3.14 (1.042)	-5.184	-1.087	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	-6.09 (1.091)	-8.238	-3.948	-2.96	-5.926	0.012	0.0509
本剤 1 mg	-7.98 (1.107)	-10.160	-5.806	-4.85	-7.836	-1.859	0.0015

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%

iii）生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間

治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における生活に支障があるジスキネジ

アを伴わない1日あたりの平均オン時間を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側95%CIを表2.7.6.18-17に示した。

治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない1日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ0.36（両側95%CI：-0.011, 0.725）、0.90（両側95%CI：0.519, 1.290）及び1.25（両側95%CI：0.863, 1.646）時間であった。治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない1日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤0.5 mg群－プラセボ群及び本剤1 mg群－プラセボ群）はそれぞれ0.55（両側95%CI：0.014, 1.081）及び0.90（両側95%CI：0.360, 1.435）時間であった。本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な上昇がみられた（それぞれp=0.0444及びp=0.0011）。

表2.7.6.18-17　治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない1日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側95%CI		p値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	0.36 (0.187)	-0.011	0.725	-	-	-	-
本剤0.5 mg	0.90 (0.196)	0.519	1.290	0.55	0.014	1.081	0.0444
本剤1 mg	1.25 (0.199)	0.863	1.646	0.90	0.360	1.435	0.0011

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間

iv）MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア

治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側95%CIを表2.7.6.18-18に示した。

治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ-2.48（両側95%CI：-4.022, -0.941）、-5.59（両側95%CI：-7.178, -4.007）及び-5.93（両側95%CI：-7.552, -4.310）であった。治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤0.5 mg群－プラセボ群及び本剤1 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-3.11（両側95%CI：-5.325, -0.898）及び-3.45（両側95%CI：-5.686, -1.213）であった。本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（それぞれp=0.0060及びp=0.0026）。

表 2.7.6.18-18　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	-2.48 (0.783)	-4.022	-0.941	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	-5.59 (0.806)	-7.178	-4.007	-3.11	-5.325	-0.898	0.0060
本剤 1 mg	-5.93 (0.824)	-7.552	-4.310	-3.45	-5.686	-1.213	0.0026

解析対象：最大の解析対象集団

v）MDS-UPDRS Part I 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.00（両側 95%CI：0.351, 1.654）、1.01（両側 95%CI：0.335, 1.681）及び 0.94（両側 95%CI：0.252, 1.630）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ 0.01（両側 95%CI：-0.931, 0.942）及び-0.06（両側 95%CI：-1.009, 0.888）であった。本剤各群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

vi）MDS-UPDRS Part IV 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part IV 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.23（両側 95%CI：-0.588, 0.132）、-0.80（両側 95%CI：-1.176, -0.434）及び-1.11（両側 95%CI：-1.490, -0.730）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part IV 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.58（両側 95%CI：-1.093, -0.060）及び-0.88（両側 95%CI：-1.405, -0.358）であった。本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（それぞれ p=0.0289 及び p=0.0010）。

vii）MDS-UPDRS 振戦スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 振戦スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.79（両側 95%CI：-1.148, -0.440）、-1.38（両側 95%CI：-1.746, -1.013）及び-1.17（両側 95%CI：-1.549, -0.800）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 振戦スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.59（両側 95%CI：-1.096, -0.076）及び-0.38（両側 95%CI：-0.896, 0.135）であった。本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（p=0.0244）。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

viii）MDS-UPDRS 筋強剛スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 筋強剛スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.76（両側 95%CI：-1.103, -0.412）、-1.08（両側 95%CI：-1.433, -0.719）及び-1.37（両側 95%CI：-1.740, -1.009）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 筋強剛スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.32（両側 95%CI：-0.815, 0.178）及び-0.62（両側 95%CI：-1.119, -0.114）であった。本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかったが、本剤 1 mg 群は統計学的に有意な低下がみられた（p=0.0164）。

ix）MDS-UPDRS 無動・寡動スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 無動・寡動スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-1.48（両側 95%CI：-2.172, -0.791）、-2.35（両側 95%CI：-3.065, -1.636）及び-2.28（両側 95%CI：-3.014, -1.555）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 無動・寡動スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.87（両側 95%CI：-1.864, 0.127）及び-0.80（両側 95%CI：-1.807, 0.201）であった。本剤各群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

x）MDS-UPDRS 項目別スコア

治療期 26 週（LOCF）の MDS-UPDRS Part I 項目別スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.0～0.2、0.0～0.3 及び 0.0～0.2 であった。治療期 26 週（LOCF）の MDS-UPDRS Part II 項目別スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.0～0.1、-0.1～0.1 及び-0.2～0.1 であった。治療期 26 週（LOCF）の MDS-UPDRS Part III 項目別スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.3～0.0、-0.4～0.0 及び-0.3～0.0 であった。治療期 26 週（LOCF）の MDS-UPDRS Part IV 項目別スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.2～0.0、-0.3～0.0 及び-0.5～0.0 であった。

xi）レボドパの 1 日投与量

治療期 26 週（LOCF）のレボドパの 1 日投与量の観察期終了時からの変化量の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.2、-0.9 及び-6.6 mg であった。治療期 26 週（LOCF）におけるレボドパの 1 日投与量の観察期終了時からの変化量の平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.8（両側 95%CI：-3.01, 1.48）及び-6.5（両側 95%CI：-11.12, -1.81）mg であった。

④ 部分集団の検討

i）1日あたりの平均オフ時間

治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの1日投与量、抗パーキンソン病薬の有無及び改訂Hoehn & Yahrの重症度分類）により層別した結果を表2.7.6.18-19に示した。

各層における群間での比較では、本剤0.5 mg群のイストラデフィリン併用「有」並びに本剤1 mg群の喫煙歴「有」及びレボドパの1日投与量「300 mg未満」の層を除き、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤各群で低かった。ただし、喫煙歴「有」及びレボドパの1日投与量「300 mg未満」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

各群における層間での比較では、プラセボ群の抗コリン薬併用「有」の層を除き、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。

