被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] CCT-002 試験の文書同意取得、観察期開始。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 37°C 台の発熱があった。 [redacted] 倦怠感が増悪、当院神経内科へ連絡、結果[redacted]に処方薬ニュープロパッチ 13.5 mg ではなく、イクセロンパッチ 13.5 mg が渡されていたことが判明し、[redacted]時よりニュープロパッチ（13.5 mg×2）を貼付した。 [redacted]時より吐気、めまい、両手足の脱力感を自覚、[redacted]時[redacted]分には改善したが、施設の方にすすめられ、当院へ救急搬送となった。 BP 118/65、HR 80、SpO2 98%、BT 37.4°C、血液検査では明らかな炎症反応の上昇なし。 全身 CT でも明らかな感染源なし。 診察上、イクセロン投与による副作用やニュープロ休薬による悪性症候群などはないが、経過観察入院となる。 ソルラクト輸液 500 mL 1 日 2 回投与開始。 [redacted] 倦怠感は、イクセロンとニュープロを高用量で開始したためと入院主治医の判断により、本日よりニュープロパッチ休薬。 [redacted] 吐き気、だるさ、脱力なし。 [redacted] ニュープロパッチ 4.5 mg 投与開始。 [redacted] ニュープロパッチ 9.0 mg へ漸増、パーキンソン症状改善のためリハビリ開始。 [redacted] [redacted]嘔気出現、プリンペラン 10 mg 静注、[redacted]消失、ナウゼリン OD 錠 10 mg 嘔気時処方。 [redacted] 本治験の有効性が適切に評価できないと治験責任医師が判断し、治験中止となる。 [redacted] 症状改善し、自宅（施設）へ退院。

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 64 歳	157 cm 60.6 kg	[redacted] (182)	咽頭炎	[redacted] (35)	[redacted] (30)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					心筋虚血	[redacted] (51)	[redacted] (90)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					気管支炎	[redacted] (67)	[redacted] (15)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					気管支炎	[redacted] (91)	[redacted] (16)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					帯状疱疹	[redacted] (98)	[redacted] (9)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	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	慢性蕁麻疹 高脂血症	Ledopsan Pergolide mesilate Magnesium oxide Zonisamide Rosuvastatin Calcium Istradefylline Etizolam Clarithromycin Carbocisteine Pa Dequalinium chloride	Domperidone	無	原疾患として高血圧症を患っているが、治験開始から検査結果上特に問題はなく治療薬も特に変更していないため、「被験者の臨床状態、環境若しくは毒性要因、又は被験者に対して行った他の治療により発現したと容易に考えられない」かつ、治験薬投与開始から約 1 ヵ月後に症状が発現しており、治験薬投与と合理的な時間的つながりが否定できないため、関連あるかもしれないと判断した。	本治験薬投与中に発現しているため、本治験薬が関与している可能性はあるが、合併症の高脂血症の関与も考えられる。 治験薬との因果関係：Possible

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	[redacted] CCT-002 試験同意取得。 [redacted] 本剤 0.5 mg DB 錠、本剤 1.0 mg DB 錠内服開始。 [redacted] 持続する咳嗽が発現。 [redacted] 咳嗽に対しては、クラリスロマイシン・カルボシステイン・PL 顆粒が処方され[redacted]まで服用。 [redacted] 背部痛が発現したため当院受診。検査結果（CT、採血、心電図等）では特に異常認められず。背部痛は持続する咳嗽によるものとして、アドフィードパップにて経過観察。咳嗽に対してはカルボシステイン・SP トローチを服用して頂く。 [redacted] 規定来院時の被験者聴取より、一時的な症状の改善は見られたが、その後症状の再燃あったため再度採血を実施。採血結果では特に異常所見なし。引き続き、安静、アンブロキソール・カルボシステイン・PL 顆粒服用にて様子を見て頂く。 [redacted] [redacted]より発熱、咳あり当院受診。CT 等の検査上、特に異常なく明らかなラ音も認められない。鼻汁の訴えもあったため、フェキソフェナジン・ツロブテロール・ジスロマックを追加で服用して頂き経過観察。 [redacted] 症状の改善なく倦怠感も認められたため、規定来院日（[redacted]日）を前倒しで本日実施することとした。本 VISIT での心電図・採血より、以前までと比較して異常所見（心電図の ST 変化、トロポニン T、BNP 上昇等）が認められ、下壁心筋虚血と診断。 [redacted]月[redacted]日時点での症状は狭心症のものと類似しており、今回の疾患と関連した事象であると考えられ、本事象の発現日は[redacted]と判断した。 心エコーでは著明な異常所見認められないが、安静・治療目的で当院に入院。 心筋虚血の程度も軽微であり、治験薬との因果関係も低いと考え、治験・治験薬服用継続可能と判断した。 [redacted] 安静入院中。症状は改善傾向。もうしばらく入院にて経過観察。 [redacted] 自宅療養可と判断し、本日退院。 [redacted] VISIT7 を実施。自覚症状はほぼ消失していること、同日に実施した心電図は正常範囲内の結果であること、採血結果はほぼ正常範囲まで改善が見られていることを総合的に考慮し、本日をもって回復と判断する。

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 70 歳	168 cm 67.6 kg	[redacted] [redacted] (187)	咽頭炎	[redacted] (6)	[redacted] (4)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					うっ血性心不全	[redacted] (132)	[redacted] (25)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					細菌性肺炎	[redacted] (132)	[redacted] (7)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					高尿酸血症	[redacted] (152)	[redacted] (107)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腎機能障害	[redacted] (152)	[redacted] (107)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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）

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	心房細動 高血圧 口腔ヘルペス うっ血性心不全 脂肪肝 胆石症	Stalevo Pramipexole Dihydrochloride Sinemet Zolpidem tartrate Ethyl loflazepate Twynsta Rivaroxaban Furosemide Senna alexandrina Vidarabine Cefteram pivoxil Pranlukast Fexofenadine hydrochloride Lubiprostone Unacid	無	無	治験薬との因果関係については、治験薬との合理的な時間的つながりがなく、合併症の「うっ血性心不全の悪化」により発現したものと考えられる。医学的考察において治験薬との因果関係はなしと考えるが、治験薬に対する予測の可能性は未知であることを含めて総合的に判断し【多分関連なし】とする。	70 歳男性被験者が本治験薬にて治療中、うっ血性心不全の悪化を認めた症例である。被験者はうっ血性心不全を有しているため、これが当該事象に関連していると考えられ、本治験薬との関連性は極めて低いと考える。

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	[redacted] 文書同意取得。スクリーニング検査実施し観察期登録。 [redacted] 無作為化 Visit 実施し、治療期へ移行。翌[redacted]月[redacted]日より治験薬投与開始。 [redacted] 被験者本人より CRC へ連絡あり。[redacted]年[redacted]月[redacted]日浮腫が両下肢に出現し疼痛があるため、合併症治療中の他院へ受診し相談。本人の希望もあり、当日、下肢浮腫治療のために 2 週間から 4 週間の入院となったと報告を受ける。入院先の主治医宛に情報提供を依頼。 [redacted] 入院先の薬剤師より CRC 宛に問い合わせあり。併用制限薬のスタレボ配合錠、ミラペックス LA 錠、メネシット配合錠が院内採用されていないため、[redacted]による外来受診にて処方を依頼したいとのこと。また、使用されている薬剤について CRC が下記口頭聴取した。 ラベプラゾール 10 mg 1T 1×、アーチスト 1.25 mg 2T 2×、ラシックス 20 mg 2T 2×、スピロノラクトン 25 mg 2T 2×、スルバシリン 3 g＋生理食塩水 100 mL×2、フロセミド 20 mg 注 1A×1、ハンプ 1000 μg 1A＋注射液 5 mL＋5%ブドウ糖液 45 mg 持続注。 [redacted] [redacted]のみ来院し、病状について聴取。今回の治療について本人の入院希望があり、緊急を要する治療ではない様子。また、神経学的な変化はないと考え現時点では治験継続とし、併用薬及び治験薬の追加処方をした。 [redacted] 被験者来院。[redacted]月[redacted]日に退院したとのこと。他院からの下記の情報を入手した。 「[redacted]月[redacted]日の受診時、著明な両側性の下肢浮腫を認め、心エコーで右心負荷所見を伴い容量負荷を認めた。下肢浮腫に対してフロセミド 20 mg 1T 1×を 20 mg 2T 2×へ増量、スピロノラクトン 25 mg 2T 2×、フルイトラン 1 mg 0.5T 1×追加、心不全予防にてアーチスト 2.5 mg 2T 2×追加、イグザレルト 15 mg をエリキュース 5 mg 2T 2×へ変更し症状の改善が認められたため、退院となった。なお、入院時の検査で胸部 X-P、CT 上は右下葉に浸潤影を認め、臨床検査で CRP 7.80 mg/dl と上昇していることから、細菌性肺炎を合併と診断。細菌性肺炎に対して、スルバシリン 3 g＋生理食塩水 100 mL×2、フロセミド 20 mg 注 1A×1、ハンプ 1000 μg 1A＋注射液 5 mL＋5%ブドウ糖液 45 mg 持続注の治療実施し症状は数日で改善された。今後は[redacted]月[redacted]日に外来診療予定」とあり。 Visit7 診察時、両下肢浮腫は認められず。呼吸苦等の自覚症状ないことを確認した。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 女性 78 歳	140 cm 56.8 kg	[redacted] (98)	鼻咽頭炎	[redacted] (55)	[redacted] (13)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					甲状腺癌	[redacted] (84)	継続中	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快

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	骨粗鬆症 便秘 慢性胃炎 変形性関節症 変形性脊椎症	Sinemet Zonisamide Shakuyakukanzoto Alosenn Rebamipide Risedronate Sodium Eldecalcitol Diclofenac sodium Vonoprazan fumarate	無	有	治験薬の因果関係は「治験薬投与と合理的な時間的つながりがない」、「被験者の臨床状態により発現したと容易に考えられる」ことから、多分関連なしと考えられる。報告事象と、術後に判明したリンパ節及び肺への転移は別事象と判断した。また、転移は甲状腺癌から二次的に発現したものであり、治験薬との因果関係はないと考えられる。以上より、リンパ節及び肺への転移は別途報告不要と考える。	79 歳女性患者が、パーキンソン病に対して本治験薬にて治療開始約 3 ヵ月後に甲状腺癌が発現した症例。経時的関連から、当該事象発現に本剤が関与した可能性は極めて低いと考える。 有害事象と治験薬との因果関係：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）
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※/1/18 同意取得、Visit1 実施。 [redacted]2/1 Visit2 実施。翌日より治験薬投与開始。 同年※/5/9 Visit6 予定にて来院し、4/25 甲状腺癌の診断を受けた旨聴取。治験中止を判断。中止時 Visit 実施。 同年※/5/10 5/19 入院、5/23 手術予定となった旨、被験者より聴取。 同年※/6/6 予定通り入院、手術終了し、6/4 に退院した旨、被験者より聴取。 同年※/6/13 追跡調査にて来院。甲状腺は摘出したが、リンパ節、肺に転移していることが判明。 6/14 他院受診し、今後の治療方針について決定するとのこと。 同年※/6/14 他院受診したが、具体的には方針決まらず、6/27 に再度受診する旨、被験者より聴取。 同年※/6/27 再度他院受診し、札幌にて転移巣に対する放射線治療実施することが決定した旨、被験者より聴取。 7/11 に追跡調査にて来院予定となる。 同年※/7/11 追跡調査にて来院。8 月より入院にて治療開始する旨聴取。術後の原発巣に対する治療は行わないことが分かったため、報告事象については 6/13 時点で軽快と判断した。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 男性 73 歳	174 cm 72.0 kg	[redacted] (135)	遠隔転移を伴う食道癌	[redacted] (125)	[redacted] (102)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					リンパ節転移	[redacted] (125)	[redacted] (102)	多分関連なし	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	高血圧 痔核 発疹	Sinemet[3), 4)] Trihexyphenidyl hydrochloride[3), 4)] Zonisamide[3), 4)] Sennoside a+b[3), 4)] Amlodipine besilate[3), 4)] Posterisan f[3), 4)] Hydrocortisone in eurax[3), 4)] Diphenhydramine laurilsulfate[3), 4)] Hyoscine Butylbromide[4)] Famotidine[4)]	無	有	＜遠隔転移を伴う食道癌＞、 ＜リンパ節転移＞ 因果関係を「多分関連なし」と判断したのは、偶発的な事象と判断されるが、本症と本剤との明確な因果関係を示すデータがないため明らかに無関係とはいえないからである。	＜遠隔転移を伴う食道癌＞、 ＜リンパ節転移＞ 当該事象は、本剤の投与開始 4 ヵ月後に発現しているが、以前から存在していたと考えられるため、治験責任医師の意見と同様に治験薬が関与している可能性は極めて低いと考える。 有害事象との因果関係：Related

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「遠隔転移を伴う食道癌」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「リンパ節転移」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	＜遠隔転移を伴う食道癌＞、＜リンパ節転移＞ 同年※/1/20 同意説明文書にて同意取得、Visit1 実施。 [redacted]2/4 本剤（治験薬）の投与を開始。 同年※/5/13 規定来院にて被験者の症状安定を確認。 同年※/6/7 腹痛にて他院 A 受診。ブスコパン、ファモチジン服用開始。 症状の発現日は不明のため、確実に症状のあった 6/7 を発現日と判断した。 同年※/6/13 他院 A での胃カメラにて、食道に異常が認められ、他院 B 紹介。 同年※/6/14 他院 B 消化器内科受診。食道癌の疑いがあるため、検査を勧められた。 同年※/6/17 当該医療機関受診。悪性腫瘍の疑いがあり、入院の可能性があるため、本人希望により治験中止。 同年※/6/21 他院 B 入院。 同年※/6/24 他院 B より紹介患者受診報告書を入手し、進行型食道癌にて 同年※/6/21 入院したとの情報入手。詳細不明であるが SAE と判断した。 同年※/6/27 他院 B にて各種検査終了。 同年※/6/29 他院 B の医師より、肺や大腸への転移はなく、腫瘍は食道のみであり、今後は、放射線治療・薬剤治療を実施し、様子を見て手術も考慮するとの説明を受けている旨を被験者の家族より架電にて聴取した。 なお、現在入院中の医療機関では対応できないため、同年※/7/7 に他院 C へ転院予定であるとのこと。 同年※/7/27 架電にて被験者の家族から 同年※/7/15 に他院 C へ転院したことを聴取した。 同年※/8/19 架電にて被験者の家族から 同年※/8/17 に他院 C にて食道癌手術施行し、すべて切除したことを聴取した。

※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※/9/1 上記情報から転帰は、軽快と判断した。 同年※/9/8 担当医へ他院Cより情報提供依頼レターの返信があった。内容は下記のとおりである。 同年※　6月13日：他院Aで上部消化管内視鏡検査を行い、胸部下部食道に全周性の狭窄あり生検で中分化型扁平上皮癌。 同年※　6月21日：他院B入院し精査。CT、PETにてcStageIIIと診断し、標準治療は術前化学放射線療法＋手術としているが、パーキンソン病があるため、術前治療は行わず。 同年※　8月17日：食道亜全摘、胃噴門部切除、2領域リンパ節郭清、後縦隔経路胃管再建（機能的端端吻合）、空腸瘻造設、胆摘施行。術後は順調に経過しており、現在経口摂取を開始している。今後は、術後補助化学療法なしで経過観察を行う予定である。 同年※/9/16 上記内容により、転帰を「回復」と判断した。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 女性 63 歳	157 cm 47.8 kg	[redacted] (182)	乳癌	[redacted] (160)	[redacted] (92)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	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	便秘 痔核 緊張性膀胱	Sinemet Domperidone Fesoterodine Fumarate Rotigotine Mosapride citrate Polycarbophil calcium Clostridium butyricum Magnesium oxide Sennoside a+b Posterisan f Heparinoid	無	無	悪性腫瘍の既往、合併がないことを確認し治験を開始したが、乳房のしこりは治験開始前よりあった旨を Visit8 に被験者より聴取しており、乳癌は治験薬投与前から有していたと考えられるため、因果関係なしと判断する。	63 歳女性の被験者が治験薬投与開始約 6 ヵ月後に乳房のしこりがあるため精査したところ、乳癌と診断された。被験者は治験開始前から乳房のしこりに気付いており、乳癌は本剤投与開始前から存在していたと考えられ、本剤との関連はないと考える。

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※/4/30 CCT-002 試験同意取得。 [redacted]/5/15 治験薬内服開始。 同年※/10/21 親を癌で亡くしたことで急に不安になり、他院 A を受診し、超音波検査実施。 同年※/11/2 他院 B にてマンモグラフィ、超音波検査実施。 同年※/11/12 治験薬内服終了。Visit8 来院時、乳房にしこりがあり、精査中である旨を被験者より聴取。 同年※/11/12 他院 B にて CT、生検実施。 同年※/12/2 他院 B にて MRI 実施。 同年※/12/4 被験者来院時、検査結果から乳癌と診断され、翌年※ 1 月 15 日に手術予定である旨を聴取。 翌年※/1/13 他院 B　入院。 翌年※/1/15 手術：右）胸筋温存乳房切除術（＋郭清）、左）乳房部分切除（腋窩部郭清伴わないもの）。 翌年※/1/26 他院 B　退院。 翌年※/2/25 抗癌剤投与開始（ドキソルビシン、シクロホスファミド）。 翌年※/3/18 抗癌剤 2 サイクル目を実施されたことを確認した。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 男性 73 歳	150 cm 57.0 kg	[redacted] (175)	ジスキネジア	[redacted] (35)	[redacted] (141)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					高血圧	[redacted] (87)	[redacted] (2)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					廃用症候群	[redacted] (175)	[redacted] (50)	多分関連なし	中等度	重篤	該当せず	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	良性前立腺肥大症 うっ血性心不全 肩回旋筋腱板症候群	Stalevo Droxidopa Pramipexole Dihydrochloride Zonisamide Istradefylline Sennoside a+b Quetiapine fumarate Ketoprofen Celecoxib Lidocaine hydrochloride monohydrate Dexamethasone Sodium Phosphate Ubidecarenone Furosemide Tamsulosin hydrochloride Diclofenac sodium Loxoprofen sodium Lansoprazole	無	無	治験開始前にも同様のエピソードの入院歴あり。廃用症候群は、肩の痛みで動く頻度が低下したことが原因の 1 つとして考えられるが、精神的な問題も原因と考えられ、明白な原因が断定できない。また、治験薬投与との合理的な時間的つながりはなく、治験薬の既知の反応パターンに当てはまらないため、多分関連なしと判断した。	当該事象は治験開始前にも認められており、本治験薬との時間的関連も認められないことから、本治験薬との関連性は極めて低いと考える。その他の要因として、原疾患の影響も考えられる。 有害事象と治験薬との因果関係： Related

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※/2/15 同意取得。 [redacted]/2/29 Visit2 にて神経内科受診。治験薬処方あり。 同年※/3/1 治験薬内服開始する。 同年※/3/14 Visit3 にて神経内科受診。症状日誌をつけていると悲観的な印象あり。症状を悪く捉える傾向にあり。 同年※/4/4 Visit4 にて神経内科受診。以前からの足のキレの悪さがある。と訴えあり。周囲の人、家人はよくなったとの印象あり。 同年※/5/23 肩の痛みに対しセレコックス内服したが痛みが落ち着かないとして救急外来受診。肩の痛みが強くて杖をつけず歩行できなくなったとのこと。治療・検査実施せず。 同年※/5/26 神経内科受診。同年※/5/23 の救急外来について聞き取り。痛みが落ち着かないとして受診したが診察時には痛みが落ち着いていたと本人・家族よりお話しあり。日中家族がいないときには車椅子や杖歩行で自立し生活している。 同日、整形外科受診。整形外科医より肩の痛みは、腱板の問題だろうと診断あり。肩関節腔内注射を施行する。 同年※/6/6 Visit6 にて神経内科受診。診察時左肩が痛いので杖を使えず、車椅子に乗ってばかりいたら歩けなくなった。と訴えあり。評価にて歩行を促すと両側の杖使用にて何とか歩行可能。 日常生活動作：身辺動作は自立。自信がなくなると自己評価が下がる傾向にある。 同年※/7/11 Visit7 にて神経内科受診。本人より歩行機能の低下について原因は痛みで動く頻度が減ったせいかなと自己分析。 同年※/8/22 Visit8 にて神経内科受診。本日にて治験薬投与終了。本人より歩けない。膝をついて這っている。と訴えあり。家族からも歩けないと話あり。診療では車椅子からの立ち上がりは何とか自立しているが歩行はできず。担当医師より廃用症候群と診断される。 同年※/9/5 治験終了後の経過、廃用症候群の経過観察のため来院。家の中は車椅子か杖で何とか移動していると訴えあり。本人よりリハビリテーションの希望強くあり、リハビリテーション目的にて入院となる。

※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。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/9/12 リハビリテーションにて歩行可能な状態となり、歩行訓練も継続して実施可能であるため、軽快と判断。 同年※/10/4 リハビリにて杖を2本使用した歩行で20メートルの歩行が可能となる。 同年※/10/10 廃用症候群発現日以前の歩行状態に戻ったため症状回復と判断し退院許可。退院となる。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 男性 73 歳	158 cm 58.0 kg	[redacted] (178)	肝機能異常	[redacted] (136)	[redacted] (43)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					虫垂炎	[redacted] (133)	[redacted] (35)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					術後胃腸障害	[redacted] (153)	[redacted] (50)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	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	角膜変性 黄斑浮腫 季節性アレルギー	Madopar Amantadine Hydrochloride Triamcinolone acetonide	無	無	糞石から虫垂炎を起こしたと考える。肝機能異常は胆石によるものと考えている。 治験薬との因果関係はなし。相互作用なし。	当該事象は、本治験薬投与中に発現しているが、偶発的なものと考えられるため、治験責任医師の評価に準じて、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

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	治験薬投与前年※/12/14 CCT-002 試験同意取得。 [redacted]/1/9 治験薬（本剤 0.5 mg1 錠分 1、1 mg1 錠分 1）内服開始。 同年※/5/20 下腹部痛、右腰痛、食欲低下が出現。 同年※/5/23 血液検査の結果、γGTP：288、ALP：338 と胆管胆道系酵素の上昇を認めた。 同年※/5/30 血液検査の結果、γGTP：189、ALP：286、CRP：2.62 同年※/6/3 胆石・胆のう炎を疑い、腹部超音波施行。血液検査の結果、CRP：6.03 へ上昇を認めたため内科コンサルトし、腹部 CT を施行。急性虫垂炎と診断され当院外科加療となる。 同年※/6/6 虫垂摘出手術施行。 同年※/6/14 血液検査の結果、γGTP：69、ALP：184、CRP：1.14 を確認した。 同年※/6/16 排便、排ガスに問題ないことを確認した。 同年※/6/18 手術後の経過良好で退院となる。 同年※/6/23 外科外来を受診し、抜糸した。手術後の経過良好。腹痛の症状は改善し、手術部位の感染もなし。食事摂取良好。急性虫垂炎は回復と判断した。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 女性 66 歳	144 cm 54.0 kg	[redacted] [redacted] (58)	幻覚	[redacted] (57)	[redacted] (61)	多分関連あり	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	高コレステロール血症 変形性関節症 変形性脊椎症 痔核	Pramipexole Dihydrochloride Sinemet Rosuvastatin Calcium Sennoside a+b calcium Brotizolam Sodium Picosulfate Felbinac	無	有	症状（幻覚）の悪化により[redacted]を有害事象の発現日とし、 1. 幻覚が既知事象である。 2. 治験薬内服中に生じている。 3. 被験者からの回収治験薬より、過量内服の可能性がある。 上記により、治験薬と因果関係ありと判断。	レボドパ併用下で幻覚を発現したとの報告であり、治験薬及び併用薬の両者の関与が考えられる。なお、過量投与の可能性が示唆されている。

