被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴	合併症	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
Transurethral resection of prostate Appendectomy Kidney stones Fracture right femur Right hip replacement Concussion	Hypertension Slightly hard of hearing Degenerative joint disease Diabetes mellitus Left ankle edema	Amantadine hydrochloride Celecoxib Hydrochlorothiazide Insulin Levofloxacin Lisinopril Carbidopa modified-release Levodopa modified-release Multivitamin and mineral preparation	Amantadine hydrochloride Celecoxib Hydrochlorothiazide Insulin Lisinopril Carbidopa modified-release Levodopa modified-release Multivitamin and mineral preparation	無	多分関連なし	多分関連なし

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
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1日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を1日として起算
総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

処置・経過	[redacted] 同意取得。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 排尿困難、尿失禁、尿閉及び全身倦怠感のため緊急治療室を受診。尿路感染の診断で入院。levofloxacin（静脈内投与）を処方。 [redacted] levofloxacin（経口投与）に変更。入院時に軽度ケトアシドーシスがあり、入院中に洞性頻脈のエピソードがみられた。 [redacted] 退院。 [redacted] sulphamethoxazole 及び trimethoprim を処方。

総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-11　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	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
プラセボ群	[redacted]	白人 女性 80 歳	150 cm 61.3 kg	[redacted] (211)	体重減少	不明	不明	関連なし	不明	不明	不明	不明／ 追跡不能
					幻覚	[redacted] (2)	[redacted] (10)	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
					皮膚有棘細胞癌	[redacted] (22)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 [1]
					嚢胞破裂	[redacted] (43)	[redacted] (9)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					肺炎	[redacted] (142)	[redacted] (5)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					尿路感染	[redacted] (142)	[redacted] (5)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					転倒	[redacted] (238)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					パーキンソン病	[redacted] (238)	[redacted] (6)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
3) 重篤な有害事象「肺炎」及び「尿路感染」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「パーキンソン病」及び「転倒」発現日までに使用していた併用薬
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 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴	合併症	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
Appendectomy	Bilat leg edema	Cefepime hydrochloride[3), 4)]	Pramipexole	無	肺炎、尿路感染：多分関連なし パーキンソン病、転倒：関連なし	肺炎、尿路感染：多分関連なし パーキンソン病、転倒：関連なし
Hysterectomy	Lah on ekg	Clindamycin hydrochloride[3), 4)]	Clonazepam			
Nocturia	Mild chf per cxr	Clonazepam[3), 4)]	Torasemide			
	Constipation	Torasemide[3), 4)]	Bisacodyl			
	Gastric reflux	Bisacodyl[3), 4)]	Amitriptyline			
	Noted on skin exam - squamous cell-ca right buttock with pink plaque with yellowish scale	Amitriptyline[3), 4)]	Potassium			
		Potassium[3), 4)]	Nutritional supplement			
	Left shoulder small black spot - blue nevus	Cephalexin[3), 4)]	Lansoprazole			
	Has been wearing glasses	Levofloxacin[4)]	Carbidopa			
	Left wrist drop due to sleeping on left arm	Pramipexole[3), 4)]	Levodopa			
	Depression	Nutritional supplement[3), 4)]	Carbidopa modified-release			
	Anxiety	Tuberculins[4)]	Levodopa modified-release			
	Hallucinations	Lansoprazole[3), 4)]	Spironolactone			
	Allergic to codeine	Carbidopa[3), 4)]	Calcium carbonate			
		Levodopa[3), 4)]				
		Carbidopa modified-release[3), 4)]				
		Levodopa modified-release[3), 4)]				
		Spironolactone[3), 4)]				
		Calcium carbonate[3), 4)]				

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
3) 重篤な有害事象「肺炎」及び「尿路感染」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「パーキンソン病」及び「転倒」発現日までに使用していた併用薬
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1日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を1日として起算
総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 華氏 103 度の発熱、下痢、脱水、尿路感染、市中感染性肺炎及びうっ血性心不全のため入院。これらは、尿検査で白血球及び細菌、並びに左肺底に肺炎と合致する陰影を示した胸部 X 線検査により診断された。血液培養はコリネバクテリウム及びブドウ球菌種陽性、臨床検査は、BUN（29 mg%）、WBC（13,700 cells/mm^3）及び血糖（197 mg%）の増加がみられた（検査室の基準値は未入手）。 clindamycin 及び cefepime を処方。改善。 [redacted] リハビリテーションのため介護施設へ転院。 [redacted]から[redacted]まで治験薬投与を中断。 [redacted] 治験薬投与終了からほぼ 1 ヵ月後、トイレに行くため起き上がったときに転倒。 意識消失、胸痛、呼吸困難、動悸を否定。過去数年間に 4～5 回転倒。 スクリーニング時及び治験終了時の心電図は左房肥大を除き正常。治験中のバイタルサインは基準値範囲内であり、起立性低血圧はみられなかった。 [redacted] 入院。CPK は上昇（922 U/L）していたが、心電図は正常。なお、本被験者は[redacted]以降、治験薬を投与していない。

総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-11　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	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
プラセボ群	[redacted]	白人 男性 67 歳	174 cm 78.6 kg	[redacted] (64)	熱傷	[redacted] (39)	[redacted] (25)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					不全片麻痺	[redacted] (64)	[redacted] (21)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					悪心	[redacted] (66)	[redacted] (4)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					嘔吐	[redacted] (66)	[redacted] (4)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					失神寸前の状態	[redacted] (70)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					斑状皮疹	[redacted] (84)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 [1]

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象「不全片麻痺」及び「失神寸前の状態」発現日までに使用していた併用薬
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 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴	合併症	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
Rheumatic fever	Gastroesophageal reflux disease	Amantadine hydrochloride	Amantadine hydrochloride	有	不全片麻痺：関連なし	不全片麻痺、失神寸前の状態：評価不能
Cardiomegaly	Actinic keratosis	Zolpidem tartrate	Zolpidem tartrate		失神寸前の状態：多分関連なし	
Dizziness	Xerosis on arms	Carbidopa	Carbidopa			
Abdominal adhesions	Urinary urgency	Levodopa	Levodopa			
Nausea	Glaucoma bilaterally	Entacapone	Entacapone			
Vomiting	Osteoarthritis	Tolterodine tartrate	Tolterodine tartrate			
	Peripheral neuropathy	Bimatoprost	Bimatoprost			
	Dizziness	Meclozine hydrochloride	Meclozine hydrochloride			
	Insomnia	Pramipexole	Pramipexole			
	Daytime somnolence	Gabapentin	Gabapentin			
	Mild depression	Pantoprazole	Promethazine			
	Penicillin	Modafinil	Pantoprazole			
		Carbidopa modified-release	Modafinil			
		Levodopa modified-release	Carbidopa modified-release			
		Rofecoxib	Levodopa modified-release			
		Sertraline hydrochloride	Rofecoxib			
			Sertraline hydrochloride			

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象「不全片麻痺」及び「失神寸前の状態」発現日までに使用していた併用薬
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1日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を1日として起算
総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 右半身の無力症を訴える。 [redacted] 治験中止。 [redacted] 嘔吐及び悪心を訴える。 [redacted] amantadine、pramipexole 及び entacapone 投与中止。 [redacted] 右半身の無力症と失神のエピソードのため入院。症状改善。脳の CT 検査では病理学的に異常はみられず。 [redacted] 退院。失神のエピソードの原因は不明。退院時にパーキンソン病及び改善がみられた右半身の無力症と診断。

総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-11　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	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
プラセボ群	[redacted]	白人 男性 57 歳	190 cm 92.1 kg	[redacted] (182)	頭痛	[redacted] (36)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頭痛	[redacted] (94)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					季節性アレルギー	[redacted] (123)	[redacted] (3)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					幻視	[redacted] (143)	[redacted] (3)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					幻視	[redacted] (170)	[redacted] (3)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					不眠症	[redacted] (171)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					幻視	[redacted] (176)	[redacted] (98)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					幻視	[redacted] (183)	不明	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 1)

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
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 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴	合併症	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
Asthma	Occasional heartburn mild	Amantadine hydrochloride	Amantadine hydrochloride	無	多分関連なし	多分関連なし
Essential hypertension	Constipation	Zolpidem tartrate	Benzhexol hydrochloride			
Hemorrhoids-day surgery	Myopia wears glasses	Benzhexol hydrochloride	Aspirin			
Measles	Astigmatism wears glasses	Aspirin	Multivitamin and mineral			
Biopsy lesion right lower	Occasional joint pain-due to	Beclomethasone dipropionate	preparation			
neck-hutchinson's	sleeping position (mild)	Multivitamin and mineral	Entacapone			
Lesion removed from left	Hallucinations	preparation	Pergolide mesylate			
hip-hutchinson's		Entacapone	Carbidopa			
Erythematous scaling of intergluteal		Chlorzoxazone	Levodopa			
fold		Paracetamol	Carbidopa modified-release			
Freckle		Pergolide mesylate	Levodopa modified-release			
Kidney stones-no treatment required		Quetiapine fumarate				
Hearing loss right more than left		Carbidopa				
Sinus infections		Levodopa				
Amputation left middle finger at 1		Carbidopa modified-release				
interphalangeal joint		Levodopa modified-release				
Amputation right ring finger at 2						
interphalangeal joint						
Left indirect inguinal repair						
Subdural hematoma						
Drug abuse and abuse						

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
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1日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を1日として起算
総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] レボドパの投与量の変更はなかった。 [redacted] 本治験完了 [redacted] 幻視のため入院。過去 6 年間にわたり間欠性、短時間の幻覚があり、入院前に悪化がみられた。弟が本被験者に危害を加えようとしており、母親の葬儀の手配をめぐる口論の後、銃器を持って自分を追いかけていると主張した。他の家族から聴取したところ、母親はまだ生存しており、葬儀の手配に関する議論はなかった。本被験者は、自分が経験した他の幻覚と同様に、この議論も幻覚であった可能性があることを認識。入院時の診療記録は、抗パーキンソン病薬による物質誘発性精神病性障害と鑑別診断されている。

総括報告書（5.3.5.1-4）14.5, Appendix 16.2.4, 16.2.6 及び症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

iii）その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、治験薬投与中止に至った有害事象と定義した。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 2.7.6.19-12 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、本剤 0.5 mg 群では 11.6%（19/164 例）44 件、本剤 1 mg 群では 9.4%（14/149 例）25 件、プラセボ群では 6.9%（11/159 例）30 件であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 0.5 mg 群では下痢、転倒、体重減少及び幻覚が各 1.2%（2/164 例）、頻脈、心室性頻脈、甲状腺機能亢進症、悪心、口の感覚鈍麻、疲労、無力症、発熱、肺炎、食欲減退、背部痛、悪性黒色腫、浮動性めまい、パーキンソニズム、傾眠、平衡障害、感覚鈍麻、意識消失、パーキンソン病、不安、錯乱状態、失見当識、欲求不満耐性低下、ギャンブル障害、神経過敏、皮膚乾燥、紅斑、多汗症、過敏性血管炎、丘疹性皮疹、蕁麻疹及び低血圧が各 0.6%（1/164 例）であった。

本剤 1 mg 群では浮動性めまい 1.3%（2/149 例）、悪心、腹部不快感、上腹部痛、レッチング、疲労、尿路感染、背部痛、四肢痛、表皮内悪性黒色腫、メラノサイト性母斑、ジスキネジア、傾眠、脳幹卒中、脳血管発作、頭痛、錯感覚、幻覚、睡眠障害、社会逃避行動及び起立性低血圧が各 0.7%（1/149 例）であった。

プラセボ群では悪心 2.5%（4/159 例）、疲労 1.3%（2/159 例）、腹部膨満、口内乾燥、嘔吐、歩行障害、倦怠感、末梢性浮腫、尿路感染、体重減少、筋固縮、浮動性めまい、ジスキネジア、パーキンソニズム、不全片麻痺、嗜眠、失神寸前の状態、中毒性脳症、振戦、不安、抑うつ気分、幻視、急性腎障害及び収縮期高血圧が各 0.6%（1/159 例）であった。

各群において 2 例以上に発現した治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 0.5 mg 群の下痢、転倒、体重減少及び幻覚が各 1.2%（2/164 例）、本剤 1 mg 群の浮動性めまい 1.3%（2/149 例）、プラセボ群の悪心 2.5%（4/159 例）及び疲労 1.3%（2/159 例）であった。

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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 群	[redacted]	白人 男性 76 歳	意識消失	[redacted]	[redacted] (144)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (144)	[redacted] (2)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
			意識消失	[redacted]	[redacted] (144)	[redacted] (2)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
			錯乱状態	[redacted]	[redacted] (144)	[redacted] (4)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 67 歳	パーキンソニズム	[redacted]	[redacted] (30)	不明	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 男性 53 歳	頻脈	[redacted]	[redacted] (54)	[redacted] (10)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
			多汗症	[redacted]	[redacted] (54)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			疲労	[redacted]	[redacted] (54)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			体重減少	[redacted]	[redacted] (54)	不明	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			甲状腺機能亢進症	[redacted]	[redacted] (66)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 男性 77 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (181)	[redacted] (25)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人 男性 75 歳	浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (33)	[redacted] (9)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			平衡障害	[redacted]	[redacted] (33)	[redacted] (9)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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 群（続き）	[redacted]	白人 男性 71 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (9)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 65 歳	下痢	[redacted]	[redacted] (61)	[redacted] (3)	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	回復
			丘疹性皮疹	[redacted]	[redacted] (64)	[redacted] (23)	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	回復
			皮膚乾燥	[redacted]	[redacted] (86)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	不明／ 追跡不能
	[redacted]	白人 男性 57 歳	悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (164)	[redacted] (58)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 78 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (23)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 男性	心室性頻脈	[redacted]	[redacted] (69)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復 1)
		55 歳	ギャンブル障害	[redacted]	[redacted] (82)	不明	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 男性 62 歳	背部痛	[redacted]	[redacted] (143)	不明	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			体重減少	[redacted]	[redacted] (143)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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 群（続き）	[redacted]	白人 女性 45 歳	口の感覚鈍麻	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (78)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			感覚鈍麻	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (78)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			感覚鈍麻	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (78)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			感覚鈍麻	[redacted]	[redacted] (9)	不明	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			感覚鈍麻	[redacted]	[redacted] (9)	不明	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 男性 64 歳	傾眠	[redacted]	[redacted] (50)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			食欲減退	[redacted]	[redacted] (71)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			低血圧	[redacted]	[redacted] (78)	[redacted] (1)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 78 歳	悪心	[redacted]	[redacted] (14)	[redacted] (23)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 57 歳	下痢	[redacted]	[redacted] (66)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 62 歳	蕁麻疹	[redacted]	[redacted] (10)	不明	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 男性 61 歳	失見当識	[redacted]	[redacted] (18)	[redacted] (3)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (18)	[redacted] (3)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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 群（続き）	[redacted]	白人 女性 67 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (142)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			欲求不満耐性低下	[redacted]	[redacted] (159)	[redacted] (2)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			無力症	[redacted]	[redacted] (159)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			不安	[redacted]	[redacted] (159)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			神経過敏	[redacted]	[redacted] (159)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 男性 61 歳	発熱	[redacted]	[redacted] (72)	[redacted] (9)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			紅斑	[redacted]	[redacted] (72)	[redacted] (17)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			過敏性血管炎	[redacted]	[redacted] (78)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 73 歳	脳幹卒中	[redacted]	[redacted] (100)	[redacted] (12)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人 男性 71 歳	腹部不快感	[redacted]	[redacted] (9)	[redacted] (9)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
			傾眠	2[redacted]	[redacted] (11)	[redacted] (30)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 65 歳	睡眠障害	[redacted]	[redacted] (16)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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 群（続き）	[redacted]	白人 女性 71 歳	ジスキネジア	[redacted]	[redacted] (3)	不明	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			幻覚	[redacted]	[redacted] (3)	不明	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			錯感覚	[redacted]	[redacted] (7)	[redacted] (5)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (7)	[redacted] (11)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 56 歳	背部痛	[redacted]	[redacted] (9)	[redacted] (12)	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			背部痛	[redacted]	[redacted] (9)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			背部痛	[redacted]	[redacted] (9)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			背部痛	[redacted]	[redacted] (20)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 61 歳	レッチング	[redacted]	[redacted] (88)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 男性 61 歳	メラノサイト性母斑	[redacted]	[redacted] (93)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 63 歳	浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (57)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			起立性低血圧	[redacted]	[redacted] (60)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			尿路感染	[redacted]	[redacted] (72)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	不明／ 追跡不能

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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 群（続き）	[redacted]	白人 女性 68 歳	頭痛	[redacted]	[redacted] (3)	[redacted] (16)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			上腹部痛	[redacted]	[redacted] (3)	[redacted] (16)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 71 歳	脳血管発作	[redacted]	[redacted] (152)	不明	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	後遺症あり
	[redacted]	白人 男性 67 歳	浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (79)	不明	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復 1)
			四肢痛	[redacted]	[redacted] (138)	[redacted] (7)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 60 歳	表皮内悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (187)	不明	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 59 歳	疲労	[redacted]	[redacted] (6)	[redacted] (10)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 52 歳	社会逃避行動	[redacted]	[redacted] (37)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
プラセボ群	[redacted]	白人 男性 70 歳	不安	[redacted]	[redacted] (12)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			パーキンソニズム	[redacted]	[redacted] (12)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			抑うつ気分	[redacted]	[redacted] (54)	[redacted] (92)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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
プラセボ群 （続き）	[redacted]	白人 男性 64 歳	悪心	[redacted]	[redacted] (34)	[redacted] (2)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
			腹部膨満	[redacted]	[redacted] (34)	[redacted] (40)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
			疲労	[redacted]	[redacted] (34)	[redacted] (40)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
			体重減少	[redacted]	[redacted] (46)	[redacted] (31)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			疲労	[redacted]	[redacted] (74)	[redacted] (3)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 74 歳	口内乾燥	[redacted]	[redacted] (4)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
			悪心	[redacted]	[redacted] (4)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
			ジスキネジア	[redacted]	[redacted] (11)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
	[redacted]	白人 女性 66 歳	筋固縮	[redacted]	[redacted] (1)	[redacted] (39)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			歩行障害	[redacted]	[redacted] (1)	[redacted] (39)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			振戦	[redacted]	[redacted] (1)	[redacted] (39)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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
プラセボ群 （続き）	[redacted]	白人 男性 72 歳	浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (1)	[redacted] (3)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (1)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
			浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (2)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
			嗜眠	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (2)	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 52 歳	疲労	[redacted]	[redacted] (53)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
	[redacted]	白人 女性 59 歳	急性腎障害	[redacted]	[redacted] (107)	[redacted] (23)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			中毒性脳症	[redacted]	[redacted] (107)	[redacted] (23)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			尿路感染	[redacted]	[redacted] (107)	[redacted] (23)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	ヒスパニック 男性 41 歳	倦怠感	[redacted]	[redacted] (40)	[redacted] (6)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 67 歳	不全片麻痺	[redacted]	[redacted] (64)	[redacted] (21)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (66)	[redacted] (4)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			嘔吐	[redacted]	[redacted] (66)	[redacted] (4)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			失神寸前の状態	[redacted]	[redacted] (70)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