表2.7.6.18-19　治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
年齢			
65歳未満	n=48 -0.11 (1.977)	n=45 -1.73 (2.316)	n=48 -1.16 (2.100)
65歳以上	n=90 -0.66 (1.993)	n=81 -0.83 (1.812)	n=74 -1.47 (2.182)
性別			
男性	n=51 -0.47 (2.564)	n=56 -1.19 (2.353)	n=45 -1.30 (2.276)
女性	n=87 -0.47 (1.593)	n=70 -1.13 (1.773)	n=77 -1.38 (2.082)
喫煙歴 [1)]			
有	n=5 -0.42 (2.810)	n=12 -0.96 (2.436)	n=10 -0.31 (2.340)
無	n=133 -0.47 (1.976)	n=114 -1.17 (2.008)	n=112 -1.44 (2.115)
治験薬の投与タイミング			
朝食前	n=66 -0.17 (2.097)	n=56 -1.04 (1.739)	n=65 -1.52 (2.073)
朝食後	n=72 -0.74 (1.876)	n=70 -1.24 (2.265)	n=57 -1.16 (2.230)
パーキンソン病の罹病期間			
10年未満	n=92 -0.30 (2.221)	n=89 -1.29 (2.084)	n=69 -1.17 (2.199)
10年以上	n=46 -0.80 (1.414)	n=37 -0.83 (1.928)	n=53 -1.59 (2.072)

解析対象：最大の解析対象集団
平均値(SD)
単位：時間
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

表2.7.6.18-19　治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果（続き）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
レボドパの1日投与量（mg）（0週）			
300 mg未満	n=15	n=8	n=14
	-0.85 (2.164)	-1.18 (1.309)	-0.75 (1.910)
300 mg以上600 mg未満	n=100	n=103	n=86
	-0.44 (1.927)	-1.22 (2.186)	-1.69 (2.152)
600 mg以上	n=21	n=14	n=22
	-0.16 (2.268)	-0.66 (1.186)	-0.41 (1.978)
COMT阻害薬併用の有無			
有	n=53	n=55	n=49
	-0.62 (1.770)	-1.12 (2.115)	-1.48 (1.910)
無	n=85	n=71	n=73
	-0.37 (2.132)	-1.18 (2.000)	-1.26 (2.300)
ドパミンアゴニスト併用の有無			
有	n=119	n=99	n=107
	-0.48 (2.083)	-1.07 (1.856)	-1.39 (2.068)
無	n=19	n=27	n=15
	-0.38 (1.386)	-1.48 (2.635)	-1.07 (2.707)
アマンタジン併用の有無			
有	n=22	n=26	n=30
	-0.46 (1.413)	-0.97 (1.640)	-1.37 (2.045)
無	n=116	n=100	n=92
	-0.47 (2.095)	-1.20 (2.140)	-1.34 (2.190)
抗コリン薬併用の有無			
有	n=12	n=13	n=12
	0.73 (2.204)	-0.97 (1.877)	-1.14 (2.318)
無	n=126	n=113	n=110
	-0.58 (1.949)	-1.18 (2.068)	-1.37 (2.137)
ドロキシドパ併用の有無			
有	n=8	n=11	n=10
	-0.70 (1.267)	-1.02 (1.579)	-1.44 (3.106)
無	n=130	n=115	n=112
	-0.45 (2.037)	-1.17 (2.087)	-1.34 (2.059)
イストラデフィリン併用の有無			
有	n=32	n=22	n=34
	-1.08 (2.137)	-0.58 (1.484)	-1.21 (2.053)
無	n=106	n=104	n=88
	-0.28 (1.926)	-1.28 (2.128)	-1.41 (2.190)
ゾニサミド併用の有無			
有	n=43	n=48	n=48
	-0.18 (1.639)	-1.18 (2.434)	-1.00 (2.178)
無	n=95	n=78	n=74
	-0.60 (2.136)	-1.14 (1.776)	-1.58 (2.110)

解析対象：最大の解析対象集団
平均値(SD)
単位：時間

表2.7.6.18-19　治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の部分集団解析結果（続き）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）			
3.0 未満	n=89	n=82	n=74
	-0.33 (1.885)	-1.35 (2.234)	-1.18 (2.082)
3.0 以上	n=49	n=44	n=48
	-0.72 (2.185)	-0.80 (1.589)	-1.61 (2.239)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）			
3.0 未満	n=31	n=25	n=17
	-0.59 (1.800)	-0.90 (1.996)	-1.26 (2.007)
3.0 以上	n=107	n=101	n=105
	-0.43 (2.058)	-1.22 (2.059)	-1.36 (2.177)

解析対象：最大の解析対象集団
平均値(SD)
単位：時間

ii）MDS-UPDRS Part III 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの 1 日投与量、抗パーキンソン病薬の有無及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により層別した結果を表 2.7.6.18-20 に示した。

各層における群間での比較では、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群のドロキシドパ併用「有」の層を除き、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤各群で低かった。ただし、ドロキシドパ併用「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、本剤 0.5 mg 群のドロキシドパ併用「有」の層を除き、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。ただし、ドロキシドパ併用「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 2.7.6.18-20　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III（オン時）合計スコアの変化量の部分集団解析結果

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
年齢			
65 歳未満	n=48	n=46	n=48
	-4.1 (6.96)	-6.6 (5.88)	-4.2 (5.97)
65 歳以上	n=92	n=86	n=78
	-3.0 (7.66)	-4.8 (8.29)	-6.5 (8.01)
性別			
男性	n=52	n=56	n=45
	-3.3 (7.89)	-7.0 (8.06)	-7.2 (6.97)
女性	n=88	n=76	n=81
	-3.4 (7.17)	-4.3 (6.99)	-4.7 (7.46)

解析対象：最大の解析対象集団
平均値(SD)

表 2.7.6.18-20　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III（オン時）合計スコアの変化量の部分集団解析結果（続き）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
喫煙歴 [1)]			
有	n=4	n=12	n=10
	-0.5 (3.32)	-12.3 (8.86)	-4.9 (5.93)
無	n=136	n=120	n=116
	-3.4 (7.49)	-4.8 (7.11)	-5.7 (7.49)
治験薬の投与タイミング			
朝食前	n=67	n=61	n=65
	-3.7 (7.32)	-6.0 (7.35)	-6.4 (8.13)
朝食後	n=73	n=71	n=61
	-3.1 (7.54)	-5.0 (7.76)	-4.8 (6.39)
パーキンソン病の罹病期間			
10 年未満	n=92	n=90	n=71
	-3.8 (6.52)	-5.9 (7.33)	-5.9 (7.44)
10 年以上	n=48	n=42	n=55
	-2.5 (8.90)	-4.4 (8.02)	-5.3 (7.30)
レボドパの 1 日投与量（mg）（0 週）			
300 mg 未満	n=15	n=8	n=14
	-4.9 (6.62)	-4.9 (7.66)	-9.2 (7.11)
300 mg 以上 600 mg 未満	n=102	n=108	n=88
	-3.4 (7.97)	-5.6 (7.63)	-5.4 (6.76)
600 mg 以上	n=21	n=15	n=24
	-2.0 (4.54)	-3.1 (4.85)	-4.5 (9.13)
COMT 阻害薬併用の有無			
有	n=54	n=58	n=51
	-3.1 (9.15)	-4.0 (8.09)	-5.8 (6.99)
無	n=86	n=74	n=75
	-3.5 (6.14)	-6.5 (6.97)	-5.5 (7.64)
ドパミンアゴニスト併用の有無			
有	n=121	n=105	n=111
	-3.2 (7.42)	-5.4 (7.67)	-5.4 (7.20)
無	n=19	n=27	n=15
	-4.0 (7.56)	-5.5 (7.24)	-7.6 (8.46)
アマンタジン併用の有無			
有	n=23	n=26	n=30
	-2.7 (6.29)	-4.7 (8.95)	-4.2 (7.88)
無	n=117	n=106	n=96
	-3.5 (7.64)	-5.6 (7.22)	-6.1 (7.18)
抗コリン薬併用の有無			
有	n=12	n=13	n=13
	-2.6 (6.63)	-6.8 (6.99)	-6.3 (10.44)
無	n=128	n=119	n=113
	-3.4 (7.51)	-5.3 (7.63)	-5.5 (6.98)