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※/7/27 レボドパ併用下のパーキンソン病の治療における、本剤（0.5 mg 又は 1 mg）の第 2/3 相試験に同意された。 同年※/8/10 Visit1（観察期）実施となった。 [redacted]/8/25 本日より 1 日 1 回（朝食後）に治験薬の内服が開始となった。 同年※/8/27 [redacted]時過ぎ「治験薬を飲むと調子が悪く、このまま飲み続けてよいか」と当直に問合せがあったが詳細がわからず、再度電話するように伝えた。同日、昼前に同様の問合せ電話があったが治験薬開始後間もなかったことや、話を聞いているうちに落ち着かれたようで、治験継続をご了承いただき電話を切った。 同年※/10/20 [redacted]時頃「10 月に入ってからエアコンの掃除をしようとしたら、たくさんの虫が出てきて口の中に入った。お尻の上の方も刺されたみたいです、どうしたらいいでしょうか」「お腹の中で虫の卵が孵ったりしませんか？あ、通じで出てしまいますかね」など幻覚や不安を訴えるような電話があった。主治医の診察日であったため、外来受診するように話すと「いえ、また夕方電話します」と言って電話を切った。[redacted]時過ぎ、主治医宛に電話があり虫の話を繰り返し訴えるため、再度当院受診を促し、[redacted]時[redacted]分当院救急外来を受診、入院することとなった。 同年※/10/21 朝まで治験薬を内服し、主治医の診察の結果、治験（薬）中止となった。 同年※/12/19 入院中に抗パ剤の薬剤調整を行い、症状軽減、入院前と同状態まで回復したため退院となった。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 男性 74 歳	162 cm 68.0 kg	[redacted] (29)	転倒	[redacted] (4)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					擦過傷	[redacted] (4)	[redacted] (26)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					湿疹	[redacted] (8)	[redacted] (113)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted] (18)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					眼瞼損傷	[redacted] (18)	[redacted] (12)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					間質性肺疾患	[redacted] (19)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快

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）

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 高血圧 胃食道逆流性疾患 高尿酸血症 アレルギー性結膜炎	Rabeprazole sodium Candesartan cilexetil Rebamipide Sinemet Suvorexant Magnesium oxide Epinastine hydrochloride Diquafosol tetrasodium Cyanocobalamin Amlodipine besilate Ledopsan Sennoside a+b Diflucortolone valerate	無	有	今回の肺炎は逆流性食道炎が原因によるものと考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断する。	本治験薬服用中に当該事象が発現し、中止後に一旦軽快しているが、感冒症状が認められたため、胸部CTを実施したところ、悪化が認められた。肺炎の症状が落ち着いた一方で、逆流性食道炎の症状も落ち着いていることから、今回の肺炎は逆流性食道炎が原因によるものと考えられるとする治験責任医師の評価に準じ、企業としても同様に本治験薬との因果関係はないと判断する。 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

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	治験薬投与 6年前※/- パーキンソン病を発症。 治験薬投与 3年前※/- レボドパによる治療を開始。 治験薬投与 2年前※/1/10 発熱と咳を主訴に他院 A 受診（インフルエンザ陰性）。解熱剤処方され帰宅。 治験薬投与 2年前※/1/17 発熱と咳が持続、胸部 CT より肺炎の疑いにて他院 B に入院加療となる。 2～3 ヵ月前よりメネシットからマドパーへ薬剤を変更しており、（添付文書には未記載であったが）薬剤性肺炎の可能性もあったため、マドパーを一旦中止し、（ご家族がステロイド剤を拒否されたため、ステロイド剤以外での）投薬治療を行なった。 治験薬投与 2年前※/1/23 最も最近、服用を始めたマドパーで DLST を施行。 ＜DLST 結果＞対照薬：マドパー、無添加培養：175 cpm、最大反応値：481 cpm、最大 SI：2.7 倍、判定：（+）。 治験薬投与 2年前※/1/27 肺内浸潤影、すりガラス影は縮小、収縮傾向で外来フォロー可能となったため、退院となる。 治験薬投与 2年前※/2/12 マドパーによる間質性肺炎であったと診断。 治験薬投与 2年前※/6/30 パーキンソン病の確定診断を目的に当院神経内科を初受診し（それまでは、パーキンソン症候群であるという診断であった）、パーキンソン病と診断される。 治験薬投与 2年前※/8/28 メネシットを対照薬として DLST 施行。 治験薬投与 2年前※/9/5 DLST にて陰性が確認されたため、メネシット開始。 同年※/1/27 同意取得、治験参加。 [redacted]2/18 治験薬内服開始（[redacted]組[redacted]番）。 同種同効薬が院内処方となったため、メネシット錠からドパコール錠（後発品）に変更。 同年※/3/7 夜間に転倒、右瞼に裂傷を負ったため、他院 B を受診。傷は浅く、頭部 CT も異常なし。 治験薬が開始されたため、間質性肺炎のフォロー目的で KL-6 の検査を施行、670 と高値であった。

※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※/3/8 家族より架電にて、KL-6 の臨床検査値の情報を入手。 間質性肺炎に関する自覚症状はなかったが、念のため 3/9 よりドパコール錠を治験参加前まで使用していたメネシット錠に戻して服用するよう指示し、経過観察。 同年※/3/17 同年※/3/14 より朝と夕方に喘鳴が生じたため規定外にて来院、当院呼吸器内科受診となる。 聴打診上異常なく、胸部レントゲンにても間質性肺炎の所見は認められなかったが、胸部 CT にて右肺底部にすりガラス影が認められた。 間質性肺炎の診断となり治験中止となった。 発熱、咳などの自覚症状なく右肺底部のすりガラス影も軽度であるため、被疑薬を中止とし今後の経過を観察する。 同年※/3/31 経過確認のため、胸部 CT を施行。前回（同年※/3/17）に認めた両肺の下肺野・背側胸膜下の線状影やすりガラス影の改善が認められた。 陰影は残存するものの、自覚症状（喘鳴）も消失しており、全体的にも改善傾向であった。陰影の消失を確認するため、今後も経過観察を続行し、4 月に KL-6 の測定、及び 5 月に再度 CT 検査を行う。 また、ドパコールを対照薬として DLST を実施した。 同年※/4/8 同年※/3/31 実施 DLST 結果：陰性（対照薬ドパコール）。 同年※/4/12 他院 B より、マドパーによる間質性肺炎発症時の画像データの提供を受け、前回肺炎の治癒状況について画像の比較続影を行った。治験薬投与2年前※ 1 月 17 日発症時、及び 7 ヵ月後の 治験薬投与2年前※ 8 月 24 日の胸部 CT 画像を比較した結果、前回の薬剤性間質性肺炎は一旦治癒しており、今回新たに発症したものと考えられた。 同年※/4/21 フォローのため、KL6 を測定。KL6 値 726 U/mL。 同年※/5/9 感冒症状（咳）が発現するも発熱はなかったため、風邪薬は服用せず安静にして過ごし経過を見ていた。一度程ヒューと胸から音が聞こえたがすぐに気にならなくなった。 同年※/5/19 経過確認のため胸部 CT を施行。右下肺野にすりガラス影・索状影が認められ、同年※/3/31 施行の CT 画像に比べ悪化している。 薬剤性以外の可能性を考慮し各種臨床検査を施行。このまま経過観察とし、1 ヵ月後に再度 CT 施行予定。悪化時はステロイド治療、気管支鏡等も検討しなければならないが、現段階では必要なしと思われる。 同年※/6/16 経過観察のため、胸部 CT 施行。前回と比較し、CT で右下肺野に認めたすりガラス影・索状影は改善。右下肺 S6 の葉間胸膜に接して小結節を認めるが、炎症性変化を疑う。改善傾向は認められたが回復には至っていないため、引き続き CT 検査にて経過観察とする。

※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※/7/14 経過観察のため、胸部 CT 施行。右下葉は改善したが、右肺上葉に新たなすりガラス影が出現。逆流性食道炎があり、胃酸上がるとの訴えがあり、呼吸器内科医師の見解は胃酸の逆流による肺炎かもしれないとのことであった。 6/21 より逆流性食道炎の治療薬剤をパリエットからタケキャブへ変更し、調子が良い旨を被験者より確認した。引き続き CT 検査にて経過観察とする。 同年※/8/18 胸部 CT 施行。右肺上葉の陰影はほぼ消失。ご本人の調子は良く、咳もあまりないとのこと。肺炎はほぼ改善しているため、軽快と判断する。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 女性 66 歳	152 cm 39.9 kg	[redacted] [redacted] (177)	腎盂腎炎	[redacted] (31)	[redacted] (33)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted] (155)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					挫傷	[redacted] (155)	[redacted] (23)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	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	鼻咽頭炎 膀胱炎 腎結石症	Madopar Ropinirole Hydrochloride Amantadine Hydrochloride Ketoprofen Sennoside a+b calcium Zolpidem tartrate Pronase Carbocisteine	無	無	治験参加前より合併していた腎結石が自然経過により大きくなり、偶発的に腎盂腎炎を発症したと考えられ、本事象と治験薬の因果関係は否定できる。	本薬投与前より合併していた腎結石が原因で発現したと考えられる。

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※/4/22 CCT-002 試験への参加同意取得。 同年※/4/27 Visit1（スクリーニング検査）を実施。 同年※/5/11 Visit2 来院。スクリーニング検査の結果、適格と判断され治験薬割り付け。 [redacted]5/12 治験薬投与開始。 同年※/6/1 Visit3 来院。一般状態変わりなし。治験薬継続。 同年※/6/11 頻尿・残尿感、咳・鼻水の上気道症状出現あり。 同年※/6/12 朝から 38°C 台の発熱あり、悪寒戦慄は認めなかったが、夜間より食欲低下。 同年※/6/13 他院 A 受診し、腎盂腎炎の診断で抗生剤投与後、他院 B を紹介受診。WBC、CRP ともに上昇。尿路結石性閉塞に伴う水腎症・複雑性尿路感染症の加療（抗生剤）のため入院となる。腹部 CT で右腎盂拡張及び上記尿管に 15 mm 台の結石を認め、WJ ステント留置。他院 B 担当医判断で 15 日まで治験薬は休薬。 同年※/6/15 経過良好で完全に解熱。他院 B より当院に入院の連絡あり、治験薬再開を指示。 同年※/6/19 結石に対する対外衝撃波結石破砕治療（ESWL）を施行。 同年※/6/23 2 回目の結石に対する対外衝撃波結石破砕治療（ESWL）を施行。 同年※/6/25 症状回復し、本日退院となった。抗生剤については、26 日に内服投与にて終了。今後は結石残存のため泌尿器科外来にてフォロー予定。 同年※/7/8 他院 B 泌尿器科で WJ ステント抜去。 同年※/7/13 Visit5 来院。同年※/7/8 の診察で泌尿器科フォローも終了したことを確認し、本日回復とした。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 男性 69 歳	165 cm 62.3 kg	[redacted] [redacted] (182)	出血性吻合部潰瘍	[redacted] (131)	[redacted] (52)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	[redacted] (118)	[redacted] (4)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	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	高血圧 大動脈瘤 胆石症 季節性アレルギー 白内障	Sinemet Rotigotine Domperidone Hydrocortisone butyrate Acetylsalicylic acid Isosorbide mononitrate Carvedilol Pilsicainide hydrochloride Magnesium oxide Clopidogrel Bisulfate Valsartan Ketoprofen New lecicarbon Ebastine Pirenoxine Bromfenac sodium Pa	無	無	1. 治験薬内服から数ヵ月間経過してから今回の事象が生じていること。 2. 術後の上部消化管出血であるが、ラサジリン（MAO-B 阻害剤）の薬理作用では同様の病態（消化管出血の誘発）を説明可能とは考えにくいこと。 3. 内視鏡による止血操作、輸血により症状が短期間で回復していること。 4. バイアスピリン錠、クロピドグレル錠を服用していたことにより出血が誘発されたと考えられること。 以上の理由から関連なしと判断した。	バイアスピリンやクロピドグレル等の出血を誘発するような薬剤を服用中であり、本剤服用開始数カ月経過してから発現し、治療にて短期間で軽快していることから、当該事象は、治験責任医師の評価に準じ、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

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/1/29 CCT-002 試験の同意を取得し、観察期間を開始した。 [redacted]2/13 本剤の投与を開始した。 同年※/6/18 ふらつきあり。 同年※/6/21 黒色便あったため、他院 A 受診。 採血の結果ヘモグロビン 7.5 g/dL のため、精査目的で他院 B 紹介となる。 同年※/6/22 他院 B 受診、食道胃十二指腸内視鏡検査の結果、上部消化管出血と診断。 内視鏡的に止血を行い、同日入院、絶食となる。 フェジン 80 mg、オメプラゾールを静注にて投与開始。 同年※/6/23 食道胃十二指腸内視鏡検査で止血を確認。 採血の結果、ヘモグロビン 6.6 g/dL だったため、RCC 2 単位輸血した。 オメプラゾール投与終了。フオイパン 3 錠・3 回／日で開始。 同年※/6/24 食事開始。ネキシウムカプセル 20 mg・1 回／日で開始。 食事開始後、症状の悪化なし。 同年※/6/27 フェジン投与終了。 同年※/6/28 フェロミア投与開始。 症状安定したため、本日退院となる。 同年※/7/20 食道胃十二指腸内視鏡検査の結果、出血なし、ヘモグロビン 10.0 g/dL。

※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※/8/12 治験薬投与 26 週後来院、治験用の採血を実施。 当該事象名を再考した結果、吻合部潰瘍出血に変更する。 同年※/8/25 治験用の採血結果を確認、ヘモグロビン 11.6 g/dL。 フオイパン、ネキシウムカプセル、フェロミアは予防的に投与継続中だが、ヘモグロビン値が改善したため、転帰を回復とし追跡終了とする。

※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。

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
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 女性 65 歳	145 cm 40.0 kg	[redacted] (175)	橈骨神経麻痺	[redacted] (43)	[redacted] (7)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					橈骨神経麻痺	[redacted] (69)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
					褥瘡性潰瘍	[redacted] (136)	[redacted] (47)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					橈骨神経麻痺	[redacted] (166)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快

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	てんかん くも膜嚢胞	Amantadine Hydrochloride Etizolam Madopar Cabergoline Alosenn Droxidopa Phenobarbital Phenytoin Mecobalamin	無	無	原疾患・環境が原因であると考えたため、因果関係は関連なしとした。	当該事象は、原疾患によるものであると考えられるため、治験責任医師の評価に準じ、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

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]3/16 本剤 DB（治験薬）の投与を開始した。 同年※/8/28 右手の脱力感を自覚。 同年※/8/29 外来受診、右橈骨神経麻痺と診断。 左橈骨神経麻痺の症状も持続しており、両手とも使えない状況。 独居でもあり、在宅生活が困難でリハビリ加療目的もかねて入院となる。 左橈骨神経麻痺に対して使用していたメチコバール（1500 μg/1 日 3 回）を継続投与。 同年※/8/30 リハビリ治療を開始。 同年※/9/6 治験 Visit8 実施。 同年※/10/20 いまだ入院中でリハビリ治療を継続中ではあるものの、日常生活動作の一部は右手で行えるようになっており、右橈骨神経麻痺は軽快と判断。

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 男性 68 歳	166 cm 48.3 kg	[redacted] (17)	ジスキネジア	[redacted] (17)	[redacted] (10)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
					脱水	[redacted] (17)	[redacted] (4)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					小腸炎	[redacted] (21)	[redacted] (15)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	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	大腸ポリープ 良性前立腺肥大症 貧血	Sinemet Ropinirole Hydrochloride Entacapone Trihexyphenidyl hydrochloride Droxidopa Zonisamide Unacid	無	有	有害事象との因果関係：関連あるかもしれない	本剤投与後に発現したことから関連は否定できないが、併用している他の抗パーキンソン病薬の影響も考えられる。

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※/6/11 CCT-002 試験同意取得。 [redacted]/7/2 本剤内服開始。 同年※/7/18 歩行時ふらつきがあり他院へ救急搬送。痙攣様症状がありホリゾン投与。体温 39 度台、CPK 1175 U/L、悪性症候群を疑い当院へ転院、入院となる。腹部 CT・レントゲンにて胃拡張を認め誤嚥性肺炎の可能性を考慮し絶食にてピシリバクタ点滴開始。（～7/21） 同年※/7/19 入院時に持参薬がないため、治験薬以外の抗パーキンソン病薬を継続。[redacted]時に内服後激しいジスキネジアを認める。エチゾラム内服後消失。絶食で吸収が急峻なことも影響していると思われ内服時間を調整する。 同年※/7/21 薬剤調整が必要と判断し治験中止とした。昼より食事再開。 同年※/7/23 腹痛の訴えがあり消化器内科を受診、宿便性腸炎と診断された。 同年※/7/24 実施計画書に則り中止時検査を実施。ジスキネジアの悪化は軽快と判断した。 同年※/7/27 ジスキネジアの悪化は回復と判断した。

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 男性 66 歳	172 cm 99.5 kg	[redacted] (189)	熱中症	[redacted] (187)	[redacted] (3)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					熱中症	[redacted] (187)	[redacted] (12)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	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	高血圧 2 型糖尿病 末梢性浮腫 筋肉痛 胃食道逆流性疾患 足部白癬	Rotigotine Sinemet Telmisartan Metformin hydrochloride Loxoprofen sodium Sennoside a+b Rabeprazole sodium Actit	Droxidopa	無	事象発現時、外気温が高かったにもかかわらず、水分摂取が不足し熱中症状態になった。それにより、普段より活動性が低下し「体動困難」状態となった。したがって当該事象は熱中症によるものであり、治験薬との因果関係はないと考える。	67 歳男性患者が、パーキンソン病に対して本治験薬にて治療中、熱中症による活動低下を認め、入院に至った症例。当該事象は、外気温が高かったにもかかわらず水分摂取が不足して熱中症状態になり、普段より活動性が低下して発現したと報告されているため、治験責任医師の評価に準じ、本治験薬との因果関係はないと考える。

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※/2/4 同意取得。同日、観察期検査（VISIT1）実施。 同年※/2/18 観察期検査（VIST2）実施。 [redacted]2/19 本剤 DB（薬剤番号[redacted]組[redacted]番）投与開始。 同年※/8/23 [redacted]頃　外出先から帰宅時、車から降りた際に体動困難認め、救急要請・当院へ搬送。 [redacted]　当院へ搬入、意識レベルクリア、採血実施、アクチット 500 mL 輸液開始する。熱中症と診断し、外来で経過観察。 [redacted]　倦怠感強く、熱中症による活動低下を認め、自宅マンションは階段のみ設置のため、転倒のリスクあり、経過観察のため入院措置。 夕食は病院食を摂取する。治験薬投与継続可能、治験の継続可能と判断。 同年※/8/24 入院中の食事は全量摂取可能。状態安定し意識レベル変動なし。徐々に活動低下の改善見られる。 同年※/8/25 バイタルサイン異常なし、熱中症は、回復と判断し輸液終了。しかし、活動性低下が残存しているため、入院継続とした。また、同日、治験終了時検査（VISIT8）を実施した。 同年※/9/3 体動困難な状態から通常の状態まで回復したことを確認、退院とした。 今回の入院時の状況を振り返り、「Heat illness（熱中症）」のみであれば自宅加療が可能であったので、重篤な有害事象から取り下げることとした。なお、「体動困難」が残存しており、安全性を考慮して入院加療が必要と判断したと鑑み、今回の事象名は「熱中症による体動困難」が適切であると再考した。

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 77 歳	150 cm 41.3 kg	[redacted] (167)	転倒	[redacted] (167)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					大腿骨頚部骨折	[redacted] (167)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快

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	無	Clonazepam Sennoside a+b Cabergoline Ropinirole Hydrochloride Ledopsan	Sinemet	有	被験者が偶発的に転倒したことにより生じた事象と考え、治験薬との因果関係はないと思われる。	パーキンソン病の高齢患者における自宅での転倒による大腿骨頚部骨折であり、原疾患自体の影響が考えられ、治験薬との関連はないと考える。

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※/7/30 CCT-002 試験の文書同意取得、観察期開始。 [redacted]/8/14 治験薬投与開始。 翌年※/1/27 朝、自宅台所で転倒、右大腿部痛、歩行困難にて他院受診、右大腿骨頸部骨折と診断。 当院センター紹介、手術目的にて入院。 治験継続が困難であるため治験中止と判断し、治験薬投与を中止した。 翌年※/2/3 右人工骨頭置換術施行、セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バック 1 日 2 回投与開始。 翌年※/2/5 セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バック 1 日 2 回投与終了。 翌年※/2/9 リハビリテーション開始。 翌年※/2/19 リハビリ目的にて他院へ転院。 翌年※/2/22 右大腿部痛は消失、術後に伴う歩行障害が残存するため、転帰を「軽快」と判断した。

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 75 歳	159 cm 71.5 kg	[redacted] (41)	嘔吐	[redacted] (23)	[redacted] (104)	多分関連あり	中等度	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	脂質異常症	Stalevo Istradefylline Zolpidem tartrate Atorvastatin calcium Sennoside a+b calcium	無	有	治験薬投与開始後に発生し、治験薬中止後より改善傾向にあるため、治験薬との因果関係は否定できない。	75 歳の女性被験者において、治験薬投与開始から 23 日目に嘔吐が報告された。嘔吐は本剤とレボドパ製剤併用において既知の副作用であり、本剤及び併用薬との関連が考えられるが、被験者の合併する便秘の影響も考えられる。 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）

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※/10/1 CCT-002 試験の同意を取得、Visit1 を実施した。 [redacted]10/15 Visit2 にて来院、治験薬を処方し翌日より投与開始の指示をした。 同年※/11/5 Visit3 にて来院、特に有害事象は認められなかった。 同年※/11/9 規定外来院、胃腸の気持ち悪さと嘔気があり 11 月 7 日に嘔吐した旨を被験者より聴取した。 急性胃腸炎を疑い、ミヤ BM 細粒 1 g/包とパリエット錠 10 mg を処方した。 同年※/11/16 被験者より電話にて、嘔気が治まらないため、かかりつけの他院を受診したとのこと。治験参加カードを提示したが併用禁止薬のペロリック錠が処方された旨を聴取した。 同年※/11/19 Visit4 にて来院、ペロリック錠を 11 月 16 日より 3 日間服薬した旨を聴取した。 併用禁止薬該当のペロリック錠から非該当のガスモチンに変更することに被験者の了解が得られ、また担当医としても嘔気症状はコントロール可能と判断し、治験継続と判断。 パリエット錠 10 mg、ガスモチン錠 5 mg を処方し経過観察とした。 同年※/11/25 規定外来院、ガスモチンを併用した後も体調不良は変わらず、嘔気にて夜眠れない、食事が取れないとのことから治験を中止することを判断した。 同日に中止時検査を実施し、中止時検査後ナウゼリン OD 錠 10、パリエット錠 10 mg を処方した。 同年※/11/30 規定外来院、治験薬中止後も嘔気がひどく、食事がとれないことから、翌日より入院と判断した。ナウゼリン坐薬 60 とパリエット錠 20 mg を処方した。 同年※/12/1 予定どおり入院した。 同年※/12/2 上部消化管内視鏡検査を実施、胃にポリープを複数認めるのみで嘔気の原因となるような所見は認めなかった。 1 週間便が出ていないことからマグラックス錠 250 mg 3 錠を処方した。