表 2.7.6.19-12　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	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日	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
プラセボ群 （続き）	[redacted]	白人 男性 57 歳	幻視	[redacted]	[redacted] (183)	不明	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 79 歳	収縮期高血圧	[redacted]	[redacted] (51)	[redacted] (3)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			末梢性浮腫	[redacted]	[redacted] (54)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-2）から引用

⑤ 臨床検査

臨床検査について、本剤各群とプラセボ群で大きな違いはみられなかった。また、本剤による肝又は腎毒性を示唆する結果もみられなかった。

⑥ バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

i）バイタルサイン

プラセボ群と比べて本剤群では、治験薬投与後に臥位及び立位収縮期血圧のわずかな低下、体位変換時の血圧差（臥位-立位）の上昇がみられたが、本剤による血圧上昇はみられなかった。また、異常高値、異常低値及び体位変換時の血圧差について、以下のとおりPCS（Potentially Clinically Significant）を定義した。

- 異常高値：臥位又は立位収縮期血圧が180 mmHgを超える若しくは臥位又は立位拡張期血圧が100 mmHgを超える
- 異常低値：臥位又は立位収縮期血圧が90 mmHg未満若しくは臥位又は立位拡張期血圧が50 mmHg未満
- 体位変換時の血圧差：収縮期血圧が30 mmHg以上又は拡張期血圧が20 mmHg以上

異常高値について、プラセボ群と比べて本剤群で治験薬投与後に異常高値がみられた被験者の割合が高い評価時点もみられたが、本剤群とプラセボ群の間で有害事象として報告された高血圧の発現頻度に大きな違いはみられかった。いずれの群においても高血圧に関連する重篤な有害事象はみられなかった。

異常低値について、プラセボ群と比べて本剤群で治験薬投与後に異常低値がみられた被験者の割合が高い評価時点もみられたが、本剤群とプラセボ群の間で有害事象として報告された低血圧の発現頻度に大きな違いはみられなかった。本剤1 mg群の1例に起立性低血圧に関連する重篤な有害事象がみられ、本剤1 mg群で1例に起立性低血圧に関連する治験薬投与中止に至った有害事象がみられた。

家庭血圧モニタリングの結果について、食後の収縮期血圧上昇を以下の通り定義した。

- 収縮期血圧上昇：収縮期血圧が30 mmHgを超えて上昇かつ収縮期血圧が140 mmHgを超える
- 重度の収縮期血圧上昇：収縮期血圧が30 mmHgを超えて上昇かつ収縮期血圧が180 mmHgを超える

無作為化された後に食後の収縮期血圧上昇又は重度の収縮期血圧上昇がみられた被験者の割合について、ロジスティック回帰分析の結果、本剤各群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった。

臥位及び立位の脈拍数について、本剤各群とプラセボ群で大きな違いはみられなかった。

ii）心電図及び他の観察項目

心電図について、心電図パラメータ（心拍数、RR間隔、PR間隔、QRS間隔、QT間隔、QTcB間隔及びQTcF間隔）の平均値は、本剤各群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。

身体所見について、治験期間中に異常がみられた被験者の割合は、本剤各群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。

皮膚検査については治験途中に追加した。[redacted]年[redacted]月に本治験の組入れが開始されたが、[redacted]年[redacted]月に治験実施計画書を改訂し、ベースライン及び治験薬投与後3ヵ月ごとに黒色腫に関する13のリスクファクターの有無をチェックリストを用いて評価した。黒色腫のリスクファクターが3つ以上ある被験者の割合は、本剤0.5 mg群で51.2%（63/123例）、本剤1 mg群で57.5%（61/106例）、プラセボ群で47.9%（56/117例）であった。生検の結果、本剤0.5 mg群及び1 mg群で各2例（計4例）が悪性黒色腫と診断された。本剤0.5 mg群の1例は、治験薬投与前のベースラインの生検により、本剤1 mg群の2例は無作為化された後の生検によって上皮内黒色腫が確認された。また、本剤0.5 mg群の1例は無作為化された後に、浸潤性悪性黒色腫と診断された。

UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコアについて、共分散分析の結果、本剤各群とプラセボ群でベースラインからの変化量に有意な差はみられなかった。

⑦ ジスキネジア

有害事象として報告されたジスキネジアの発現頻度は本剤0.5 mg群で17.1%(28/164例)、本剤1 mg群で18.1%（27/149例）及びプラセボ群で9.4%（15/159例）であった。プラセボ群と比べて本剤各群で高かったが、忍容性は良好であり、治験薬投与中止に至ったジスキネジアを発現した被験者は、本剤1 mg群で1例、プラセボ群で1例であった。

生活に支障があるジスキネジアを伴う1日あたりのオン時間について、共分散分析の結果、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0.21時間、本剤1 mg群で0.62時間、プラセボ群で0.26時間であった。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が、本剤1 mg群とプラセボ群の群間差は0.37（両側95%CI：0.00, 0.74）時間であり、本剤1 mg群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差がみられた（p=0.0479）。

UPDRS Part IV（治療の合併症）の項目32～34の合計により算出したジスキネジアスコアについて、共分散分析の結果、ベースラインからの変化量は、本剤0.5 mg群で0.39、本剤1 mg群で0.52、プラセボ群で0.15であった。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が、本剤1 mg群のプラセボ群の群間差は0.37（両側95%CI：0.04, 0.70）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=0.0296）。

生活に支障があるジスキネジアがベースラインではみられず、治験薬投与後にみられた被験者の割合は、本剤0.5 mg群、本剤1 mg群及びプラセボ群でそれぞれ20.4%、26.1%及び21.1%であり、群間で大きな違いはみられなかった。

⑧ チラミン負荷試験

チラミン負荷試験は、本剤0.5 mg、1 mg又はプラセボを6ヵ月間投与されたパーキンソン病患者に塩酸チラミン50 mgを経口投与したときの影響を評価することを目的とし、Week 26までを完了した被験者55例（本剤0.5 mg群22例、本剤1 mg群13例及びプラセボ群22例）を対象に実施した。なお、頭蓋内又は体内の動脈瘤の既往、頭蓋内出血の既往がある被験者、収縮期血圧が160 mmHgを超える、又は拡張期血圧が90 mmHgを超えるコントロール不良の高血圧を有する被験者は除外した。

塩酸チラミン投与後120分間は5分ごと、続く60分間は15分ごとに血圧を測定した結果、収縮期血圧がベースラインの平均値から3回以上連続で30 mmHgを超えて上昇した被験者は本剤0.5 mg群で3例、プラセボ群1例であり、本剤1 mg群ではみられなかった。投与量の増加に応じた収縮期血圧が上昇した被験者の増加傾向はみられなかった。いずれの被験者もチラミン負荷試験期間中に無処置であり、症状はみられなかった。心拍数が10分間で3回以上連続40 bpm未満となった被験者はいずれの群においてもみられなかった。なお、収縮期血圧がベースラインの平均値から2回以上連続で30 mmHgを超えて上昇した被験者はプラセボ群2例のみであり、本剤各群ではみられなかった。

⑨ 忍容性

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤0.5 mg群で11.6%（19/164例）、本剤1 mg群で9.4%（14/149例）、プラセボ群では6.9%（11/159例）であった。

4）薬力学的作用

一部の施設を対象に、薬力学的評価として血小板MAO-B阻害率を評価した。

対象被験者の性別、年齢、人種、パーキンソン病の罹病期間、レボドパ投与、運動症状の日内変動及びジスキネジアの有無は、本治験に組み入れられた被験者と大きな違いはみられなかった。

血小板MAO-B活性のベースラインからの阻害率の要約統計量を表2.7.6.19-13に示した。

本剤各群では血小板MAO-B活性の阻害がみられたが、プラセボ群では血小板MAO-B活性の阻害はみられなかった。

本剤0.5 mg群及び1 mg群の血小板MAO-B活性の阻害率は同程度であり、Week 10及び26のいずれにおいても血小板MAO-B活性の阻害がみられた。

表2.7.6.19-13　血小板MAO-Bの阻害率

		本剤0.5 mg群	本剤1 mg群	プラセボ群
Week 10	N	25	23	21
	平均値	96.36	100.00	-10.01
	中央値	100.0	100.0	-6.5
	SD	8.0	0.0	70.0
	最小値	72.09	100.00	-236.4
	最大値	100.0	100.0	100.0
Termination	N	25	22	22
	平均値	95.52	90.29	-25.94
	中央値	100.0	100.0	12.9
	SD	9.9	38.3	155.5
	最小値	68.00	-77.78	-655.2
	最大値	100.0	100.0	100.0

* ベースラインの測定値のある被験者のみを表に示す

** マイナス値はベースラインからの増加を示す

5）母集団薬物動態の評価

母集団薬物動態解析の最終モデルは、ラサギリンの1次吸収及び1次消失過程を伴う2コンパートメントモデル、1-アミノインダンに関してはラサギリンからの1次生成及び1次消

失過程を伴う1コンパートメントモデルを用いて表すことができた。ラサギリンは本剤の経口投与により速やかに吸収されたが、吸収速度の被験者間での変動は大きかった。ラサギリン及び1-アミノインダンの分布は、見かけの分布容積によって明らかとなった。ラサギリンの見かけのクリアランスの中央値は65.3 L/hと推定されたが、中心コンパートメントの見かけの分布容積の中央値は117 Lと推定された。また、ラサギリンの定常状態における見かけの分布容積の中央値は350 Lと推定された。

代謝物である1-アミノインダンの見かけのクリアランスの中央値は27.8 L/h、見かけの分布容積の中央値は492 Lと推定された。

薬物動態パラメータの推定値に関する個体差の要因を検討するため、背景因子（年齢、性別、体重、人種及び喫煙歴等）、腎及び肝機能マーカー、本剤の投与量、レボドパの投与量及び併用薬等の共変量の影響を評価した。解析には、β遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬、アスピリン、アセトアミノフェン、シルデナフィルクエン酸塩、キノロン系抗菌薬、ベンゾジアゼピン（クロナゼパムは除く）、塩酸アマンタジン、エンタカポン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ジフェンヒドラミン、脂質異常症治療薬、COX-2阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬及びエストロゲンといった併用薬を含めた。

その結果、ラサギリン及び1-アミノインダンの母集団薬物動態解析の最終モデルに含まれる共変量として、併用薬（エンタカポン）、体重及び性別を選択した。併用薬であるエンタカポンは本剤の見かけのクリアランスと、体重は1-アミノインダンの見かけのクリアランスと、性別は1-アミノインダンの見かけの分布容積とそれぞれ相関がみられた。母集団薬物動態解析に用いた集団において、ラサギリン又は1-アミノインダンの薬物動態的変動の意義のある因子として、その他の共変量は特定されなかった。

（3）結論

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤0.5 mg及び1 mgを1日1回投与したときの有効性を検討したところ、主要評価項目である1日あたりの平均オフ時間の短縮がみられた。複数のモデルを用いて検討した結果、主要評価項目の結果の安定性が示された。また、複数の副次評価項目及びその他の評価項目の結果により、主要評価項目の結果が支持された。1日あたりの平均オフ時間の短縮について、本剤0.5 mg群と比べて本剤1 mg群で大きかった。

すべての被験者はレボドパを併用しており、ほとんどの被験者が運動症状の日内変動の改善効果を有するドパミンアゴニスト又はエンタカポン等の抗パーキンソン病薬を使用していた。これらの被験者においても、本剤投与開始6週後から運動症状の日内変動が改善した。

また、レボドパを併用している被験者に本剤を投与することにより、オン時におけるUPDRS合計スコア及びUPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアの改善がみられた。さらに、オフ時におけるUPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア及びSchwab and England ADLスコアの改善もみられた。

本剤の忍容性は良好であり、浮動性めまい、錯乱、幻覚といったドパミン作動性の中枢神経系の有害事象の発現頻度は低かった。

2.7.6.20 第3相検証試験／海外（TVP-1012/122試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表2.7.6.20-1に示した。

表 2.7.6.20-1　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）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した。なお、エンタカポンのプラセボを対照とした比較は、本治験のデザイン及び実施の妥当性の検討のみを目的として実施した。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及びエンタカポン対照、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) 1日あたりの平均オフ時間（覚醒時）が1時間以上である者。ただし、早朝の寡動は除く。運動症状の日内変動（wearing off現象）がみられる者。 (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／デカルボキシラーゼ阻害薬（治験責任医師の判断に基づく）の投与を受けている者。被験者は就寝時の投与を除き1日3回以上8回以下でレボドパを投与されている必要がある。 (5) ドパミンアゴニスト及び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。 (6) 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 (7) 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。 (8) 年齢が30歳以上の者 (9) 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又はトラゾドンの投与を受けている場合は除く） (10) 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 (11) 無作為化前に患者日誌を継続して正しく記入できる者（患者日誌のトレーニング期間中、被験者と治験責任医師又は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、適切に患者日誌を記入する意思があり、実施可能な者。 (12) 同意の意思があり、同意取得可能な者

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 被験者の安全性及び治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) ・収縮期血圧が180 mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmg以上の重度の高血圧 ・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大うつ病（DSM-IV診断基準に準じて）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) 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）を受けたことがある者 (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 (12) エンタカポンの投与を受けたことがある者 (13) 過去3ヵ月以内にMAO阻害薬、レセルピン、メチルドパの併用療法を受けた者、又は過去6ヵ月以内に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た者
計画被験者数及び設定根拠	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。プラセボ群と本剤1 mg群の変化量の差が45分以上の場合、臨床的意義があると考えた。 エンタカポンのParkinson Study Group（PSG）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1 mg群とプラセボ群の比較についてt検定を適用した。その際、有意水準を0.05とした。 FDAからの提案を受け、1/3の被験者が18週投与を完了後、Gould and ShihのEMアルゴリズムを用いて分散の大きさを評価した。この評価により、当初設定した検出力を維持し、有効性がみられない場合に治験の継続を避けるために、被験者数として当初の計画を250例上回る700例が必要となった。その結果、計687例が本治験で無作為化された。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤1 mg、プラセボ又はエンタカポン200 mgを、1日1回18週間、朝食の30分前に経口投与した。 スクリーニング後、2～4週間レボドパの至適用量を決定するためのプラセボ投与期間を設けた。その後、ベースライン前14日間以上一定の用法・用量でレボドパの至適用量を投与した。ただし、就寝時の投与を除き1日3回以上8回以下で投与した。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容

観察・検査・評価項目及び時期

	スクリーニング／ベースライン	Visit1/ Week3 ± 3days	Visit2/ Week6 ± 3days	Visit3/ Week10 ± 4days	Visit4/ Week14 ± 4days	Visit5/ Week18 ± 4days	電話による追跡調査[1]
有効性							
患者日誌	X		X	X	X	X	
臨床全般改善度						X	
病態重症度	X					X	
UPDRS[2]	X			X		X	
UPDRS（運動症状）（オフ時）[3]	X					X	
QOL[4]	X					X	
すくみ足[5]	X			X			
Schwab and England ADL	X					X	
Beck Depression	X					X	
レボドパの使用調査[6]	X	X					
安全性							
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X		X		X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	
心電図	X					X	
身体所見	X					X	
皮膚検査[7]	X					X	

1 継続試験に参加しない被験者のみ
2 運動症状（オフ時）は除く
3 サブ試験
4 補助試験
5 補助試験
6 用量調整を行った場合に必要であり、最大 6 週間で完了した
7 治験実施計画書を改訂（改訂版 4）し、皮膚検査を追加

表 2.7.6.20-1　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 〔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のカテゴリの変化（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（反復測定データの解析） · 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） · 治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（被験者及び治験責任医師による評価）（オン時及びオフ時）のベースラインからの変化量 · レボドパ 1 日総投与量のベースラインからの変化量 · 治療期終了時における Beck Depression スコアのベースラインからの変化量 〔補助的な解析（Sub-Studies）〕 · 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 QOL スコアのベースラインからの変化量 · Visit3/Week10 におけるすくみ足スコアのベースラインからの変化量 2. 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（%）並びに中止までの期間 3. 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 · 皮膚検査
解析方法	1. 解析対象集団 「ITT 解析対象集団」は、無作為化後、少なくとも 1 回以上評価を実施した被験者とした。 「治験を完了した対象集団」は、18 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、18 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項目は「ITT 解析対象集団」を対象とした。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法（続き）	2. 欠測データの取扱い 無作為化後に 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。 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。3 群（本剤 1 mg 群、プラセボ群、エンタカポン群）を含む共分散分析モデルを適用し、変化量の調整済み平均値について、対比を用いることにより本剤 1 mg 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。 4. 副次評価項目 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、本剤 1 mg 群で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。副次評価項目のうち、臨床全般改善度は分散分析を、その他の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 その他の評価項目は、共分散分析、分散分析、反復測定データの解析及びロジスティック回帰分析を用いて解析した。 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。 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%）
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他 計 74 施設（英国等 13 ヵ国）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を図 2.7.6.20-1 及び表 2.7.6.20-2 に示した。

802 例がスクリーニングされ、687 例が無作為化された。無作為化された被験者の内訳は、本剤 1 mg 群、エンタカポン群及びプラセボ群でそれぞれ 231 例、227 例及び 229 例であった。治験完了例は、本剤 1 mg 群、エンタカポン群及びプラセボ群でそれぞれ 90.0%（208/231 例）、86.8%（197/227 例）及び 84.7%（194/229 例）であり、治験中止例はそれぞれ 23 例、30 例及び 35 例であった。最も多い治験中止理由は有害事象及び同意撤回であり、それぞれ全体の 4.9%であった。有害事象による治験中止例はエンタカポン群で最も多く 7.0%（16/227 例）、次いでプラセボ群 4.8%（11/229 例）、本剤 1 mg 群 3.0%（7/231 例）であった。同意撤回による治験中止例の割合はプラセボ群で最も高く 6.6%（15/229 例）、次いで本剤 1 mg 群 5.2%（12/231 例）、エンタカポン群 3.1%（7/227 例）であった。