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

表 2.7.6.18-20　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III（オン時）合計スコアの変化量の部分集団解析結果（続き）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
ドロキシドパ併用の有無			
有	n=8	n=11	n=11
	-6.3 (8.81)	0.4 (9.78)	-4.2 (8.54)
無	n=132	n=121	n=115
	-3.2 (7.33)	-6.0 (7.14)	-5.8 (7.26)
イストラデフィリン併用の有無			
有	n=33	n=23	n=33
	-3.0 (8.01)	-5.5 (9.16)	-5.2 (7.15)
無	n=107	n=109	n=93
	-3.4 (7.26)	-5.4 (7.23)	-5.8 (7.46)
ゾニサミド併用の有無			
有	n=44	n=51	n=49
	-2.4 (6.73)	-5.1 (8.55)	-3.7 (6.36)
無	n=96	n=81	n=77
	-3.8 (7.71)	-5.6 (6.91)	-6.8 (7.72)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）			
3.0 未満	n=90	n=84	n=75
	-3.5 (6.16)	-6.1 (7.84)	-5.1 (6.84)
3.0 以上	n=50	n=48	n=51
	-3.0 (9.33)	-4.4 (6.98)	-6.3 (8.08)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）			
3.0 未満	n=31	n=25	n=18
	-4.1 (6.54)	-7.6 (7.13)	-5.5 (7.47)
3.0 以上	n=109	n=107	n=108
	-3.1 (7.66)	-4.9 (7.60)	-5.6 (7.38)

解析対象：最大の解析対象集団
平均値(SD)

3）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.18-21 に示した。

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

表 2.7.6.18-21　治験薬の投与期間

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
投与期間（日）			
平均値	164.0	158.0	158.0
標準偏差	42.69	48.34	51.35
中央値	182.0	181.0	182.0
（最小値, 最大値）	(9, 189)	(5, 189)	(2, 189)
投与期間（日）〔例数（%）〕			
1～27 日	2 (1.4)	5 (3.8)	7 (5.4)
28～55 日	7 (5.0)	6 (4.5)	5 (3.9)
56～83 日	5 (3.5)	3 (2.3)	7 (5.4)
84～111 日	4 (2.8)	9 (6.8)	2 (1.6)
112～139 日	1 (0.7)	3 (2.3)	2 (1.6)
140～167 日	3 (2.1)	3 (2.3)	2 (1.6)
168 日以上	119 (84.4)	104 (78.2)	104 (80.6)

解析対象：安全性データの解析対象集団

② 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.18-22 に示した。

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

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

有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。軽度の有害事象は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 39.0%（55/141 例）、48.9%（65/133 例）及び 48.1%（62/129 例）であった。中等度の有害事象は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 8.5%（12/141 例）、19.5%（26/133 例）及び 23.3%（30/129 例）であった。高度の有害事象は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.8%（4/141 例）、1.5%（2/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。プラセボ群と比較して中等度の有害事象が本剤各群で高く、軽度及び高度の有害事象が本剤各群で同程度であった。

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、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。

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

治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.1%（3/141 例）、3.0%（4/133 例）及び 3.9%（5/129 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.4%（2/141 例）、3.0%（4/133 例）及び 3.9%（5/129 例）であった。死亡例はプラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 0.7%（1/141 例）及び 0.8%（1/129 例）であり、本剤 0.5 mg 群ではみられなかった。

表 2.7.6.18-22　有害事象の概要

	プラセボ n=141		本剤 0.5 mg n=133		本剤 1 mg n=129	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
有害事象	137	71 (50.4)	198	93 (69.9)	227	95 (73.6)
関連あり [1)]	76	46 (32.6)	91	59 (44.4)	99	66 (51.2)
関連なし	61	25 (17.7)	107	34 (25.6)	128	29 (22.5)
程度別の有害事象						
軽度	110	55 (39.0)	164	65 (48.9)	178	62 (48.1)
中等度	23	12 (8.5)	31	26 (19.5)	45	30 (23.3)
高度	4	4 (2.8)	3	2 (1.5)	4	3 (2.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	9	9 (6.4)	21	18 (13.5)	23	20 (15.5)
重篤な有害事象	5	4 (2.8)	11	10 (7.5)	11	10 (7.8)
関連あり [1)]	4	3 (2.1)	5	4 (3.0)	5	5 (3.9)
関連なし	1	1 (0.7)	6	6 (4.5)	6	5 (3.9)
治験薬投与中止に至った有害事象	2	2 (1.4)	5	4 (3.0)	5	5 (3.9)
死亡	1	1 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)

解析対象：安全性データの解析対象集団

1) 治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、「Unlikely」、「Possibly」又は「Probably」の有害事象とした

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18-23 に示した。

いずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎がプラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 9.2%（13/141 例）、18.0%（24/133 例）及び 14.7%（19/129 例）、ジスキネジアがプラセボ群、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）、転倒がプラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 5.7%（8/141 例）、9.8%（13/133 例）及び 13.2%（17/129 例）、並びに挫傷がプラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.4%（2/141 例）、6.0%（8/133 例）及び 5.4%（7/129 例）であった。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象のうち、鼻咽頭炎の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤各群で高く、転倒及びジスキネジアの発現頻度がプラセボ群と比較し