※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※/12/3 嘔気が日ごとに改善していることを確認した。食事量も少しずつ増えている。 同年※/12/4 便秘に対してアミティーザカプセルを処方した。内服後被験者が嘔気を自覚したため、もともとの嘔気によるものの可能性もあるが、昼よりアミティーザの服薬を中止とした。 同年※/12/5 嘔気はないが、便秘にて食事が進まなかった。グリセリン浣腸を実施したが排便なく、摘便にて少量排便があった。マグラックス錠を330 mg 3 錠へ増量した。 同年※/12/8 食事量は概ね半分以上摂取できるようになったが、便秘・嘔気は続いている。 ツムラ 100 大建中湯エキス顆粒 2.5 g を処方した。 同年※/12/9 non-moter 症状の可能性を考え、P-ism・wearing-off 改善も兼ねて、15 時にメネシット錠 100 1 錠を追加した。 5 日より排便がないため、グリセリン浣腸にて排便した。 同年※/12/14 徐々に食事量も増えていたが、前日に再度嘔吐があったことを確認。 大腸内視鏡検査の実施を検討することとした。 同年※/12/15 症状継続のため、ツムラ 43 六君子湯エキス顆粒を追加処方した。 同年※/12/18 大腸内視鏡検査を実施したが、検査の結果異常所見は認められなかった。 同時にポリープを認めたため、ポリープの切除を施行した。 同年※/12/21 食べられる量は増えてきているが、吐き気及び食思不振が続いている。被験者自身に少し自信がなくなっていることも影響していると考えられ、試験外泊を提案した。 同年※/12/24 過呼吸のため、メンタルクリニック科受診。 抗パーキンソン薬（メネシット）増量による薬剤性精神障害との診断である。治験薬投与終了後に発現した事象であり治験薬との因果関係はなし。 外泊の予定を 12/26 からとした。

※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※/12/26 予定どおり本日より外泊となる。 同年※/12/28 外泊より病院へ戻る。 外泊中に異常連絡はなく、症状安定しており軽快のため当日退院となった。 次回は 1/13 に診察予定である。 翌年※/1/7 退院後も嘔気、過呼吸、便秘等あるが、精神状態は入院時よりは良いとの家族からの聴取を受け、薬剤の調整が必要と判断。ノウリアスト・ミヤ BM の中止、コムタン・ナウゼリン・プリンペランを減量とした。 翌年※/1/14 外来受診。 過呼吸の他、時々急な嘔吐があるものの頻度は減少してきていることから、薬剤調整として、プリンペランの中止、ソラナックスをレキソタンへ変更した。 翌年※/1/28 外来受診。 食事をとれるようになり、吐き気も減少していることを確認。 ベルソムラをマイスリーに変更、ツムラ六君子湯エキスを中止、メネシット・コムタンをスタレボへ変更、ノウリアストを追加とした。 翌年※/2/18 外来受診。 嘔気・嘔吐が消失し、食事を摂取できていること、体重も増加傾向にあることから、有害事象を回復と判断し追跡を終了とした。（ナウゼリン・レキソタンを中止）

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 74 歳	149 cm 42.3 kg	[redacted] (65)	インフルエンザ	[redacted] (46)	[redacted] (8)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻出血	[redacted] (48)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					ストレス心筋症	[redacted] (49)	[redacted] (23)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					起立性低血圧	[redacted] (54)	[redacted] (95)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					口内炎	[redacted] (55)	[redacted] (4)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					感染性脊椎炎	[redacted] (55)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	軽快
					口腔カンジダ症	[redacted] (58)	[redacted] (7)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					ジスキネジア	[redacted] (65)	[redacted] (18)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復

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「ストレス心筋症」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「感染性脊椎炎」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	骨粗鬆症 慢性胃炎 眼乾燥 洞性頻脈	Ropinirole Hydrochloride[3)、4)] Sinemet[3)、4)] Zonisamide[3)、4)] Minodronic acid[3)、4)] Unspecified herbal[3)、4)] Roxatidine acetate hydrochloride[3)、4)] Hyaluronate sodium[3)、4)] Cyanocobalamin[3)、4)] Diquafosol tetrasodium[3)、4)] Pranoprofen[3)、4)] Zolpidem tartrate[3)、4)] Oseltamivir phosphate[3)、4)] Bicanate[3)、4)] Etizolam[4)] Carbohydrates nos w/Potassium chloride/Sodium chloride/Sodium lactate[4)] Norepinephrine[4)] Solacet f[4)] Dexamethasone[4)]	Stalevo	有	＜ストレス心筋症＞ インフルエンザに随伴して発症しており、以前にもストレス契機に発症したエピソードも有する。治験薬継続下においても、経過は悪化していない。 ＜感染性脊椎炎＞ たこつぼ型心筋症での入院ストレスを背景に発症した。インフルエンザやたこつぼ型心筋症に伴う入院ストレス伴い、免疫力が低下し細菌感染が生じたことは明白である。また治験薬の既知の反応パターン上に細菌性の感染が明らかではない。以上のことから治験薬との因果関係は否定できると判断した。	治験薬投与開始5年半前にストレスを契機にたこつぼ型心筋症を発現したエピソードを有する患者において、インフルエンザ感染や鼻出血多量による救急車での救急外来がストレスとなり、たこつぼ型心筋症発現した可能性が考えられる。また、たこつぼ型心筋症発現後に腰背部痛が症状として見られ、血液培養検査にてMRSA陽性及び血液検査にてCRP 25.0mg/dlが認められ、インフルエンザ感染により免疫機能が低下したことが化膿性脊椎炎の発現に関与した可能性が考えられる。よって、本治験薬との因果関係はないと考える。 ストレス心筋症：有害事象との因果関係：関連なし 感染性脊椎炎：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）
3) 重篤な有害事象「ストレス心筋症」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「感染性脊椎炎」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	＜ストレス心筋症＞ 同年※/1/4 同意。 [redacted]1/19 治験薬内服開始。 同年※/3/4 発熱あり当院受診。インフルエンザ陽性にてタミフル内服開始。 同年※/3/6 夜間、鼻出血多量にあり、救急車にて当院救急外来受診。止血後帰宅。 同年※/3/8 同年※/3/7 夕より繰り返す意識消失のため当院救急外来受診し、心エコーの結果、たこつぼ型心筋症にて入院。血圧 78/40。心電図上、T 波の陰転化あり。 同年※/3/9 収縮期血圧低下 100～70 mmHg。ノルアドレナリン持続静注開始。胸部症状なし。ジスキネジアあり。 同年※/3/11 臥位から座位への体位変換時に著明な血圧低下と一時的な意識消失を繰り返し認める。 同年※/3/13 発熱 38.0°C あり、持続する腰部痛出現。ADL 低下あり。 同年※/3/14 CRP 22.4 mg/dl。CT にて椎体炎と診断。抗菌薬投与開始。 胸部症状なく経過する。ベッド上にてリハビリ（関節可動域訓練）開始。 同年※/3/15 血液培養にて、MRSA 陽性　CRP 25.0 mg/dl。 同年※/3/17 ノルアドレナリン持続静注中。体温 37.8°C、血圧 90/40 前後にて経過。体動時の低血圧、一時的な意識消失変わらずあり。 同年※/3/23 ジスネジア著明にあり、治験薬投与中止。 同年※/3/25 中止時検査実施。 同年※/3/28 ノルアドレナリン投与中止。血圧低下なし。CRP 8.6 mg/dl。廃用症候群の進行あり。 同年※/3/29 心エコーにて apical balloning 消失。胸部症状なし。

※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	＜感染性脊椎炎＞ 同年※/1/4 同意。 [redacted]1/19 治験薬内服開始。 同年※/3/4 発熱にて当院受診。インフルエンザ陽性にてタミフル内服開始。 同年※/3/6 夜間、鼻出血多量にあり、救急車にて当院救急外来受診。止血後帰宅。 同年※/3/8 繰り返す意識消失のため当院救急外来受診し、心エコーの結果、たこつぼ型心筋症と診断。 入院となる。血圧 78/40。 同年※/3/9 収縮期血圧低下 100～70 mmHg。胸部症状なし。ジスキネジアあり。 ノルアドレナリン持続静注開始。 同年※/3/11 臥位から座位への体位変換時に著明な血圧低下と一時的な意識消失を繰り返し認める。 同年※/3/13 発熱 38.0°C あり、持続する腰部痛出現。ADL 低下あり。 同年※/3/14 CRP 22.4 mg/dl。CT の結果、Th11 椎体周囲において、傍椎体領域の脂肪織濃度上昇を認め、椎体炎の疑いあり。抗菌薬（バンコマイシン）投与開始。 同年※/3/15 血液培養にて、MRSA 陽性　CRP 25.0 mg/dl。 同年※/3/17 ノルアドレナリン持続静注中。体温 37.8°C、血圧 90/40 前後にて経過。低血圧による一時的な意識消失変わらずあり。 同年※/3/23 ジスキネジア著明にあり、治験薬投与中止。 同年※/3/25 中止時検査実施。

※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※/3/28 ノルアドレナリン投与中止。血圧低下なし。 同年※/3/29 たこつぼ型心筋症治癒。 同年※/4/9 両下肢麻痺出現。緊急で胸椎除圧術実施。 同年※/4/11 リハビリ再開。右下肢、足関節の底屈背屈のみ可能。 同年※/4/15 両下肢麻痺かわらずあり。抗菌薬（キュビシン）投与。 同年※/4/22 両下肢麻痺かわらず。椎弓切除術にて除圧再実施。 同年※/5/19 両下肢麻痺再手術前とかわらず。 抗菌薬（キュビシン）から抗菌薬（ザイボックス）に変更。 同年※/5/31 両下肢麻痺変らず、ADL 改善せず。ベットサイドにてリハビリ継続中。 MRI にて造影病変の減少あり。食思不振、夜間せん妄あり。 抗菌薬（ザイボックス）投与中止。 同年※/6/1 抗菌薬（キュビシン）投与開始。 同年※/6/13 抗菌薬（キュビシン）投与中。CRP 0.6 mg/dl。 同年※/6/20 抗菌薬（キュビシン）から抗菌薬（ザイボックス）に変更。 同年※/7/3 抗菌薬を経口剤（バクタ＋リファンピシン）に変更。 同年※/7/15 バクタ＋リファンピシンにて CRP 上昇なく経過。 同年※/7/29 CRP 上昇なく、全身状態顕著な悪化なし。近隣の療養型病院転院予定となり、軽快と判断した。

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 72 歳	150 cm 47.2 kg	[redacted] [redacted] (182)	脱水	[redacted] (101)	[redacted] (4)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	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	骨粗鬆症 神経症	Eldecalcitol Raloxifene hydrochloride Cabergoline Amantadine Hydrochloride Pramipexole Dihydrochloride Zonisamide Apomorphine hydrochloride Madopar Entacapone Etizolam	Zonisamide	無	脱水症は動きすぎたため発現した事象であり、治験薬との因果関係はないと判断した。	日中の活動と天候によるものであると報告されているため、報告者の評価に準じ、本治験薬との因果関係はないと考える。 有害事象と治験薬との因果関係：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

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/1/28 本試験への同意取得。 [redacted]2/19 治験薬投与開始。 同年※/5/26 Visit6 実施。 同年※/5/29 蒸し暑い日の中田植えの手伝いや親戚の葬儀のため買い物などに走り回ったところ、その日の夜から震えが強く夜間にはうなされていた。 同年※/5/30 [redacted]時には中途覚醒して薬を飲んだりしたが、不眠であった。さらに同日朝からぼーっとした感じで幻覚のようなことを言ったり、昨日のことをきちんと説明できない状態となり、緊急にて来院される。 受診時は傾眠傾向で覚醒させると話はできるがつじつまが合わず、さらにジスキネジアの増悪も見られた。 血液検査結果にて BUN と Cre の解離を認め脱水症と診断し、入院加療となった。 治療としては点滴（ソリタ T2 500 mL 及びソリタ T3 500 mL）を点滴静注し経過をみた。 同年※/5/31 ほぼ普段の状態に戻っていた。被験者より一昨日転倒時に左あばらを打ったとのことで痛みの訴えあり。念のため精査したが、骨折は認められなかった。モーラステープ L 40 mg 1 枚貼付し経過観察。 同年※/6/1 血液検査を再検し、AE 発現前と同程度を確認したため回復と判断する。 同年※/6/2 退院時診察実施。退院となる。

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 64 歳	144 cm 45.4 kg	[redacted] [redacted] (179)	狭心症	[redacted] (138)	継続中	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快

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	無	Sinemet Entacapone Rotigotine Zonisamide Magnesium oxide Crotamiton Isosorbide dinitrate Tocanol White soft paraffin Urea	無	無	治験薬との因果関係はないと考えるが、投与後の事象であり、治験薬との因果関係を完全には否定できないため、治験薬との因果関係は多分関連なしであると判断した。 ＜根拠＞ 1. 被験者の臨床状態（V1、V2、V6 の心電図上、臨床上問題なかったが、異常波形となっていたため）、環境より容易に発現したと考えられる。 2. 被験者から聴取した内容からは、治験薬の継続投与で有害事象の悪化がみられなかった。また、他院（専門医）の判断も治験薬の継続投与に問題ないと判断されていたことを聴取したため。	64 歳女性において治験薬投与開始約 5 ヵ月半後に安定狭心症と診断されているものの、治験薬投与開始前から時々呼吸苦が認められており、治験薬投与開始前から存在していた可能性が考えられる。

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※/8/11 レボドパ併用下のパーキンソン病の治療における、本剤（0.5 mg 又は 1 mg）の第 2/3 相試験の同意取得。Visit1 開始。 同年※/8/28 「胸の違和感がある」との被験者からの訴えがあり、狭心症発作予防としてニトロール錠の処方開始。ECG 等では特に異常となる所見認められず、適格性に問題なく、治験継続も問題ない。 [redacted]/8/29 治験薬服薬開始。 翌年※/1/13 胸痛を主訴に他院受診。 ECG　陰性 T：V4、平定 T：aVL、V5、V6、軽度な左軸偏位。 翌年※/1/22 他院にて検査実施。 心臓超音波検査：EF 良好、mild LVH、PH なし、IVC10 mm。 冠動脈 CT 検査：軽度狭窄認めるものの、有意狭窄を認めず。 異常所見は認められなかったものの、被験者希望により精査目的で入院することになる。 翌年※/2/10 他院にて精査目的で入院。 翌年※/2/12 他院にて心臓カテーテル実施。狭心症と診断された。 処置：ビクシリン。 2/10 入院の時点では検査のための入院であり重篤とは判断していなかったが、2/12 心臓カテーテル検査にて安定狭心症（左冠動脈前下行枝#75 狭窄）と診断され、近日中に再入院し手術が必要と判断されたため、2/12 をもって重篤（その他）と判断した。 なお、胸痛症状があり他院を受診した日（1/13）を AE 発現日とした。 翌年※/2/13 他院にて下記薬剤が処方された。 処置：バイアスピリン、ラベプラゾール、メインテート。 一度退院（退院日：2/13）して、手術のために再入院予定（入院予定日：3/15）。

※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	翌年※/3/28 他院にて、2/12 の検査にて指摘された左冠動脈前下行枝#75 狭窄のカテーテル治療が施行された。 術中、別部位（03 分岐部）にて高度狭窄がみつかったが、こちらはステント設置が困難な部位であることからバルーンは見送られた。今後は、経過観察を続けながら、現在処方の薬物治療を継続される。 転帰については、狭窄部位が残存していることから回復とは判断できないが、一部カテーテル治療実施済みで状態は安定しており、胸痛症状も消失しているため 3/28 をもって軽快とし、これ以上の追跡調査も不要と判断した。

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 57 歳	154 cm 40.5 kg	[redacted] (182)	転倒	[redacted] (21)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	軽快
					挫傷	[redacted] (44)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
					蜂巣炎	[redacted] (49)	[redacted] (134)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					交通事故	[redacted] (144)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					挫傷	[redacted] (144)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快

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）

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	変形性脊椎症 腰部脊柱管狭窄症 変形性関節症	Loxoprofen sodium Ledopsan Mecobalamin Zonisamide Clonazepam Ropinirole Hydrochloride Amantadine Hydrochloride Zopiclone Entacapone Alosenn Tizanidine hydrochloride Istradefylline Limaprost alfadex Pregabalin Minocycline Hydrochloride Levofloxacin	Sinemet	無	交通事故による胸腹部打撲との明確な理由があり、当日は別の予定のために急いでいたため、注意不足であった可能性がある点、治験開始前にも交通事故歴があった点から、治験薬との因果関係はないと考える。	58歳女性患者が本剤にて治療中、交通外傷による胸腹部打撲を発現し、入院した症例。偶発的な事象であると考えられるため、治験責任医師の評価に準じ、本剤との因果関係はないと考える。 治験薬との因果関係：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

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/10/26 文書同意取得。スクリーニング検査施行し観察期登録。 [redacted]11/9 無作為化 Visit 施行し、治療期へ移行。翌 11/10 より治験薬投与開始。 翌年※/4/1 自動車運転時、ハンドル操作を誤り障害物へ衝突し、シートベルトとエアバックの衝撃に伴う疼痛あり、当院へ救急搬送された。 CT、採血、心電図等の検査上、特に異常所見はみられなかったが、被験者の希望もあり、安静・経過観察目的にて入院となる。 新たな薬剤治療は不要であり、治験継続可能と判断した。 翌年※/4/5 安静入院中、症状悪化等みられず、自宅療養可能と判断し退院となる。 翌年※/5/9 本治験 VISIT8 を実施。胸腹部の疼痛については残存していた。 翌年※/5/30 パーキンソン病全般の症状をコントロールするため、薬剤調整及びリハビリテーション目的にて入院となる。 翌年※/6/23 薬剤調整及びリハビリテーションにより姿勢反射障害・ジスキネジア、易転倒性等の症状が改善し、本日退院となる。 退院時の自覚症状としては、胸腹部の疼痛は改善傾向にはあるが、まだ完全に症状消失には至っておらず回復ではなく軽快と判断した。 ①転倒による新たな疼痛が加わっていること②今後も転倒を繰り返し、新たな疼痛が生じる可能性が高いこと③合併症に変形性頚椎症があること、などから、今後追跡調査を継続しても回復と評価することが困難と判断したため、これ以上の改善は見込めず、追跡不要と判断し、今後も通常診療にて被験者の安全性はフォローすることで問題ないと判断した。

※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。

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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 75 歳	158 cm 57.9 kg	[redacted] (176)	悪心	[redacted] (1)	[redacted] (179)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					皮膚腫瘤	[redacted] (57)	[redacted] (120)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					蜂巣炎	[redacted] (122)	継続中	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
					白癬感染	[redacted] (133)	継続中	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快

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	胃食道逆流性疾患 腰部脊柱管狭窄症 糖尿病 高脂血症	Eicosapentaenoic acid ethyl ester Vildagliptin Lansoprazole Nicergoline Ledopsan Ropinirole Hydrochloride Magnesium oxide Pneumococcal vaccine	無	有	足部に明らかな創傷はなく、治験薬以外の原因が明白とは断言できない。しかし、検査結果や抗菌薬への反応、蜂窩織炎の発生機序等から、白癬菌、細菌及び免疫力の低下等から起こる混合感染と考え、多分関連なしと判断した。	当該事象の発生機序、及び本剤を継続しながら抗生物質等の対症療法により軽快していることから、偶発的な感染症である可能性が高いため、治験責任医師の評価に準じ、本治験薬との関連性は低いと考える。 治験薬との因果関係：Related

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※/2/26 文書同意取得。スクリーニング検査施行し観察期登録となる。 [redacted]3/14 無作為化 Visit 施行し、治療期へ移行。翌 3/15 より治験薬投与開始となる。 同年※/7/14 約 1 ヵ月前より足首に疼痛を自覚。症状改善しないため本日当院受診された。 血液検査上 WBC、CRP 上昇なく、D ダイマーの上昇も認められなかったため関節炎と判断して外用剤「パテルテープ」にて治療開始となる。 同年※/7/25 両下腿から足背にかけて発赤、腫脹出現し、疼痛も持続するため、他院皮膚科受診し蜂窩織炎と診断され、「バナン錠 100 mg 1 日 2 錠」内服開始となる。 同年※/8/2 VISIT7 にて当院受診された。内服薬での症状改善が乏しいため、安静・点滴治療目的で当院に入院となる。本日より「セフトリアキソン静注 4 g 分 2」で治療開始となる。 同年※/8/8 発赤、熱感軽減している。8/8 実施の院内採血結果からも特に異常認められなかった。 同年※/8/16 セフトリアキソン静注にて 14 日間治療行い、改善傾向であるが圧痛・発赤残存しているため、セファゾリン静注へ変更して治療を行う。 同年※/8/22 炎症反応改善してきたため、セフジトレンピボキシル錠内服に切り替えた。 同年※/9/1 症状改善傾向にあり、セフジトレンピボキシル錠は本日で中止とする。 同年※/9/6 症状改善しているが完治には至らず、もうしばらく入院での経過観察及びリハビリ継続が必要であると判断した。1 ヵ月以上入院継続しているが現時点で退院の目処が立たず、被験者安全性を考慮し治験中止と判断し、中止時 Visit を実施した。引き続き通常診療内で追跡調査を行っていく。 同年※/9/20 下腿に皮疹悪化したため当院皮膚科を受診し、爪・足底部に発現している白癬菌が下腿まで感染拡大した可能性ありとの見解であった。外用加療となる。 同年※/10/5 下腿の熱感あり、本日実施の採血結果より CRP 上昇認められたため、蜂窩織炎再発の可能性も考慮し、セフジトレンピボキシル錠内服が再開となる。

※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。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/10/6 症状回復には至ってないが、内服薬と外用薬にて治療の継続可能と判断し、本日退院となる。 同年※/11/4 退院後は他院皮膚科でフォローされ、内服・外用薬の治療にて症状軽快。 現在は外用薬のみ継続されている。今後も他院皮膚科にてフォロー予定であり、これ以上の追跡不要と判断した。

※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。

iii）他の重要な有害事象

重要な有害事象について治験実施計画書で規定しなかったため、治験薬投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.18-27 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 6.4%（9/141 例）、13.5%（18/133 例）及び 15.5%（20/129 例）であった。

プラセボ群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、ジスキネジア 2.1%（3/141 例）、パーキンソニズム 1.4%（2/141 例）、便秘、認知障害、頭蓋内出血及び突発的睡眠が各 0.7%（1/141 例）であった。転帰は頭蓋内出血が死亡、便秘及び認知障害は未回復でその他はいずれも回復であった。本剤 0.5 mg 群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい及び幻覚が各 2.3%（3/133 例）、悪心及び転倒が各 1.5%（2/133 例）並びに体幹前屈症、リンパ節転移、遠隔転移を伴う食道癌、甲状腺癌、ジスキネジア、頭痛、頭部下垂症候群、幻視、性欲過剰、人格変化及び間質性肺疾患が各 0.8%（1/133 例）であった。転帰は転倒（1 例）、体幹前屈症及び頭部下垂症候群が未回復で、その他はいずれも軽快又は回復であった。本剤 1 mg 群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、ジスキネジア 5.4%（7/129 例）、幻覚 3.1%（4/129 例）、嘔吐、胸部不快感、蜂巣炎、大腿骨頚部骨折、浮動性めまい、頭痛、すくみ現象、低酸素性虚血性脳症、幻聴、不眠症、多汗症及び低血圧が各 0.8%（1/129 例）であった。転帰は低酸素性虚血性脳症が死亡、不眠症が未回復でその他はいずれも軽快又は回復であった。

表 2.7.6.18-27　治験薬投与中止に至った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	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 77 歳	[redacted] (47)	ジスキネジア	[redacted] (37)	[redacted] (41)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 男性 58 歳	[redacted] (86)	突発的睡眠	[redacted] (32)	[redacted] (55)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 70 歳	[redacted] (156)	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
	[redacted]	日本人 女性 73 歳	[redacted] (17)	パーキンソニズム	[redacted] (1)	[redacted] (25)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 77 歳	[redacted] (91)	認知障害	[redacted] (70)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人 男性 68 歳	[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
	[redacted]	日本人 女性 67 歳	[redacted] (119)	便秘	[redacted] (1)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人 女性 73 歳	[redacted] (77)	ジスキネジア	[redacted] (11)	[redacted] (95)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復

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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