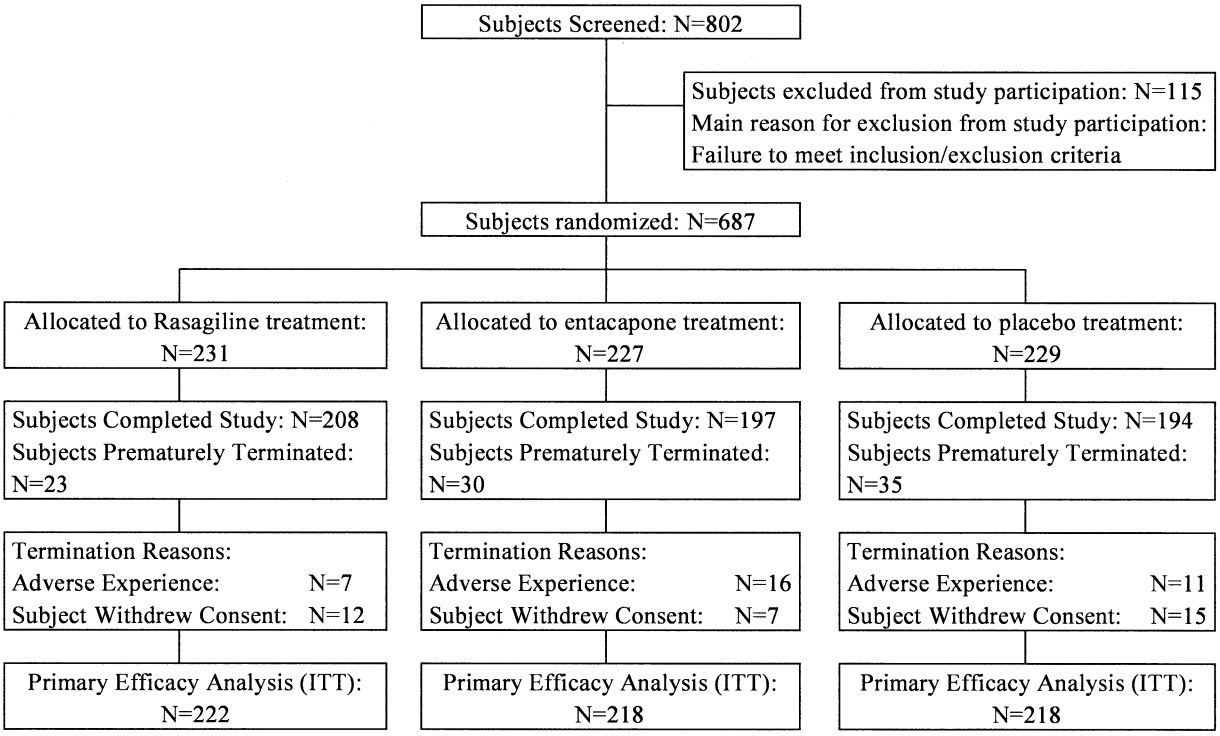


図 2.7.6.20-1　被験者の内訳

表 2.7.6.20-2　被験者の内訳（群別）

	本剤 1 mg 群 N (%)	エンタカポン群 N (%)	プラセボ群 N (%)	全体 N (%)
無作為化された被験者	231 (100.0)	227 (100.0)	229 (100.0)	687 (100.0)
治験完了例	208 (90.0)	197 (86.8)	194 (84.7)	599 (87.2)
治験中止例	23 (10.0)	30 (13.2)	35 (15.3)	88 (12.8)
有害事象	7 (3.0)	16 (7.0)	11 (4.8)	34 (4.9)
追跡不能	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
自発的な中止	12 (5.2)	7 (3.1)	15 (6.6)	34 (4.9)
治験責任医師の判断による中止	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	6 (0.9)
治験依頼者の判断による中止	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
併用禁止薬・療法違反	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
死亡	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.7)	9 (1.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

② 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.20-3 に示した。

ITT 解析対象集団のうち、本剤 1 mg 群の 3.9%（9/231 例）、エンタカポン群の 4.0%（9/227 例）、プラセボ群の 4.8%（11/229 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 1 mg 群の 10.0%（23/231 例）、エンタカポン群の 13.2%（30/227 例）、プラセボ群の 15.3%（35/229 例）は治験を完了した対象集団から除外した。また、本剤 1 mg 群の 14.7%（34/231 例）、エンタカポン群の 18.9%（43/227 例）、プラセボ群の 20.1%（46/229 例）は治験実施計画書からの重大な逸脱のため、治験実施計画書に適合した対象集団から除外した。

表 2.7.6.20-3　解析対象集団の内訳

	本剤 1 mg 群 N (%)	エンタカポン群 N (%)	プラセボ群 N (%)	全体 N (%)
無作為化された被験者	231 (100.0)	227 (100.0)	229 (100.0)	687 (100.0)
ITT 解析対象集団	231 (100.0)	227 (100.0)	229 (100.0)	687 (100.0)
無作為化後患者日誌がなかった被験者	9 (3.9)	9 (4.0)	11 (4.8)	29 (4.2)
治験を完了した対象集団	208 (90.0)	197 (86.8)	194 (84.7)	599 (87.2)
治験実施計画書に適合した対象集団	197 (85.3)	184 (81.1)	183 (79.9)	564 (82.1)

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 2.7.6.20-4 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他の基準値の特性について、群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.20-4　人口統計学的及び他の基準値の特性

		本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)	全体 (n=687)
国	アルゼンチン	47 (20.3)	48 (21.1)	46 (20.1)	141 (20.5)
	オーストリア	5 (2.2)	6 (2.6)	5 (2.2)	16 (2.3)
	ベルギー	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
	フランス	9 (3.9)	8 (3.5)	8 (3.5)	25 (3.6)
	ドイツ	3 (1.3)	3 (1.3)	5 (2.2)	11 (1.6)
	ハンガリー	30 (13.0)	30 (13.2)	27 (11.8)	87 (12.7)
	イスラエル	17 (7.4)	17 (7.5)	20 (8.7)	54 (7.9)
	イタリア	45 (19.5)	49 (21.6)	47 (20.5)	141 (20.5)
	オランダ	9 (3.9)	9 (4.0)	7 (3.1)	25 (3.6)
	ポルトガル	6 (2.6)	5 (2.2)	6 (2.6)	17 (2.5)
	ルーマニア	34 (14.7)	34 (15.0)	36 (15.7)	104 (15.1)
	スペイン	8 (3.5)	6 (2.6)	7 (3.1)	21 (3.1)
	英国	16 (6.9)	12 (5.3)	14 (6.1)	42 (6.1)
人種	白人	227 (98.3)	225 (99.1)	226 (98.7)	678 (98.7)
	ヒスパニック系	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	7 (1.0)
	その他	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
性別	女性	77 (33.3)	88 (38.8)	97 (42.4)	262 (38.1)
	男性	154 (66.7)	139 (61.2)	132 (57.6)	425 (61.9)
年齢	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	63.9 (9.0)	63.0 (9.4)	64.8 (8.8)	63.9 (9.1)
年齢の区分	54 歳以下	40 (17.3)	45 (19.8)	31 (13.5)	116 (16.9)
	55 歳以上 65 歳未満	76 (32.9)	80 (35.2)	79 (34.5)	235 (34.2)
	65 歳以上 75 歳未満	94 (40.7)	86 (37.9)	92 (40.2)	272 (39.6)
	75 歳以上	21 (9.1)	16 (7.0)	27 (11.8)	64 (9.3)
身長（cm）	N	229	227	229	685
	平均値 (SD)	168.5 (8.9)	167.2 (9.0)	166.9 (9.7)	167.5 (9.2)
体重（kg）	N	230	227	229	686
	平均値 (SD)	72.5 (12.9)	72.8 (13.7)	71.5 (12.8)	72.3 (13.1)
パーキンソン病の罹病期間（年）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	8.7 (4.9)	9.2 (4.7)	8.8 (4.8)	8.9 (4.8)
レボドパの投与期間（年）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	7.5 (4.6)	7.6 (4.5)	7.6 (4.7)	7.6 (4.6)
運動症状の日内変動の発現期間（年）	N	231	227	228	686
	平均値 (SD)	3.3 (3.2)	3.2 (2.7)	3.3 (2.8)	3.3 (2.9)
ジスキネジアの発現期間（年）	N	116	108	127	351
	平均値 (SD)	3.9 (3.5)	3.6 (3.3)	3.6 (2.7)	3.7 (3.1)
レボドパの 1 日投与量（mg）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	721.9 (333.6)	705.9 (320.6)	696.9 (295.4)	708.3 (316.7)
レボドパの 1 日投与回数	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	4.8 (1.5)	4.8 (1.3)	4.7 (1.5)	4.8 (1.4)
1 日あたりの平均歩行時間（時間）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	16.07 (1.66)	16.02 (1.66)	16.05 (1.89)	16.05 (1.74)
1 日あたりの平均オフ時間（時間）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	5.58 (2.37)	5.60 (2.59)	5.55 (2.44)	5.57 (2.46)
1 日あたりの平均オン時間 [1)]（時間）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	10.49 (2.46)	10.42 (2.55)	10.50 (2.47)	10.47 (2.49)
1 日あたりの平均オン時間 1（時間）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	9.10 (2.91)	9.01 (3.30)	9.14 (2.97)	9.08 (3.06)
1 日あたりの平均オン時間 2（時間）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	1.39 (2.38)	1.41 (2.57)	1.37 (2.27)	1.39 (2.41)

表 2.7.6.20-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

		本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)	全体 (n=687)
UPDRS 合計スコア [2]	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	33.64 (17.59)	32.24 (16.63)	33.74 (18.81)	33.21 (17.69)
UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコア	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	1.90 (1.70)	1.86 (1.64)	1.94 (1.77)	1.90 (1.70)
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時）	N	231	227	229	687
	平均値(SD)	7.75 (5.96)	7.31 (5.27)	8.11 (6.09)	7.72 (5.79)
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）	N	231	227	228	686
	平均値 (SD)	19.03 (7.74)	19.13 (7.66)	18.92 (7.61)	19.03 (7.66)
UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	23.99 (12.41)	23.07 (12.34)	23.69 (13.35)	23.58 (12.70)
UPDRS Part IV（治療の合併症）合計スコア	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	1.42 (1.91)	1.41 (1.88)	1.52 (1.84)	1.45 (1.87)
病態重症度 [3]	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	3.03 (0.81)	3.07 (0.81)	3.10 (0.73)	3.07 (0.78)
QOL スコア [4]	N	164	156	157	477
	平均値 (SD)	55.1 (27.0)	52.0 (23.6)	54.5 (26.0)	53.9 (25.6)
Schwab & England スコア（治験責任医師による評価）（オン時）[5] (%)	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	82.88 (12.50)	82.78 (13.00)	82.55 (13.61)	82.74 (13.03)
Schwab & England スコア（治験責任医師による評価）（オフ時）[5] (%)	N	230	227	229	686
	平均値 (SD)	61.93 (17.49)	60.31 (18.61)	60.70 (18.65)	60.98 (18.24)
Schwab & England スコア（被験者による評価）（オン時）[5] (%)	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	82.75 (13.45)	82.64 (14.10)	82.12 (15.27)	82.50 (14.27)
Schwab & England スコア（被験者による評価）（オフ時）[5] (%)	N	230	227	229	686
	平均値 (SD)	60.57 (18.85)	59.54 (19.12)	59.08 (19.55)	59.73 (19.16)
すくみ足スコア（ベースライン）	N	150	150	154	454
	平均値 (SD)	11.87 (4.88)	11.46 (5.22)	12.26 (5.45)	11.87 (5.19)
Beck 合計スコア [6]（スクリーニング）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	6.42 (4.20)	6.33 (4.37)	6.76 (4.57)	6.50 (4.38)
改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類（オン時）[7]（スクリーニング）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	2.06 (0.60)	2.06 (0.61)	2.09 (0.62)	2.07 (0.61)
改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類（オフ時）[7]（スクリーニング）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	2.88 (0.72)	2.91 (0.77)	2.86 (0.65)	2.88 (0.71)
MMSE スコア [8]（スクリーニング）	N	231	227	229	687
	平均値 (SD)	28.6 (1.5)	28.7 (1.6)	28.4 (1.7)	28.5 (1.6)
抗パーキンソン病薬併用有の被験者	N (%)	175 (75.8)	175 (77.1)	175 (76.4)	–
アマンタジン併用有の被験者	N (%)	69 (29.9)	71 (31.3)	61 (26.6)	–
抗コリン薬併用有の被験者	N (%)	35 (15.2)	20 (8.8)	25 (10.9)	–
ドパミンアゴニスト併用有の被験者	N (%)	141 (61.0)	135 (59.5)	130 (56.8)	–

–：該当せず

1) “ON” = “ON1”（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）＋“ON2”（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) 範囲、0 =“Normal, Not at all Ill” 6 =“Among the most extremely ill subjects”

4) 1-39 項目の合計、範囲：0-156

5) 範囲：0% – “Bedridden” 100% – “Completely Independent”

6) 1-13 項目の合計、範囲：0-39

7) 範囲： 0 – “Asymptomatic” 5 – “Wheelchair Bound/Bedridden unless aided”

8) MMSE = Mini Mental State Examination = 1-20 項目の合計、範囲： 0 (Worst) – 30 (Best)

2）有効性の評価

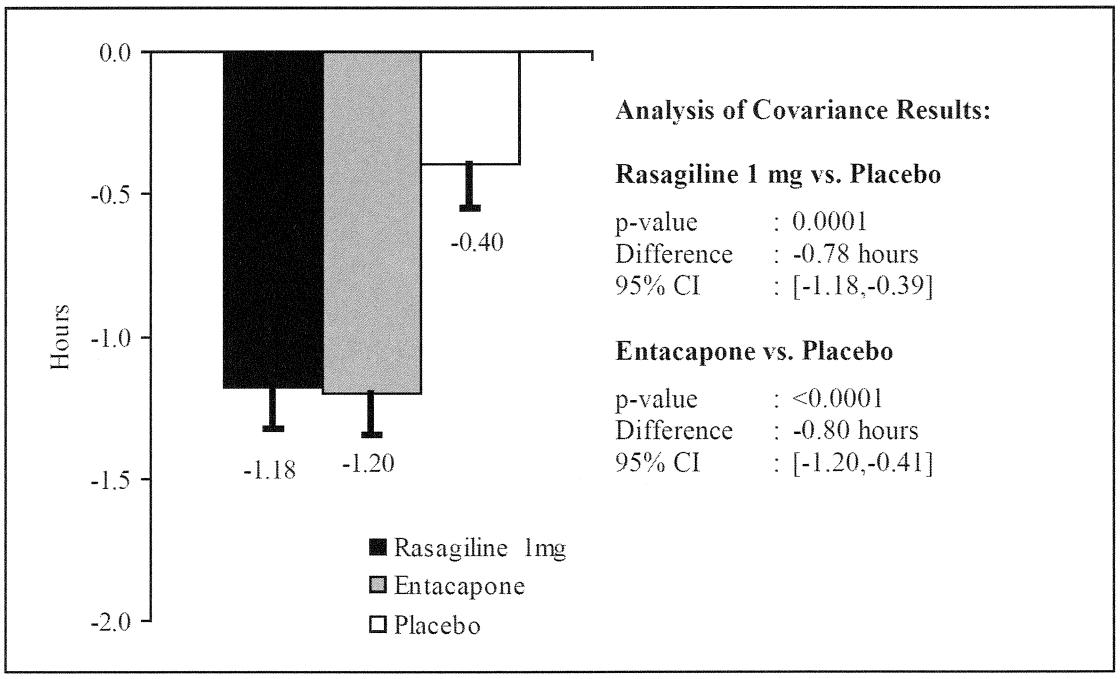
① 主要評価項目：治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量

i）ITT解析対象集団

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2.7.6.20-2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1 mg群で-1.18時間、エンタカポン群で-1.20時間及びプラセボ群で-0.40時間であった。本剤1 mg群とプラセボ群の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群、以下同様）は-0.78（両側95%CI：-1.18, -0.39）時間であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0001）。

また、本治験のデザイン及び実施の妥当性を検討するため、エンタカポン群とプラセボ群の比較を行った。エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群、以下同様）は-0.80（両側95%CI：-1.20, -0.41）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.0001）。この結果は、本剤1 mg群の結果と同様の結果であった。パーキンソン病に対するエンタカポンの有効性を再現するものであり、本治験のデザイン及び実施の妥当性が確認された。



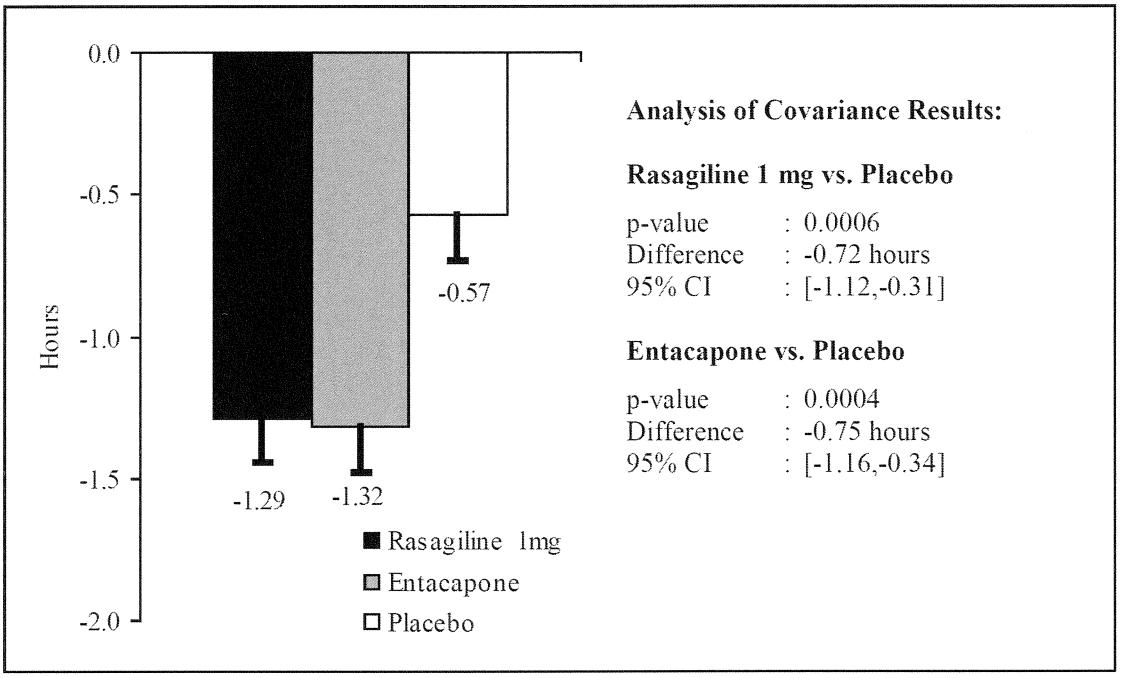
解析対象：ITT解析対象集団

図2.7.6.20-2　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2.7.6.20-3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1 mg群で-1.29時間、エンタカポン群で-1.32時間及びプラセボ群で-0.57時間であった。本剤1 mg群とプラセボ群の群間差は-0.72（両側95%CI：-1.12, -0.31）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0006）。エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.75（両側95%CI：-1.16, -0.34）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0004）。

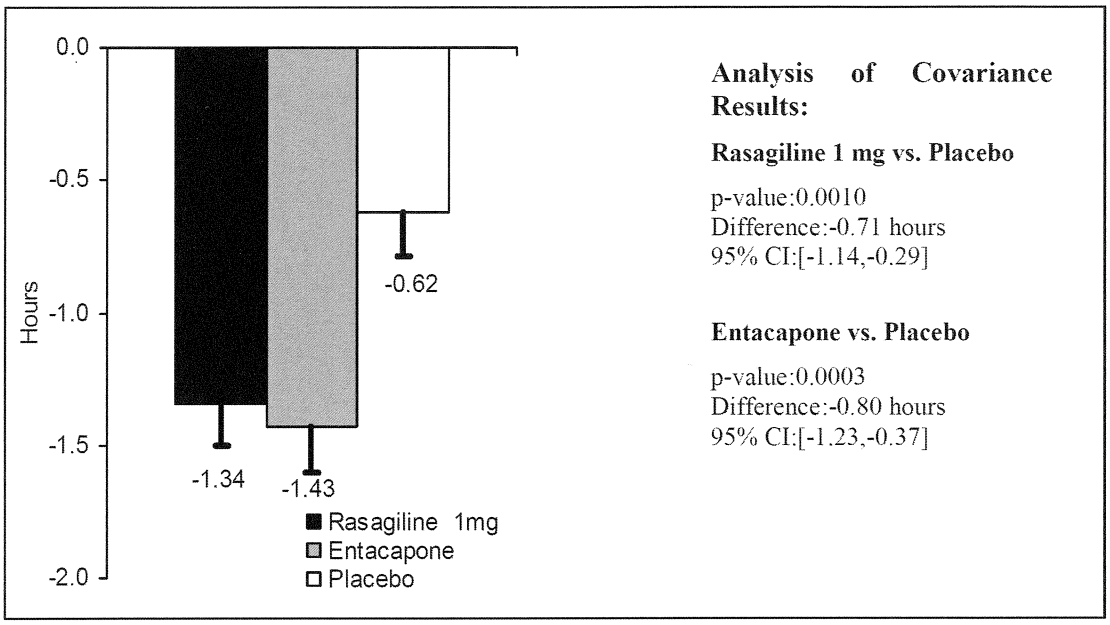


解析対象：治験を完了した対象集団

図2.7.6.20-3　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2.7.6.20-4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1 mg群で-1.34時間、エンタカポン群で-1.43時間及びプラセボ群で-0.62時間であった。本剤1 mg群とプラセボ群の群間差は-0.71（両側95%CI：-1.14, -0.29）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0010）。エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.80（両側95%CI：-1.23, -0.37）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0003）。