て本剤 1 mg 群で高かった。その他の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

表 2.7.6.18-23　有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
有害事象	71 (50.4)	93 (69.9)	95 (73.6)
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.8)	-
貧血	-	1 (0.8)	-
心臓障害	3 (2.1)	-	4 (3.1)
狭心症	-	-	1 (0.8)
うっ血性心不全	1 (0.7)	-	-
心筋虚血	1 (0.7)	-	-
動悸	1 (0.7)	-	-
洞性徐脈	-	-	1 (0.8)
ストレス心筋症	-	-	1 (0.8)
頻脈	-	-	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.7)	1 (0.8)	-
耳痛	1 (0.7)	-	-
回転性めまい	-	1 (0.8)	-
眼障害	-	2 (1.5)	3 (2.3)
眼瞼炎	-	-	1 (0.8)
結膜出血	-	1 (0.8)	-
眼乾燥	-	-	1 (0.8)
眼脂	-	1 (0.8)	-
緑内障	-	-	1 (0.8)
胃腸障害	16 (11.3)	14 (10.5)	19 (14.7)
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	4 (3.1)
便秘	3 (2.1)	2 (1.5)	2 (1.6)
齲歯	5 (3.5)	1 (0.8)	-
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.3)
消化不良	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.8)
腹部不快感	1 (0.7)	-	1 (0.8)
腹部膨満	-	1 (0.8)	1 (0.8)
下痢	-	1 (0.8)	1 (0.8)
胃炎	-	1 (0.8)	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	-	1 (0.8)	1 (0.8)
腹痛	1 (0.7)	-	-
肛門出血	1 (0.7)	-	-
アフタ性潰瘍	-	-	1 (0.8)
小腸炎	-	-	1 (0.8)
腸炎	-	-	1 (0.8)
舌炎	-	-	1 (0.8)
口唇腫脹	1 (0.7)	-	-
不正咬合	-	1 (0.8)	-
口腔知覚不全	1 (0.7)	-	-
流涎過多	1 (0.7)	-	-
口内炎	-	-	1 (0.8)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

表 2.7.6.18-23　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.5)	3 (2.3)	4 (3.1)
末梢性浮腫	4 (2.8)	1 (0.8)	-
胸痛	1 (0.7)	1 (0.8)	-
胸部不快感	-	-	1 (0.8)
不快感	-	-	1 (0.8)
廃用症候群	-	1 (0.8)	-
浮腫	-	-	1 (0.8)
口渇	-	-	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (0.7)	4 (3.0)	1 (0.8)
肝機能異常	-	3 (2.3)	-
肝障害	-	1 (0.8)	1 (0.8)
胆石症	1 (0.7)	-	-
免疫系障害	1 (0.7)	-	-
季節性アレルギー	1 (0.7)	-	-
感染症および寄生虫症	23 (16.3)	40 (30.1)	30 (23.3)
鼻咽頭炎	13 (9.2)	24 (18.0)	19 (14.7)
結膜炎	3 (2.1)	2 (1.5)	2 (1.6)
咽頭炎	3 (2.1)	2 (1.5)	-
気管支炎	1 (0.7)	-	3 (2.3)
膀胱炎	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)
足部白癬	-	2 (1.5)	2 (1.6)
蜂巣炎	1 (0.7)	-	2 (1.6)
インフルエンザ	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃腸炎	-	1 (0.8)	1 (0.8)
帯状疱疹	2 (1.4)	-	-
尿路感染	1 (0.7)	1 (0.8)	-
虫垂炎	-	1 (0.8)	-
細菌性膣症	-	1 (0.8)	-
皮膚真菌感染	-	1 (0.8)	-
歯肉炎	-	-	1 (0.8)
単純ヘルペス	-	1 (0.8)	-
感染性脊椎炎	-	-	1 (0.8)
口腔カンジダ症	-	-	1 (0.8)
口腔ヘルペス	-	-	1 (0.8)
中耳炎	-	1 (0.8)	-
歯周炎	-	1 (0.8)	-
肺炎	-	1 (0.8)	-
細菌性肺炎	1 (0.7)	-	-
腎盂腎炎	-	1 (0.8)	-
白癬感染	-	-	1 (0.8)
扁桃炎	-	1 (0.8)	-
上気道感染	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

表 2.7.6.18-23　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.6)	19 (14.3)	27 (20.9)
転倒	8 (5.7)	13 (9.8)	17 (13.2)
挫傷	2 (1.4)	8 (6.0)	7 (5.4)
肋骨骨折	3 (2.1)	1 (0.8)	3 (2.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.6)
創傷	1 (0.7)	-	3 (2.3)
靱帯捻挫	1 (0.7)	-	2 (1.6)
擦過傷	-	1 (0.8)	1 (0.8)
足骨折	2 (1.4)	-	-
裂傷	1 (0.7)	-	1 (0.8)
橈骨骨折	1 (0.7)	-	1 (0.8)
皮膚擦過傷	1 (0.7)	1 (0.8)	-
出血性吻合部潰瘍	-	1 (0.8)	-
口腔熱傷	-	-	1 (0.8)
上顆炎	-	1 (0.8)	-
眼瞼挫傷	-	1 (0.8)	-
眼瞼損傷	-	1 (0.8)	-
大腿骨頚部骨折	-	-	1 (0.8)
術後胃腸障害	-	1 (0.8)	-
熱中症	-	-	1 (0.8)
熱射病	-	1 (0.8)	-
口唇損傷	-	-	1 (0.8)
膝蓋骨骨折	1 (0.7)	-	-
交通事故	-	-	1 (0.8)
熱傷	1 (0.7)	-	-
歯牙破折	-	-	1 (0.8)
歯牙損傷	-	-	1 (0.8)
上肢骨折	-	-	1 (0.8)
臨床検査	5 (3.5)	9 (6.8)	5 (3.9)
体重減少	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
尿中血陽性	-	2 (1.5)	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	2 (1.5)	-
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	-	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1 (0.8)	-
血中クレアチン増加	-	1 (0.8)	-
血圧低下	-	1 (0.8)	-
血圧上昇	1 (0.7)	-	-
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	-	-
血小板数減少	-	-	1 (0.8)
尿中ケトン体陽性	1 (0.7)	-	-
白血球数減少	-	1 (0.8)	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