表 2.7.6.18-27　治験薬投与中止に至った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	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 （続き）	[redacted]	日本人 女性 71 歳	[redacted] (35)	ジスキネジア	[redacted] (32)	[redacted] (5)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
本剤 0.5 mg	[redacted]	日本人 女性 78 歳	[redacted] (98)	甲状腺癌	[redacted] (84)	継続中	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 女性 74 歳	[redacted] (35)	幻覚	[redacted] (3)	[redacted] (58)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 男性 73 歳	[redacted] (135)	遠隔転移を伴う食道癌	[redacted] (125)	[redacted] (102)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
				リンパ節転移	[redacted] (125)	[redacted] (102)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 男性 55 歳	[redacted] (91)	性欲過剰	[redacted] (21)	[redacted] (102)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 72 歳	[redacted] (8)	浮動性めまい	[redacted] (3)	継続中	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 男性 68 歳	[redacted] (119)	頭部下垂症候群	[redacted] (70)	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
				体幹前屈症	[redacted] (70)	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復

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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

表 2.7.6.18-27　治験薬投与中止に至った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	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 0.5 mg （続き）	[redacted]	日本人 女性 73 歳	[redacted] (99)	浮動性めまい	[redacted] (1)	[redacted] (239)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 男性 65 歳	[redacted] (51)	幻視	[redacted] (20)	[redacted] (79)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 78 歳	[redacted] (18)	頭痛	[redacted] (1)	[redacted] (19)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 64 歳	[redacted] (91)	ジスキネジア	[redacted] (42)	[redacted] (120)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 64 歳	[redacted] (11)	人格変化	[redacted] (3)	[redacted] (12)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 74 歳	[redacted] (5)	悪心	[redacted] (5)	[redacted] (17)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 66 歳	[redacted] (58)	幻覚	[redacted] (57)	[redacted] (61)	多分関連あり	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 62 歳	[redacted] (165)	幻覚	[redacted] (150)	[redacted] (22)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復

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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

表 2.7.6.18-27　治験薬投与中止に至った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	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 0.5 mg （続き）	[redacted]	日本人 男性 74 歳	[redacted] (29)	間質性肺疾患	[redacted] (19)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 男性 74 歳	[redacted] (69)	転倒	[redacted] (17)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人 女性 77 歳	[redacted] (158)	悪心	[redacted] (147)	[redacted] (18)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
				浮動性めまい	[redacted] (157)	[redacted] (8)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 75 歳	[redacted] (133)	転倒	[redacted] (133)	[redacted] (99)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 72 歳	[redacted] (70)	ジスキネジア	[redacted] (43)	[redacted] (70)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 79 歳	[redacted] (18)	すくみ現象	[redacted] (11)	[redacted] (93)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 男性 68 歳	[redacted] (17)	ジスキネジア	[redacted] (17)	[redacted] (10)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復

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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

表 2.7.6.18-27　治験薬投与中止に至った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	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 （続き）	[redacted]	日本人 女性 69 歳	[redacted] (158)	幻覚	[redacted] (44)	[redacted] (167)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 67 歳	[redacted] (43)	幻覚	[redacted] (40)	[redacted] (10)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
				ジスキネジア	[redacted] (40)	[redacted] (10)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 男性 69 歳	[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
	[redacted]	日本人 女性 77 歳	[redacted] (167)	大腿骨頚部骨折	[redacted] (167)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 女性 63 歳	[redacted] (6)	幻聴	[redacted] (6)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 75 歳	[redacted] (41)	嘔吐	[redacted] (23)	[redacted] (104)	多分関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 74 歳	[redacted] (2)	胸部不快感	[redacted] (1)	[redacted] (5)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復

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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

表 2.7.6.18-27　治験薬投与中止に至った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	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 （続き）	[redacted]	日本人 女性 55 歳	[redacted] (62)	ジスキネジア	[redacted] (60)	[redacted] (32)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 65 歳	[redacted] (21)	不眠症	[redacted] (15)	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	未回復
				低血圧	[redacted] (18)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 女性 76 歳	[redacted] (46)	頭痛	[redacted] (20)	[redacted] (51)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
				浮動性めまい	[redacted] (44)	[redacted] (27)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 67 歳	[redacted] (66)	多汗症	[redacted] (64)	[redacted] (35)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 66 歳	[redacted] (79)	幻覚	[redacted] (80)	[redacted] (145)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 71 歳	[redacted] (14)	幻覚	[redacted] (6)	[redacted] (44)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 76 歳	[redacted] (98)	ジスキネジア	[redacted] (70)	[redacted] (113)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復

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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

表 2.7.6.18-27　治験薬投与中止に至った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	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 （続き）	[redacted]	日本人 女性 74 歳	[redacted] (65)	ジスキネジア	[redacted] (65)	[redacted] (18)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 75 歳	[redacted] (176)	蜂巣炎	[redacted] (122)	継続中	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 男性 68 歳	[redacted] (42)	ジスキネジア	[redacted] (23)	[redacted] (20)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復

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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-1）から引用

⑤ 臨床検査

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

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

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液学的検査に関連した有害事象は、本剤 0.5 mg 群で白血球数減少 0.8%（1/133 例）、本剤 1 mg 群で血小板数減少 0.8%（1/129 例）であり、プラセボ群ではみられなかった。程度はいずれも軽度であった。重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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

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

⑥ バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

i）バイタルサイン

収縮期血圧の変化量の平均値について、いずれの評価時点においてもプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。拡張期血圧の変化量の平均値について、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で大きな違いはみられなかったが、本剤 1 mg 群で低かった。その他、バイタルサインについて、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」及び「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象は、プラセボ群で血圧上昇 0.7%（1/141 例）、本剤 0.5 mg 群で起立性低血圧 1.5%（2/133 例）、血圧低下及び高血圧が各 0.8%（1/133 例）並びに本剤 1 mg 群で起立性低血圧 2.3%（3/129 例）、低血圧 1.6%（2/129 例）、高血圧及び血圧変動が各 0.8%（1/129 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

バイタルサインでは、Markedly abnormal value（MAV）に関する解析を行い、治療期全体を通しての頻度を集計した。MAV に関する解析は、MAV Criteria に従って行った。また、同

一検査項目でMAV Criteriaに「上側」と「下側」の基準が存在する場合は、それぞれの基準ごとに解析を行った。

治療期全体を通してのMAVの頻度集計を表2.7.6.18-28に示した。

体温について、37.7℃超の被験者の割合は、本剤1 mg群で0.8%（1/127例）であり、プラセボ群及び本剤0.5 mg群ではみられなかった。35.6℃未満の被験者の割合は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ14.2%(20/141例)、15.8%(21/133例)及び17.3%(22/127例）であった。

収縮期血圧について、180 mmHg超の被験者の割合は、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ0.8%（1/133例）及び0.8%（1/127例）であった。90 mmHg未満の被験者の割合は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ13.5%（19/141例）、8.3%（11/133例）及び21.3%（27/127例）であった。

拡張期血圧について、100 mmHg超の被験者の割合は、プラセボ群及び本剤1 mg群でそれぞれ2.8%(4/141例)及び0.8%(1/127例)であり、本剤0.5 mg群ではみられなかった。50 mmHg未満の被験者の割合は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ9.2%(13/141例)、12.0%（16/133例）及び12.6%（16/127例）であった。

脈拍数について、120 bpm超の被験者の割合は、プラセボ群で0.7%（1/141例）であり、本剤0.5 mg群及び1 mg群ではみられなかった。45 bpm未満の被験者の割合は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ1.4%（2/141例）、0.8%（1/133例）及び0.8%（1/127例）であった。

バイタルサインの治療期全体におけるMAVの頻度集計について、いずれの評価項目についても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。

収縮期血圧のMAVに該当した被験者において、器官別大分類が「臨床検査」及び「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象は、本剤0.5 mg群で血圧低下及び高血圧が各1例並びに本剤1 mg群で起立性低血圧が3例及び低血圧が2例であり、プラセボ群ではみられなかった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

拡張期血圧のMAVに該当した被験者において、器官別大分類が「臨床検査」及び「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象は、本剤0.5 mg群で血圧低下が1例及び本剤1 mg群で低血圧が1例であり、プラセボ群ではみられなかった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.18-28　治療期全体における MAV の頻度集計

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
体温			
37.7°C 超	0/141 (0.0)	0/133 (0.0)	1/127 (0.8)
35.6°C 未満	20/141 (14.2)	21/133 (15.8)	22/127 (17.3)
収縮期血圧			
180 mmHg 超	0/141 (0.0)	1/133 (0.8)	1/127 (0.8)
90 mmHg 未満	19/141 (13.5)	11/133 (8.3)	27/127 (21.3)
拡張期血圧			
100 mmHg 超	4/141 (2.8)	0/133 (0.0)	1/127 (0.8)
50 mmHg 未満	13/141 (9.2)	16/133 (12.0)	16/127 (12.6)
脈拍数			
120 bpm 超	1/141 (0.7)	0/133 (0.0)	0/127 (0.0)
45 bpm 未満	2/141 (1.4)	1/133 (0.8)	1/127 (0.8)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
総括報告書（5.3.5.1-3）15.3 項 Table 3.3.2.1.3 から引用

ii）心電図

観察期の心電図が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、治験薬投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は、プラセボ群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 2 例であった。このうち、本剤 1 mg 群で洞性徐脈 0.8%（1/129 例）が報告された。治験薬との因果関係は「Unlikely」と判定され、程度は軽度であった。また、器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図に関連した有害事象はみられなかった。

各心電図パラメータについて、各群における投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値及び異常変動を示した割合について群間で大きな違いはみられなかった。

iii）体重

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象は、プラセボ群で体重減少 0.7%（1/141 例）、本剤 0.5 mg 群で体重減少 0.8%（1/133 例）及び本剤 1 mg 群で体重減少 1.6%（2/129 例）であった。程度はいずれも軽度であった。重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

iv）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

治療期における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う 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及び標準誤差を算出した。

治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴う 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 0.09（両側 95%CI：-0.068, 0.252）、0.01（両側 95%CI：-0.154, 0.181）及び 0.05（両側 95%CI：-0.116, 0.224）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う 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-0.08（両側 95%CI：-0.310, 0.153）及び-0.04（両側 95%CI：-0.271, 0.195）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。

（3）結論

Wearing off 現象を伴う日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤を 26 週間投与したときの有効性について、主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群及び 0.5 mg 群で統計学的に有意な低下が認められた。また、副次評価項目である治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量を指標として運動症状及び日常生活で経験する運動症状の側面を検討したところ、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群で統計学的に有意な低下がみられた。さらに、QOL の評価指標である PDQ-39 Summary Index を検討したところ、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群で統計学的に有意な低下がみられた。

安全性について、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。また、本剤のいずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象の発現頻度は、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 群で高かったが、その他の有害事象の発現頻度は本剤各群で同程度であった。重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で、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ものの、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。有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。

以上の結果から、wearing off 現象を伴う日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者において、本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題はなかったことから、本剤は当該患者の治療選択肢の一つとして臨床的に意義を有するものと考えられた。

2.7.6.19 第3相検証試験／海外（TVP-1012/133試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表2.7.6.19-1に示した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者にTVP-1012（以下、本剤）0.5 mg又は1 mgを投与したときの有効性、忍容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3相
対　　象	1. 対象 運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者 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) パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち2つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない男性及び女性 (2) 運動症状の日内変動があり、患者日誌にてベースラインの1日あたりの平均オフ時間が2.5時間以上 (3) 改訂Hoehn and Yahr重症度分類（オフ時）が5度未満の者 (4) ベースライン前14日間以上、一定の用法・用量で至適用量のレボドパ・カルビドパ療法（速放性又は徐放性）又はレボドパ・ベンセラジド療法（治験責任医師の判断に基づく）を受けている者。被験者は就寝時の投与を除き1日3回以上レボドパを投与されている必要がある。徐放性のレボドパ・カルビドパ配合剤（Sinemet®CR）の使用に制限はない。 (5) エンタカポンの投与を受けている場合、ベースライン前14日間以上、一定の用量で投与を受けている者。エンタカポンの用量は、治験期間中レボドパの投与回数が変更となった場合のみ変更することができる。 (6) ドパミンアゴニスト及びその他の抗パーキンソン病薬を併用している場合、ベースライン前30日間以上、一定の用量で投与を受けている者。ドパミンアゴニスト及び他の抗パーキンソン病薬の用量は治験期間中変更してはならない。 (7) ベースライン前90日間以上、セレギリンの投与を中止している者 (8) 閉経後の女性、不妊手術を実施した又は適切な避妊法を用いる女性。妊娠する可能性のある女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査（血清β-HCG）が陰性であること。 (9) 年齢が30歳以上の者 (10) ベースライン前42日間以上、トルカポン及び選択的セロトニン再取込み阻害薬等の抗うつ薬、三環系及び四環系抗うつ薬の投与を受けていない者（低用量で一定のアミトリプチリン、トラゾドン、シタロプラム、パロキセチン及びセルトラリンの投与を受けている場合は除く） (11) ベースライン前7日間以上、交感神経様作用薬（経鼻又は経口投与の市販の感冒薬を含む）、デキストロメトルファン、メペリジン、セントジョーンズワート及びゲンタマイシンの投与を受けていない者

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	(12) ベースライン前 3 ヵ月間以上、モノアミン酸化酵素阻害薬、レセルピン又はメチルドパの投与を受けていない者 (13) ベースライン前 6 ヵ月間以上、ドパミンアンタゴニスト作用を有する制吐薬又は神経遮断薬の投与を受けていない者 (14) クロザピン及びクエチアピンフマル酸塩は使用可能とするが、治験期間中、同一の用量とする。クロザピンの投与を受けている被験者は添付文書に従い、少なくとも 1 週間ごとに白血球数をモニタリングしなければならない。 (15) 無作為化される前に患者日誌を継続して正しく記入できる者（患者日誌の記載トレーニング期間中、被験者と治験責任医師／治験協力者の日誌が 75%以上一致した者）。また、トレーニング期間中に、1 回以上オンからオフ、又はオフからオンとなった者。さらに治験期間中、適切に患者日誌を付ける意思があり、実施可能な者 (16) 同意の意思があり、同意取得可能な者 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) 被験者の安全性及び試験完了を確保できない臨床上問題となる又は不安定な病状又は術後状態である者。これらの病状には、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心血管、肺、肝、腎又は代謝性疾患若しくは悪性腫瘍を含む。 (2) 臨床上問題となる又は不安定な以下の血管障害を有する者 ・治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈又は心臓弁膜症 ・うっ血性心不全〔New York Heart Association（NYHA）分類 2 度以上〕 ・過去 6 ヵ月以内に臨床上問題となる虚血性心疾患又は脳血管障害（不安定狭心症、脳卒中又は心筋梗塞等） ・治験実施計画書で定義される収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上の重度の高血圧（家庭血圧は食後 45 及び 90 分に測定） ・臨床上問題となる起立性低血圧（及び／又は収縮期血圧の変化が 30 mmHg を超える） ・過去 2 年以内の低血圧を伴う臨床上問題となる失神 (3) 臨床上問題となる認知機能障害を有する者〔Mini-Mental State Examination（以下、MMSE）スコアが 24 以下〕 (4) 被験者の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うつ病（Beck short form-depresion scale が 15 点以上）等の臨床上問題となる精神疾患を有する者 (5) 過去 2 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往がある者 (6) ベースライン前 60 日以内に治験薬の投与を受けた者 (7) ベースライン前 12 ヵ月以内にパーキンソン病に対する外科的処置（例：淡蒼球切除術、視床切除術、移植及び脳深部刺激療法）を受けた者 (8) 重度のジスキネジアを有する者 (9) セレギリンの投与により重篤な副作用を発現したことがある者 (10) チラミン含有食品摂取により有害反応を発現したことがある者 (11) 過去に本剤の治験に参加したことがある者

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>計画被験者数及び設定根拠</td><td>計画被験者数：
450 例
〔計画被験者数の設定根拠〕
主要評価項目である 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量に基づき、検出力を算出した。1 日あたりの平均オフ時間は、ベースライン及び投与期間中の患者日誌により算出した。
エンタカポンの PSG（Parkinson Study Group）による臨床試験成績から、1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について各群共通の標準偏差を 2 時間と仮定した。また、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 1 mg 群とプラセボ群の比較について t 検定を適用し、多重性の調整は Hochberg の方法により実施した。その際、全体の有意水準を 0.05 とした。
上記の結果、計 450 例を 3 群に 1:1:1 の比で割り付ける場合、少なくともいずれかの本剤群とプラセボ群の比較における 1 日あたりの平均オフ時間の 45 分以上の差について、有意水準 5%で検出するための検出力は 84%～94%であった。検出力は、真の効果について、一方の本剤群とプラセボ群の差を 45 分、もう一方の本剤群とプラセボ群の差を 0～45 分と想定して算出した。
上記の被験者数算出に用いた分散の推定値の適切性を検討するため、1/3 の被験者が 26 週投与を完了後、分散の大きさを確認することとした。1 日あたりの平均オフ時間に関するベースラインからの変化量の各群共通の分散を推定するため、盲検下で Gould and Shih の EM アルゴリズムを適用した。その結果、被験者数の変更は不要であった。</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤 0.5 mg 錠、1 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回 26 週間、朝食の 30 分前に 8 オンスの水で経口投与した。
レボドパの用量は Week 6 まで変更可とするが、ベースライン時の用量を超える用量の変更は不可とした。エンタカポンの用量は Week 6 までレボドパの用量を変更した場合のみ変更可とした。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>スクリーニング</th><th>ベースライン</th><th>Week 3</th><th>Week 6</th><th>Week 10</th><th>Week 14</th><th>Week 20</th><th>Week 26／中止時</th></tr>
<tr><td>Day</td><td>-28 to -10</td><td></td><td>± 5</td><td>± 5</td><td>± 5</td><td>± 5</td><td>± 7</td><td>± 7</td></tr>
<tr><td>Visit No.</td><td>SC</td><td>00</td><td>01</td><td>02</td><td>03</td><td>04</td><td>05</td><td>06</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>“24-Hour” Diary[1]</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>PD-QUALIF</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床全般改善度</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>Schwab & England ADL</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>Beck Depression Inventory</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>レボドパの使用調査[2]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>UPDRS (Pt I, III, IV–“ON”)
(Pt II–“ON” and “OFF”)</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></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>家庭血圧[3]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>チラミン負荷試験</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>身体所見／神経学的検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>皮膚検査[4]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態のための検体採取</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬力学的作用</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>MAO-B[5]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table>
SC：スクリーニング
1. 各来院予定日の前 3 日間について記録
2. Week 6 までに投与量を変更した場合記録
3. 来院日及び日誌記録前の連続した 7 日間測定
4. 治験実施計画書を改訂（改訂版 2）し、皮膚検査を追加
5. 一部の施設にて実施</td></tr>
</table>

表 2.7.6.19-1　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 〔主要評価項目〕 患者日誌から算出する、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量 〔副次評価項目〕 · 臨床全般改善度（治験責任医師による評価） · 治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量 · 治療期終了時における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量 · 治療期終了時における QOL スケールである PD-QUALIF のベースラインからの変化量 〔その他の評価項目〕 · 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について 1 時間以上減少した被験者の割合（レスポンダー解析） · 治療期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量 · 各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量についての反復測定データの解析 · 病態重症度のベースラインからの変化量 · 臨床全般改善度（被験者による評価） · パーキンソン症状の 3 ヵ月前との比較（PD-QUALIF の項目 33） · 治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量 · 治療期終了時における Schwab and England ADL スコアのベースラインからの変化量 · レボドパの 1 日総投与量のベースラインからの変化量 2. 安全性 · 有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査 · 患者日誌により評価された、生活に支障があるジスキネジアを伴うオン時間の変化量 · UPDRS ジスキネジアスコアの変化量 · UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコアの変化量 · 家庭血圧により、1 回以上、食後収縮期血圧が 30 mmHg を超えて上昇した被験者数 · 身体所見 · 皮膚検査 · チラミン負荷試験 3. 忍容性 · 治験中止に至った被験者数及びその割合（%）並びに中止までの期間 · 有害事象により治験中止に至った被験者数及びその割合（%） 4. 薬物動態／薬力学的作用 · ラサギリン及びその主要代謝物 1-アミノインダンについての母集団薬物動態解析 · 血小板 MAO-B 活性

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
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、26 週間の二重盲検期間を完了したすべての被験者とした。 「治験実施計画書に適合した対象集団」は、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、26 週間の二重盲検期間を完了したすべての被験者とした。 主要評価項目は 3 つの解析対象集団を、副次評価項目及び安全性の評価は「ITT 解析対象集団」を対象とした。 2. 欠測データの取扱い 無作為化された後に 1 つ以上のデータを有する被験者の治療期終了時の欠測値には Last Observation Carried Forward（以下、LOCF）を採用した。無作為化された後の有効性データがない被験者は、該当する解析から除外した。主要評価項目は、治療期中のすべての利用可能な測定値の平均値であるため、LOCF は採用しなかった。無作為化された後に、主要評価項目のデータがない被験者は主解析に含めなかった。 3. 主要評価項目 主解析はベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間で調整した共分散分析とした。従属変数としての主要評価項目に共分散分析モデルを適用することにより、調整済み変化量の平均値について本剤各群とプラセボ群間で比較した。このモデルでは、群、施設及びベースラインにおける 1 日あたりの平均オフ時間を固定効果とした。多重比較による第一種の過誤を制御するため、Hochberg の方法を用いた。 4. 副次評価項目 主解析でプラセボ群に対して有意な差がみられた本剤群についてのみ、さらに副次評価項目の検定を行うこととした。多重性による第一種の過誤を制御するため、副次評価項目の解析は階層的な手順で行った。つまり、「評価項目及びその評価基準」に記載された順に解析を行い、プラセボ群に対して有意な差がみられた場合のみ、次の評価項目の検定を実施することとした。副次評価項目は共分散分析を用いて解析した。 5. その他の評価項目 ロジスティック回帰分析を用いた「1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について 1 時間以上減少した被験者の割合（レスポンダー解析）」を除き、その他の評価項目は共分散分析を用いて解析した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法（続き）	6. 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、発現例数及び件数を示したが、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。また、有害事象に関する解析は、「ITT 解析対象集団」を「安全性データの解析対象集団」と定義して集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は要約統計量を算出した。生活に支障があるジスキネジアを伴うオン時間の変化量及び UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコアの変化量は、共分散分析を用いて解析した。 家庭血圧の解析について、ベースラインで調整したロジスティック回帰分析に自由度 1 の共変量として、ベースラインでの収縮期血圧イベントが認められた被験者の割合、心血管又は降圧療法の既往がある被験者の割合、年齢及び性別を組み込んだ。 チラミン負荷試験について、基準に合致した被験者の割合を集計し、群ごとに表示した。収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数の変化量は被験者ごとに図示し、被験者ごとに評価した。 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。また、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、「Unrelated」以外の有害事象とした。 多分関連あり（Probably） 時間的な相関関係があり、治験薬との関連が明白な場合。 関連あるかもしれない（Possibly） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。 多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。 関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。 7. 有意水準 両側 5%（群と施設の交互作用を検討する際は両側 10%）
代表施設名	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他
及び施設数	計 57 施設（米国：49 施設、カナダ：8 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

被験者の内訳を図 2.7.6.19-1 及び表 2.7.6.19-2 に示した。

606 例がスクリーニングされ、472 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 0.5 mg 群、1 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 164 例、149 例及び 159 例であった。治験完了例は、本剤 0.5 mg 群、1 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 86.6%（142/164 例）、88.6%（132/149 例）及び 88.1%（140/159 例）であり、治験中止例はそれぞれ 22 例、17 例及び 19 例であった。最も多かった治験中止理由は有害事象であり、全体の 6.8%であった。有害事象による治験中止例は本剤 0.5 mg 群で最も多く、次いで本剤 1 mg 群、プラセボ群であった。有害事象による治験中止例の割合はプラセボ群と比べて本剤各群で高かったが、用量依存性はみられず、本剤とは関連ないと考えられた。その他、パーキンソン症状の悪化による治験中止例の割合は、本剤各群で約 1%であり、プラセボ群で 4.4%であった。また、同意撤回による治験中止例の割合はいずれの群においても約 2%であった。

