表 2.7.6.20-9　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度

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)
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度	76 (32.9)	95 (41.9)	76 (33.2)
血液およびリンパ系障害	2 (0.9)	-	-
白血球減少症	1 (0.4)	-	-
好中球増加症	1 (0.4)	-	-
心臓障害	9 (3.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
心房細動	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
第一度房室ブロック	2 (0.9)	-	-
徐脈	2 (0.9)	-	-
完全房室ブロック	1 (0.4)	-	-
左脚ブロック	1 (0.4)	-	-
右脚ブロック	-	-	1 (0.4)
心不全	1 (0.4)	-	-
洞性徐脈	-	1 (0.4)	-
洞結節機能不全	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	1 (0.4)	4 (1.8)	3 (1.3)
回転性めまい	-	3 (1.3)	3 (1.3)
乗物酔い	1 (0.4)	1 (0.4)	-
耳鳴	-	1 (0.4)	-
眼障害	2 (0.9)	3 (1.3)	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)	-	-
眼痛	-	-	1 (0.4)
胃腸障害	20 (8.7)	28 (12.3)	19 (8.3)
悪心	7 (3.0)	11 (4.8)	9 (3.9)
下痢	2 (0.9)	6 (2.6)	7 (3.1)
口内乾燥	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (0.9)
上腹部痛	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
便秘	2 (0.9)	4 (1.8)	-
嘔吐	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)
腹痛	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
消化不良	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)
胃障害	1 (0.4)	1 (0.4)	-
胃酸過多	1 (0.4)	1 (0.4)	-
腹部不快感	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)	-	-
胃腸出血	-	1 (0.4)	-
消化管運動障害	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）Table2.2.1.4 から引用

表 2.7.6.20-9　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（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（続き）			
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	-	-
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	-	-
流涎過多	-	1 (0.4)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.2)	8 (3.5)	7 (3.1)
無力症	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
疲労	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
末梢性浮腫	2 (0.9)	1 (0.4)	-
胸痛	-	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢腫脹	1 (0.4)	-	1 (0.4)
発熱	-	-	2 (0.9)
死亡	-	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	-	1 (0.4)	1 (0.4)
胆石症	-	-	1 (0.4)
脂肪肝	-	1 (0.4)	-
感染症および寄生虫症	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.7)
インフルエンザ	2 (0.9)	-	1 (0.4)
尿路感染	-	-	2 (0.9)
膀胱炎	-	1 (0.4)	-
皮膚真菌感染	-	1 (0.4)	-
帯状疱疹	1 (0.4)	-	-
喉頭炎	-	-	1 (0.4)
鼻咽頭炎	-	1 (0.4)	-
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	4 (1.8)	3 (1.3)
転倒	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
剥離骨折	-	-	1 (0.4)
大腿骨骨折	-	1 (0.4)	-
肋骨骨折	-	1 (0.4)	-
臨床検査	5 (2.2)	6 (2.6)	3 (1.3)
体重減少	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)
尿量増加	1 (0.4)	-	1 (0.4)
体重増加	2 (0.9)	-	-
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)	-
血圧上昇	-	1 (0.4)	-
代謝および栄養障害	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.7)
食欲亢進	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲減退	-	1 (0.4)	1 (0.4)
痛風	2 (0.9)	-	-
脱水	-	-	1 (0.4)
高カリウム血症	-	-	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）Table2.2.1.4 から引用