表 2.7.6.18-23　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
代謝および栄養障害	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.3)
脱水	-	-	3 (2.3)
食欲減退	-	1 (0.8)	-
糖尿病	-	1 (0.8)	-
高カリウム血症	1 (0.7)	-	-
高尿酸血症	1 (0.7)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.1)	13 (9.8)	8 (6.2)
背部痛	-	2 (1.5)	2 (1.6)
関節痛	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
変形性関節症	2 (1.4)	-	1 (0.8)
関節炎	-	2 (1.5)	-
滑液包炎	-	2 (1.5)	-
筋骨格硬直	-	1 (0.8)	1 (0.8)
骨粗鬆症	-	-	2 (1.6)
四肢痛	-	1 (0.8)	1 (0.8)
体幹前屈症	-	1 (0.8)	-
筋骨格痛	-	-	1 (0.8)
関節周囲炎	-	1 (0.8)	-
肩回旋筋腱板症候群	-	1 (0.8)	-
脊柱管狭窄症	-	1 (0.8)	-
脊椎すべり症	1 (0.7)	-	-
顎関節症候群	-	-	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	3 (2.3)	-
乳癌	-	1 (0.8)	-
リンパ節転移	-	1 (0.8)	-
遠隔転移を伴う食道癌	-	1 (0.8)	-
甲状腺癌	-	1 (0.8)	-
神経系障害	18 (12.8)	21 (15.8)	37 (28.7)
ジスキネジア	10 (7.1)	11 (8.3)	21 (16.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)
頭痛	-	3 (2.3)	4 (3.1)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (3.1)
パーキンソニズム	3 (2.1)	-	1 (0.8)
味覚異常	-	-	3 (2.3)
橈骨神経麻痺	1 (0.7)	2 (1.5)	-
下肢静止不能症候群	-	1 (0.8)	1 (0.8)
頚腕症候群	-	-	1 (0.8)
認知障害	1 (0.7)	-	-
体位性めまい	-	-	1 (0.8)
頭部下垂症候群	-	1 (0.8)	-
異常感覚	1 (0.7)	-	-
すくみ現象	-	-	1 (0.8)
頭蓋内出血	1 (0.7)	-	-
感覚鈍麻	-	-	1 (0.8)
低酸素性虚血性脳症	-	-	1 (0.8)
突発的睡眠	1 (0.7)	-	-
失神	-	-	1 (0.8)
緊張性頭痛	-	-	1 (0.8)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

表 2.7.6.18-23　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
精神障害	5 (3.5)	11 (8.3)	10 (7.8)
幻覚	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (3.9)
不眠症	3 (2.1)	1 (0.8)	2 (1.6)
幻視	-	2 (1.5)	-
睡眠発作	-	-	2 (1.6)
異常な夢	-	1 (0.8)	-
攻撃性	1 (0.7)	-	-
譫妄	-	-	1 (0.8)
幻聴	-	-	1 (0.8)
性欲過剰	-	1 (0.8)	-
人格変化	-	1 (0.8)	-
睡眠障害	-	-	1 (0.8)
ねごと	1 (0.7)	-	-
腎および尿路障害	2 (1.4)	3 (2.3)	1 (0.8)
緊張性膀胱	-	2 (1.5)	-
腎機能障害	1 (0.7)	1 (0.8)	-
排尿異常	-	-	1 (0.8)
頻尿	1 (0.7)	-	-
生殖系および乳房障害	-	1 (0.8)	-
萎縮性外陰腟炎	-	1 (0.8)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.8)	6 (4.5)	3 (2.3)
上気道の炎症	3 (2.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	-	1 (0.8)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	-	2 (1.5)	-
慢性気管支炎	-	1 (0.8)	-
咳嗽	1 (0.7)	-	-
鼻出血	-	-	1 (0.8)
間質性肺疾患	-	1 (0.8)	-
皮膚および皮下組織障害	7 (5.0)	8 (6.0)	11 (8.5)
湿疹	1 (0.7)	3 (2.3)	2 (1.6)
皮下出血	1 (0.7)	-	2 (1.6)
汗疹	-	2 (1.5)	1 (0.8)
褥瘡性潰瘍	-	1 (0.8)	1 (0.8)
多汗症	-	-	2 (1.6)
皮膚嚢腫	1 (0.7)	-	-
皮膚炎	-	1 (0.8)	-
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	-	-
接触性皮膚炎	1 (0.7)	-	-
薬疹	1 (0.7)	-	-
発疹	-	-	1 (0.8)
脂漏性皮膚炎	-	-	1 (0.8)
皮膚腫瘤	-	-	1 (0.8)
皮膚潰瘍	1 (0.7)	-	-
蕁麻疹	-	1 (0.8)	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

表 2.7.6.18-23　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
血管障害	-	4 (3.0)	8 (6.2)
起立性低血圧	-	2 (1.5)	3 (2.3)
高血圧	-	1 (0.8)	1 (0.8)
低血圧	-	-	2 (1.6)
血圧変動	-	-	1 (0.8)
内出血	-	-	1 (0.8)
末梢冷感	-	1 (0.8)	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

有害事象のうち、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 2.7.6.18-24 に示した。

いずれかの群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、ジスキネジアがプラセボ群、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）、幻覚がプラセボ群、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）、鼻咽頭炎がプラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.4%（2/141 例）、3.0%（4/133 例）及び 3.9%（5/129 例）、悪心がプラセボ群、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）、転倒が本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 3.0%（4/133 例）及び 2.3%（3/129 例）、浮動性めまいがプラセボ群、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）、頭痛が本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.5%（2/133 例）及び 3.1%（4/129 例）並びに傾眠がプラセボ群、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。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象のうち、ジスキネジアの発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。その他の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

表 2.7.6.18-24　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	46 (32.6)	59 (44.4)	66 (51.2)
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.8)	-
貧血	-	1 (0.8)	-
心臓障害	3 (2.1)	-	3 (2.3)
狭心症	-	-	1 (0.8)
うっ血性心不全	1 (0.7)	-	-
心筋虚血	1 (0.7)	-	-
動悸	1 (0.7)	-	-
洞性徐脈	-	-	1 (0.8)
頻脈	-	-	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.7)	1 (0.8)	-
耳痛	1 (0.7)	-	-
回転性めまい	-	1 (0.8)	-
眼障害	-	-	1 (0.8)
緑内障	-	-	1 (0.8)
胃腸障害	10 (7.1)	9 (6.8)	12 (9.3)
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.3)
便秘	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
腹部膨満	-	1 (0.8)	1 (0.8)
齲歯	2 (1.4)	-	-
胃食道逆流性疾患	-	1 (0.8)	1 (0.8)
腹部不快感	1 (0.7)	-	-
肛門出血	1 (0.7)	-	-
アフタ性潰瘍	-	-	1 (0.8)
下痢	-	-	1 (0.8)
消化不良	1 (0.7)	-	-
腸炎	-	-	1 (0.8)
胃炎	-	-	1 (0.8)
口唇腫脹	1 (0.7)	-	-
口腔知覚不全	1 (0.7)	-	-
流涎過多	1 (0.7)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.1)	1 (0.8)	-
末梢性浮腫	2 (1.4)	-	-
胸痛	1 (0.7)	-	-
廃用症候群	-	1 (0.8)	-
肝胆道系障害	1 (0.7)	4 (3.0)	1 (0.8)
肝機能異常	-	3 (2.3)	-
肝障害	-	1 (0.8)	1 (0.8)
胆石症	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.4、4.1.1.4 から引用