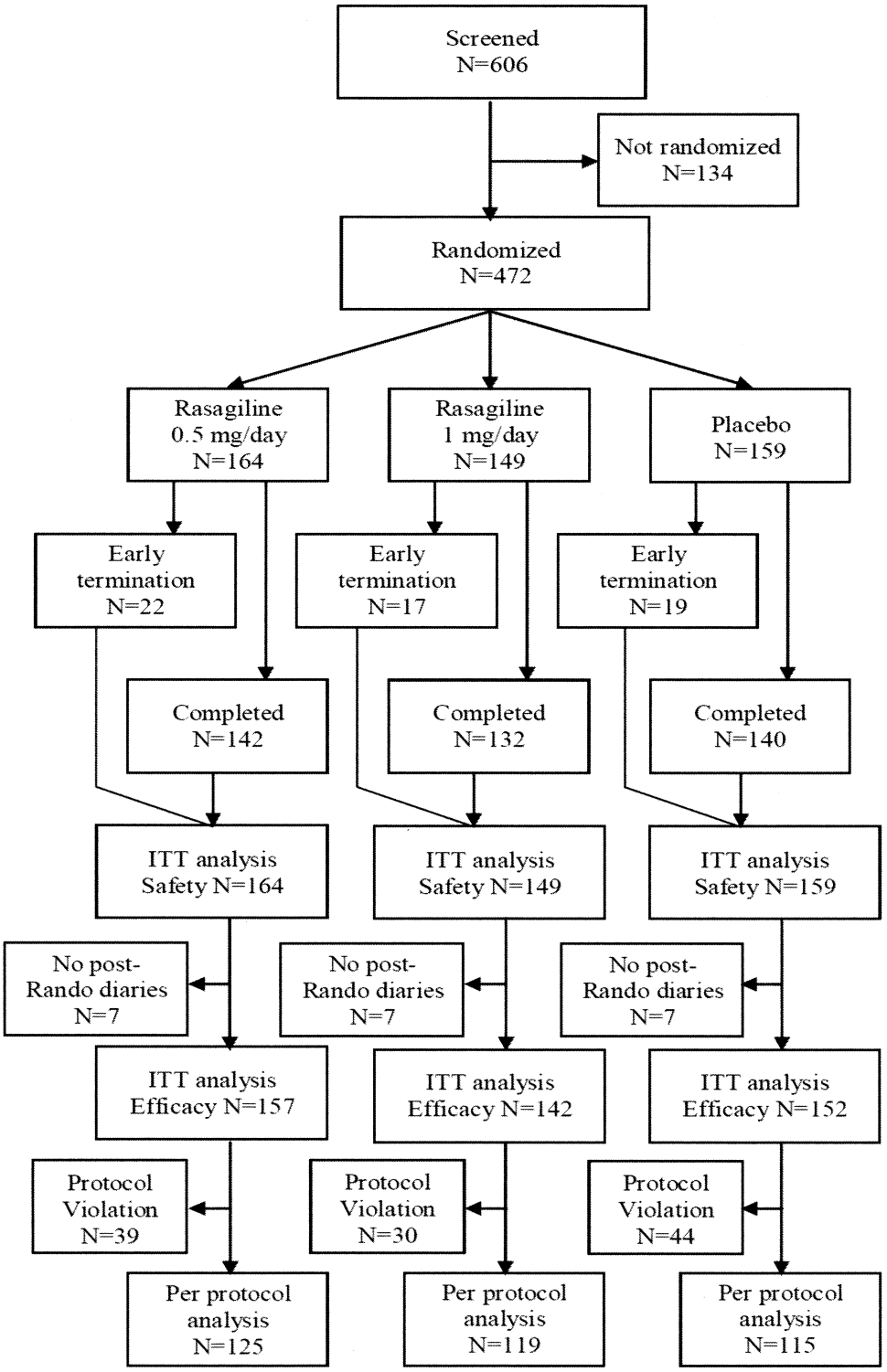


図 2.7.6.19-1　被験者の内訳

表 2.7.6.19-2　被験者の内訳（群別）

	本剤 0.5 mg 群 N (%)	本剤 1 mg 群 N (%)	プラセボ群 N (%)	全体 N (%)
無作為化された被験者	164 (100.0)	149 (100.0)	159 (100.0)	472 (100.0)
治験完了例	142 (86.6)	132 (88.6)	140 (88.1)	414 (87.7)
治験中止例	22 (13.4)	17 (11.4)	19 (11.9)	58 (12.3)
有害事象	15 (9.1)	9 (6.0)	8 (5.0)	32 (6.8)
追跡不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
自発的な中止	3 (1.8)	3 (2.0)	3 (1.9)	9 (1.9)
治験責任医師の判断による中止	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0)	3 (0.6)
治験依頼者の判断による中止	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
併用禁止薬・療法違反	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
妊娠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)	2 (0.4)
その他	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.4)
パーキンソン病の悪化	2 (1.2)	1 (0.7)	7 (4.4)	10 (2.1)

② 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.19-3 に示した。

ITT 解析対象集団のうち、本剤 0.5 mg 群の 4.3%（7/164 例）、本剤 1 mg 群の 4.7%（7/149 例）、プラセボ群の 4.4%（7/159 例）は無作為化された後の患者日誌がなかったため、主要評価項目の解析から除外した。本剤 0.5 mg 群の 13.4%（22/164 例）、本剤 1 mg 群の 11.4%（17/149 例）、プラセボ群の 11.9%（19/159 例）は治験を完了した対象集団から除外した。また、本剤 0.5 mg 群の 23.8%（39/164 例）、本剤 1 mg 群の 20.1%（30/149 例）、プラセボ群の 27.7%（44/159 例）は重大な治験実施計画書からの逸脱のため、治験実施計画書に適合した対象集団から除外した。

表 2.7.6.19-3　解析対象集団の内訳

	本剤 0.5 mg 群 N (%)	本剤 1 mg 群 N (%)	プラセボ群 N (%)	全体 N (%)
無作為化された被験者	164 (100.0)	149 (100.0)	159 (100.0)	472 (100.0)
ITT 解析対象集団	164 (100.0)	149 (100.0)	159 (100.0)	472 (100.0)
無作為化後患者日誌がなかった被験者	7 (4.3)	7 (4.7)	7 (4.4)	21 (4.4)
治験を完了した対象集団	142 (86.6)	132 (88.6)	140 (88.1)	414 (87.7)
治験実施計画書に適合した対象集団	125 (76.2)	119 (79.9)	115 (72.3)	359 (76.1)

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 2.7.6.19-4 に示した。

年齢、性別、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの治療期間及び 1 日総投与量、運動症状の日内変動及びジスキネジアの期間、1 日あたりのオン時間及びオフ時間、UPDRS スコア等、ほとんどの人口統計学的特性及びその他の疾患特性について、群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.19-4　人口統計学的及び他の基準値の特性

		本剤 0.5 mg 群 (n=164)	本剤 1 mg 群 (n=149)	プラセボ群 (n=159)	全体 (n=472)
国	カナダ	20 (12.2)	15 (10.1)	19 (11.9)	54 (11.4)
	米国	144 (87.8)	134 (89.9)	140 (88.1)	418 (88.6)
人種	白人	150 (91.5)	136 (91.3)	145 (91.2)	431 (91.3)
	黒人	-	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (0.8)
	ヒスパニック系	6 (3.7)	9 (6.0)	9 (5.7)	24 (5.1)
	アジア人	6 (3.7)	-	3 (1.9)	9 (1.9)
	アメリカインディアン	1 (0.6)	-	-	1 (0.2)
	その他	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.6)
性別	女性	62 (37.8)	50 (33.6)	55 (34.6)	167 (35.4)
	男性	102 (62.2)	99 (66.4)	104 (65.4)	305 (64.6)
年齢	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	62.6 (9.5)	62.9 (8.9)	64.5 (9.9)	63.3 (9.5)
年齢の区分	54 歳以下	36 (22.0)	29 (19.5)	28 (17.6)	93 (19.7)
	55 歳以上 65 歳未満	59 (36.0)	58 (38.9)	49 (30.8)	166 (35.2)
	65 歳以上 75 歳未満	54 (32.9)	47 (31.5)	60 (37.7)	161 (34.1)
	75 歳以上	15 (9.1)	15 (10.1)	22 (13.8)	52 (11.0)
身長（cm）	N	162	149	158	469
	平均値 (SD)	169.7 (10.9)	171.9 (10.7)	169.8 (11.0)	170.4 (10.9)
体重（kg）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	77.9 (18.9)	79.4 (17.1)	77.7 (16.5)	78.3 (17.5)
パーキンソン病の罹病期間（年）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	9.32 (5.6)	8.83 (5.4)	9.68 (4.9)	9.29 (5.3)
レボドパの投与期間（年）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	8.28 (5.5)	7.87 (5.4)	8.53 (4.7)	8.23 (5.2)
運動症状の日内変動の発現期間（年）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	4.43 (4.4)	3.71 (3.1)	4.24 (3.3)	4.14 (3.7)
ジスキネジアの発現期間（年）	N	115	105	117	337
	平均値 (SD)	4.57 (4.1)	3.67 (3.8)	4.44 (3.4)	4.25 (3.8)
レボドパの 1 日投与量（mg）	N	163	148	157	468
	平均値 (SD)	749.7 (379.0)	814.7 (470.5)	821.3 (485.1)	794.3 (446.3)
1 日あたりの平均歩行時間（時間）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	16.58 (1.58)	16.66 (1.39)	16.69 (1.52)	16.64 (1.50)
1 日あたりの平均オフ時間（時間）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	6.05 (2.04)	6.27 (2.55)	5.97 (2.21)	6.09 (2.27)
1 日あたりの平均オン時間 [1]（時間）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	10.53 (2.26)	10.38 (2.63)	10.72 (2.24)	10.55 (2.38)
1 日あたりの平均オン時間 1（時間）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	9.47 (2.59)	9.42 (3.01)	9.76 (2.63)	9.55 (2.74)
1 日あたりの平均オン時間 2（時間）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	1.07 (2.19)	0.97 (2.03)	0.96 (1.72)	1.00 (1.99)
UPDRS 合計スコア [2]	N	163	149	159	471
	平均値 (SD)	28.85 (16.01)	28.23 (15.35)	28.52 (14.49)	28.54 (15.27)
UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコア	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	1.84 (1.71)	1.59 (1.62)	1.72 (1.69)	1.72 (1.67)
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	5.61 (4.77)	5.80 (4.96)	6.11 (5.13)	5.84 (4.95)
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	15.70 (6.59)	15.58 (6.81)	15.50 (5.67)	15.59 (6.35)
UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）	N	163	149	159	471
	平均値 (SD)	21.43 (12.00)	20.84 (11.03)	20.68 (10.28)	20.99 (11.11)

表 2.7.6.19-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

		本剤 0.5 mg 群 (n=164)	本剤 1 mg 群 (n=149)	プラセボ群 (n=159)	全体 (n=472)
UPDRS Part IV（治療の合併症）合計スコア	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	1.38 (1.50)	1.39 (1.54)	1.29 (1.43)	1.35 (1.49)
PD-QUALIF スコア [3]	N	164	148	155	467
	平均値 (SD)	51.47 (17.28)	50.93 (17.86)	51.81 (14.86)	51.41 (16.68)
パーキンソン症状の 3 ヵ月前との比較 [4]	N	158	143	155	456
	平均値 (SD)	2.39 (0.69)	2.38 (0.72)	2.35 (0.75)	2.37 (0.72)
病態重症度 [5]	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	2.72 (0.76)	2.73 (0.78)	2.70 (0.73)	2.72 (0.76)
Schwab & England スコア（治験責任医師による評価）（オフ時）[6] (%)	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	72.10 (15.15)	70.97 (17.18)	70.66 (15.10)	71.26 (15.78)
Schwab & England スコア（被験者による評価）（オフ時）(%)	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	71.43 (16.68)	70.97 (17.46)	70.60 (15.75)	71.01 (16.60)
Schwab & England スコア（治験責任医師による評価）（オン時）(%)	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	88.75 (8.13)	88.26 (11.07)	88.05 (8.60)	88.36 (9.29)
Schwab & England スコア（被験者による評価）（オン時）(%)	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	89.24 (8.50)	87.95 (10.84)	88.40 (8.77)	88.55 (9.38)
Beck 合計スコア [7]	N	164	148	159	471
	平均値 (SD)	4.02 (2.77)	4.07 (3.12)	4.23 (2.89)	4.11 (2.92)
MMSE スコア [8]	N	164	149	159	472
	平均値 (SD)	28.90 (1.29)	29.01 (1.32)	29.02 (1.30)	28.97 (1.30)
改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類（オン時）[9]	N	164	149	156	469
	平均値 (SD)	2.01 (0.63)	2.04 (0.65)	2.09 (0.70)	2.05 (0.66)
改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類（オフ時）[9]	N	162	144	156	462
	平均値 (SD)	2.57 (0.71)	2.50 (0.64)	2.69 (0.74)	2.59 (0.70)
抗パーキンソン病薬併用有の被験者	N (%)	142 (86.6)	129 (86.6)	133 (83.6)	-
アマンタジン併用有の被験者	N (%)	34 (20.7)	26 (17.4)	38 (23.9)	-
抗コリン薬併用有の被験者	N (%)	14 (8.5)	11 (7.4)	15 (9.4)	-
COMT 阻害薬併用有の被験者	N (%)	55 (33.5)	49 (32.9)	61 (38.4)	-
ドパミンアゴニスト併用有の被験者	N (%)	113 (68.9)	106 (71.1)	111 (69.8)	-

1) 1 日あたりの平均オン時間 = 1 日あたりの平均オン時間 1（ジスキネジアを伴わない、又は生活に支障があるジスキネジアを伴わないオン） + 1 日あたりの平均オン時間 2（生活に支障があるジスキネジアを伴うオン）
2) UPDRS 合計スコア= UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコア + UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時） + UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）
3) 1-32 項目の合計、範囲：0-128
4) 3 ヵ月前の症状との比較：33 項目、範囲：0-4、0="Much Better" 4="Much Worse"
5) 範囲：0="Normal, Not at all Ill" 6 ="Among the most extremely ill subjects"
6) 範囲：0%="Bedridden" 100%="Completely Independent"
7) 1-13 項目の合計、範囲：0-39
8) MMSE = Mini Mental State Examination = 1-20 項目の合計、範囲： 0 (Worst) – 30 (Best)
9) 範囲： 0 – "Asymptomatic" 5 – "Wheelchair Bound/Bedridden"

2）有効性の評価

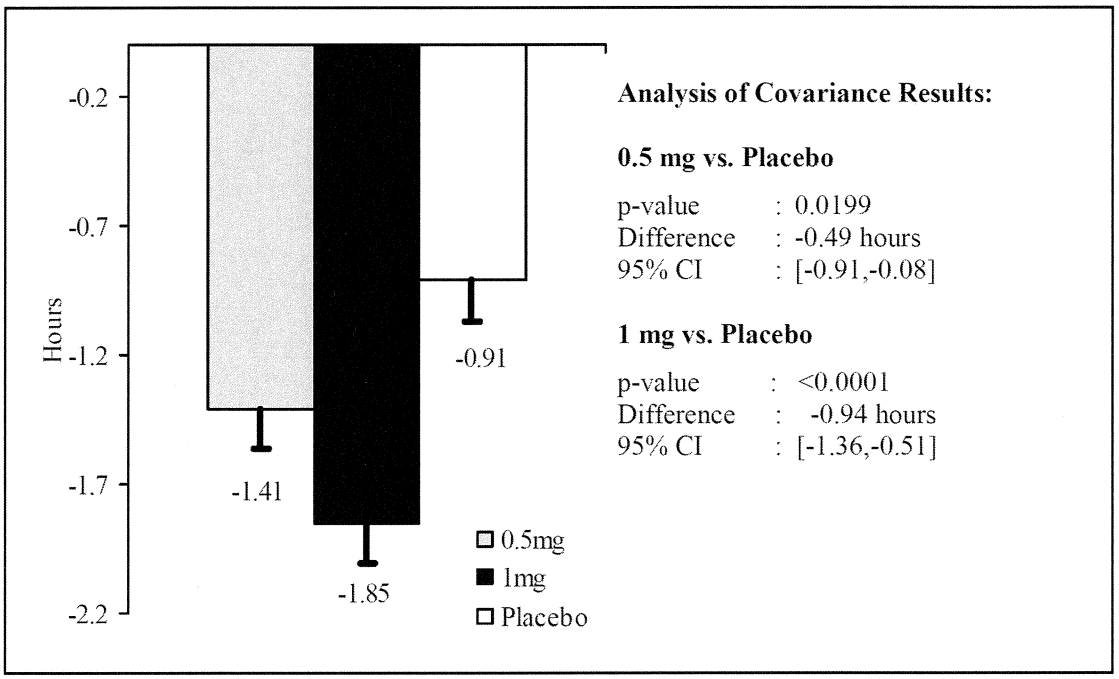
① 主要評価項目

i）ITT 解析対象集団

ITT 解析対象集団の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-2 に示した。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-1.41 時間、本剤 1 mg 群で-1.85 時間及びプラセボ群で-0.91 時間であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差（本剤 0.5 mg 群-プラセボ群及び本剤 1 mg

群-プラセボ群、以下同様）は、それぞれ-0.49 時間（両側 95%CI：-0.91, -0.08）及び-0.94 時間（両側 95%CI：-1.36, -0.51）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0199 及び p<0.0001）。



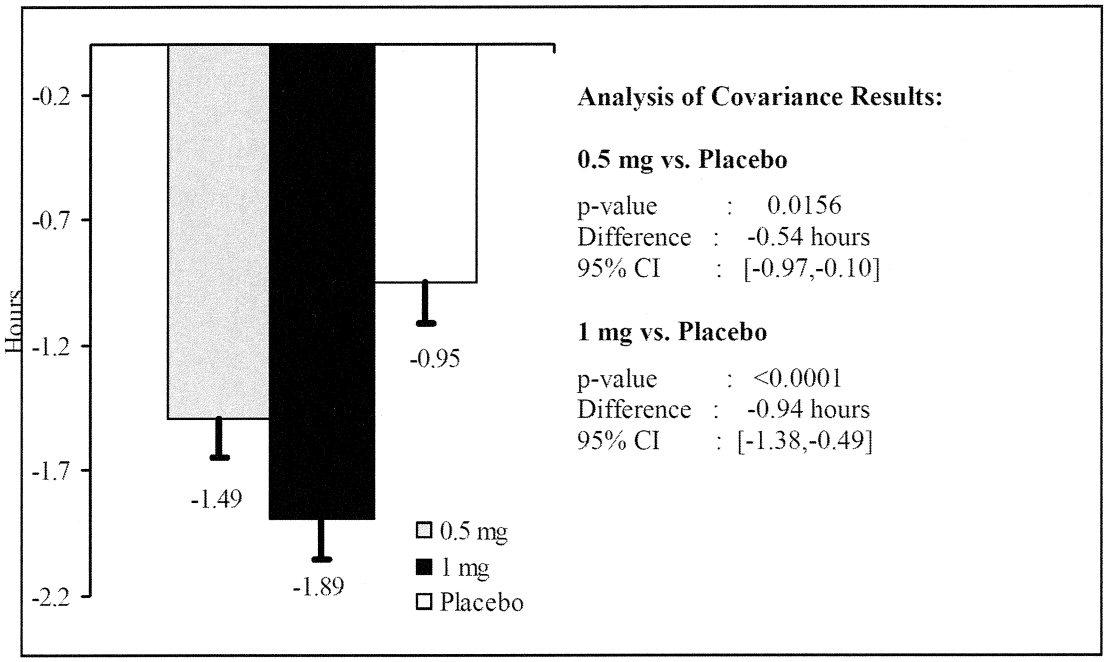
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-2　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

ii）治験を完了した対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団

治験を完了した対象集団の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-3 に示した。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-1.49 時間、本剤 1 mg 群で-1.89 時間及びプラセボ群で-0.95 時間であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-0.54（両側 95%CI：-0.97, -0.10）及び-0.94（両側 95%CI：-1.38, -0.49）時間であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0156 及び p<0.0001）。

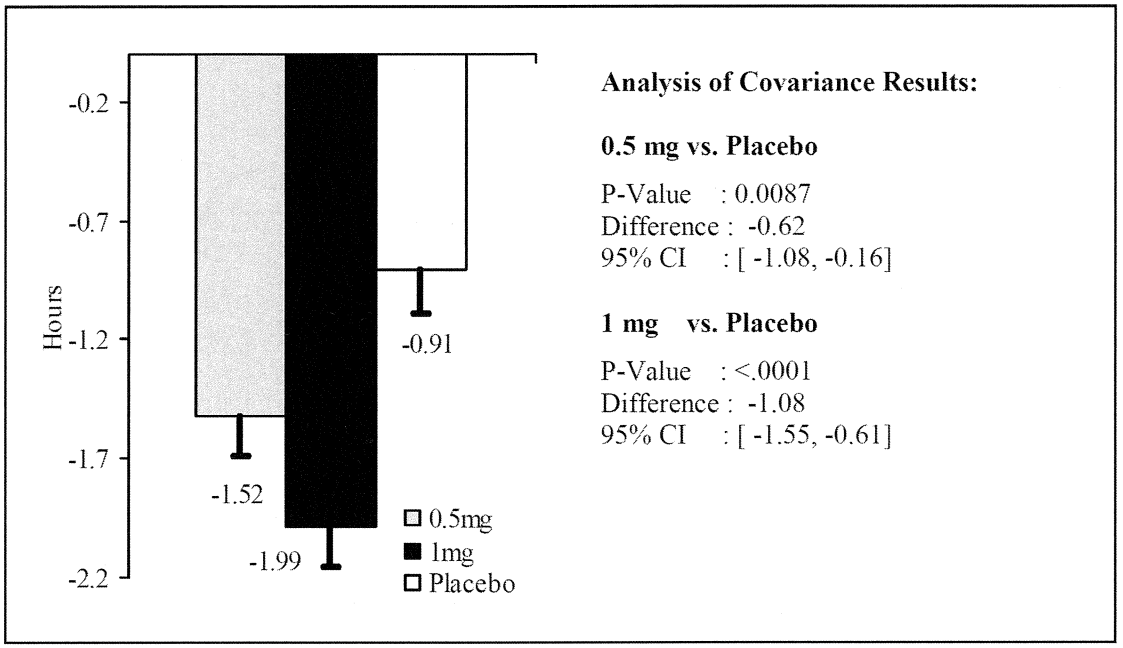


解析対象：治験を完了した対象集団

図 2.7.6.19-3　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（治験を完了した対象集団）

治験実施計画書に適合した対象集団の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-4 に示した。

1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-1.52 時間、本剤 1 mg 群で-1.99 時間及びプラセボ群で-0.91 時間であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-0.62（両側 95%CI：-1.08, -0.16）及び-1.08（両側 95%CI：-1.55, -0.61）時間であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ $p=0.0087$ 及び $p<0.0001$）。



解析対象：治験実施計画書に適合した対象集団

図 2.7.6.19-4　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）

iii）主要評価項目の結果の安定性

主要評価項目の結果の安定性を確認するために、複数のモデルを用いて検討した結果を表 2.7.6.19-5 に示した。

主要評価項目の結果の安定性は以下のモデルにより確認した。

- Model 1：Wilcoxon のノンパラメトリック 2 標本検定により、本剤各群とプラセボ群を比較した。この結果、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（本剤 0.5 mg 群：$p=0.0174$、本剤 1 mg 群：$p<0.0001$）。
- Model 2：一元配置分散分析で本剤各群とプラセボ群を比較した。この結果、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（本剤 0.5 mg 群：$p=0.0284$、本剤 1 mg 群：$p<0.0001$）。
- Model 3：群と施設の交互作用については、統計学的に有意ではなかった。
- Model 4：群及び施設の主効果を含めた二元配置分散分析により、本剤各群とプラセボ群を比較した。この結果、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（本剤 0.5 mg 群：$p=0.0241$、本剤 1 mg 群：$p<0.0001$）。
- Model 5：群とベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間の交互作用については、統計学的に有意ではなかった。
- Model 6：本モデルは、事前に規定した共分散分析モデルであり、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間を共変量、群及び施設を固定効果とした。この結果、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（本剤 0.5 mg：$p=0.0199$、本剤 1 mg：$p<0.0001$）。本モデルを最終モデルとして選択した。
- Model 7：群及び施設を固定効果として、主要評価項目を順位データに変換したうえで、二元配置分散分析を行った。このモデルは、共分散分析における主要評価項目に関する