解析対象：治験実施計画書に適合した対象集団

図 2.7.6.20-4　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 2.7.6.20-5 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 1 mg 群及びエンタカポン群とプラセボ群を比較した。この結果、本剤 1 mg 群及びエンタカポン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 1 mg 群：$p<0.0001$、エンタカポン群：$p=0.0001$）。
- Model 2：一元配置分散分析で本剤 1 mg 群及びエンタカポン群とプラセボ群を比較した。この結果、本剤 1 mg 群及びエンタカポン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 1 mg 群：$p=0.0002$、エンタカポン群：$p=0.0001$）。
- 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 1 mg 群及びエンタカポン群とプラセボ群を比較した。この結果、本剤 1 mg 群及びエンタカポン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 1 mg 群：$p=0.0002$、エンタカポン群：$p=0.0001$）。
- 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 1 mg 群及びエンタカポン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 1 mg 群：$p=0.0001$、エンタカポン群：$p<0.0001$）。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上で、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 1 mg 群及びエンタカポン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 1 mg 群：p<0.0001、エンタカポン群：p=0.0001）。

・Model 8：治験を完了した対象集団において、本剤 1 mg 群及びエンタカポン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 1 mg 群：p=0.0006、エンタカポン群：p=0.0004）。

・Model 9：治験実施計画書に適合した対象集団において、本剤 1 mg 群及びエンタカポン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 1 mg 群：p=0.0010、エンタカポン群：p=0.0003）。

表 2.7.6.20-5　主要評価項目のモデル別の解析結果

モデル（ITT 解析対象集団、N=658）	p 値（交互作用）	p 値（本剤 1 mg vs プラセボ群）	p 値（エンタカポン群 vs プラセボ群）
1. 群 - Wilcoxon	-	< 0.0001	0.0001
2. 群 - ANOVA	-	0.0002	0.0001
3. 群、施設、群*施設	0.7595	-	-
4. 群、施設	-	0.0002	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	0.4977	-	-
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）	-	0.0001	< 0.0001
7. 順位：群、施設	-	< 0.0001	0.0001
8. 治験を完了した対象集団（N=599）：群、施設、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間	-	0.0006	0.0004
9. 治験実施計画書に適合した対象集団（N=564）：群、施設、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間	-	0.0010	0.0003

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 1 mg 群及びエンタカポン群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた。

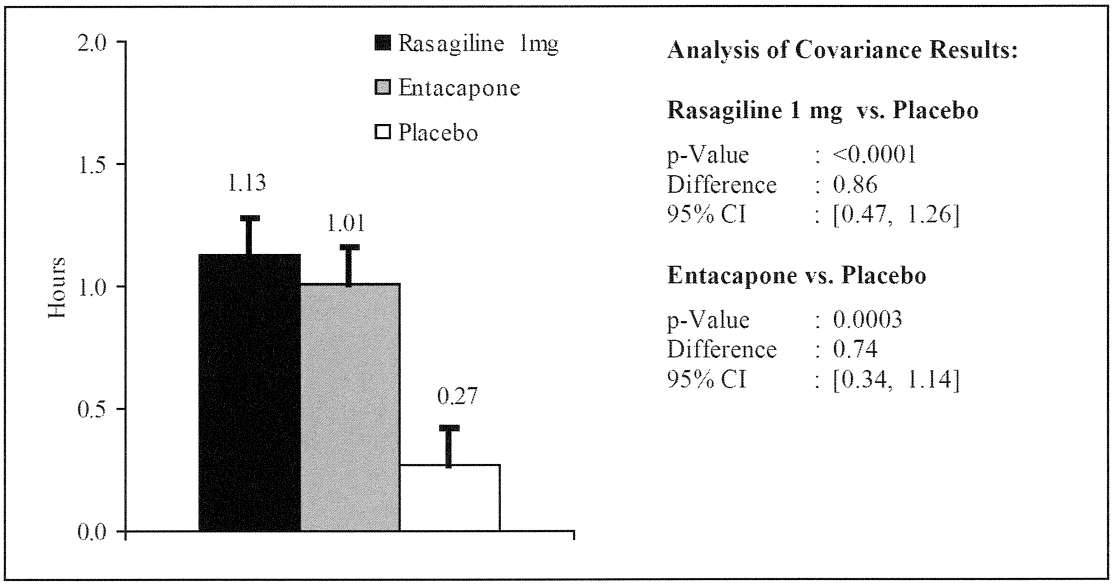
iv）オン時間及び生活に支障があるジスキネジアを伴わないオン時間

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、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。

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 2.7.6.20-5 に示した。

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 1 mg 群で 1.13 時間、エンタカポン群で 1.01 時間及びプラセボ群で 0.27 時間であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 0.86（両側 95%CI：0.47, 1.26）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.0001）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は 0.74（両側 95%CI：0.34, 1.14）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0003）。



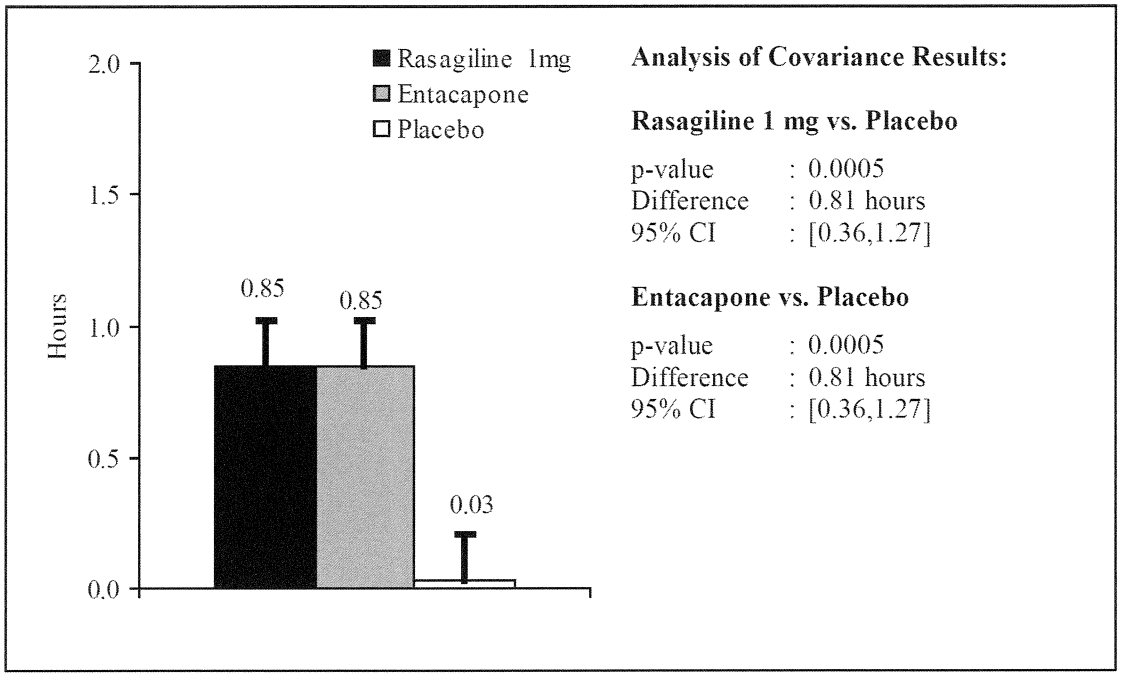
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-5　ベースラインからの 1 日あたりの平均オン時間の変化量

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 2.7.6.20-6 に示した。

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 1 mg 群及びエンタカポン群で各 0.85 時間、プラセボ群で 0.03 時間であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 0.81 時間（両側 95%CI：0.36, 1.27）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0005）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差も 0.81 時間（両側 95%CI：0.36, 1.27）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0005）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-6　ベースラインからの 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

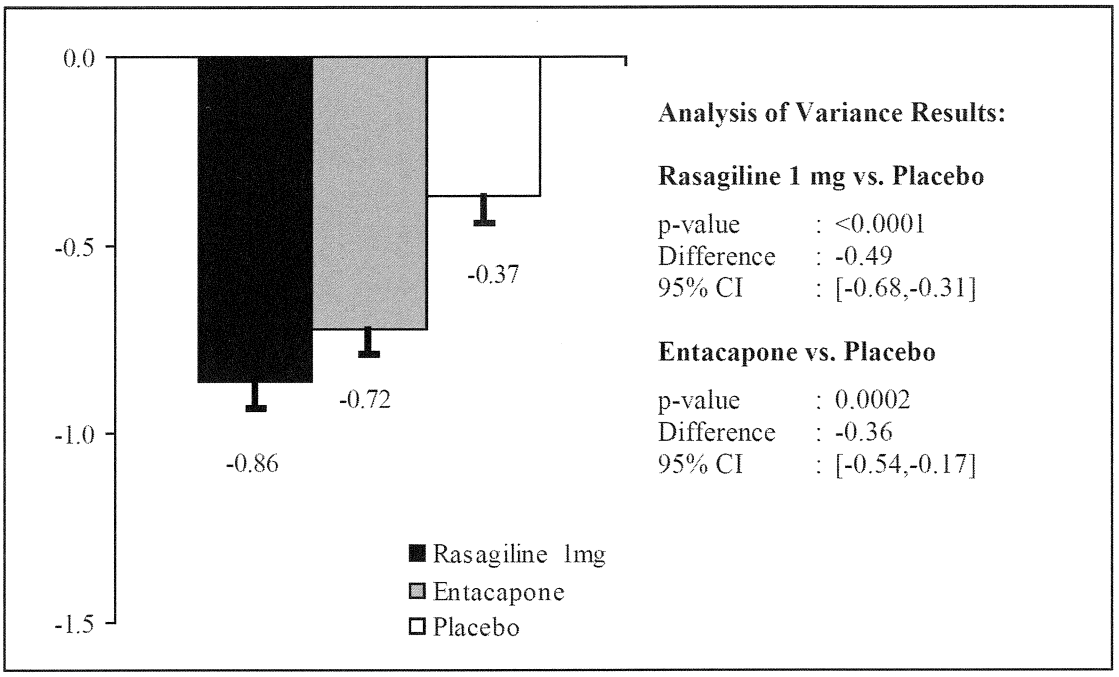
ITT 解析対象集団を対象として、以下の解析を行った。

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 2.7.6.20-7 に示した。

臨床全般改善度の調整済み平均値は、本剤 1 mg 群で-0.86、エンタカポン群で-0.72 及びプラセボ群で-0.37 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.49（両側 95%CI：-0.68, -0.31）であり、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.36（両側 95%CI：-0.54, -0.17）であり、統計学的に有意な差がみられた（$p=0.0002$）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-7　臨床全般改善度（治験責任医師による評価）

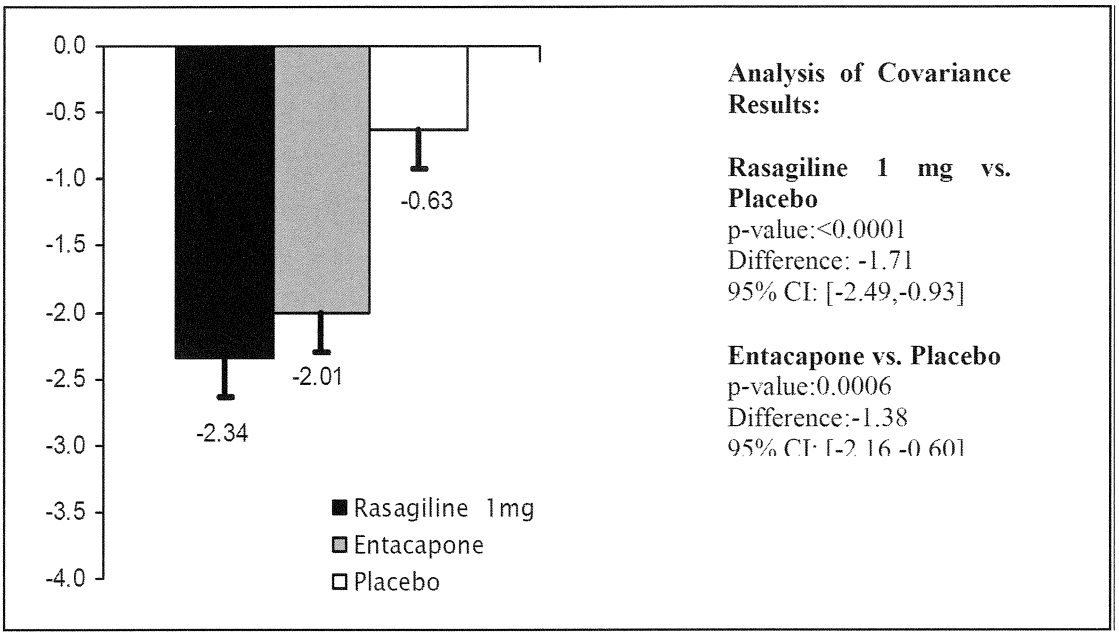
ii）治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量

臨床全般改善度（治験責任医師による評価）について、本剤 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 2.7.6.20-8 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 1 mg 群で-2.34、エンタカポン群で-2.01 及びプラセボ群で-0.63 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-1.71（両側 95%CI：-2.49, -0.93）であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.0001）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-1.38（両側 95%CI：-2.16, -0.60）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0006）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-8　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

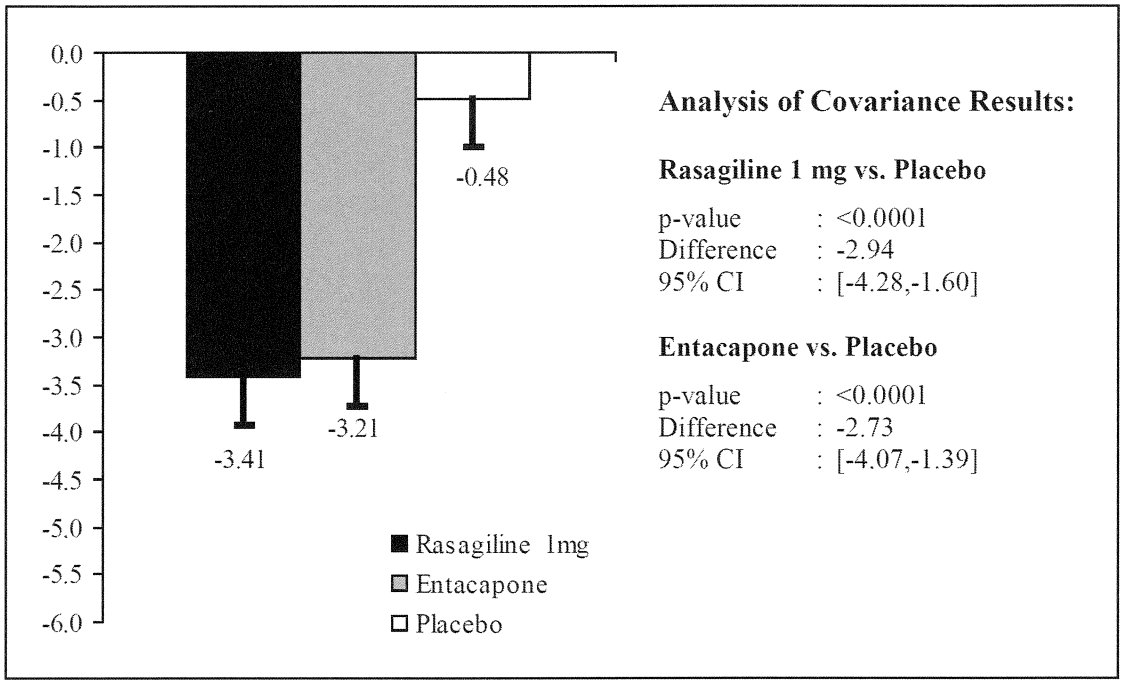
iii）治療期終了時における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量

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 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 2.7.6.20-9 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 1 mg 群で-3.41、エンタカポン群で-3.21 及びプラセボ群で-0.48 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-2.94（両側 95%CI：-4.28, -1.60）であり、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-2.73（両側 95%CI：-4.07, -1.39）であり、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-9　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

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。

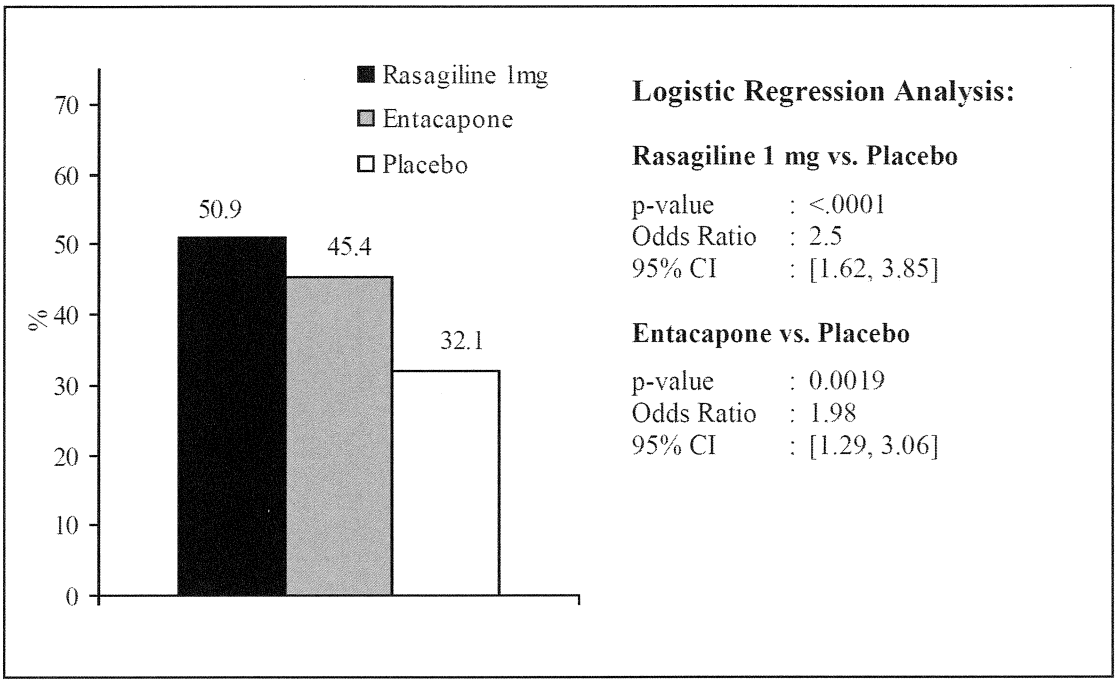
i) 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について 1 時間以上減少した被験者の割合（レスポンダー解析）