表 2.7.6.18-24　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
感染症および寄生虫症	8 (5.7)	9 (6.8)	8 (6.2)
鼻咽頭炎	2 (1.4)	4 (3.0)	5 (3.9)
結膜炎	2 (1.4)	1 (0.8)	-
咽頭炎	2 (1.4)	1 (0.8)	-
足部白癬	-	1 (0.8)	2 (1.6)
膀胱炎	1 (0.7)	1 (0.8)	-
帯状疱疹	2 (1.4)	-	-
気管支炎	1 (0.7)	-	-
蜂巣炎	-	-	1 (0.8)
単純ヘルペス	-	1 (0.8)	-
肺炎	-	1 (0.8)	-
細菌性肺炎	1 (0.7)	-	-
白癬感染	-	-	1 (0.8)
上気道感染	1 (0.7)	-	-
尿路感染	1 (0.7)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.8)	4 (3.0)	4 (3.1)
転倒	-	4 (3.0)	3 (2.3)
挫傷	1 (0.7)	1 (0.8)	-
肋骨骨折	1 (0.7)	-	1 (0.8)
靭帯捻挫	1 (0.7)	-	-
皮膚擦過傷	-	1 (0.8)	-
創傷	1 (0.7)	-	-
臨床検査	5 (3.5)	9 (6.8)	2 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
尿中血陽性	-	2 (1.5)	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	2 (1.5)	-
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	-	1 (0.8)
体重減少	1 (0.7)	1 (0.8)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1 (0.8)	-
血中クレアチン増加	-	1 (0.8)	-
血圧低下	-	1 (0.8)	-
血圧上昇	1 (0.7)	-	-
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	-	-
尿中ケトン体陽性	1 (0.7)	-	-
白血球数減少	-	1 (0.8)	-
代謝および栄養障害	2 (1.4)	2 (1.5)	-
食欲減退	-	1 (0.8)	-
糖尿病	-	1 (0.8)	-
高カリウム血症	1 (0.7)	-	-
高尿酸血症	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.4、4.1.1.4 から引用

表 2.7.6.18-24　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4)	6 (4.5)	3 (2.3)
関節痛	1 (0.7)	1 (0.8)	-
筋骨格硬直	-	1 (0.8)	1 (0.8)
変形性関節症	1 (0.7)	-	1 (0.8)
関節炎	-	1 (0.8)	-
滑液包炎	-	1 (0.8)	-
骨粗鬆症	-	-	1 (0.8)
四肢痛	-	1 (0.8)	-
脊柱管狭窄症	-	1 (0.8)	-
脊椎すべり症	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）	-	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	15 (10.6)	17 (12.8)	33 (25.6)
ジスキネジア	10 (7.1)	11 (8.3)	21 (16.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)
頭痛	-	2 (1.5)	4 (3.1)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (3.1)
味覚異常	-	-	3 (2.3)
下肢静止不能症候群	-	1 (0.8)	1 (0.8)
認知障害	1 (0.7)	-	-
体位性めまい	-	-	1 (0.8)
異常感覚	1 (0.7)	-	-
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)
パーキンソニズム	1 (0.7)	-	-
突発的睡眠	1 (0.7)	-	-
緊張性頭痛	-	-	1 (0.8)
精神障害	5 (3.5)	10 (7.5)	9 (7.0)
幻覚	1 (0.7)	5 (3.8)	4 (3.1)
不眠症	3 (2.1)	-	1 (0.8)
幻視	-	2 (1.5)	-
睡眠発作	-	-	2 (1.6)
異常な夢	-	1 (0.8)	-
攻撃性	1 (0.7)	-	-
譫妄	-	-	1 (0.8)
幻聴	-	-	1 (0.8)
性欲過剰	-	1 (0.8)	-
人格変化	-	1 (0.8)	-
睡眠障害	-	-	1 (0.8)
ねごと	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.4、4.1.1.4 から引用

表 2.7.6.18-24　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	 1 mg n=129
腎および尿路障害	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)
腎機能障害	1 (0.7)	1 (0.8)	-
緊張性膀胱	-	1 (0.8)	-
排尿異常	-	-	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	1 (0.8)
鼻出血	-	-	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	4 (3.0)	4 (3.1)
湿疹	1 (0.7)	2 (1.5)	-
多汗症	-	-	2 (1.6)
汗疹	-	1 (0.8)	-
発疹	-	-	1 (0.8)
皮膚腫瘤	-	-	1 (0.8)
蕁麻疹	-	1 (0.8)	-
血管障害	-	3 (2.3)	6 (4.7)
起立性低血圧	-	2 (1.5)	2 (1.6)
高血圧	-	1 (0.8)	1 (0.8)
低血圧	-	-	2 (1.6)
血圧変動	-	-	1 (0.8)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.1.2.4、4.1.1.4 から引用

④ 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

i）死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.18-25 に示した。

死亡に関する有害事象はプラセボ群の頭蓋内出血 0.7%（1/141 例）及び本剤 1 mg 群の低酸素性虚血性脳症 0.8%（1/129 例）であった。

プラセボ群の 1 例は 70 歳の女性で、投与 156 日後に頭蓋内出血のため死亡した。治験薬との因果関係は「Unlikely」と判定された。

本剤 1 mg 群の 1 例は 69 歳の男性で、投与 48 日後に低酸素性虚血性脳症のため死亡した。治験薬との因果関係は「Possibly」と判定された。

表 2.7.6.18-25　死亡例一覧

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1)]	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
プラセボ	[redacted]	日本人 女性 70 歳	141 cm 34.4 kg	[redacted] (156)	帯状疱疹	[redacted] (24)	[redacted] (75)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					靭帯捻挫	[redacted] (74)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					齲歯	[redacted] (109)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					頭蓋内出血	[redacted] (156)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
3) 重篤な有害事象「帯状疱疹」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
4) 重篤な有害事象「頭蓋内出血」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-3）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 2) ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	高血圧 不整脈	Pramipexole Dihydrochloride[3)、4)] Madopar[3)、4)] Domperidone[3)、4)] Zonisamide[3)、4)] Magnesium oxide[3)、4)] Donepezil hydrochloride[3)、4)] Olmesartan Medoxomil[3)、4)] Clarithromycin[3)、4)] Marzulene s[3)、4)] Disopyramide phosphate[3)、4)] Ketoprofen[3)、4)] Dicycloverine hydrochloride[3)、4)] Carbocisteine[3)、4)] Aciclovir[4)] Vidarabine[4)] Loxoprofen sodium[4)]	Ultracet Istradefylline Trihexyphenidyl hydrochloride Zonisamide	有	＜帯状疱疹＞ 帯状疱疹は、体内のウィルスの活性化によるものと考えられており、原疾患や治験薬による症状とは考えられないため。また、治験薬投与中に発現した事象であり、治験薬の因果関係をはっきりとは否定できない。 ＜頭蓋内出血＞ 入浴中の急死である。検死により頭蓋内の出血が疑われており、被験薬のこれまでの薬理作用と一致しないため。	＜帯状疱疹＞ 治験薬投与約1ヵ月後に帯状疱疹が発現した。治療のために入院したが、治験薬の投与は継続している。偶発的な発症と考えられる。 ＜頭蓋内出血＞ 検死により頭蓋内出血が疑われている。入浴中の死亡であり、被験者は不整脈と高血圧を合併していることから合併症の関連も考えられる。 因果関係：関連あり