基本的前提から大きく逸脱した場合の検討に用いるために設定した。この結果、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（本剤 0.5 mg 群：p=0.0142、本剤 1 mg 群：p<0.0001）。

・Model 8：治験を完了した対象集団において、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（本剤 0.5 mg 群：p=0.0156、本剤 1 mg 群：p<0.0001）。

・Model 9：治験実施計画書に適合した対象集団において、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（本剤 0.5 mg 群：p=0.0087、本剤 1 mg 群：p<0.0001）。

表 2.7.6.19-5　主要評価項目のモデル別の解析結果

モデル	p 値（交互作用）	p 値（本剤 0.5 mg 群 vs プラセボ群）	p 値（本剤 1 mg 群 vs プラセボ群）
1. 群 - Wilcoxon	-	0.0174	<0.0001
2. 群 - ANOVA	-	0.0284	<0.0001
3. 群、施設、群*施設	0.5253	-	-
4. 群、施設	-	0.0241	<0.0001
5. 群、施設、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間*群	0.8858	-	-
6. 群、施設、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間（最終モデル）	-	0.0199	<0.0001
7. 順位：群、施設	-	0.0142	<0.0001
8. 治験を完了した対象集団（N=414）：群、施設、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間	-	0.0156	<0.0001
9. 治験実施計画書に適合した対象集団（N=359）：群、施設、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間	-	0.0087	<0.0001

Model 1（Wilcoxon 検定）及び Model 7（順位データに基づく解析）により、共分散分析における分布の仮定に対する主要評価項目の結果の安定性が確認された。また、Model 1、2、4、6 及び 7 により、ベースラインの共変量を用いない場合においても主解析と同様の結果が得られたことから、主要評価項目の結果の安定性が確認された。

これらの結果から、複数のパラメトリック及びノンパラメトリックな統計モデルによって、すべての解析対象集団において本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた。また、その効果の大きさは、本剤 0.5 mg 群と比べて本剤 1 mg 群で大きかった。

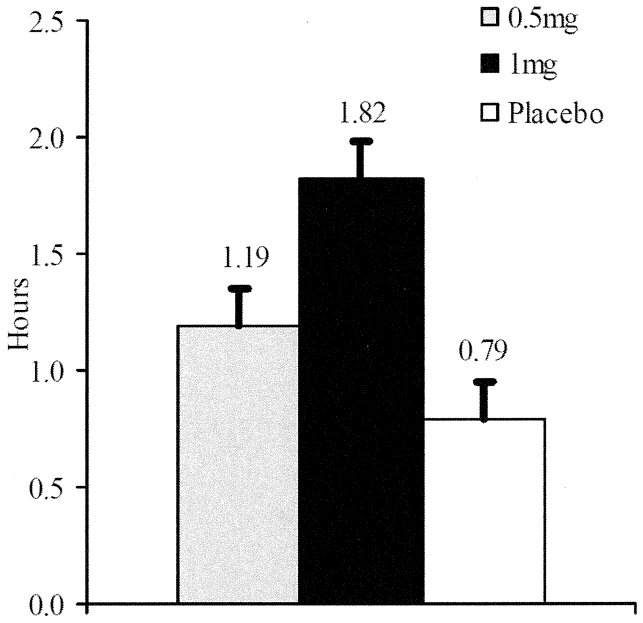
iv）オン時間及び生活に支障があるジスキネジアを伴わないオン時間

1 日あたりの平均オフ時間の短縮を特徴付けるため、事後解析として 1 日あたりの平均オン時間の変化量の解析を実施した。オン時間は、生活に支障があるジスキネジアを伴わないオン時間と生活に支障があるジスキネジアを伴うオン時間の合計とした。

治療期における 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について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-5 に示した。

治療期における 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の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で 1.19 時間、本剤 1 mg 群で 1.82 時間及びプラセボ群で 0.79 時間であっ

た。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 1.02（両側 95%CI：0.59, 1.46）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.0001）。本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった（p=0.0661）。

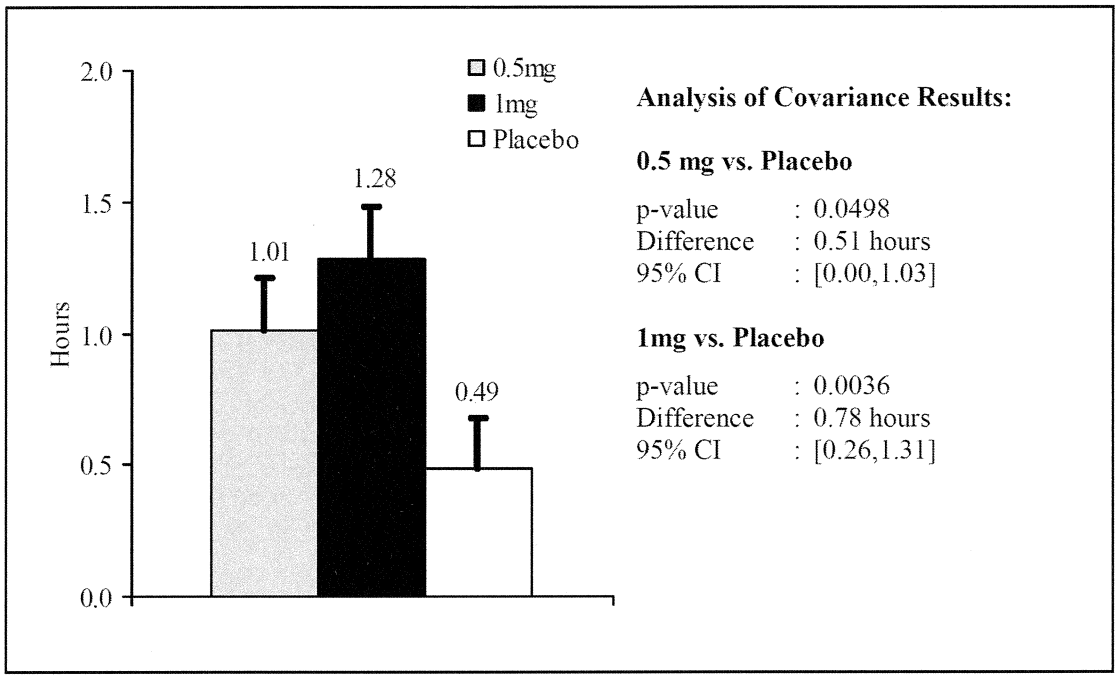


解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-5　治療期における 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

治療期における 1 日あたりの生活に支障があるジスキネジアを伴わない平均オン時間のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-6 に示した。

治療期における 1 日あたりの生活に支障があるジスキネジアを伴わない平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で 1.01 時間、本剤 1 mg 群で 1.28 時間及びプラセボ群で 0.49 時間であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ 0.51（両側 95%CI：0.00, 1.03）及び 0.78（両側 95%CI：0.26, 1.31）時間であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0498 及び p=0.0036）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-6　治療期における 1 日あたりの生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間のベースラインからの変化量

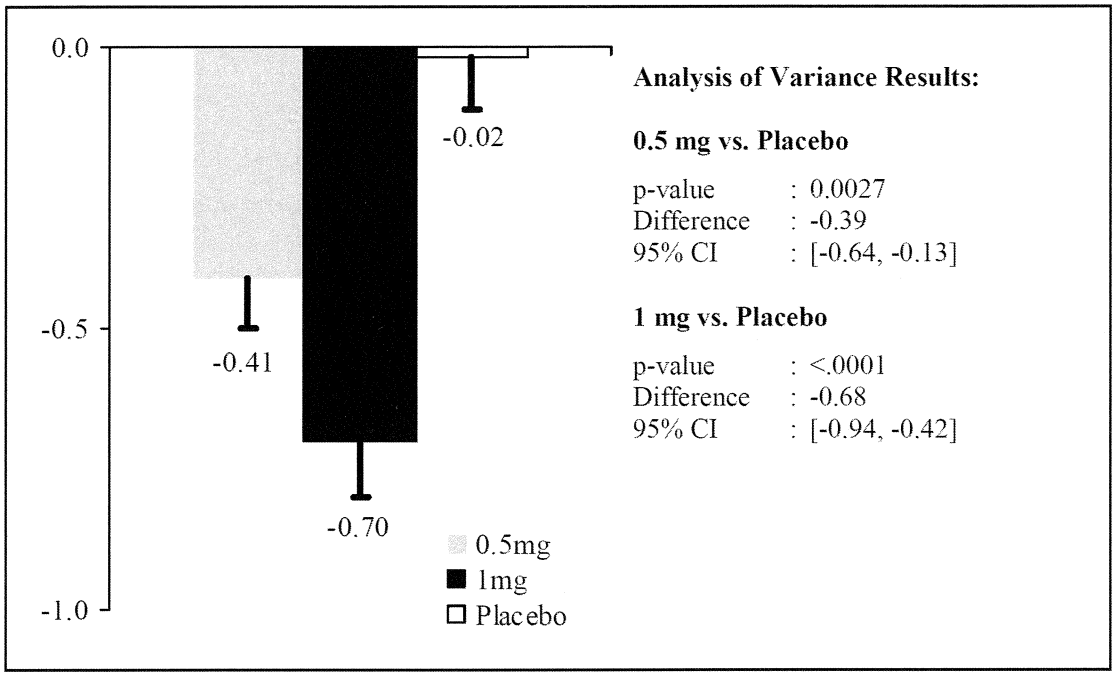
② 副次評価項目

ITT 解析対象集団を対象として、以下の解析を行った。

i）臨床全般改善度（治験責任医師による評価）

臨床全般改善度について、分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-7 に示した。

臨床全般改善度の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.41、本剤 1 mg 群で-0.70 及びプラセボ群で-0.02 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-0.39（両側 95%CI：-0.64, -0.13）及び-0.68（両側 95%CI：-0.94, -0.42）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ $p=0.0027$ 及び $p<0.0001$）。



解析対象：ITT 解析対象集団

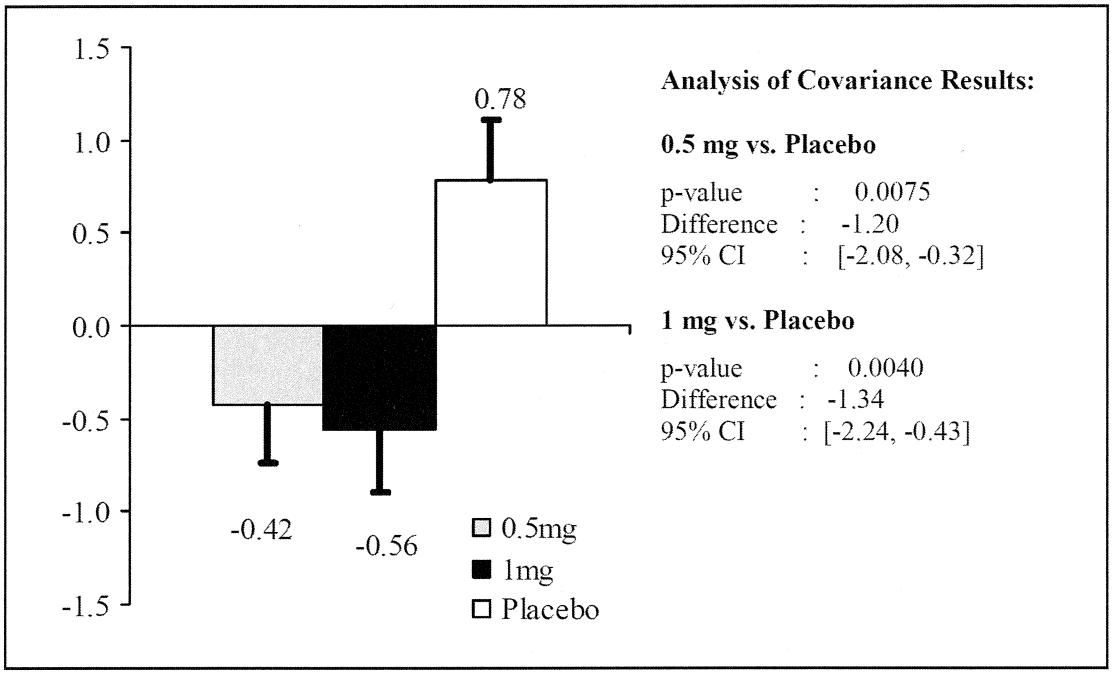
図 2.7.6.19-7　臨床全般改善度（治験責任医師による評価）

ii）治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量

臨床全般改善度（治験責任医師による評価）について、本剤各群とプラセボ群の間に有意な差がみられたため、本評価項目の解析を行った。

治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-8 に示した。

治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.42、本剤 1 mg 群で-0.56 及びプラセボ群で 0.78 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-1.20（両側 95%CI：-2.08, -0.32）及び-1.34（両側 95%CI：-2.24, -0.43）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0075 及び p=0.0040）。



解析対象：ITT 解析対象集団

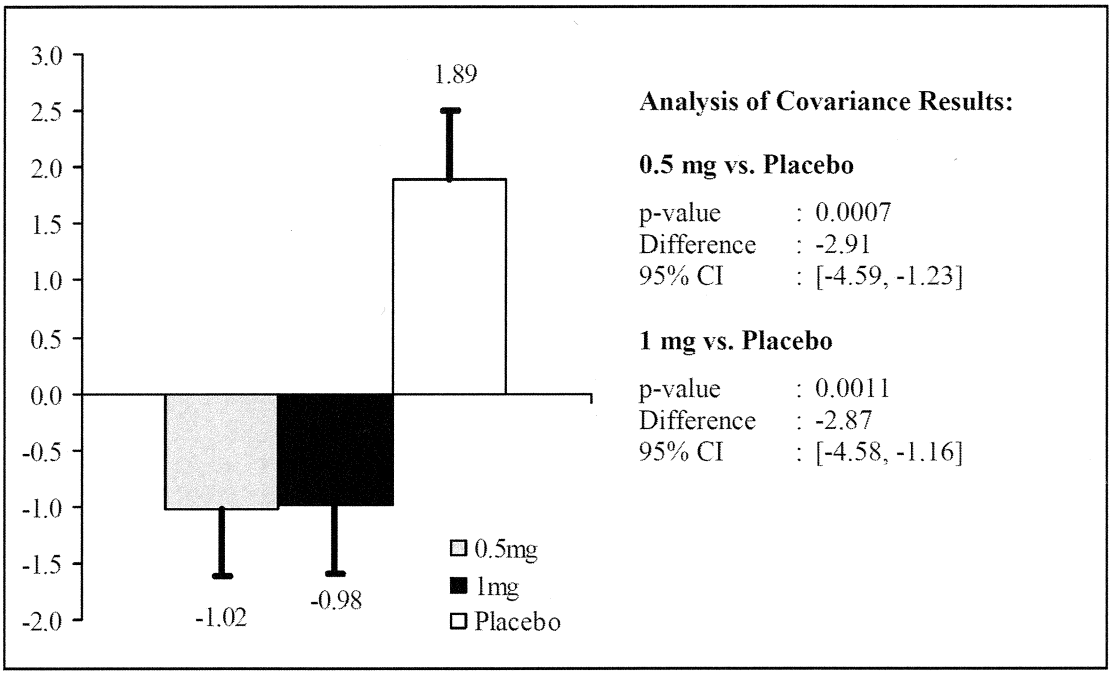
図 2.7.6.19-8　治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量

iii）治療期終了時における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量

治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量について、本剤各群とプラセボ群の間に有意な差がみられたため、本評価項目の解析を行った。

治療期終了時における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-9 に示した。

治療期終了時における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-1.02、本剤 1 mg 群で-0.98 及びプラセボ群で 1.89 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-2.91（両側 95%CI：-4.59, -1.23）及び-2.87（両側 95%CI：-4.58, -1.16）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0007 及び p=0.0011）。



解析対象：ITT 解析対象集団

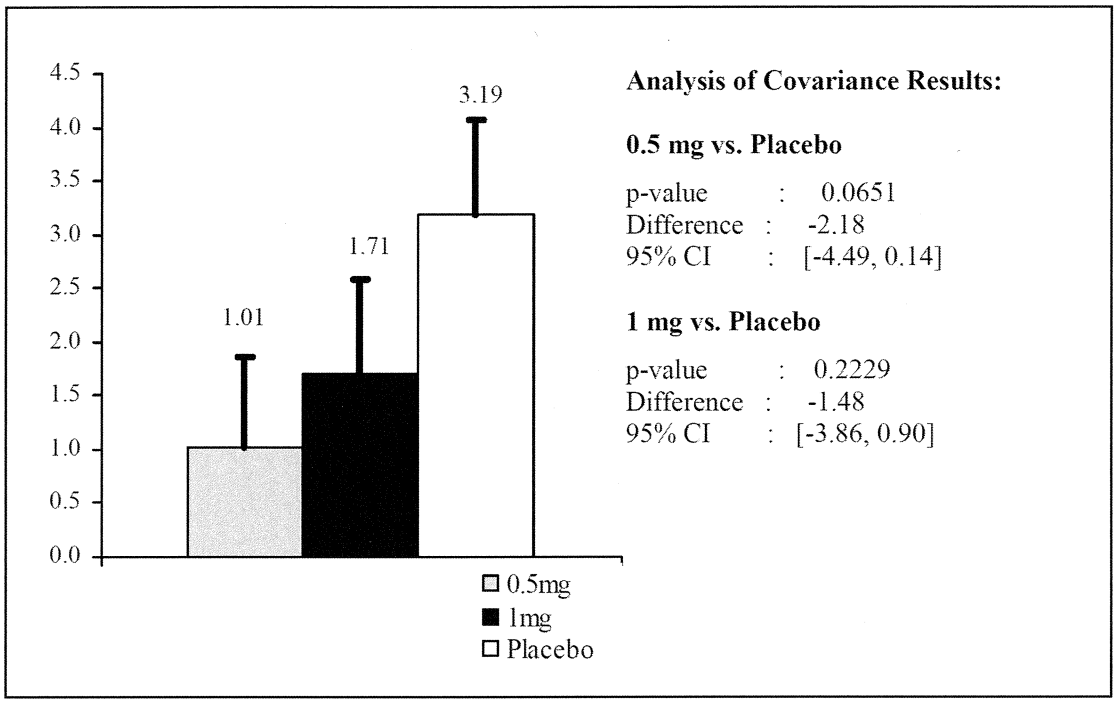
図 2.7.6.19-9　治療期終了時における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量

iv）治療期終了時における PD-QUALIF のベースラインからの変化量

治療期終了時における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の間に有意な差がみられたため、本評価項目の解析を行った。

治療期終了時における PD-QUALIF のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-10 に示した。

治療期終了時における PD-QUALIF のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で 1.01、本剤 1 mg 群で 1.71 及びプラセボ群で 3.19 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-2.18（両側 95%CI：-4.49, 0.14）及び-1.48（両側 95%CI：-3.86, 0.90）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（それぞれ p=0.0651 及び p=0.2229）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-10　治療期終了時における PD-QUALIF のベースラインからの変化量

③ その他の評価項目

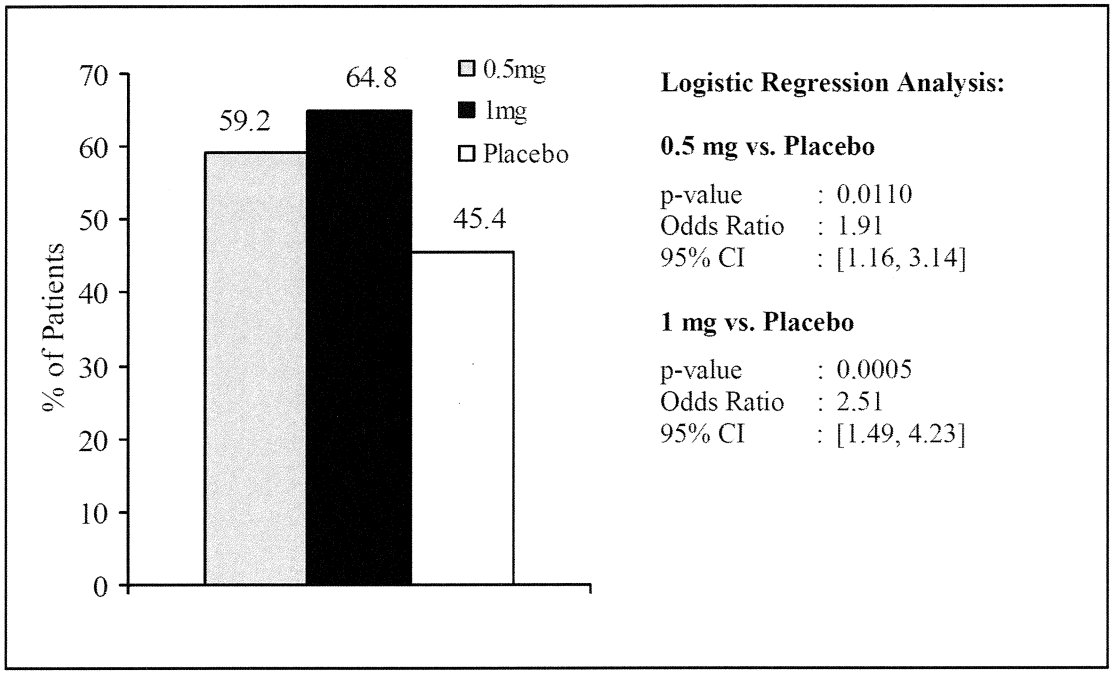
ITT 解析対象集団を対象として、以下の解析を行った。

i）1 日あたりの平均オフ時間がベースラインから 1 時間以上減少した被験者の割合（レスポンダー解析）

1 日あたりの平均オフ時間がベースラインから 1 時間以上減少した被験者をレスポンダーと定義した。

1 日あたりの平均オフ時間がベースラインから 1 時間以上減少した被験者について、ロジスティック回帰分析の結果を図 2.7.6.19-11 に示した。

レスポンダーは、本剤 0.5 mg 群で 59.2%（93/157 例）、本剤 1 mg 群で 64.8%（92/142 例）及びプラセボ群で 45.4%（69/152 例）であった。ロジスティック回帰分析の結果、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 1.91（両側 95%CI：1.16, 3.14）及び 2.51（両側 95%CI：1.49, 4.23）であった（それぞれ p=0.0110 及び p=0.0005）。