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 2.7.6.20-10 に示した。

レスポンダーは、本剤 1 mg 群で 50.9%（113/222 例）、エンタカポン群で 45.4%（99/218 例）及びプラセボ群で 32.1%（70/218 例）であった。ロジスティック回帰分析の結果、本剤 1 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比は 2.50（両側 95%CI：1.62, 3.85）であった（p<0.0001）。

エンタカポン群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.98（両側 95%CI：1.29, 3.06）であった（p=0.0019）。



解析対象：ITT 解析対象集団

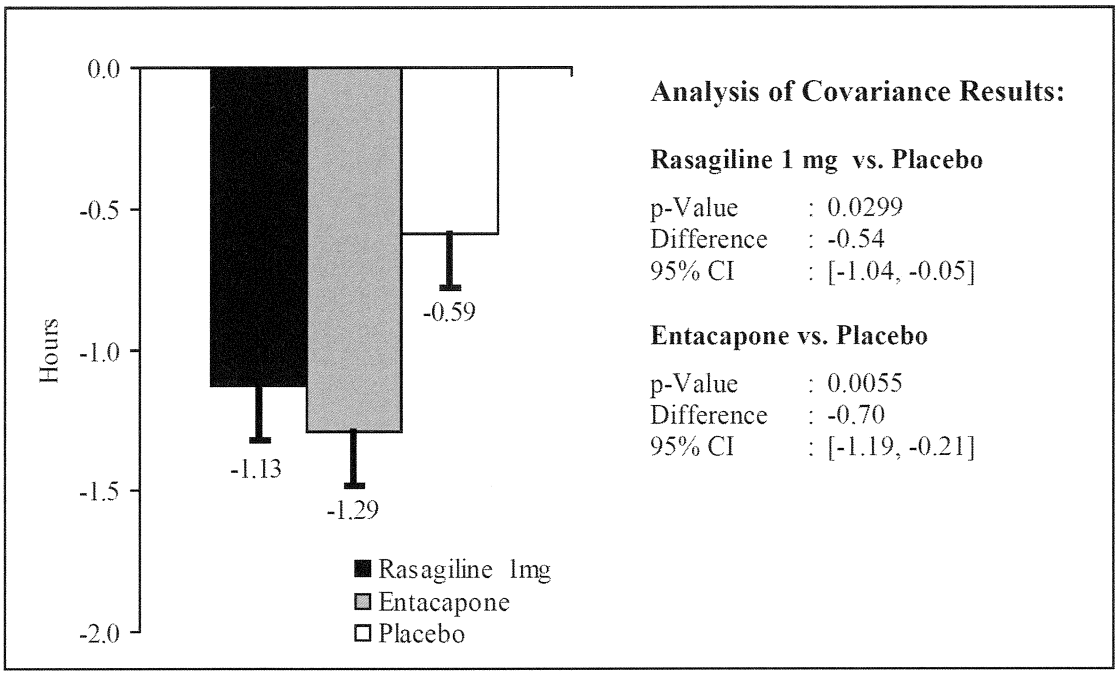
図 2.7.6.20-10　1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について 1 時間以上減少した被験者の割合（レスポンダー解析）

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 2.7.6.20-11 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 1 mg 群で-1.13 時間、エンタカポン群で-1.29 時間及びプラセボ群で-0.59 時間であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.54（両側 95%CI：-1.04, -0.05）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0299）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.70（両側 95%CI：-1.19, -0.21）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0055）。



解析対象：ITT 解析対象集団

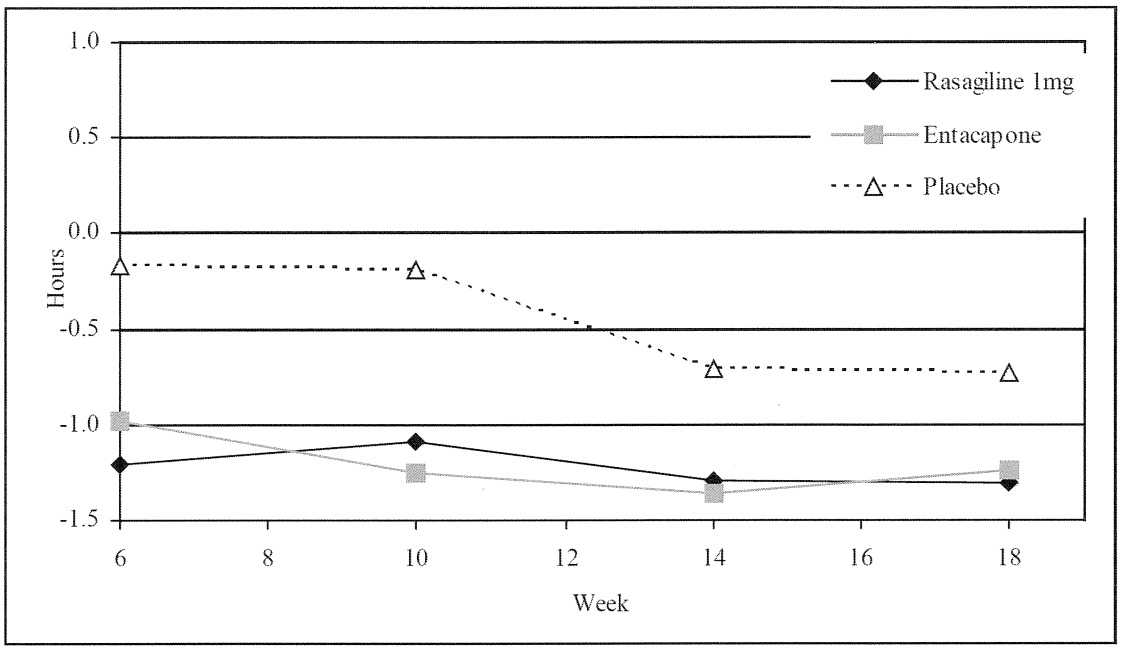
図2.7.6.20-11　治療期終了時における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量

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（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2.7.6.20-12に示した。

無作為化後、最初の評価時点であるWeek6から、本剤1 mg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1 mg群とプラセボ群の群間差は-0.82（両側95%CI：-1.21, -0.43）時間であり、治験期間を通じて、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.82（両側95%CI：-1.21, -0.42）時間であり、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。



Repeated Measures Analysis of Covariance
Time effect was found to be non-significant between groups (p=0.1040)

				95% CI	
Parameter		**Estimate**	**P-Value**	**Lower**	**Upper**
Common Slope		-0.02	0.0031	-0.04	-0.01
Rasagiline 1mg vs Placebo	-Intercept	-0.82	<.0001	-1.21	-0.43
Entacapone vs Placebo	-Intercept	-0.82	<.0001	-1.21	-0.42
Rasagiline 1mg vs Entacapone	-Intercept	-0.01	0.9671	-0.40	0.38

解析対象：ITT 解析対象集団

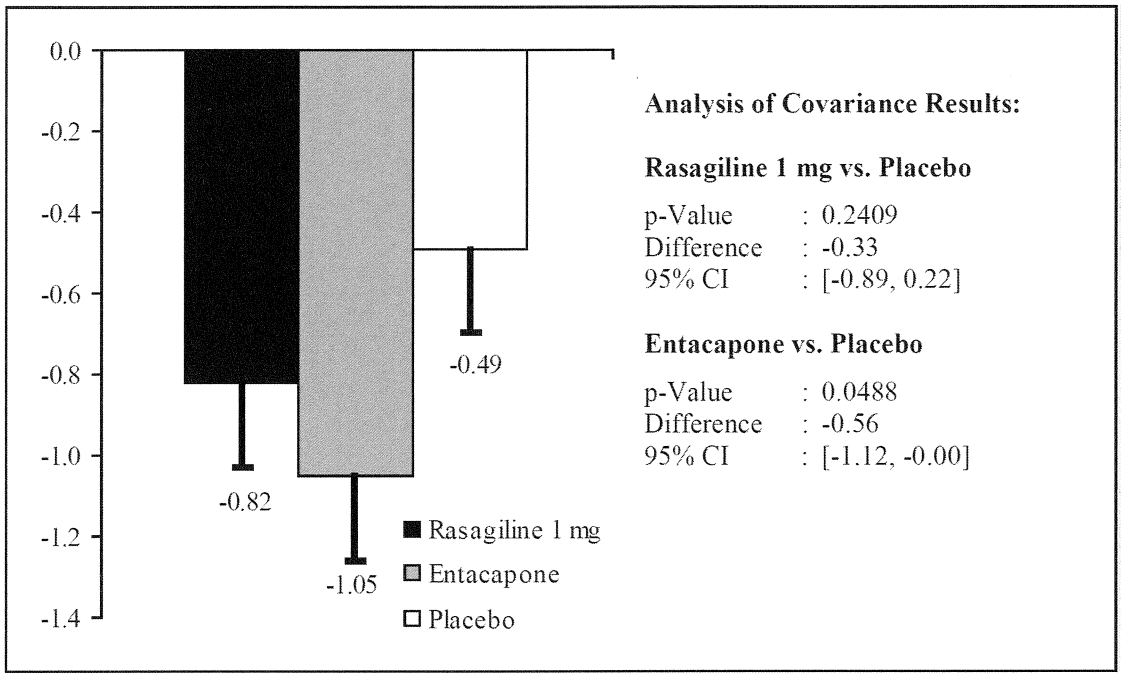
図 2.7.6.20-12　1 日あたりの平均オフ時間の変化量の推移（反復測定データの解析）

iv）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 2.7.6.20-13 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 1 mg 群で-0.82、エンタカポン群で-1.05 及びプラセボ群で-0.49 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.33（両側 95%CI：-0.89, 0.22）であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.2409）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.56（両側 95%CI：-1.12, -0.00）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0488）。



解析対象：ITT 解析対象集団

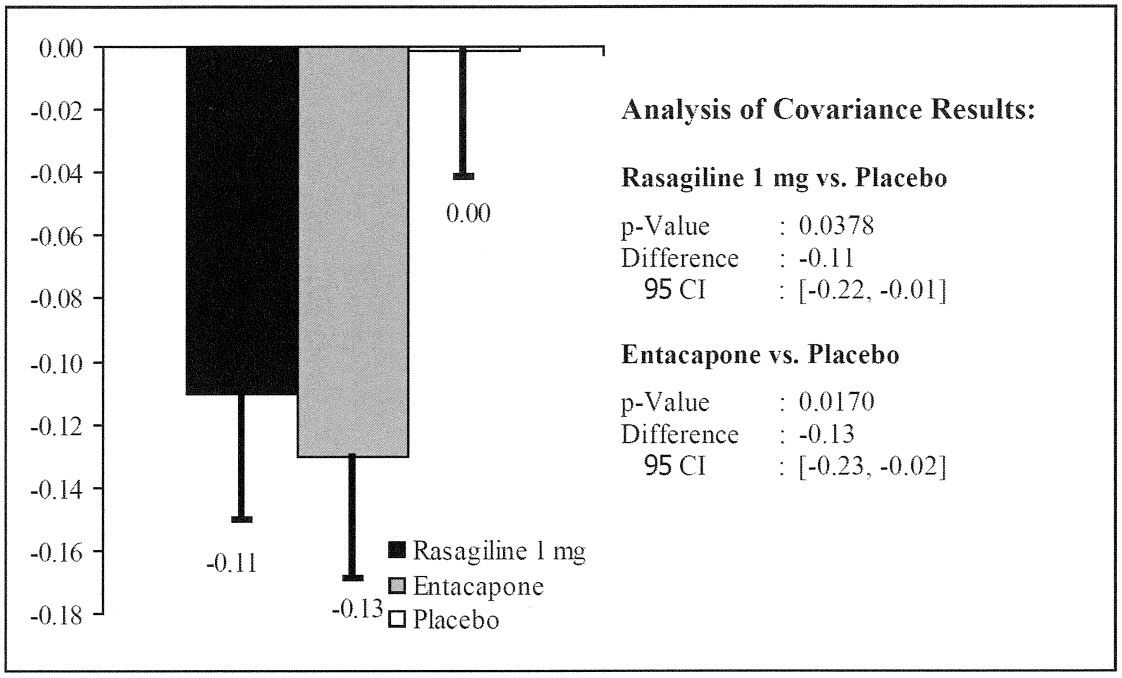
図 2.7.6.20-13　治療期終了時における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（オン時）のベースラインからの変化量

v）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 2.7.6.20-14 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 1 mg 群で-0.11、エンタカポン群で-0.13 及びプラセボ群で 0.00 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.11（両側 95%CI：-0.22, -0.01）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0378）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.13（両側 95%CI：-0.23, -0.02）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0170）。



解析対象：ITT 解析対象集団

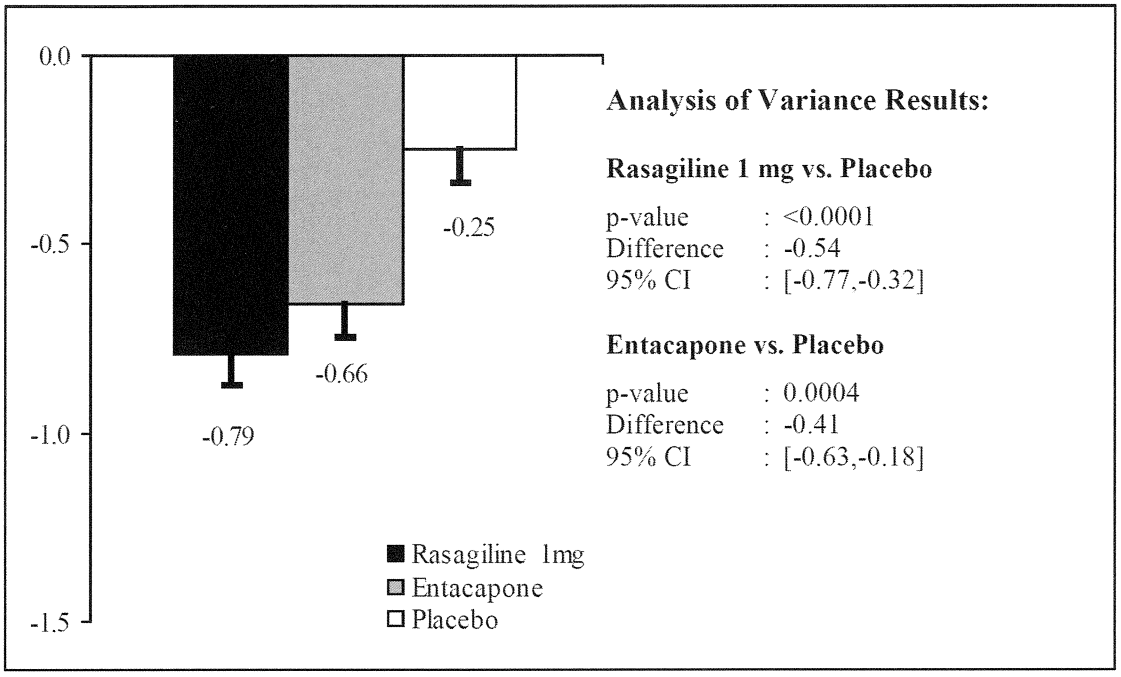
図 2.7.6.20-14　治療期終了時における病態重症度のベースラインからの変化量

vi）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 2.7.6.20-15 に示した。

臨床全般改善度の調整済み平均値は、本剤 1 mg 群で-0.79、エンタカポン群で-0.66 及びプラセボ群で-0.25 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.54（両側 95%CI：-0.77, -0.32）であり、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.41（両側 95%CI：-0.63, -0.18）であり、統計学的に有意な差がみられた（$p=0.0004$）。



解析対象：ITT 解析対象集団

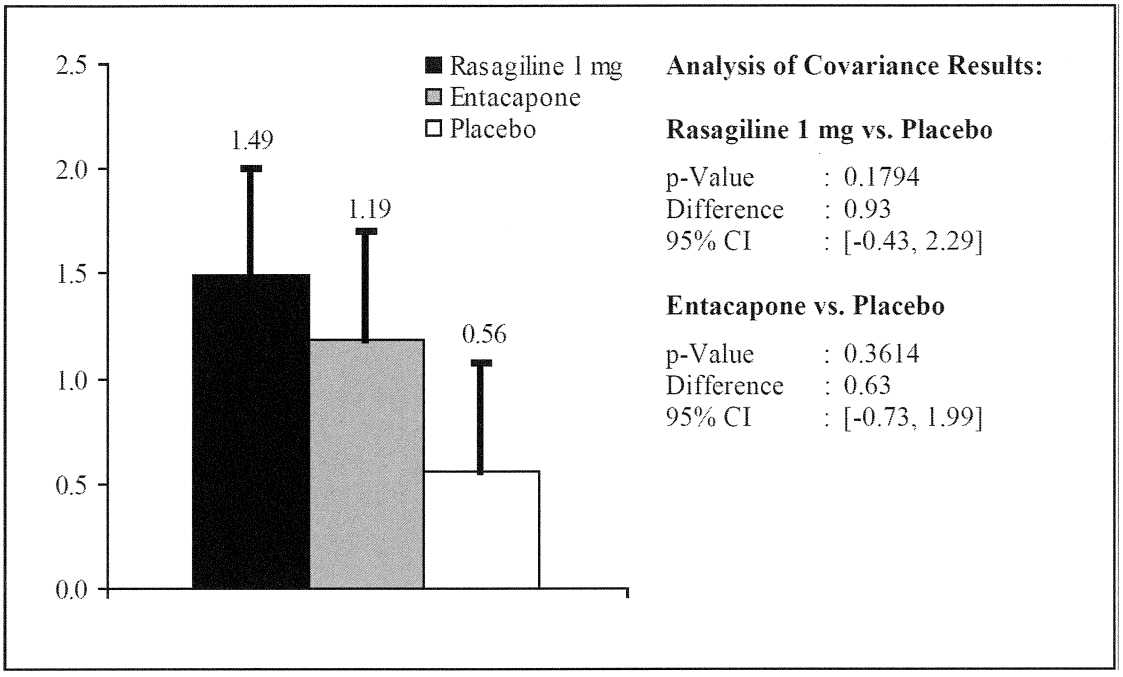
図 2.7.6.20-15　臨床全般改善度（被験者による評価）

vii）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 2.7.6.20-16 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 1 mg 群で 1.49%、エンタカポン群で 1.19%及びプラセボ群で 0.56%であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 0.93（両側 95%CI：-0.43, 2.29）%であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1794）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は 0.63（両側 95%CI：-0.73, 1.99）%であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.3614）。