1) 0週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
3) 重篤な有害事象「帯状疱疹」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
4) 重篤な有害事象「頭蓋内出血」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を1日として起算
総括報告書（5.3.5.1-3）15.3.4.1及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	帯状疱疹： [redacted] CCT-002 試験同意取得。 [redacted] Visit1 実施。 [redacted] Visit2 実施。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 被験者が、午前[redacted]時に右胸部辺りのピリピリする違和感に気づいた。 デイサービスに行き、担当の看護師に皮膚異常を指摘され、午後に他院を受診した。 皮膚に水疱発赤（＋）。 [redacted] 帯状疱疹のためアシクロビル点滴を 7 日間行うこととなり、他院に入院された。 治験薬は、服用を継続された。 [redacted] 他院から当院に診療情報提供があり、帯状疱疹の加療による入院が行われていたことが判明し、重篤な有害事象と判断した。 [redacted] 帯状疱疹が軽快し、退院された。アシクロビル点滴は[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日まで投与された。入院期間中は、ロキソニン錠を頓用で 1 回服用される。 [redacted] Visit4 実施のため、来院される。帯状疱疹は痛みがまだ残っているため完治はしていないが、軽快はしている。ご本人よりアラセナ A 軟膏は[redacted]月[redacted]日より使用中であると聴取した。 [redacted] Visit6 実施のため、来院される。ピリピリする違和感、水疱発赤、痛みの症状はいずれも消失し、帯状疱疹は回復と判断された。 アラセナ A 軟膏は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで使用したとのこと。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	頭蓋内出血： [redacted] CCT-002 試験　同意取得。 [redacted] Visit1 実施。 [redacted] Visit2 実施。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] Visit7 実施。 [redacted] 昨晩、入浴から出てこないため[redacted]が様子を見に行ったところ、倒れていた被験者を発見し、その後死亡が確認された旨、及び検死では頭蓋内の出血が疑われるが、死因は不明である旨、警察より連絡があった。

表 2.7.6.18-25　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1)]	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 男性 69 歳	150 cm 60.0 kg	[redacted] (48)	低酸素性虚血性脳症	[redacted] (48)	[redacted] (119)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	死亡

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 [2)] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	高血圧	Pergolide mesilate Olmesartan Medoxomil Famotidine Istradefylline Stalevo Amlodipine besilate	Duloxetine hydrochloride	有	治験スケジュールどおりに来院し、有害事象なく経過していた。治験開始前、治験中の心電図や、臨床検査結果に異常はなく突然に起こった事象である。搬送後に CT を行ったが明確な原因は判明せず、事象を引き起こすような要因もない。 心肺停止という生命にかかわる状況で重篤性は高い。また、治験薬内服中の事象のため治験薬との因果関係は否定できないと判断した。	69 歳男性がレボドパ併用下において治験薬投与開始約 50 日後に心肺停止状態で発見され、その後に低酸素脳症を認め、全身状態が悪化し死亡したとの報告である。事象発現直前の経過が不明であり、また被験者側の要因に関する情報は報告されていない。

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-3）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/7/3 本人より治験参加の同意が得られ、治験開始となる。 [redacted]8/1 治験薬内服開始する。規定どおりに来院し有害事象なく経過する。 同年※/9/11 治験薬内服6週後の規定来院。体調不良等の訴えなし。 同年※/9/17 心肺停止で救命救急へ搬送される。 [redacted]時[redacted]分　自宅の庭で掃除している患者を[redacted]が確認。 [redacted]時[redacted]分　[redacted]が声をかけるも姿が見えず、探したら自宅の裏の小屋と塀の間（50 cm）にうつぶせで倒れている状態で発見し救急要請する。 [redacted]時[redacted]分　救急隊到着。JCS300、呼吸停止、PEA、CPR開始する。 [redacted]時[redacted]分　当院到着。JCS300、対光反射なし、睫毛反射なし、自発呼吸なし。静脈路確保しエピネフリン1A投与後に心拍再開する。レスピレーター装着、EICU入室となった。 脳幹反射なく自発呼吸みられるが不規則、低酸素脳症で意識回復は難しい状況であることを担当医より[redacted]へ説明される。39.0°C台の発熱。 同年※/9/18 体温40.0°C台へ上昇。過換気で呼吸不規則のため抜管・レスピレーターの離脱は困難。 担当医より[redacted]へ状況説明。一般病棟へ転棟する。 排便コントロールの必要あり内服薬注入のためNG挿入する。 治験責任医師より治験参加中であったこと、治験薬との因果関係は否定できないことを[redacted]へ説明される。 同年※/9/19 肝機能悪化傾向。 同年※/9/24 FDP、Dダイマー高値で臥床による血栓傾向がみられる。 同年※/9/25 Hb低値だが便潜血（-）で消化管出血は否定的、慢性炎症による貧血と判断した。無呼吸と頻呼吸を繰り返し呼吸状態が安定しないため気管切開について[redacted]へ説明する。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/9/28 耳鼻科へ頼診し気管切開術施行する。 CRP 上昇、胸部レントゲンの結果、肺炎と診断された。また、喀痰培養からわずかではあるが MRSA が検出され加療開始となる。 同年※/10/2 治験責任医師より[redacted]へエマージェンシー・キー開封の結果について説明する。 同年※/10/30 貧血のため RCC 2 単位を輸血。 同年※/11/5 貧血のため RCC 4 単位を輸血。 同年※/11/25 アルブミン低下により全身浮腫著明。 同年※/12/11 アルブミン低下による浮腫を改善する目的で利尿剤を使用すると脱水傾向となり腎機能障害もあり改善の見込みなし、MRSA に対しての抗菌剤の治療効果もみられず[redacted]と面談し、積極的な治療はしない方針となった。収縮期血圧は 100 以下、脈拍数は 50 台で経過する。 翌年※/1/1 1 日尿量 100 mL 以下となる。 翌年※/1/13 徐々に SpO2 低下する。[redacted]心停止、死亡確認となる。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

ii）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.18-26 に示した。

重篤な有害事象（死亡含む）の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.8%（4/141 例）、7.5%（10/133 例）及び 7.8%（10/129 例）であった。