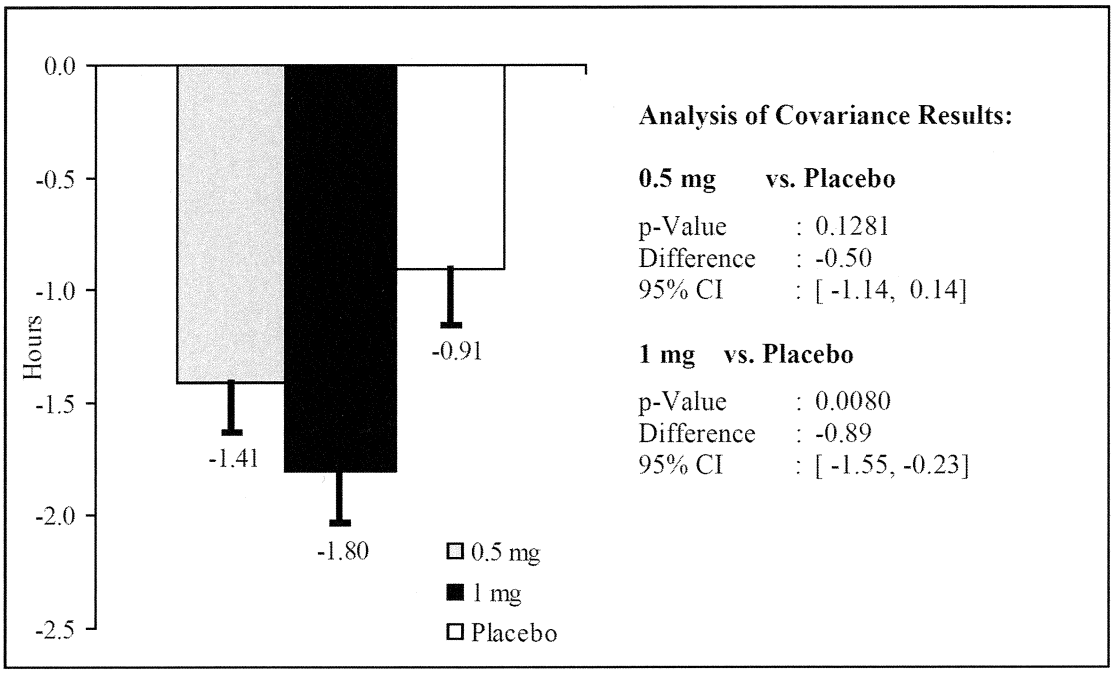
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-11　1 日あたりの平均オフ時間がベースラインから 1 時間以上減少した被験者の割合（レスポンダー解析）

ii）治療期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量

治療期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-12 に示した。

治療期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-1.41 時間、本剤 1 mg 群で-1.80 時間及びプラセボ群で-0.91 時間であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、-0.89 時間（両側 95%CI：-1.55, -0.23）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0080）。本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の群間差は、-0.50 時間（両側 95%CI：-1.14, 0.14）であり、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1281）。



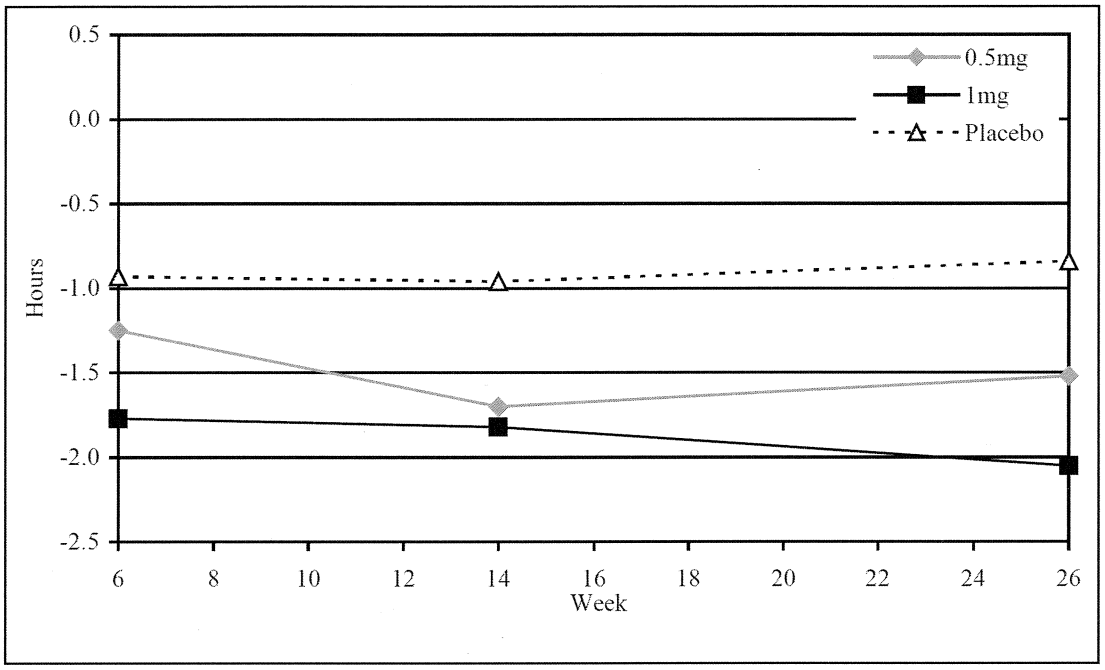
解析対象：ITT 解析対象集団

図2.7.6.19-12　治療期終了時における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量

iii）各評価時点における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量についての反復測定データの解析

1 日あたりの平均オフ時間の変化量の推移を図 2.7.6.19-13 に示した。

無作為化後、最初の評価時点である Week 6 から、本剤各群ではプラセボ群と比較して 1 日あたりの平均オフ時間の短縮がみられた。反復測定データの解析の結果、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差はそれぞれ-0.49 時間（両側 95%CI：-0.90, -0.09）及び-0.89 時間（両側 95%CI：-1.30, -0.47）であり、治験期間を通じて、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ $p=0.0172$ 及び $p<0.0001$）。



Cross-reference: Statistical Output for "24-Hour" Diary Analyses in Appendix 16.1.9.4.2.

Repeated Measures Analysis of Covariance
Time effect was found to be non-significant between groups (p=0.4848)

				95% CI	
Parameter		**Estimate**	**P-Value**	**Lower**	**Upper**
Common Slope		-0.003	0.5676	-0.015	0.008
0.5 mg vs Placebo	-Intercept	-0.491	0.0172	-0.895	-0.088
1 mg vs Placebo	-Intercept	-0.888	<.0001	-1.302	-0.473
0.5 mg vs 1 mg	-Intercept	0.396	0.0579	-0.013	0.806

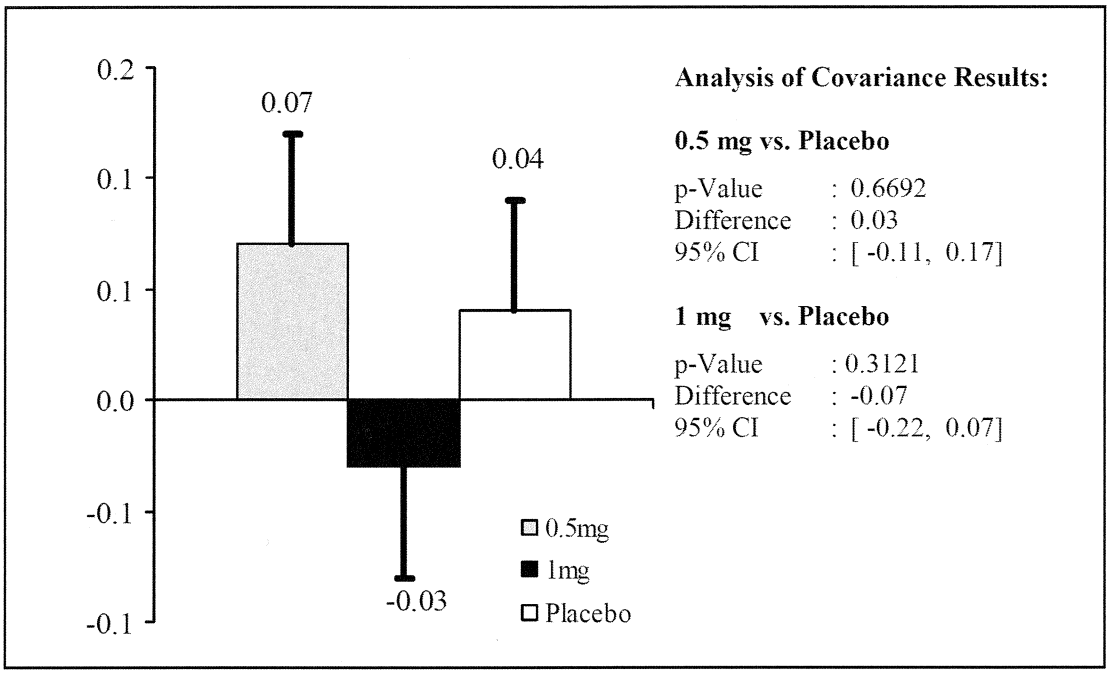
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-13　1 日あたりの平均オフ時間の変化量の推移

iv）治療期終了時における病態重症度のベースラインからの変化量

治療期終了時における病態重症度のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-14 に示した。

治療期終了時における病態重症度のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で 0.07 unit、本剤 1 mg 群で-0.03 unit 及びプラセボ群で 0.04 unit であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ 0.03（両側 95%CI：-0.11, 0.17）及び-0.07（両側 95%CI：-0.22, 0.07）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（それぞれ p=0.6692 及び p=0.3121）。



解析対象：ITT 解析対象集団

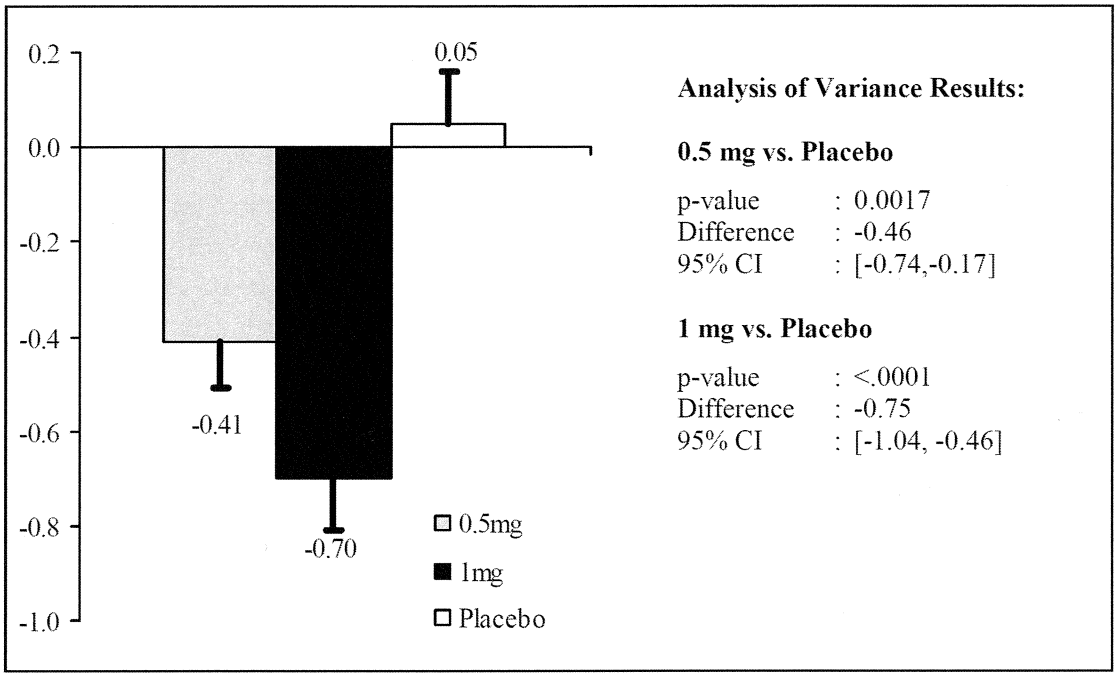
図 2.7.6.19-14　治療期終了時における病態重症度のベースラインからの変化量

v）臨床全般改善度（被験者による評価）

臨床全般改善度について、分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-15 に示した。

臨床全般改善度の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.41、本剤 1 mg 群で-0.70 及びプラセボ群で 0.05 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-0.46（両側 95%CI：-0.74, -0.17）及び-0.75（両側 95%CI：-1.04, -0.46）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ $p=0.0017$ 及び $p<0.0001$）。

これらの結果は、臨床全般改善度（治験責任医師による評価）の結果と同様の結果であった。



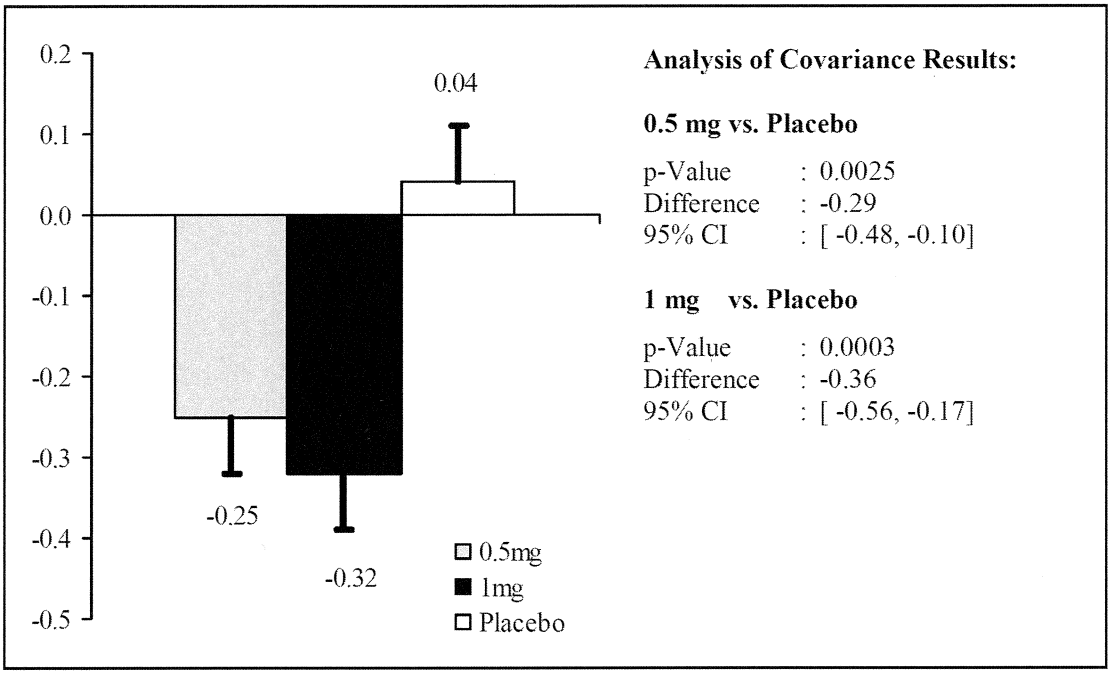
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-15　臨床全般改善度（被験者による評価）

vi）パーキンソン症状の 3 ヵ月前との比較（PD-QUALIF の項目 33）

治療期終了時における PD-QUALIF の項目 33 のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-16 に示した。

治療期終了時における PD-QUALIF の項目 33 のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.25、本剤 1 mg 群で-0.32 及びプラセボ群で 0.04 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-0.29（両側 95%CI：-0.48, -0.10）及び-0.36（両側 95%CI：-0.56, -0.17）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0025 及び p=0.0003）。



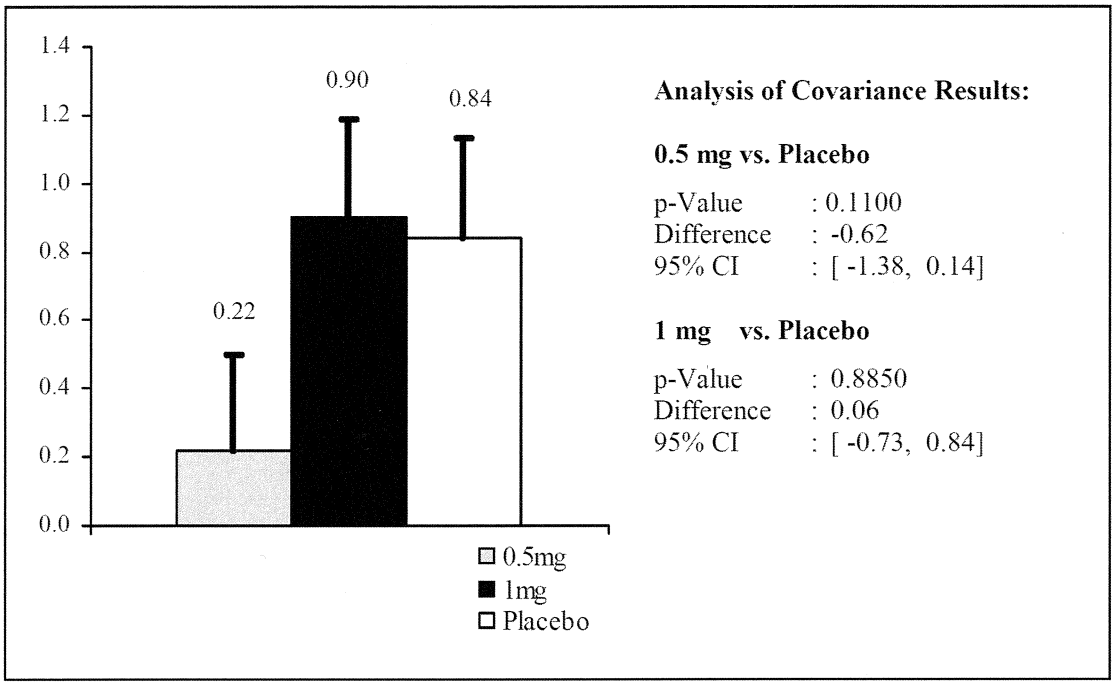
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-16　治療期終了時における PD-QUALIF の項目 33 のベースラインからの変化量

vii）治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量

治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-17 に示した。

治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で 0.22、本剤 1 mg 群で 0.90 及びプラセボ群で 0.84 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-0.62（両側 95%CI：-1.38, 0.14）及び 0.06（両側 95%CI：-0.73, 0.84）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（それぞれ p=0.1100 及び p=0.8850）。



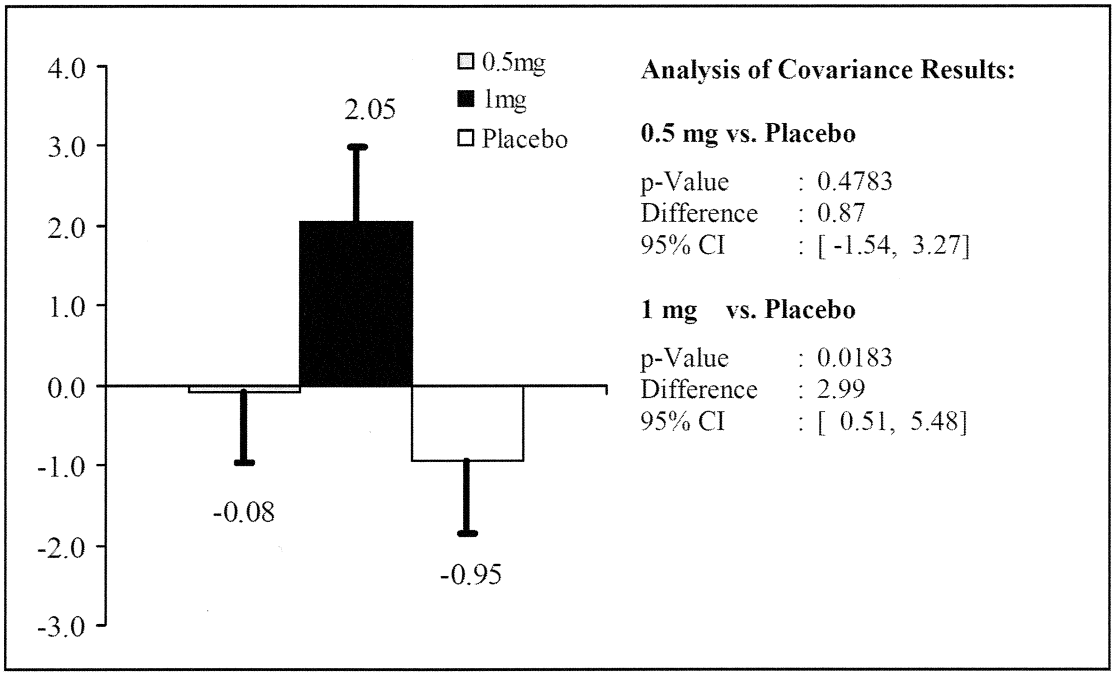
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-17　治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量

viii) 治療期終了時における Schwab and England ADL スコアのベースラインからの変化量

治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（治験責任医師による評価）（オフ時）のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-18 に示した。

治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（治験責任医師による評価）（オフ時）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.08%、本剤 1 mg 群で 2.05%及びプラセボ群で-0.95%であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 2.99%（両側 95%CI：0.51, 5.48）であり、本剤 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（p=0.0183）。本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の群間差は、0.87%（両側 95%CI：-1.54, 3.27）であり、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.4783）。

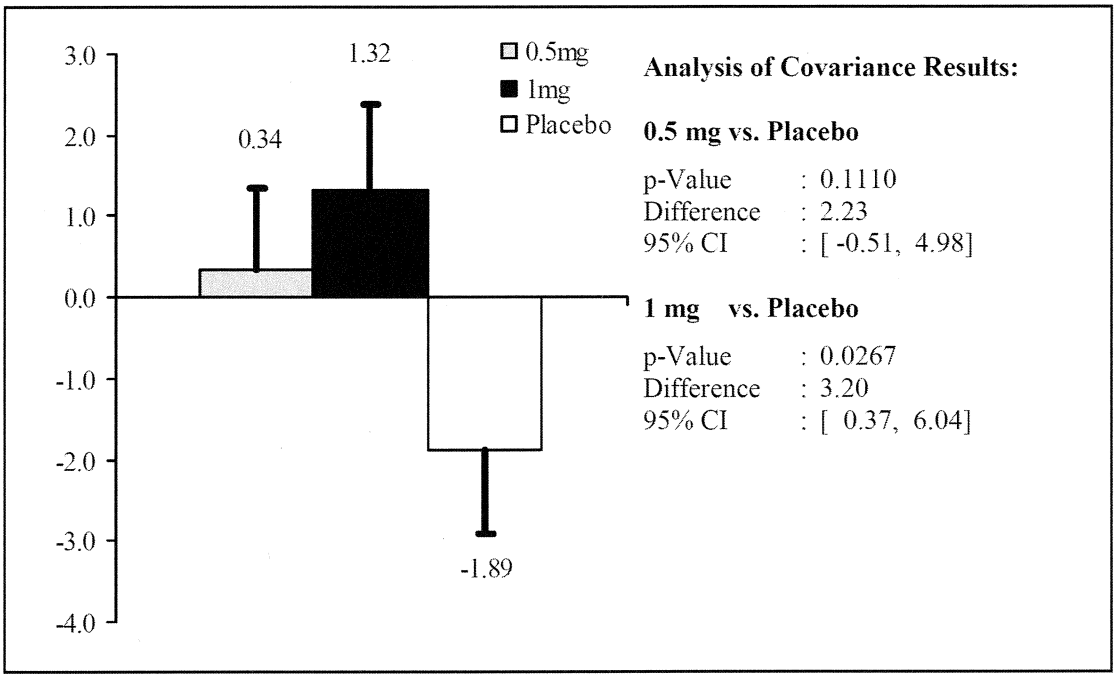


解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-18　治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（治験責任医師による評価）（オフ時）のベースラインからの変化量

治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（被験者による評価）（オフ時）のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-19 に示した。

治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（被験者による評価）（オフ時）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で 0.34%、本剤 1 mg 群で 1.32%及びプラセボ群で-1.89%であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 3.20%（両側 95%CI：0.37, 6.04）であり、本剤 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（p=0.0267）。本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の群間差は、2.23%（両側 95%CI：-0.51, 4.98）であり、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1110）。