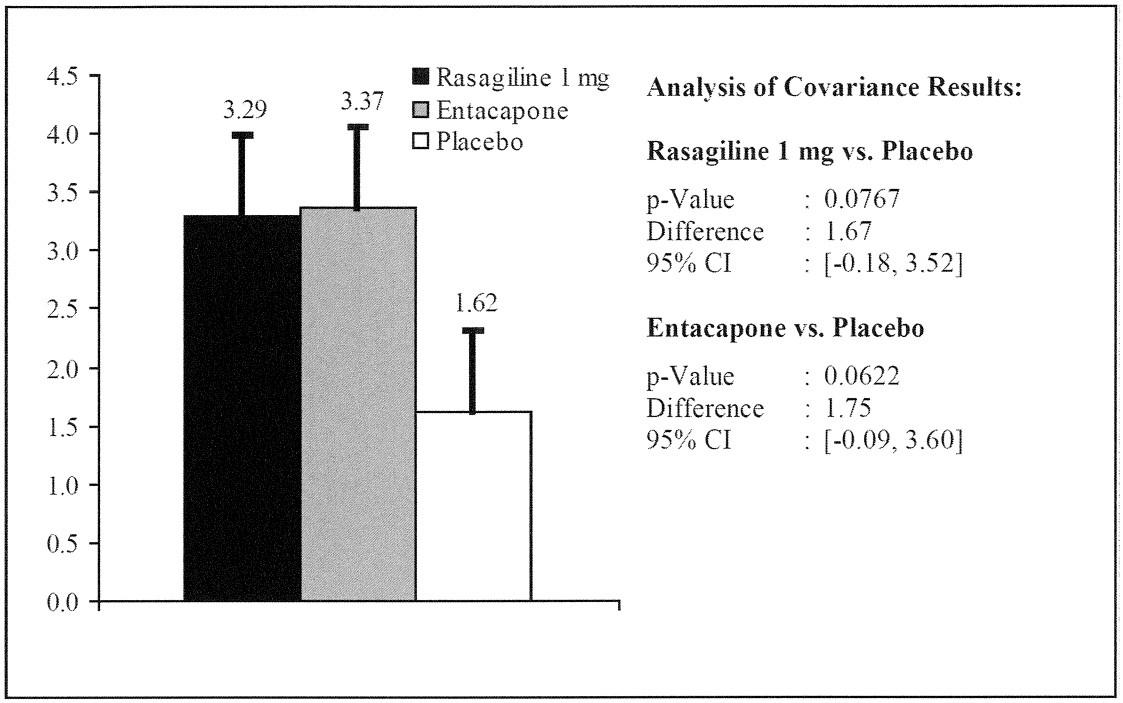
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-16　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（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 2.7.6.20-17 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 1 mg 群で 3.29%、エンタカポン群で 3.37%及びプラセボ群で 1.62%であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 1.67（両側 95%CI：-0.18, 3.52）%であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.0767）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は 1.75（両側 95%CI：-0.09, 3.60）%であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.0622）。



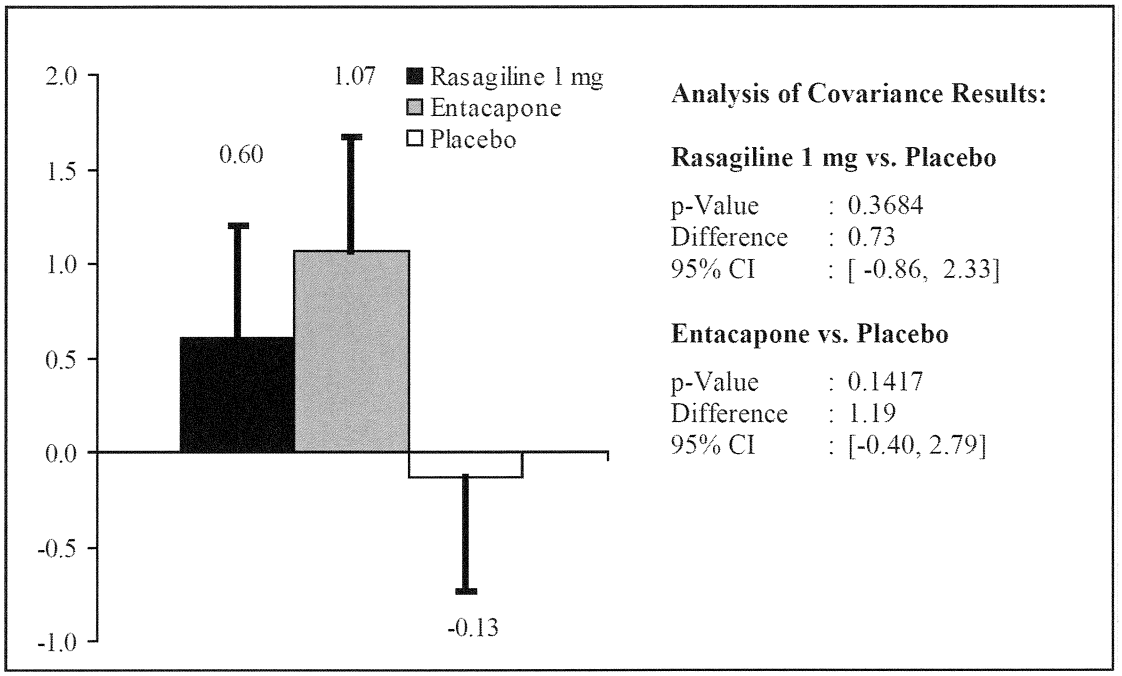
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-17　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 2.7.6.20-18 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 1 mg 群で 0.60%、エンタカポン群で 1.07%及びプラセボ群で-0.13%であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 0.73（両側 95%CI：-0.86, 2.33）%であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.3684）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は 1.19（両側 95%CI：-0.40, 2.79）%であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1417）。



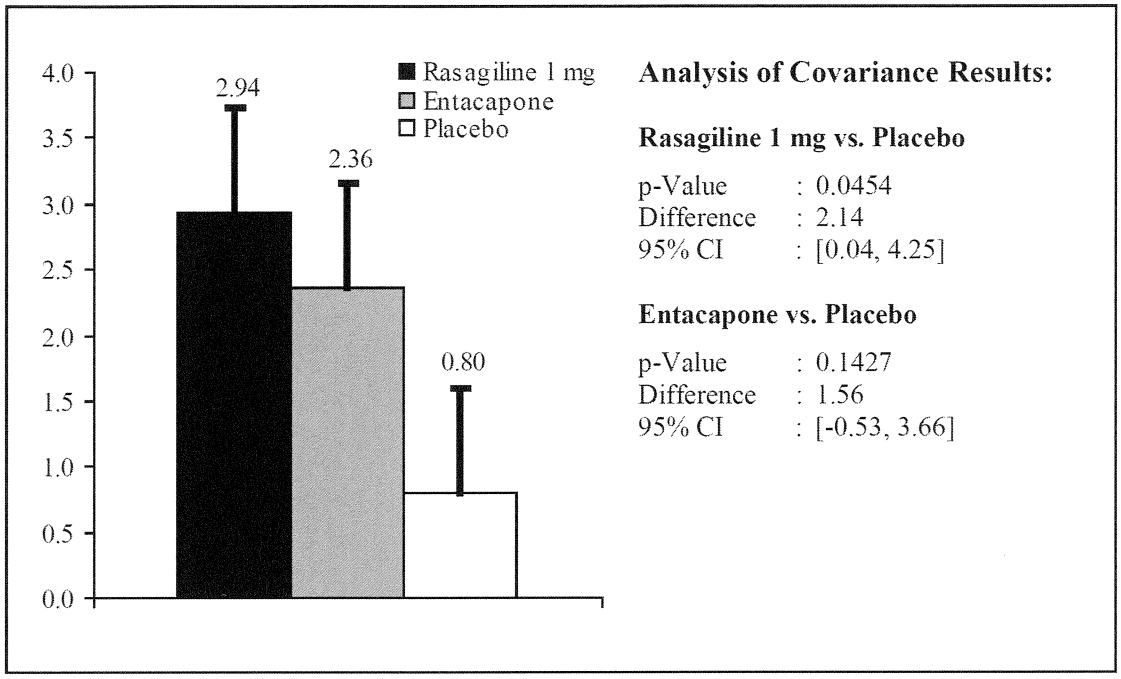
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-18　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

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 2.7.6.20-19 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 1 mg 群で 2.94%、エンタカポン群で 2.36%及びプラセボ群で 0.80%であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は 2.14（両側 95%CI：0.04, 4.25）%であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0454）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は 1.56（両側 95%CI：-0.53, 3.66）%であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1427）。



解析対象：ITT 解析対象集団

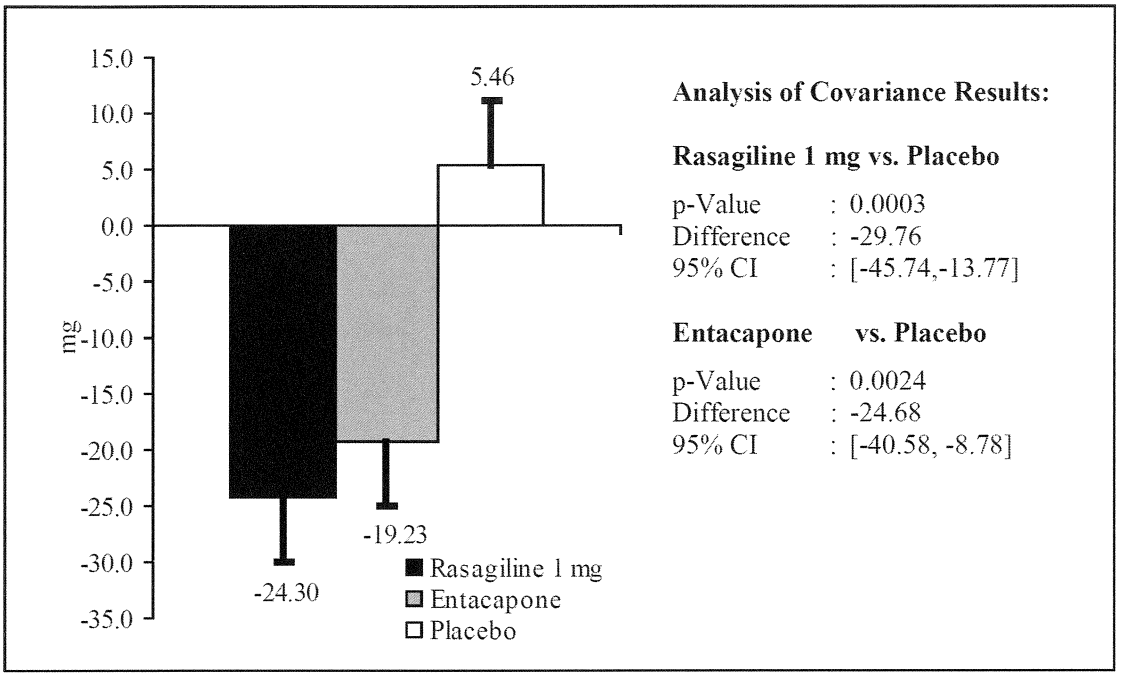
図 2.7.6.20-19　治療期終了時における Schwab and England ADL スコア（被験者による評価）（オフ時）のベースラインからの変化量

viii）レボドパ 1 日総投与量のベースラインからの変化量

レボドパ 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 2.7.6.20-20 に示した。

レボドパ 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 1 mg 群で-24.30 mg、エンタカポン群で-19.23 mg 及びプラセボ群で 5.46 mg であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-29.76（両側 95%CI：-45.74, -13.77）mg であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0003）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-24.68（両側 95%CI：-40.58, -8.78）mg であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0024）。



解析対象：ITT 解析対象集団

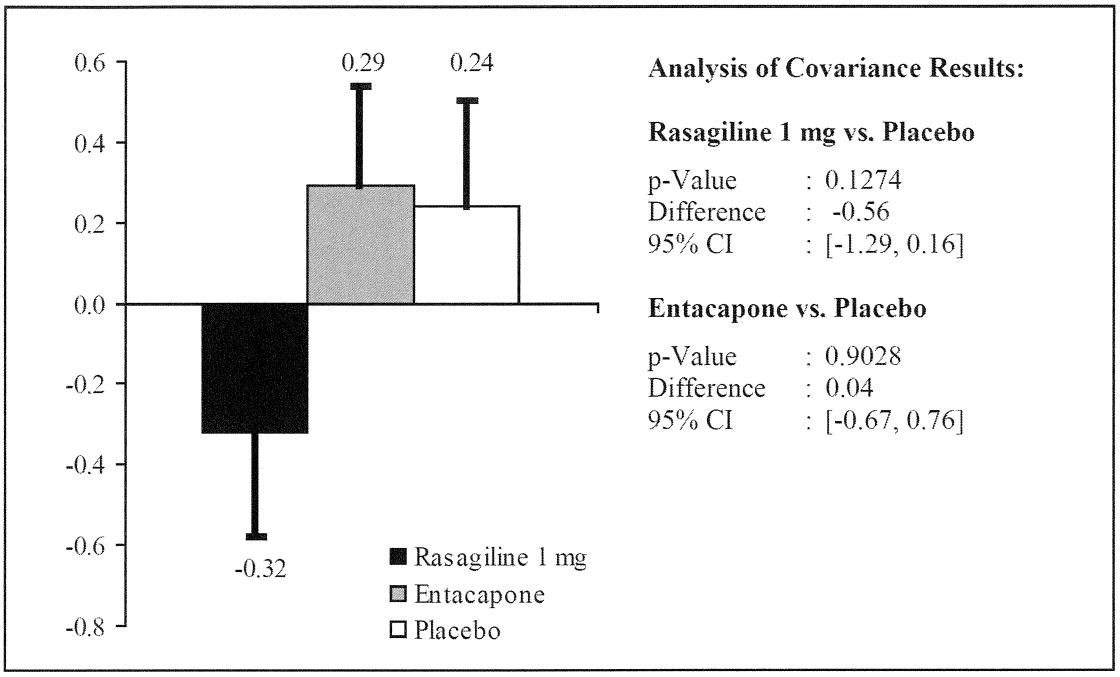
図 2.7.6.20-20　レボドパ 1 日総投与量のベースラインからの変化量

ix）治療期終了時における Beck Depression 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 Beck Depression 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 2.7.6.20-21 に示した。

治療期終了時における Beck Depression 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 1 mg 群で-0.32、エンタカポン群で 0.29 及びプラセボ群で 0.24 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.56（両側 95%CI：-1.29, 0.16）であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1274）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は 0.04（両側 95%CI：-0.67, 0.76）であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.9028）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-21　治療期終了時における Beck Depression スコアのベースラインからの変化量

④ 事後解析

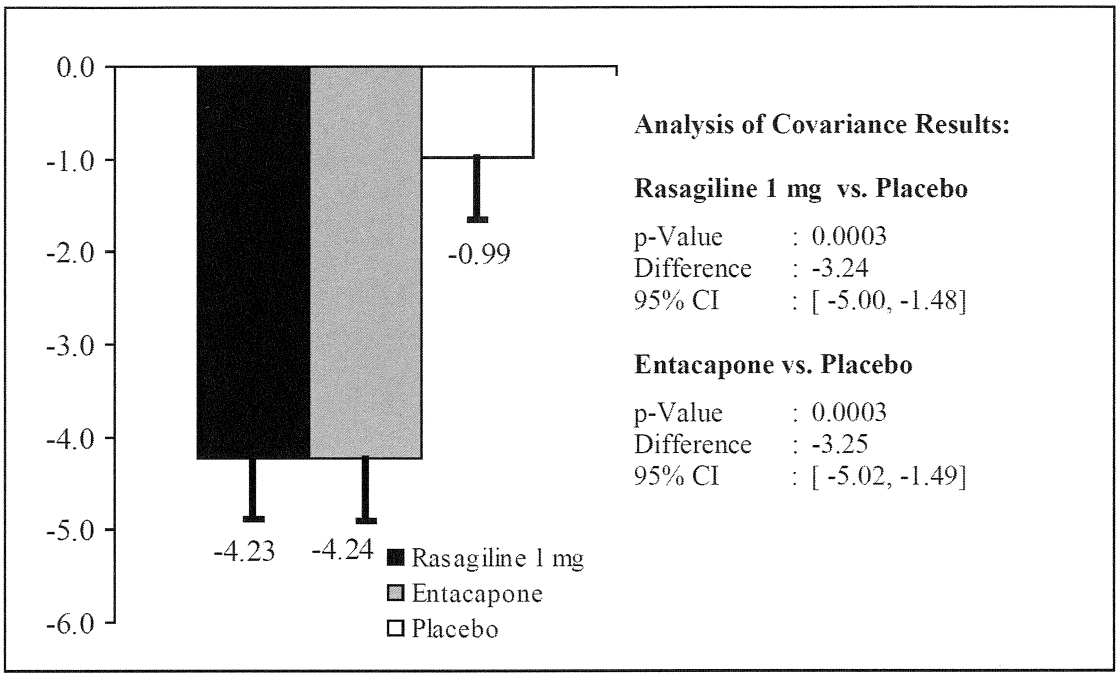
本剤の有効性に関する統合的な評価を実施するため、ITT 解析対象集団を対象として、以下の事後解析を行った。

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 2.7.6.20-22 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 1 mg 群で-4.23、エンタカポン群で-4.24 及びプラセボ群で-0.99 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-3.24（両側 95%CI：-5.00, -1.48）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0003）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-3.25（両側 95%CI：-5.02, -1.49）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0003）。



解析対象：ITT 解析対象集団

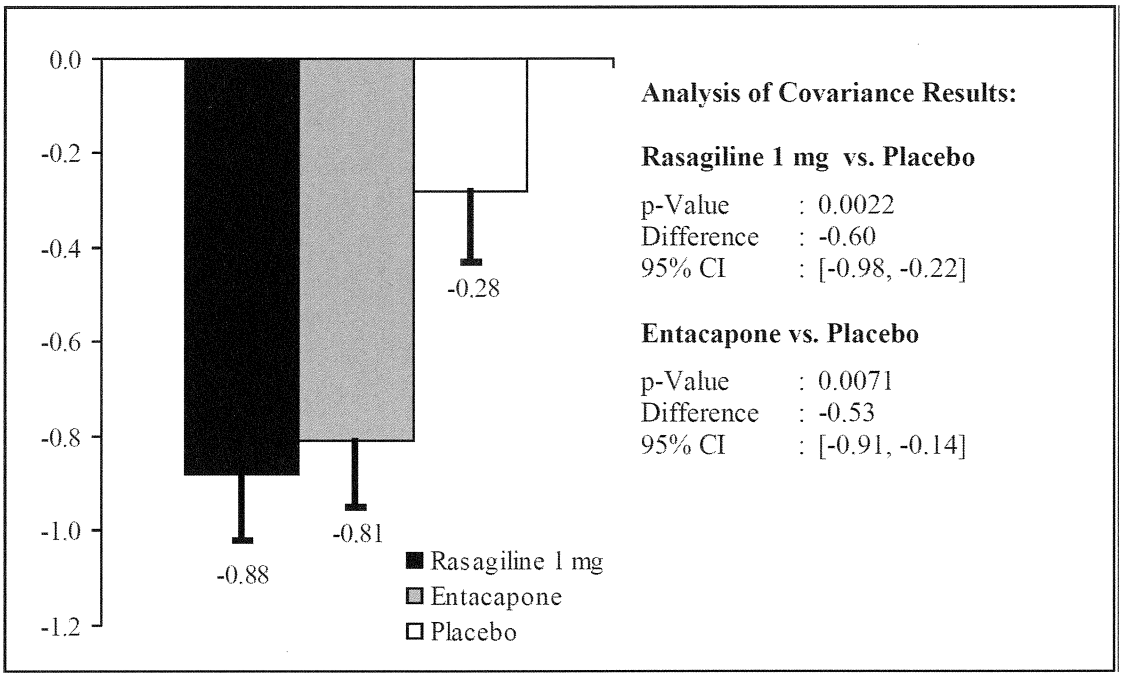
図 2.7.6.20-22　治療期終了時における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量