表 2.7.6.20-9　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（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)
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.6)	2 (0.9)	7 (3.1)
背部痛	-	-	2 (0.9)
関節腫脹	-	1 (0.4)	1 (0.4)
筋痙縮	1 (0.4)	-	1 (0.4)
筋骨格痛	1 (0.4)	-	1 (0.4)
関節炎	-	-	1 (0.4)
筋固縮	-	-	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	-	-
筋肉痛	-	1 (0.4)	-
筋炎	1 (0.4)	-	-
四肢痛	1 (0.4)	-	-
脊柱管狭窄症	1 (0.4)	-	-
斜頸	1 (0.4)	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
表皮内悪性黒色腫	-	-	1 (0.4)
メラノサイト性母斑	-	1 (0.4)	-
前立腺癌	-	1 (0.4)	-
脂漏性角化症	1 (0.4)	-	-
神経系障害	27 (11.7)	27 (11.9)	30 (13.1)
ジスキネジア	12 (5.2)	14 (6.2)	9 (3.9)
浮動性めまい	5 (2.2)	4 (1.8)	4 (1.7)
頭痛	2 (0.9)	2 (0.9)	7 (3.1)
ジストニア	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
傾眠	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
オンオフ現象	2 (0.9)	-	3 (1.3)
パーキンソン病	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
失神	2 (0.9)	-	1 (0.4)
平衡障害	1 (0.4)	1 (0.4)	-
筋緊張亢進	-	-	2 (0.9)
錯感覚	-	1 (0.4)	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)
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)
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)	-

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）Table2.2.1.4 から引用

表 2.7.6.20-9　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（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)
神経系障害（続き）			
片頭痛	1 (0.4)	-	-
多発性単ニューロパチー	-	-	1 (0.4)
会話障害	1 (0.4)	-	-
精神障害	13 (5.6)	19 (8.4)	17 (7.4)
不眠症	3 (1.3)	5 (2.2)	4 (1.7)
幻覚	3 (1.3)	7 (3.1)	1 (0.4)
うつ病	4 (1.7)	2 (0.9)	4 (1.7)
不安	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)
異常な夢	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
錯乱状態	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
幻視	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
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)	-
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)	-
腎および尿路障害	3 (1.3)	16 (7.0)	3 (1.3)
着色尿	-	14 (6.2)	-
頻尿	1 (0.4)	-	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)	-	-
失禁	-	1 (0.4)	-
尿意切迫	1 (0.4)	-	-
夜間頻尿	-	1 (0.4)	-
尿閉	-	-	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)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	-	3 (1.3)
咳嗽	-	-	1 (0.4)
咽喉乾燥	-	-	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)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.7)	4 (1.8)	3 (1.3)
紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	-
多汗症	-	2 (0.9)	-
脱毛症	1 (0.4)	-	-
皮膚弛緩症	1 (0.4)	-	-
皮膚嚢腫	1 (0.4)	-	-
湿疹	-	-	1 (0.4)
紅色症	-	-	1 (0.4)
そう痒症	-	1 (0.4)	-
蕁麻疹	-	-	1 (0.4)
血管炎性潰瘍	-	-	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）Table2.2.1.4 から引用

表 2.7.6.20-9　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（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)
血管障害	10 (4.3)	9 (4.0)	7 (3.1)
低血圧	6 (2.6)	2 (0.9)	5 (2.2)
起立性低血圧	3 (1.3)	4 (1.8)	-
高血圧	-	3 (1.3)	1 (0.4)
血圧変動	2 (0.9)	-	-
ほてり	-	-	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）Table2.2.1.4 から引用

④ 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

i）死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.20-10 に示した。

治験薬投与開始後の死亡例は本剤 1 mg 群の 2 例、エンタカポン群の 3 例及びプラセボ群の 4 例であった。

治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」又は「多分関連なし」と判定された。

表 2.7.6.20-10　死亡例一覧

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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 69 歳	177 cm 90 kg	[redacted] (113)	高血圧	[redacted] (64)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復 1)
					腸の軸捻転	[redacted] (106)	[redacted] (7)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					腸の軸捻転	[redacted] (106)	[redacted] (7)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					巨大結腸	[redacted] (113)	[redacted] (20)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					クレブシエラ性敗血症	[redacted] (146)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					肺塞栓症	[redacted] (165)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡

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「腸の軸捻転（発現日：[redacted]、発現日：[redacted]）」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「巨大結腸」発現日までに使用していた併用薬
5) 重篤な有害事象「クレブシエラ性敗血症」発現日までに使用していた併用薬
6) 重篤な有害事象「肺塞栓症」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

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
-	High blood pressure Abnormal ecg Insomnia	Carbidopa[3), 4), 5), 6)] Levodopa[3), 4), 5), 6)] Clonazepam[3), 4), 5), 6)] Ceftriaxone sodium[5), 6)] Heparin[4), 5), 6)] Ranitidine hydrochloride[4), 5), 6)] Ampicillin[5), 6)] Metronidazole[5), 6)] Gentamicin sulphate[5), 6)] Amlodipine besylate[3), 4), 5), 6)] Blood[5), 6)] Phosphate[4), 5), 6)] Unknown enema[3), 4), 5), 6)] Loperamide hydrochloride[5), 6)]	Carbidopa Levodopa Clonazepam Ropinirole hydrochloride	有	腸の軸捻転、腸の軸捻転、巨大結腸、クレブシエラ性敗血症、肺塞栓症：関連なし	腸の軸捻転、腸の軸捻転、巨大結腸、クレブシエラ性敗血症、肺塞栓症：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
3) 重篤な有害事象「腸の軸捻転（発現日：[redacted]、発現日：[redacted]）」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「巨大結腸」発現日までに使用していた併用薬
5) 重篤な有害事象「クレブシエラ性敗血症」発現日までに使用していた併用薬
6) 重篤な有害事象「肺塞栓症」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]11/29 治験薬投与開始。 翌年※/3/13 便秘、腹部苦悶及び膨満のため、病院に運び込まれる。腹部X線検査にて腸内ガスの増加あり。外科医による指示事項は緩下剤、軟パラフィン及び注腸剤であり、これらによる改善は部分的であったが退院。 翌年※/3/18 翌年※/3/13と同じ症状で再来院。浣腸を3回実施し退院。 翌年※/3/21 継続的な症状のため再来院し、亜腸閉塞と診断され入院。 入院時に実施した腹部X線検査にて、おそらく症状が始まったときから存在していたと考えられる腸捻転と、巨大結腸が認められた。 外科手術を施行し、直腸チューブを留置。治験薬投与を中止。合併症なく回復。入院中、ranitidine、ampicillin、metronidazole及びgentamicinを処方。 翌年※/4/10 巨大結腸のため2回目の手術を施行。結腸の部分切除及び上行直腸吻合を実施。術後の状態は安定。 翌年※/4/23 発熱、硬直及び錯乱が発現。集中治療室（ICU）で、ヘマトクリット低値（15%）のため輸血を実施。Ampicillin及びgentamicinを中止し、敗血症のためceftriaxoneを、下痢の治療のためloperamideを処方。血液培養はクレブシエラ陽性。 翌年※/4/26 ICUから退室し、症状は徐々に改善。平熱で、意識清明であり、経口摂取を再開し、血液培養は陰性。 翌年※/5/9 発熱が再発し、呼吸困難が発現。予備的な胸部X線検査は正常であったが、3日後に実施した2回目のX線検査で右下葉の肺炎が認められた。Ceftriaxone及びmetronidazol、呼吸療法、酸素、吸入並びにheparinによる治療を実施。 翌年※/5/12 初期の改善の後、症状が悪化し、死亡。病院の診療録によると、死因として疑われたのは肺塞栓症であった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-10　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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 群	[redacted]	白人 女性 71 歳	151 cm 47 kg	[redacted] (144)	坐骨神経痛	[redacted] (87)	[redacted] (2)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					気管支炎	[redacted] (124)	[redacted] (8)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					気管支吸引	[redacted] (135)	[redacted] (9)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡

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
Cholecystitis (surgery) Uterine myoma (surgery)	Depression Diabetes mellitus Mild hypercholesteremia	Alprazolam Amoxycillin Glibenclamide Ibuprofen Benserazide hydrochloride Levodopa	Alprazolam Glibenclamide Benserazide hydrochloride Levodopa	有	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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]6/4 治験薬投与開始。 同年※/10/5 気管支炎の症状がみられる。 同年※/10/9 Amoxicillin を処方。理学療法を実施。 同年※/10/12 本被験者の自己判断で amoxicillin 中止。呼吸困難のエピソードのため入院。同年※/10/12 に予定していた治験終了時の来院、同年※/10/16 に予定された再来院も来院せず。本有害事象は、紅茶摂取後から始まり、診療録からも、推定診断は気管支誤嚥との情報を入手。酸素を投与後に症状は改善。胸部 X 線検査にて右肺底優位の両側性浸潤が示された（電話による報告）。入院時、本被験者には仙骨部の褥瘡病変が認められた。Amoxicillin/clavulanic acid 及び doxycycline を処方、並びに理学療法を実施。治験薬を中止するよう指示したが、同年※/10/25 まで投与を継続。 同年※/10/17 血圧低値（80/60 mmHg）。 同年※/10/18 左足関節及び下肢腫脹、血糖値上昇（139 mg%）及び軽度の低カリウム血症（3.2 mmol/L）が認められた。しかしながら、被験者の全身状態は改善し、経腸栄養を開始。 同年※/10/21～23 病状が再び悪化し、経腸栄養を中止。 同年※/10/24、25 精神科医及び消化器病専門医を受診。Clomipramine 及び domperidone を処方。抗生物質を中断し、alprazolam の投与量を調整。栄養補給剤を処方。入院中、salbutamol、metoclopramide、monosodium phosphate 及び pantoprazole を処方。 同年※/10/24 眠りに落ち、目覚めさせるのが非常に困難であった。経口薬を服用できなかった。 同年※/10/25 心停止を起こし、死亡。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-10　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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
エンタカポン群	[redacted]	白人 女性 66 歳	158 cm 62 kg	[redacted] (99)	不安	[redacted] (12)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
					不眠症	[redacted] (12)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
					振戦	[redacted] (12)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
					高血圧	[redacted] (25)	[redacted] (45)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					リウマチ性障害	[redacted] (52)	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
					股関節部骨折	[redacted] (80)	[redacted] (15)	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復
					浮動性めまい	[redacted] (80)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					尿路感染	[redacted] (85)	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
					下痢	[redacted] (87)	[redacted] (8)	関連なし	高度	非重篤	該当せず	回復
					褥瘡性潰瘍	[redacted] (97)	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
					肺塞栓症	[redacted] (102)	不明	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

1) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
2) 重篤な有害事象「股関節部骨折」発現日までに使用していた併用薬
3) 重篤な有害事象「肺塞栓症」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴	合併症	併用薬 1)［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
Hysterectomy for uterine fibromatosis	Chronic bronchitis Chronic ischemic cardioapatia with angor Hypertension Chronic urinary infection Hyperglicemia (diabettes mellitus)	下欄に記載	Atenolol Enalapril Indapamide Isosorbide dinitrate Carbidopa Levodopa Pramipexole	有	股関節部骨折、肺塞栓症：関連なし	股関節部骨折、肺塞栓症：関連なし