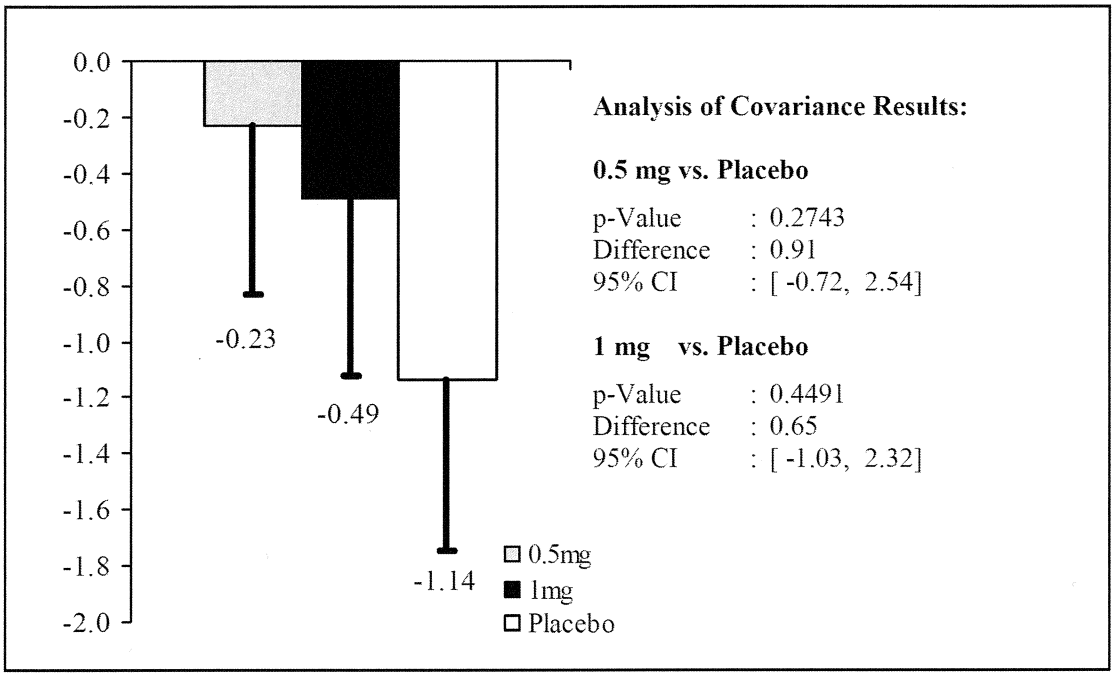


解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-19　治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（被験者による評価）（オフ時）のベースラインからの変化量

治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（治験責任医師による評価）（オン時）のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-20 に示した。

治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（治験責任医師による評価）（オン時）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.23%、本剤 1 mg 群で-0.49%及びプラセボ群で-1.14%であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ 0.91%（両側 95%CI：-0.72, 2.54）及び 0.65%（両側 95%CI：-1.03, 2.32）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（それぞれ p=0.2743 及び p=0.4491）。

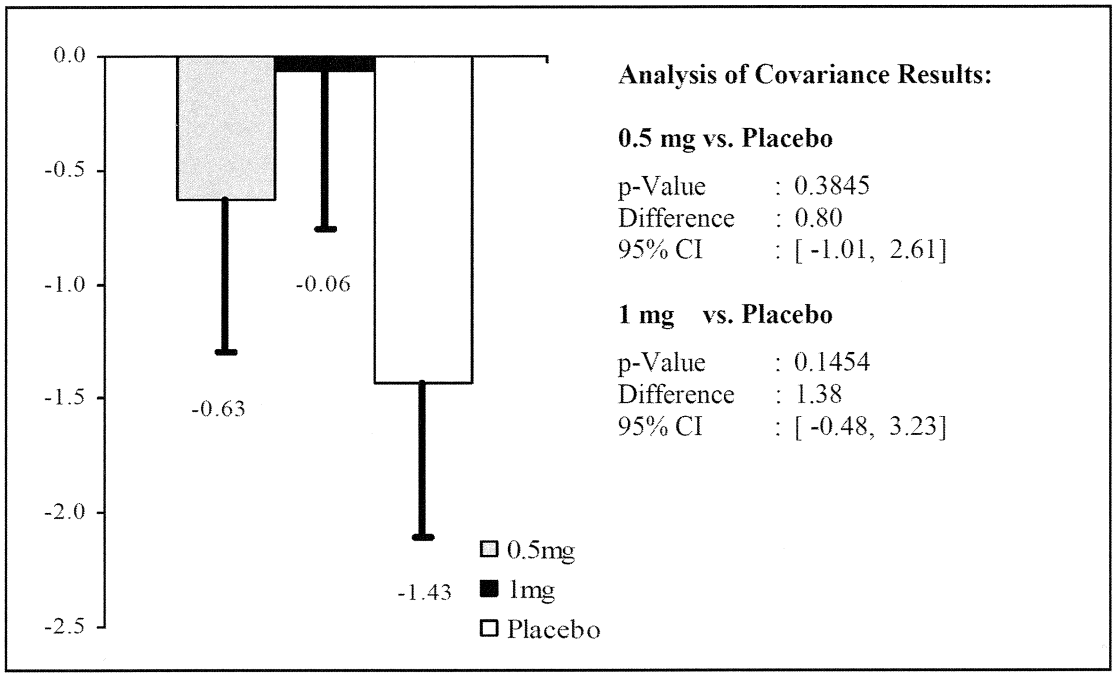


解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-20　治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（治験責任医師による評価）（オン時）のベースラインからの変化量

治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（被験者による評価）（オン時）のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-21 に示した。

治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（被験者による評価）（オン時）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.63%、本剤 1 mg 群で-0.06%及びプラセボ群で-1.43%であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ 0.80%（両側 95%CI：-1.01, 2.61）及び 1.38%（両側 95%CI：-0.48, 3.23）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（それぞれ p=0.3845 及び p=0.1454）。



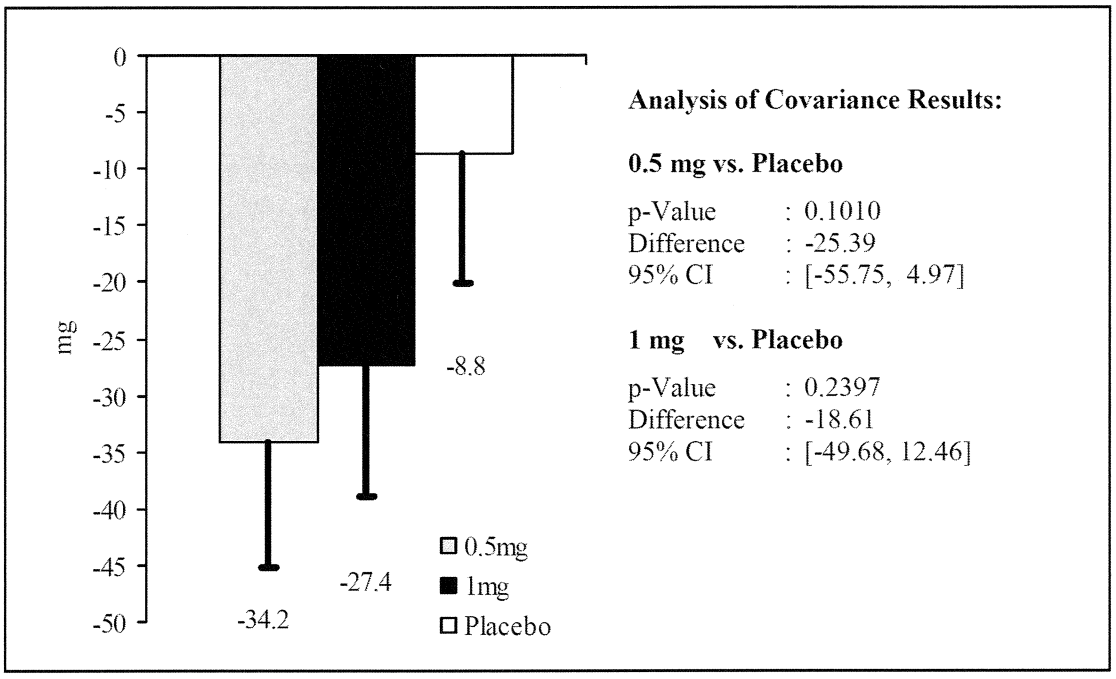
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-21　治療期終了時における Schwab and England スコア（被験者による評価）（オン時）のベースラインからの変化量

ix）レボドパの 1 日総投与量のベースラインからの変化量

レボドパの 1 日総投与量のベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-22 に示した。

レボドパの 1 日総投与量のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-34.2 mg、本剤 1 mg 群で-27.4 mg 及びプラセボ群で-8.8 mg であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-25.39 mg（両側 95%CI：-55.75, 4.97）及び-18.61 mg（両側 95%CI：-49.68, 12.46）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（それぞれ p=0.1010 及び p=0.2397）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-22　レボドパの 1 日総投与量のベースラインからの変化量

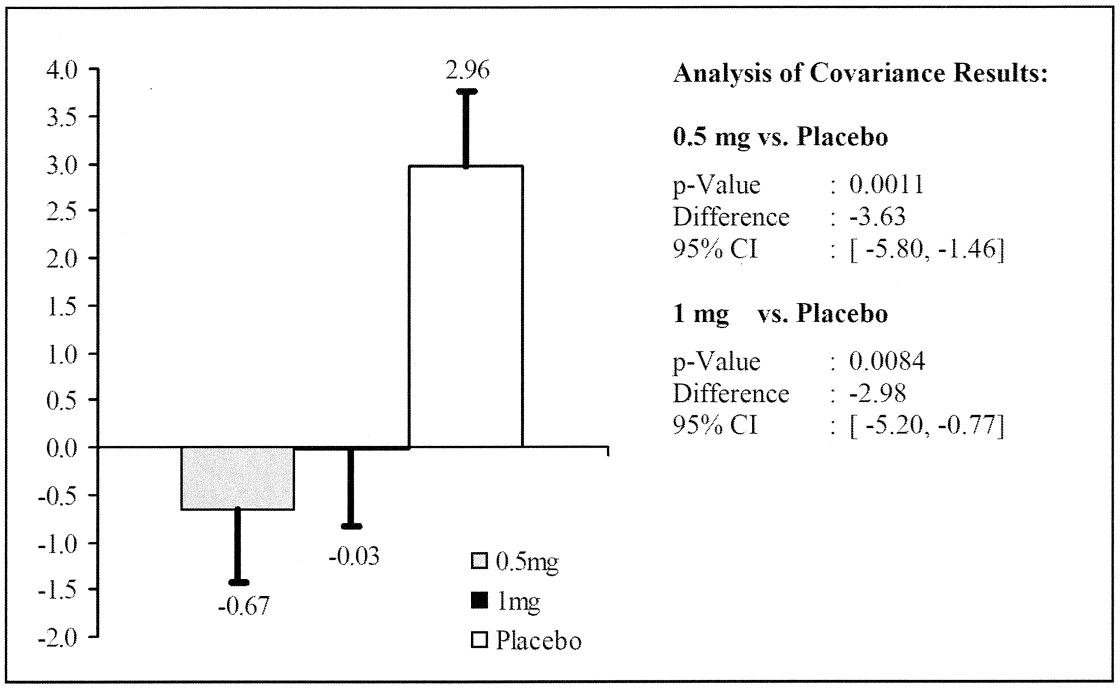
④ 事後解析

本剤の有効性に関する統合的な評価を実施するため、ITT 解析対象集団を対象として、以下の事後解析を行った。

i）治療期終了時における UPDRS 合計スコア（Part I、 Part II 及び Part III の合計スコア）のベースラインからの変化量

治療期終了時における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-23 に示した。

治療期終了時における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.67、本剤 1 mg 群で-0.03 及びプラセボ群で 2.96 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-3.63（両側 95%CI：-5.80、-1.46）及び-2.98（両側 95%CI：-5.20, -0.77）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0011 及び p=0.0084）。



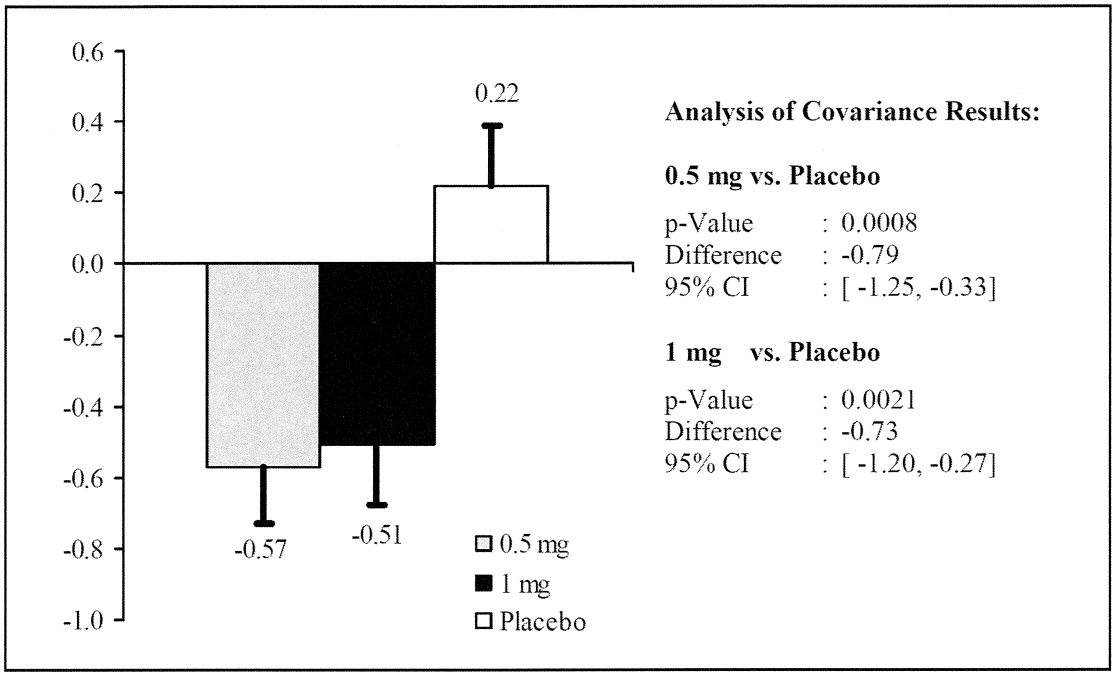
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-23　治験終了時における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量

ii）治療期終了時における UPDRS 振戦スコアのベースラインからの変化量

治療期終了時における UPDRS 振戦スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-24 に示した。

治療期終了時における UPDRS 振戦スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.57、本剤 1 mg 群で-0.51 及びプラセボ群で 0.22 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-0.79（両側 95%CI：-1.25, -0.33）及び-0.73（両側 95%CI：-1.20, -0.27）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0008 及び p=0.0021）。



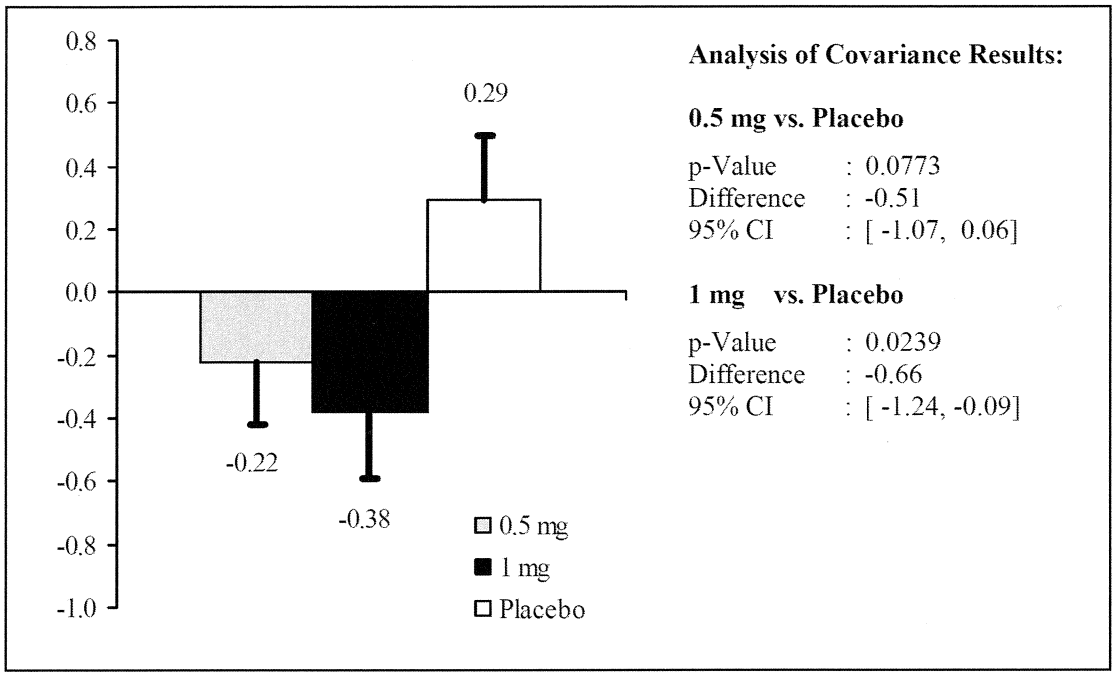
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-24　治療期終了時における UPDRS 振戦スコアのベースラインからの変化量

iii）治療期終了時における UPDRS 筋強剛スコアのベースラインからの変化量

治療期終了時における UPDRS 筋強剛スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-25 に示した。

治療期終了時における UPDRS 筋強剛スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.22、本剤 1 mg 群で-0.38 及びプラセボ群で 0.29 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.66（両側 95%CI：-1.24, -0.09）であり、本剤 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（p=0.0239）。本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.51（両側 95%CI：-1.07, 0.06）であり、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.0773）。



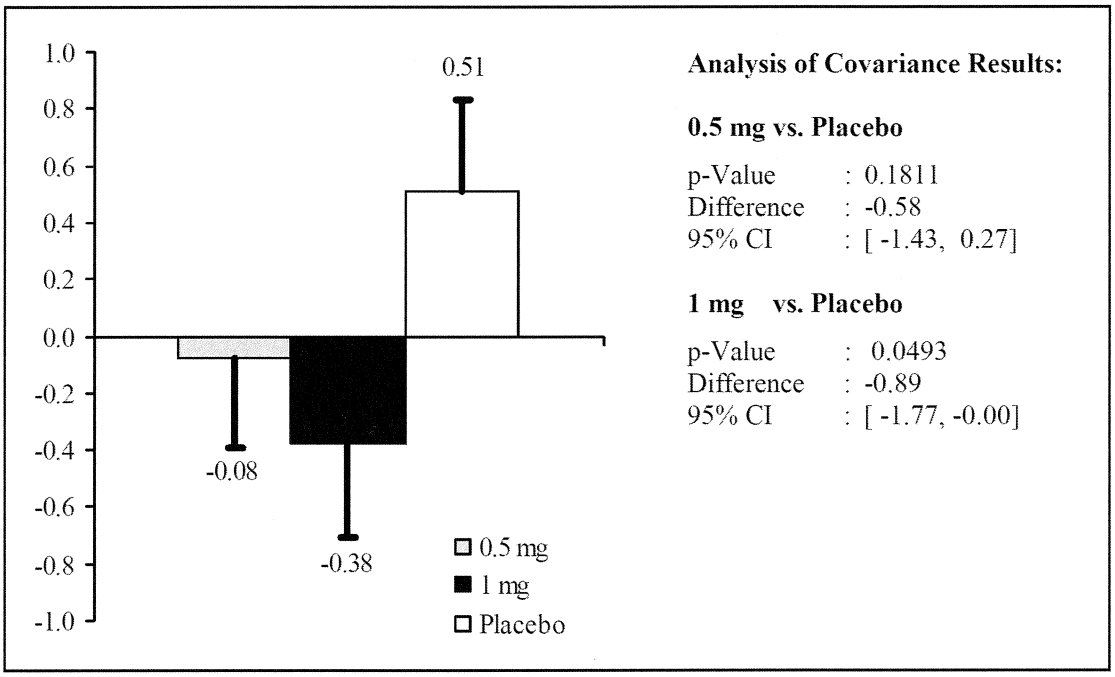
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-25　治療期終了時における UPDRS 筋強剛スコアのベースラインからの変化量

iv）治療期終了時における UPDRS 無動・寡動スコアのベースラインからの変化量

治療期終了時における UPDRS 無動・寡動スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-26 に示した。

治療期終了時における UPDRS 無動・寡動スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.08、本剤 1 mg 群で-0.38 及びプラセボ群で 0.51 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.89（両側 95%CI：-1.77, -0.00）であり、本剤 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（p=0.0493）。本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.58（両側 95%CI：-1.43, 0.27）であり、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1811）。



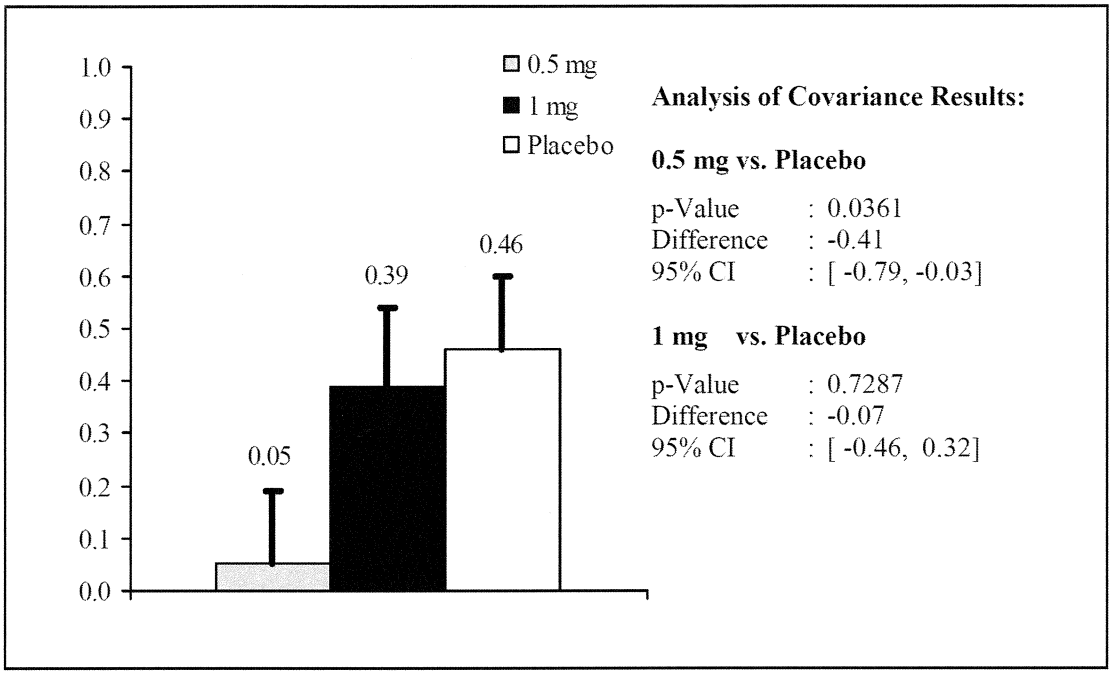
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-26　治療期終了時における UPDRS 無動・寡動スコアのベースラインからの変化量

v）治療期終了時における UPDRS 姿勢反射障害及び歩行障害（Postural Instability & Gait Disorders：PIGD）スコアのベースラインからの変化量

治療期終了時における UPDRS PIGD スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-27 に示した。

治療期終了時における UPDRS PIGD スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で 0.05、本剤 1 mg 群で 0.39 及びプラセボ群で 0.46 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.07（両側 95%CI：-0.46, 0.32）であり、本剤 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.7287）。本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.41（両側 95%CI：-0.79, -0.03）であり、本剤 0.5 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（p=0.0361）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.19-27　治療期終了時における UPDRS PIGD スコアのベースラインからの変化量

vi）治療期終了時における PD-QUALIF サブスケールのベースラインからの変化量

副次評価項目である PD-QUALIF のベースラインからの変化量については、本剤各群とプラセボ群の群間差に有意な差はみられなかったが、治療期終了時におけるベースラインからの PD-QUALIF サブスケールの変化量について検討した結果、主に自宅外での社会交流に関連する活動性を評価する social サブスコアのみ本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた。

治療期終了時における PD-QUALIF social サブスコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.19-28 に示した。

治療期終了時における PD-QUALIF social サブスコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群で-0.38、本剤 1 mg 群で-0.02 及びプラセボ群で 1.39 であった。本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-1.77（両側 95%CI：-2.67, -0.87）及び-1.42（両側 95%CI：-2.34, -0.49）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0001 及び p=0.0028）。