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 2.7.6.20-23 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 1 mg 群で-0.88、エンタカポン群で-0.81 及びプラセボ群で-0.28 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.60（両側 95%CI：-0.98, -0.22）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0022）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は、-0.53（両側 95%CI：-0.91, -0.14）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0071）。



解析対象：ITT 解析対象集団

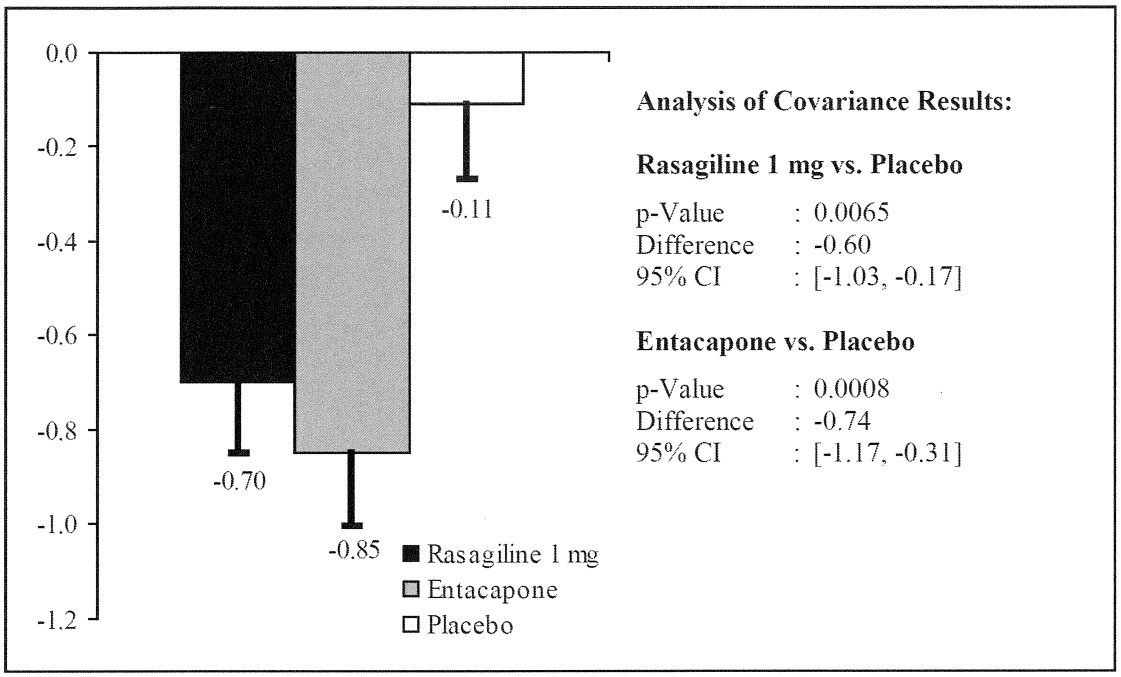
図 2.7.6.20-23　治療期終了時における UPDRS 振戦スコアのベースラインからの変化量

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 2.7.6.20-24 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 1 mg 群で-0.70、エンタカポン群で-0.85 及びプラセボ群で-0.11 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.60（両側 95%CI：-1.03, -0.17）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0065）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.74（両側 95%CI：-1.17, -0.31）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0008）。



解析対象：ITT 解析対象集団

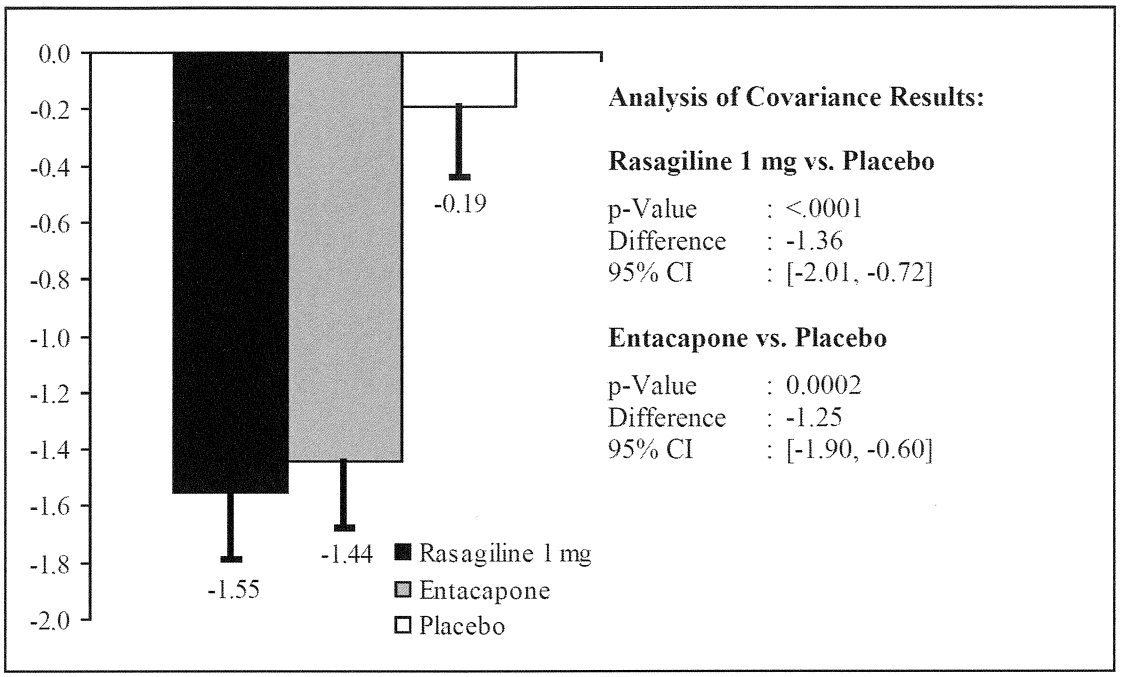
図 2.7.6.20-24　治療期終了時における UPDRS 筋強剛スコアのベースラインからの変化量

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 2.7.6.20-25 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 1 mg 群で-1.55、エンタカポン群で-1.44 及びプラセボ群で-0.19 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-1.36（両側 95%CI：-2.01, -0.72）であり、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-1.25（両側 95%CI：-1.90, -0.60）であり、統計学的に有意な差がみられた（$p=0.0002$）。



解析対象：ITT 解析対象集団

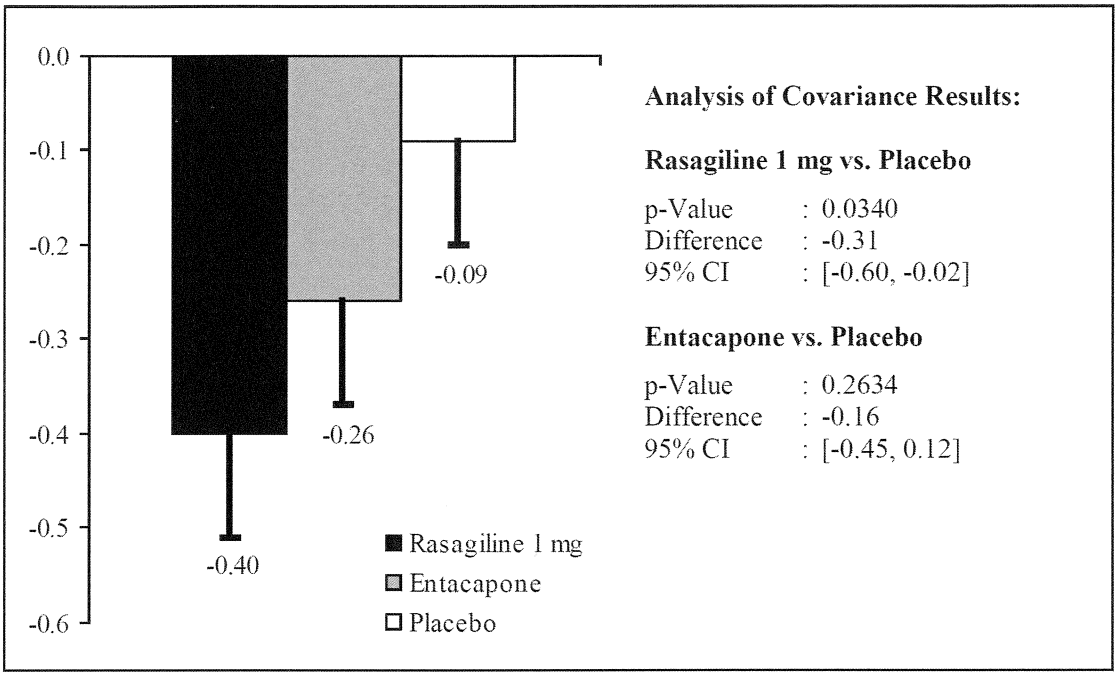
図 2.7.6.20-25　治療期終了時における UPDRS 無動・寡動スコアのベースラインからの変化量

v) 治療期終了時における UPDRS 姿勢反射障害及び歩行困難（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 2.7.6.20-26 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 1 mg 群で-0.40、エンタカポン群で-0.26 及びプラセボ群で-0.09 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.31（両側 95%CI：-0.60, -0.02）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0340）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.16（両側 95%CI：-0.45, 0.12）であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.2634）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.20-26　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

⑤ 補助的な解析（Sub-Studies）

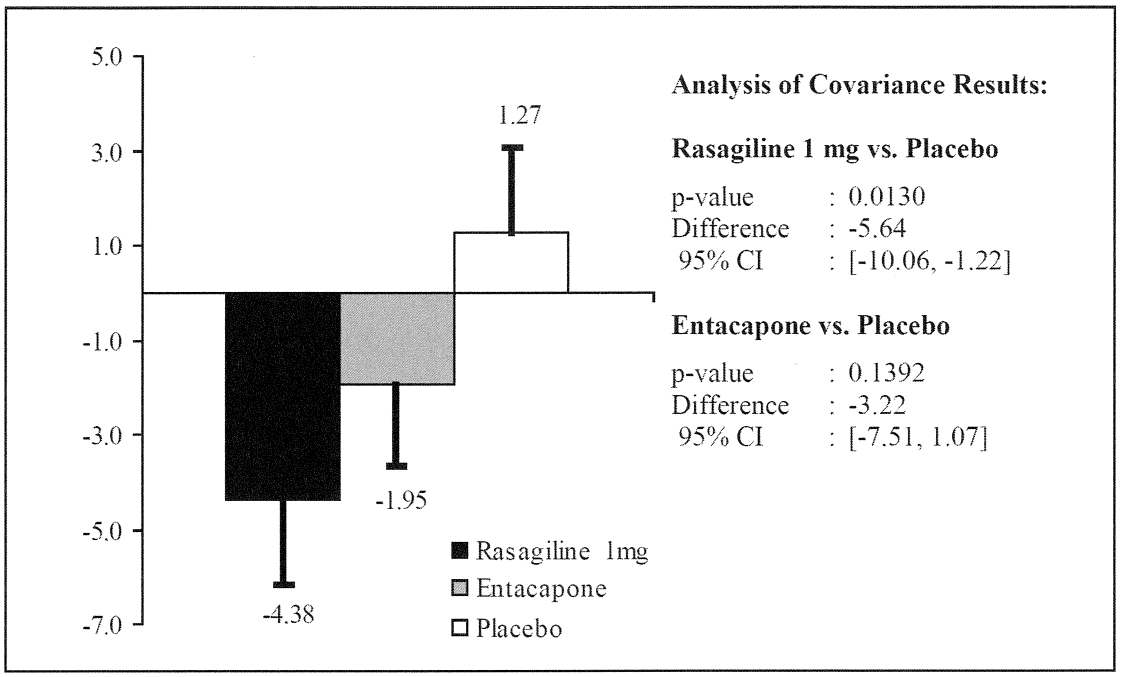
UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オフ時）、QOL 及びすくみ足スコアについて Sub-Studies にて検討した。被験者が Sub-Study に参加する場合は別途同意を取得した。

i）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 2.7.6.20-27 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 1 mg 群で-4.38、エンタカポン群で-1.95 及びプラセボ群で 1.27 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-5.64（両側 95%CI：-10.06, -1.22）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0130）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-3.22（両側 95%CI：-7.51, 1.07）であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1392）。



解析対象：ITT 解析対象集団

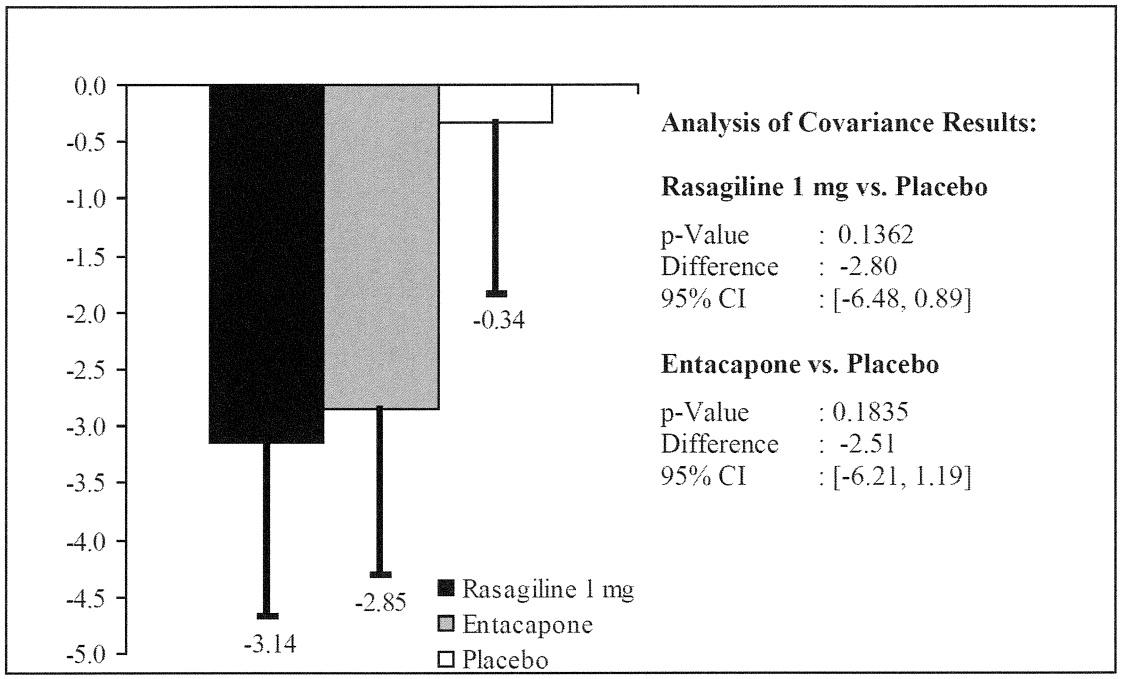
図 2.7.6.20-27　治療期終了時における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量

ii）治療期終了時における QOL 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 QOL 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 2.7.6.20-28 に示した。

治療期終了時における QOL 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 1 mg 群で-3.14、エンタカポン群で-2.85 及びプラセボ群で-0.34 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-2.80（両側 95%CI：-6.48, 0.89）であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1362）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-2.51（両側 95%CI：-6.21, 1.19）であり、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.1835）。



解析対象：ITT 解析対象集団

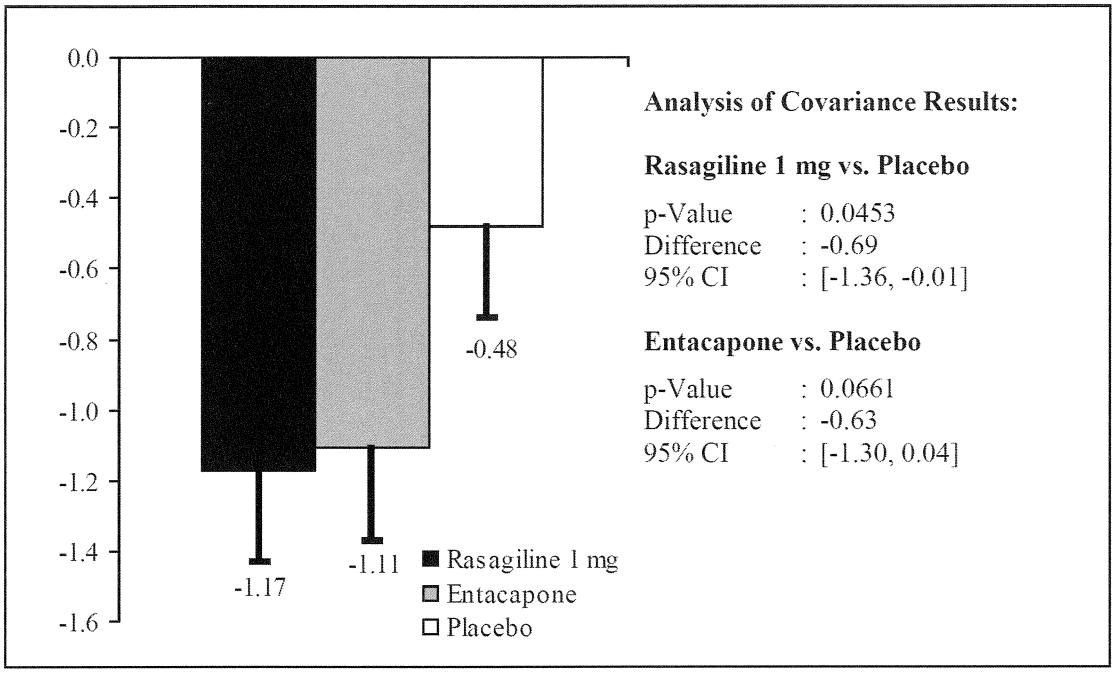
図 2.7.6.20-28　治療期終了時における QOL スコアのベースラインからの変化量

iii）Week10 におけるすくみ足スコアのベースラインからの変化量

Week10 におけるすくみ足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 2.7.6.20-29 に示した。

治療期終了時におけるすくみ足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 1 mg 群で-1.17、エンタカポン群で-1.11 及びプラセボ群で-0.48 であった。本剤 1 mg 群とプラセボ群の群間差は-0.69（両側 95%CI：-1.36, -0.01）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.0453）。

エンタカポン群とプラセボ群の群間差は-0.63（両側 95%CI：-1.30, 0.04）であり、統計学的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 2.7.6.20-29　Week10 におけるすくみ足スコアのベースラインからの変化量

3）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

治験薬投与日数及び総投与量を表 2.7.6.20-6 に示した。

治験薬投与日数及び総投与量の平均値は、本剤 1 mg 群では 122.0 日及び 122.0 mg、エンタカポン群では 119.6 日及び 113985.0 mg であった。プラセボ群の治験薬投与日数の平均値は 117.3 日であった。