プラセボ群でみられた重篤な有害事象は、うっ血性心不全、心筋虚血、帯状疱疹、頭蓋内出血及びパーキンソニズムが各 0.7%（1/141 例）であった。転帰は頭蓋内出血が死亡であり、その他はいずれも軽快又は回復であった。本剤 0.5 mg 群でみられた重篤な有害事象は、廃用症候群、虫垂炎、腎盂腎炎、出血性吻合部潰瘍、乳癌、リンパ節転移、遠隔転移を伴う食道癌、甲状腺癌、橈骨神経麻痺、幻覚及び間質性肺疾患が各 0.8%（1/133 例）であった。転帰はいずれも軽快又は回復であった。本剤 1 mg 群でみられた重篤な有害事象は、狭心症、ストレス心筋症、嘔吐、蜂巣炎、感染性脊椎炎、挫傷、大腿骨頚部骨折、熱中症、脱水、ジスキネジア及び低酸素性虚血性脳症が各 0.8%（1/129 例）であった。転帰は低酸素性虚血性脳症が死亡であり、その他はいずれも軽快又は回復であった。いずれの重篤な有害事象の発現頻度もプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

表 2.7.6.18-26　重篤な有害事象を発現した症例一覧

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 1)	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
プラセボ	[redacted]	日本人 女性 70 歳	141 cm 34.4 kg	[redacted] (156)	帯状疱疹	[redacted] (24)	[redacted] (75)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					靭帯捻挫	[redacted] (74)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					齲歯	[redacted] (109)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					頭蓋内出血	[redacted] (156)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
3) 重篤な有害事象「帯状疱疹」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
4) 重篤な有害事象「頭蓋内出血」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-3）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 2) ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	高血圧 不整脈	Pramipexole Dihydrochloride[3)、4)] Madopar[3)、4)] Domperidone[3)、4)] Zonisamide[3)、4)] Magnesium oxide[3)、4)] Donepezil hydrochloride[3)、4)] Olmesartan Medoxomil[3)、4)] Clarithromycin[3)、4)] Marzulene s[3)、4)] Disopyramide phosphate[3)、4)] Ketoprofen[3)、4)] Dicycloverine hydrochloride[3)、4)] Carbocisteine[3)、4)] Aciclovir[4)] Vidarabine[4)] Loxoprofen sodium[4)]	Ultracet Istradefylline Trihexyphenidyl hydrochloride Zonisamide	有	＜帯状疱疹＞ 帯状疱疹は、体内のウィルスの活性化によるものと考えられており、原疾患や治験薬による症状とは考えられないため。また、治験薬投与中に発現した事象であり、治験薬の因果関係をはっきりとは否定できない。 ＜頭蓋内出血＞ 入浴中の急死である。検死により頭蓋内の出血が疑われており、被験薬のこれまでの薬理作用と一致しないため。	＜帯状疱疹＞ 治験薬投与約1ヵ月後に帯状疱疹が発現した。治療のために入院したが、治験薬の投与は継続している。偶発的な発症と考えられる。 ＜頭蓋内出血＞ 検死により頭蓋内出血が疑われている。入浴中の死亡であり、被験者は不整脈と高血圧を合併していることから合併症の関連も考えられる。 因果関係：関連あり

1) 0週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
3) 重篤な有害事象「帯状疱疹」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
4) 重篤な有害事象「頭蓋内出血」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を1日として起算
総括報告書（5.3.5.1-3）15.3.4.1及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	帯状疱疹： [redacted] CCT-002 試験同意取得。 [redacted] Visit1 実施。 [redacted] Visit2 実施。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 被験者が、午前[redacted]時に右胸部辺りのピリピリする違和感に気づいた。 デイサービスに行き、担当の看護師に皮膚異常を指摘され、午後に他院を受診した。 皮膚に水疱発赤（＋）。 [redacted] 帯状疱疹のためアシクロビル点滴を 7 日間行うこととなり、他院に入院された。 治験薬は、服用を継続された。 [redacted] 他院から当院に診療情報提供があり、帯状疱疹の加療による入院が行われていたことが判明し、重篤な有害事象と判断した。 [redacted] 帯状疱疹が軽快し、退院された。アシクロビル点滴は[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日まで投与された。入院期間中は、ロキソニン錠を頓用で 1 回服用される。 [redacted] Visit4 実施のため、来院される。帯状疱疹は痛みがまだ残っているため完治はしていないが、軽快はしている。ご本人よりアラセナ A 軟膏は[redacted]月[redacted]日より使用中であると聴取した。 [redacted] Visit6 実施のため、来院される。ピリピリする違和感、水疱発赤、痛みの症状はいずれも消失し、帯状疱疹は回復と判断された。 アラセナ A 軟膏は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで使用したとのこと。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	頭蓋内出血： [redacted] CCT-002 試験　同意取得。 [redacted] Visit1 実施。 [redacted] Visit2 実施。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] Visit7 実施。 [redacted] 昨晩、入浴から出てこないため[redacted]が様子を見に行ったところ、倒れていた被験者を発見し、その後死亡が確認された旨、及び検死では頭蓋内の出血が疑われるが、死因は不明である旨、警察より連絡があった。

表 2.7.6.18-26　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 1)	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
プラセボ	[redacted]	日本人 男性 68 歳	160 cm 68.0 kg	[redacted] (43)	パーキンソニズム	[redacted] (31)	[redacted] (22)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 2) ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	糖尿病 脂質異常症 結膜炎	Ledopsan Zonisamide Sennoside a+b Rotigotine Valisone-g Mucopolysaccharide polysulfuric acid ester Metformin hydrochloride Miglitol Rabeprazole sodium Fluorometholone Gatifloxacin Rivastigmine	無	有	ニュープロパッチ中止による事象と思われ、治験薬との因果関係はないと考える。症状の経過から、有害事象名を「パーキンソン病症状の増悪」と判断した。	68 歳男性患者が、パーキンソン病に対して盲検下にて本治験薬を服用中、倦怠感が認められ、入院した症例。処方薬の投薬過誤があり、本来処方されているべき薬（ニュープロパッチ）が処方されていなかったため、発現した事象であり、治験責任医師の因果関係評価に準じ、本治験薬との因果関係はないと考える。　有害事象との因果関係：関連なし

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-3）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用