併用薬 1)［一般名］					
Clavulanic acid[3)]	Cefoperazone sodium[3)]	Hydrocortisone[3)]	Metoclopramide hydrochloride[3)]	Electrolytes-unspecified[3)]
Glutamic acid[3)]	Clorazepic acid[2), 3)]	Sodium hydroxide[3)]	Midazolam[3)]	Streptomycin[3)]
Vitamin d substances[3)]	Digoxin[3)]	Insulin[3)]	Sodium[3)]	Tramadol hydrochloride[3)]
Alprazolam[2), 3)]	Dobutamine hydrochloride[3)]	Isosorbide dinitrate[2), 3)]	Nandrolone[3)]	Adenosine triphosphate[3)]
Aminophylline[3)]	Dopamine hydrochloride[3)]	Magnesium[3)]	Nizatidine[3)]	Urea[3)]
Amino acids unspecified[3)]	Enalapril[2), 3)]	Potassium[3)]	Nystatin[3)]	Vitamin a substances[3)]
Amoxycillin[3)]	Enoxaparin sodium[3)]	Ketamine hydochloride[3)]	Omeprazole[3)]	Vitamin b1 substances[3)]
Atropine[3)]	Ephedrine[3)]	Ketoprofen[3)]	Plasma[3)]	Vitamin b6 substances[3)]
Azithromycin[3)]	Adrenaline[3)]	Potassium hydroxide[3)]	Polygeline[3)]	Vitamin c substances[3)]
Bromhexine[3)]	Excipients unspecified[3)]	Carbidopa[2), 3)]	Pramipexole[2), 3)]	Lignocaine[3)]
Hyoscine[3)]	Furazolidone[3)]	Levodopa[2), 3)]	Propranolol hydrochloride[3)]	Zinc oxide[3)]
Calcium carbonate[3)]	Glucose[3)]	Loperamide hydrochloride[3)]	Rifampicin[3)]	Zopiclone[3)]
Calcium[3)]	Heparin[3)]	Dipyrone[3)]		

1) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
2) 重篤な有害事象「股関節部骨折」発現日までに使用していた併用薬
3) 重篤な有害事象「肺塞栓症」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] Week10 来院時、血圧は基準値範囲内であり（仰臥位 150/80 mmHg、立位 140/70 mmHg）、脈拍数も正常（70 bpm 及び 74 bpm）。ヘモグロビンも基準値範囲内（127～130 G/L）。 [redacted] 浮動性めまいが発現し、自宅で 2 回転倒。 [redacted] 左寛骨大腿骨折、既存の慢性気管支炎及び尿路感染の診断で入院。入院中、尿路感染に対し azithromycin 及び amoxicillin/clavulenic acid、股関節部骨折に対し tramadol、dipyrone 及びビタミン D、気管支炎に対し aminophylline 及び bromhexine を処方。症状が改善。 [redacted] 人工股関節置換を実施。Enoxaparin 皮下注射の予防的投与を実施。 [redacted] 治験薬投与中止。手術後の経過は良好。 [redacted] 症状が悪化。カテコールアミン、強心薬、β 遮断薬、抗凝固薬及び酸素投与による集中治療を実施。 [redacted] 死亡。死因は肺塞栓症であった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-10　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 81 歳	180 cm 71 kg	[redacted] [redacted] (4)	肺炎	[redacted] (3)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
-	Chronic degenerative rheumatonia Prostatic adenoma	Clavulanic acid Acetylcysteine Amantadine hydrochloride Amoxycillin Diclofenac Ethamsylate Indomethacin Carbidopa Levodopa Paracetamol Ranitidine hydrochloride	Amantadine hydrochloride Carbidopa Levodopa Paracetamol	有	関連なし	関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] スクリーニング期間中、鼻漏、咳嗽及び筋肉痛等の軽度のインフルエンザの症状が発現したため、paracetamol を処方。 [redacted] 体調不良であったが、無作為化し、治験薬投与開始。 ベースライン時の血液検査を実施し、後日入手した結果のうち異常値は以下のとおり。 · クレアチニン：332.0 UMOL/L（基準値：44～124 UMOL/L） · アルカリホスファターゼ：160 U/L（基準値：20～125 U/L） · 尿素窒素：20.0 MMOL/L（基準値：2.5～10.5 MMOL/L） [redacted] 高度の脱水のため、感染症科に入院。検査にて、浴室での転倒によって生じた胸部、下肢及び額の挫傷、褥瘡、膀胱膨張並びに腸通過の欠如の兆候が認められた。胸部 X 線検査にて右肺炎が判明。頭蓋 X 線検査で異常は認められなかった。入院中、胃の保護のため ranitidine、amoxycillin/clavulenic acid、diclofenac、acetylcysteine、indomethacin、paracetamol、制吐剤、酸素、生理食塩水及びブドウ糖溶液を処方。導尿カテーテルを挿入。 [redacted] 夜に 40°C の発熱及び血尿が認められたため、カテーテルを交換。Ethamsylate を静脈内投与し、症状は大幅に改善。その後、心肺停止を起こし、[redacted]に死亡。 家族の意向により、剖検は実施されなかった。最終診断は、おそらく心室性不整脈による心肺虚脱、前立腺腺腫及び脱水による急性腎不全、急性右葉肺炎、循環機能不全を伴う進行した動脈硬化症であった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-10　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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
エンタカポン群	[redacted]	白人 女性 60 歳	165 cm 59 kg	[redacted] [redacted] (1)	死亡	[redacted] (1)	不明	多分関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
Amygdalopathy, amygdalectomy	Nausea (by medicatoin) Lumbago Spondylolysis Depression Insomnia Headache Drepanocythemia	Amitriptyline Domperidone Folic acid Benserazide hydrochloride Levodopa Carbidopa Lorazepam Piribedil	Amitriptyline Domperidone Folic acid Benserazide hydrochloride Levodopa Carbidopa Lorazepam Piribedil	有	多分関連なし	関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。レボドパとともに治験薬を[redacted]及び[redacted]に 2 回投与してしまった。 介護者から以下を聴取した。 [redacted]、本被験者は台所にいたときに汗をかき始め、質問に答えることができなかったため、ベッドに寝かせ、救急車を呼んだ。 救急医が自宅に到着したとき、本被験者は既に死亡していた。 既往歴は、心血管障害[redacted]におけるスクリーニング時の心電図は正常）、呼吸障害及びアレルギー性疾患に対して陰性。 親族は外傷の外見的兆候を認めなかった。注目すべき家族歴として、[redacted]が脳卒中で死亡、[redacted]が 1 人は院内肺炎を合併した糖尿病で、もう 1 人は突然死で若くして死亡していた。死亡証明書によると、死因は心肺停止であった。剖検は実施されなかった。治験責任医師が開鍵したところ、エンタカポン群であった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-10　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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	166 cm 65 kg	[redacted] (104)	自殺既遂	[redacted] (104)	不明	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
-	Right bundle branch block (rbbb)	Atenolol Carbidopa Levodopa Pramipexole Zolpidem tartrate	Atenolol Carbidopa Levodopa Pramipexole Zolpidem tartrate	有	多分関連なし	多分関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 自宅のアパートで首をつって死亡しているところを発見される。介護者から、朝に投薬を行った後、本被験者は数時間にわたり一人でいたことを聴取。親族から、本有害事象前の数週間に精神的変化は認めていなかったことを聴取。警察は、本有害事象について調査を開始。治験責任医師は、本被験者が服用していた併用薬のいずれかと死亡が関連しているとは考えなかった。 [redacted] 更新情報によると、被験者の死因は自殺とされた。しかし、[redacted]及び介護者は、死亡当日、本被験者は元気であったとし、被験者の行為の原因は説明できないと述べた。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-10　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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 71 歳	175 cm 86 kg	[redacted] (138)	脳血管不全	[redacted] (127)	[redacted] (13)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡
					肺炎	[redacted] (138)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
Old miocardial infarction non q. Hypertension Dislipidaemia	Chronic hepatitis Ischemic cqrdiopathy Prostatic odenoma Diabetis mellitus	Amantadine hydrochloride[2), 3)] Ampicillin[3)] Aspirin[3)] Biperiden[2), 3)] Cefuroxime[3)] Gentamicin sulphate[3)] Glucose[3)] Isosorbide dinitrate[2), 3)] Benserazide hydrochloride[2), 3)] Levodopa[2), 3)] Oxpentifylline[3)] Electrolytes-unspecified[3)] Silymarin[2), 3)] Vincamine[3)]	Amantadine hydrochloride Biperiden Isosorbide dinitrate Benserazide hydrochloride Levodopa Silymarin	有	脳血管不全、肺炎：関連なし	脳血管不全、肺炎：多分関連なし

1) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
2) 重篤な有害事象「脳血管不全」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」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 数日間にわたる進行性の脱力、無関心、間欠性の錯乱及び健忘のため入院。症状は歩くことや話すことができなくなるまで悪化。入院時、本被験者は錯乱し、不全麻痺を伴わない全身筋力低下を呈し、錐体外路症状がみられた。脳 CT スキャンにて、両大脳半球に多発性虚血性病変及び皮質萎縮が示された。虚血性脳血管不全と診断。静脈内輸液及び acetylsalicylic acid を処方。 [redacted] Vincamine 及び oxpentifyline とともに、（肺感染予防のため）gentamicin 及び ampicillin を処方。胸部 X 線検査にて、臨床的に重大な異常が示され、後に気管支肺炎と診断。 [redacted] 4 日間の抗生物質及び気管支拡張による治療で改善がみられなかったため、gentamicin 及び ampicillin を中止し、cefuroxime を処方。 [redacted] 症状が悪化。Aminophylline、dexamethasone、piracetam、adrenaline 及び caffeine を処方。急性呼吸不全のため死亡。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-10　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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 59 歳	170 cm 52 kg	[redacted] (69)	下痢	[redacted] (8)	[redacted] (16)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
					低血圧	[redacted] (22)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					脱水	[redacted] (22)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					呼吸困難	[redacted] (68)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	死亡
					突然死	[redacted] (69)	不明	多分関連なし	高度	重篤	該当せず	死亡

既往歴	合併症	併用薬 [1)] ［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
Depression Brucellosis	Bronchial asthma Megacolon Anxiety	Aminophylline Bismuth compounds Ciprofloxacin Benserazide hydrochloride Levodopa Lorazepam Sodium	Aminophylline Benserazide hydrochloride Levodopa Lorazepam	有	多分関連なし	多分関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 治験のための初回来院時、本被験者から[redacted]からの下痢について聴取。脱水、低血圧（仰臥位 70/50 mmHg、立位 65/46 mmHg）及び頻脈（仰臥位 105 bpm、立位 110 bpm）が認められた。緊急の臨床検査にて、軽度の低カリウム血症及び中等度の高ナトリウム血症が判明。腹部 X 線検査にて、下痢関連の膨満が示され、その日に採取した便の培養は陰性であった。静脈からの水分補給を実施後、経口の水分補給、ciprofloxacin 500 mg 1 日 2 回を 10 日間処方。Bismuth compound による治療を実施。治験薬投与を中断。5 日後、予定外の来院で、本被験者から、下痢が 2 日前（2002/5/25）に止まり、回復したと感じていることを聴取。血圧は（仰臥位及び立位とも）120/80 mmHg であり、脈拍は基準値範囲内（仰臥位 80 bpm、立位 84 bpm）。 [redacted] 治験薬投与を再開。 [redacted] Ciprofloxacin を中止。 [redacted] Week6 来院時、バイタルサインは正常。 [redacted] 昼寝をしに行ってから 2 時間後、ベッドで死亡しているところを発見された。本事象発現前の医学的な苦痛はみられなかった。その前日、中等度の呼吸困難が認められ、喘息によるものとされた。剖検は実施されなかった。スクリーニング時の Beck Depression Scale は 15 であったが、主に身体的な機能障害によるものであり、うつ病によるものではないとされた。 割付は治験責任医師にのみ開示され、治験依頼者には開示されなかった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-10　死亡例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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 78 歳	185 cm 64 kg	[redacted] (35)	皮膚感染	[redacted] (2)	[redacted] (7)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					異常感	[redacted] (6)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	回復
					不眠症	[redacted] (22)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	不明／ 追跡不能
					大動脈解離	[redacted] (35)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
Left hip replacement Hypertension	Osteoarthritis	Amoxycillin Clavulanic acid Carbidopa Levodopa Carbidopa modified-release Levodopa modified-release Temazepam	Carbidopa Levodopa Carbidopa modified-release Levodopa modified-release	有	関連なし	関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 胸膜炎性胸痛のため入院。D ダイマー検査は陽性であり、その時点で実施した腹部超音波検査で広範囲に及ぶ大動脈解離が認められた。 [redacted] 意識消失し、死亡。治験責任医師の要請に応じて開鍵され、担当医及び治験責任医師に開示。治験期間中、短時間の錯乱の症状、皮膚感染（amoxicillin/clavulanic acid を数日間処方）及び不眠症（temazepam 処方）も認められた。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.2, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