表 2.7.6.20-6　治験薬投与日数及び総投与量

		本剤 1 mg 群	エンタカポン群	プラセボ群
治験薬投与日数	N	231	227	229
	計	28181.0	27160.0	26867.0
	平均値	122.0	119.6	117.3
	中央値	127.0	127.0	127.0
	最小値	3	1	3
	最大値	167	167	171
総投与量（mg）*	N	231	227	229
	計	28181.0	25874600.0	0.0
	平均値	122.0	113985.0	0.0
	中央値	127.0	103200.0	0.0
	最小値	3	2400	0.0
	最大値	167	259200	0.0

*各被験者における治験期間の服薬遵守率を 100%として算出した

② 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.20-7 に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 47.2%（109/231 例）286 件、エンタカポン群では 55.5%（126/227 例）294 件、プラセボ群では 47.2%（108/229 例）229 件であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 32.9%（76/231 例）166 件、エンタカポン群では 41.9%（95/227 例）178 件、プラセボ群では 33.2%（76/229 例）148 件であった。

有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、本剤 1 mg 群では 4.3%（10/231 例）23 件、エンタカポン群では 6.6%（15/227 例）21 件、プラセボ群では 3.9%（9/229 例）11 件であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 5.2%（12/231 例）27 件、エンタカポン群では 5.3%（12/227 例）17 件、プラセボ群では 7.4%（17/229 例）24 件であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 3.5%（8/231 例）28 件、エンタカポン群では 8.4%（19/227 例）31 件、プラセボ群では 7.0%（16/229 例）32 件であった。

有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度について、群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.20-7　有害事象の概要

	本剤 1 mg 群 (N=231)		エンタカポン群 (N=227)		プラセボ群 (N=229)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
有害事象	286	109 (47.2)	294	126 (55.5)	229	108 (47.2)
関連あり [1)]	166	76 (32.9)	178	95 (41.9)	148	76 (33.2)
関連なし	120	33 (14.3)	116	31 (13.7)	81	32 (14.0)
程度別の有害事象						
軽度	154	49 (21.2)	181	65 (28.6)	115	44 (19.2)
中等度	109	50 (21.6)	92	46 (20.3)	103	55 (24.0)
高度	23	10 (4.3)	21	15 (6.6)	11	9 (3.9)
重篤な有害事象	27	12 (5.2)	17	12 (5.3)	24	17 (7.4)
治験薬投与中止に至った有害事象	28	8 (3.5)	31	19 (8.4)	32	16 (7.0)

解析対象：安全性データの解析対象集団

1) 治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、「Unrelated」以外の有害事象とした

TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table1.2.1 から引用

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.20-8 に示した。

各群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、本剤 1 mg 群ではジスキネジア 5.2%（12/231 例）、悪心 3.5%（8/231 例）、うつ病及び低血圧が各 3.0%（7/231 例）、不眠症 2.6%（6/231 例）、上腹部痛、浮動性めまい、ジストニア及び不安が各 2.2%（5/231 例）であった。

エンタカポン群ではジスキネジア及び着色尿が各 6.2%（14/227 例）、悪心 5.7%（13/227 例）、下痢及び尿路感染が各 4.0%（9/227 例）、幻覚 3.5%（8/227 例）、転倒及び不眠症が各 3.1%（7/227 例）、体重減少、浮動性めまい及びうつ病が各 2.2%（5/227 例）であった。

プラセボ群では悪心 4.4%（10/229 例）、ジスキネジア 3.9%（9/229 例）、下痢、頭痛及び不安が各 3.5%（8/229 例）、うつ病及び低血圧が各 2.6%（6/229 例）、不眠症 2.2%（5/229 例）であった。

本剤 1 mg 群でみられた有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較していずれも同程度であった。エンタカポン群でみられた有害事象は、プラセボ群と比較して着色尿の発現頻度が高かった。

表 2.7.6.20-8　有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)
有害事象の発現頻度	109 (47.2)	126 (55.5)	108 (47.2)
血液およびリンパ系障害	4 (1.7)	-	-
貧血	1 (0.4)	-	-
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.4)	-	-
白血球減少症	1 (0.4)	-	-
好中球増加症	1 (0.4)	-	-
心臓障害	14 (6.1)	2 (0.9)	8 (3.5)
心房細動	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
第一度房室ブロック	3 (1.3)	-	-
心不全	1 (0.4)	-	2 (0.9)
狭心症	2 (0.9)	-	-
徐脈	2 (0.9)	-	-
左脚ブロック	2 (0.9)	-	-
慢性心不全	-	-	2 (0.9)
心筋虚血	1 (0.4)	-	1 (0.4)
上室性不整脈	-	-	1 (0.4)
完全房室ブロック	1 (0.4)	-	-
第二度房室ブロック	1 (0.4)	-	-
右脚ブロック	-	-	1 (0.4)
僧帽弁疾患	-	1 (0.4)	-
無症候性心筋梗塞	1 (0.4)	-	-
洞性徐脈	-	1 (0.4)	-
洞結節機能不全	1 (0.4)	-	-
三尖弁疾患	-	1 (0.4)	-
心室性不整脈	1 (0.4)	-	-
心室性期外収縮	1 (0.4)	-	-
耳および迷路障害	2 (0.9)	5 (2.2)	3 (1.3)
回転性めまい	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
乗物酔い	1 (0.4)	2 (0.9)	-
耳鳴	-	1 (0.4)	-
眼障害	3 (1.3)	4 (1.8)	2 (0.9)
霧視	1 (0.4)	-	1 (0.4)
視力障害	-	2 (0.9)	-
一過性黒内障	-	1 (0.4)	-
一過性失明	1 (0.4)	-	-
複視	-	1 (0.4)	-
眼痛	-	-	1 (0.4)
注視麻痺	1 (0.4)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]. TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1 から引用

表 2.7.6.20-8　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)
胃腸障害	26 (11.3)	34 (15.0)	22 (9.6)
悪心	8 (3.5)	13 (5.7)	10 (4.4)
下痢	3 (1.3)	9 (4.0)	8 (3.5)
上腹部痛	5 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.4)
腹痛	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)
便秘	3 (1.3)	4 (1.8)	-
口内乾燥	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (0.9)
嘔吐	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)
消化不良	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)
鼠径ヘルニア	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃障害	1 (0.4)	1 (0.4)	-
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	-	-
胃酸過多	1 (0.4)	1 (0.4)	-
腹部不快感	1 (0.4)	-	-
腹部ヘルニア	1 (0.4)	-	-
アフタ性潰瘍	-	-	1 (0.4)
慢性胃炎	1 (0.4)	-	-
嚥下障害	-	1 (0.4)	-
鼓腸	1 (0.4)	-	-
胃出血	1 (0.4)	-	-
胃腸出血	-	1 (0.4)	-
消化管運動障害	1 (0.4)	-	-
巨大結腸	1 (0.4)	-	-
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	-	-
膵嚢胞	-	-	1 (0.4)
流涎過多	-	1 (0.4)	-
腸の軸捻転	1 (0.4)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.5)	10 (4.4)	12 (5.2)
無力症	1 (0.4)	4 (1.8)	2 (0.9)
末梢性浮腫	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)
発熱	2 (0.9)	-	3 (1.3)
疲労	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
胸痛	-	2 (0.9)	1 (0.4)
末梢腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
死亡	-	1 (0.4)	-
顔面浮腫	-	-	1 (0.4)
異常感	-	-	1 (0.4)
全身健康状態低下	1 (0.4)	-	-
浮腫	-	1 (0.4)	-
突然死	-	-	1 (0.4)
肝胆道系障害	-	2 (0.9)	1 (0.4)
胆石症	-	1 (0.4)	1 (0.4)
脂肪肝	-	1 (0.4)	-
感染症および寄生虫症	17 (7.4)	25 (11.0)	16 (7.0)
尿路感染	2 (0.9)	9 (4.0)	3 (1.3)
気管支炎	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
インフルエンザ	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1 から引用

表 2.7.6.20-8　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)
感染症および寄生虫症（続き）			
鼻咽頭炎	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
下気道感染	2 (0.9)	-	2 (0.9)
肺炎	-	1 (0.4)	2 (0.9)
結膜炎	-	1 (0.4)	1 (0.4)
膀胱炎	-	2 (0.9)	-
丹毒	1 (0.4)	-	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.4)	-	1 (0.4)
細菌尿	1 (0.4)	-	-
蜂巣炎	1 (0.4)	-	-
皮膚真菌感染	-	1 (0.4)	-
胃腸炎	-	1 (0.4)	-
サルモネラ菌性胃腸炎	-	1 (0.4)	-
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	-	-
単純ヘルペス	1 (0.4)	-	-
クレブシエラ性敗血症	1 (0.4)	-	-
迷路炎	-	1 (0.4)	-
喉頭炎	-	-	1 (0.4)
細菌性髄膜炎	1 (0.4)	-	-
爪真菌症	-	1 (0.4)	-
口腔カンジダ症	-	1 (0.4)	-
敗血症	1 (0.4)	-	-
皮膚感染	-	-	1 (0.4)
扁桃炎	-	1 (0.4)	-
歯感染	-	1 (0.4)	-
上気道感染	1 (0.4)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.6)	16 (7.0)	4 (1.7)
転倒	2 (0.9)	7 (3.1)	2 (0.9)
頭部損傷	-	2 (0.9)	-
関節脱臼	1 (0.4)	1 (0.4)	-
骨盤骨折	-	2 (0.9)	-
肋骨骨折	-	2 (0.9)	-
剥離骨折	-	-	1 (0.4)
挫傷	-	1 (0.4)	-
上顆炎	-	1 (0.4)	-
大腿骨骨折	-	1 (0.4)	-
手骨折	-	1 (0.4)	-
股関節部骨折	-	1 (0.4)	-
顎の骨折	-	1 (0.4)	-
裂傷	-	1 (0.4)	-
靱帯捻挫	1 (0.4)	-	-
処置後浮腫	1 (0.4)	-	-
熱傷	1 (0.4)	-	-
手首関節骨折	-	-	1 (0.4)
臨床検査	9 (3.9)	8 (3.5)	5 (2.2)
体重減少	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)
細菌検査陽性	1 (0.4)	-	1 (0.4)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1 から引用

表 2.7.6.20-8　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)
臨床検査（続き）			
尿検査異常	-	2 (0.9)	-
尿量増加	1 (0.4)	-	1 (0.4)
体重増加	2 (0.9)	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	-	-
気管支吸引	1 (0.4)	-	-
血中アルカリホスファターゼ異常	-	1 (0.4)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1 (0.4)	-
血中クレアチニン異常	-	1 (0.4)	-
血圧上昇	-	1 (0.4)	-
心電図 QRS 群延長	1 (0.4)	-	-
消化管内視鏡検査	1 (0.4)	-	-
尿中赤血球陽性	-	-	1 (0.4)
尿中白血球陽性	-	-	1 (0.4)
代謝および栄養障害	5 (2.2)	6 (2.6)	8 (3.5)
高コレステロール血症	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
食欲亢進	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲減退	-	1 (0.4)	1 (0.4)
脱水	-	-	2 (0.9)
痛風	2 (0.9)	-	-
高カリウム血症	-	-	2 (0.9)
高カルシウム血症	-	-	1 (0.4)
低カルシウム血症	-	-	1 (0.4)
低カリウム血症	-	1 (0.4)	-
筋骨格系および結合組織障害	12 (5.2)	11 (4.8)	12 (5.2)
背部痛	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.7)
筋痙縮	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
関節痛	-	2 (0.9)	-
関節腫脹	-	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格痛	1 (0.4)	-	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.4)	1 (0.4)	-
頚部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	-
変形性関節症	-	1 (0.4)	1 (0.4)
関節炎	-	-	1 (0.4)
椎間板障害	-	-	1 (0.4)
四肢不快感	-	-	1 (0.4)
筋拘縮	-	-	1 (0.4)
筋固縮	-	-	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	-	-
筋骨格硬直	-	1 (0.4)	-
筋炎	1 (0.4)	-	-
骨粗鬆症	1 (0.4)	-	-
四肢痛	1 (0.4)	-	-
リウマチ性障害	-	1 (0.4)	-
脊柱管狭窄症	1 (0.4)	-	-
斜頚	1 (0.4)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1 から引用

表 2.7.6.20-8　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.7)	3 (1.3)	2 (0.9)
メラノサイト性母斑	-	2 (0.9)	-
胃血管腫	1 (0.4)	-	-
カポジ肉腫	1 (0.4)	-	-
表皮内悪性黒色腫	-	-	1 (0.4)
前立腺癌	-	1 (0.4)	-
前立腺腺腫	1 (0.4)	-	-
脂漏性角化症	1 (0.4)	-	-
扁平上皮癌	-	-	1 (0.4)
神経系障害	34 (14.7)	36 (15.9)	33 (14.4)
ジスキネジア	12 (5.2)	14 (6.2)	9 (3.9)
浮動性めまい	5 (2.2)	5 (2.2)	4 (1.7)
頭痛	2 (0.9)	3 (1.3)	8 (3.5)
ジストニア	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)
オンオフ現象	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)
傾眠	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
パーキンソン病	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
錯感覚	-	2 (0.9)	2 (0.9)
坐骨神経痛	3 (1.3)	-	1 (0.4)
平衡障害	1 (0.4)	2 (0.9)	-
筋緊張亢進	1 (0.4)	-	2 (0.9)
失神	2 (0.9)	-	1 (0.4)
パーキンソニズム	-	1 (0.4)	1 (0.4)
振戦	1 (0.4)	1 (0.4)	-
無動	-	-	1 (0.4)
運動緩慢	-	-	1 (0.4)
脳血管不全	-	-	1 (0.4)
注意力障害	-	1 (0.4)	-
体位性めまい	1 (0.4)	-	-
構語障害	-	1 (0.4)	-
味覚異常	-	-	1 (0.4)
顔面痙攣	-	1 (0.4)	-
運動過多	-	1 (0.4)	-
過眠症	1 (0.4)	-	-
虚血性脳卒中	-	-	1 (0.4)
嗜眠	-	-	1 (0.4)
意識消失	-	-	1 (0.4)
記憶障害	-	1 (0.4)	-
片頭痛	1 (0.4)	-	-
多発性単ニューロパチー	-	-	1 (0.4)
不全単麻痺	-	1 (0.4)	-
多発性硬化症再発	1 (0.4)	-	-
眼振	1 (0.4)	-	-
精神運動亢進	1 (0.4)	-	-
神経根痛	-	1 (0.4)	-
会話障害	1 (0.4)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1 から引用

表 2.7.6.20-8　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)
精神障害	23 (10.0)	25 (11.0)	26 (11.4)
うつ病	7 (3.0)	5 (2.2)	6 (2.6)
不眠症	6 (2.6)	7 (3.1)	5 (2.2)
不安	5 (2.2)	2 (0.9)	8 (3.5)
幻覚	3 (1.3)	8 (3.5)	1 (0.4)
異常な夢	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
幻視	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
錯乱状態	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)	1 (0.4)	-
抑うつ気分を伴う適応障害	-	1 (0.4)	-
注意欠陥多動性障害	1 (0.4)	-	-
自殺既遂	-	-	1 (0.4)
抑うつ気分	1 (0.4)	-	-
抑うつ症状	-	-	1 (0.4)
言葉もれ	-	1 (0.4)	-
悪夢	-	1 (0.4)	-
パニック発作	-	-	1 (0.4)
自殺企図	-	1 (0.4)	-
腎および尿路障害	8 (3.5)	19 (8.4)	6 (2.6)
着色尿	-	14 (6.2)	-
尿閉	1 (0.4)	-	2 (0.9)
排尿困難	2 (0.9)	-	-
尿意切迫	1 (0.4)	-	1 (0.4)
頻尿	1 (0.4)	-	1 (0.4)
腎嚢胞	1 (0.4)	1 (0.4)	-
急性腎障害	1 (0.4)	-	-
無尿	1 (0.4)	-	-
血尿	1 (0.4)	-	-
失禁	-	1 (0.4)	-
腎結石症	-	1 (0.4)	-
夜間頻尿	-	1 (0.4)	-
腎盂腎杯拡張症	1 (0.4)	-	-
腎萎縮	-	1 (0.4)	-
腎仙痛	1 (0.4)	-	-
腎不全	-	-	1 (0.4)
尿失禁	-	-	1 (0.4)
尿路閉塞	-	-	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	-	1 (0.4)	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	-	-	1 (0.4)
勃起不全	-	1 (0.4)	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1 から引用

表 2.7.6.20-8　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (n=231)	エンタカポン群 (n=227)	プラセボ群 (n=229)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.0)	3 (1.3)	6 (2.6)
咳嗽	2 (0.9)	-	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)	-	2 (0.9)
肺塞栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	-
喘息	1 (0.4)	-	-
喘息クリーゼ	-	1 (0.4)	-
咽喉乾燥	-	-	1 (0.4)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	-	-
発作性夜間呼吸困難	1 (0.4)	-	-
しゃっくり	-	-	1 (0.4)
鼻乾燥	-	-	1 (0.4)
胸水	-	1 (0.4)	-
胸膜炎	-	-	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.6)	7 (3.1)	6 (2.6)
湿疹	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
多汗症	1 (0.4)	2 (0.9)	-
紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	-
そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	-
蕁麻疹	-	1 (0.4)	1 (0.4)
脱毛症	1 (0.4)	-	-
皮膚弛緩症	1 (0.4)	-	-
褥瘡性潰瘍	-	1 (0.4)	-
皮膚嚢腫	1 (0.4)	-	-
紅色症	-	-	1 (0.4)
分節ヒアリン血管炎	-	-	1 (0.4)
皮膚病変	-	-	1 (0.4)
血管炎性潰瘍	-	-	1 (0.4)
外科および内科処置	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
抜歯	1 (0.4)	2 (0.9)	-
心臓ペースメーカー挿入	1 (0.4)	-	-
歯科インプラント埋込み	-	1 (0.4)	-
鼡径部ヘルニア修復	-	-	1 (0.4)
血管障害	14 (6.1)	11 (4.8)	13 (5.7)
低血圧	7 (3.0)	3 (1.3)	6 (2.6)
高血圧	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.3)
起立性低血圧	4 (1.7)	4 (1.8)	-
血圧変動	2 (0.9)	-	-
大動脈解離	-	-	1 (0.4)
ほてり	-	-	1 (0.4)
高血圧クリーゼ	-	-	1 (0.4)
末梢静脈疾患	-	-	1 (0.4)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1 から引用

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.20-9 に示した。

各群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、本剤 1 mg 群ではジスキネジア 5.2%（12/231 例）、悪心 3.0%（7/231 例）、低血圧 2.6%（6/231 例）、浮動性めまい 2.2%（5/231 例）であった。

エンタカポン群ではジスキネジア及び着色尿が各 6.2%（14/227 例）、悪心 4.8%（11/227 例）、幻覚 3.1%（7/227 例）、下痢 2.6%（6/227 例）、不眠症 2.2%（5/227 例）であった。

プラセボ群では悪心及びジスキネジアが各 3.9%（9/229 例）、下痢及び頭痛が各 3.1%（7/229 例）、低血圧 2.2%（5/229 例）であった。

本剤 1 mg 群でみられた治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較していずれも同程度であった。エンタカポン群でみられた治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、プラセボ群と比較して着色尿の発現頻度が高かった。