ii）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.20-11 に示した。

重篤な有害事象は、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。

重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群では心不全、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、徐脈、心筋虚血、無症候性心筋梗塞、洞結節機能不全、巨大結腸、腸の軸捻転、クレブシエラ性敗血症、細菌性髄膜炎、敗血症、熱傷、気管支吸引、筋骨格系胸痛、カポジ肉腫、ジストニア、失神、無尿、尿閉、肺塞栓症、発作性夜間呼吸困難、心臓ペースメーカー挿入及び起立性低血圧が各 0.4%（1/231 例）であった。

エンタカポン群では胃腸出血、胸痛、死亡、肺炎、大腿骨骨折、頭部損傷、股関節部骨折、顎の骨折、骨盤骨折、肋骨骨折、前立腺癌、パーキンソニズム、神経根痛、うつ病、自殺企図、肺塞栓症及び喘息クリーゼが各 0.4%（1/227 例）であった。

プラセボ群では慢性心不全及び肺炎が各 0.9%（2/229 例）、心不全、上室性不整脈、心房細動、突然死、転倒、脱水、背部痛、表皮内悪性黒色腫、扁平上皮癌、無動、脳血管不全、虚血性脳卒中、パーキンソン病、自殺既遂、呼吸困難、分節ヒアリン血管炎、鼠径部ヘルニア修復、大動脈解離、高血圧及び高血圧クリーゼが各 0.4%（1/229 例）であった。

各群において 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、プラセボ群の慢性心不全及び肺炎が各 0.9%（2/229 例）のみであった。

表 2.7.6.20-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	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 群	[redacted]	白人 女性 74 歳	150 cm 51 kg	[redacted] (127)	うつ病	[redacted] (71)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復 1)
					不眠症	[redacted] (71)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復 1)
					幻覚	[redacted] (100)	[redacted] (37)	多分関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
					乗物酔い	[redacted] (119)	[redacted] (13)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	該当せず	回復
					徐脈	[redacted] (127)	[redacted] (5)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	該当せず	回復

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
A hepatitis	Cervical arthrosis Sea sickness	Carbidopa Levodopa	Carbidopa Levodopa	無	関連あるかもしれない	心臓の自律神経機能異常が原因である可能性の方が高いため、治験薬とは多分関連なし。

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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]3/27 治験薬投与開始。 同年※/2/27 スクリーニング時、本被験者から船酔い感があることを聴取。バイタルサイン測定値は基準値範囲内であり、スクリーニング時の心電図は心拍 63 bpm、PR 間隔 179 msec、QRS 97 msec、QTcB 425 msec。その後すべての来院時のバイタルサインは基準値範囲内であった。 同年※/7/31 治験終了時、本被験者から同年※/7/23 から船酔い感が再発したことを聴取。血圧は仰臥位及び立位ともに 110/70 mmHg。朝に反復測定した心拍数の最低値は 46 bpm。心電図にて 50 bpm の徐脈が認められ、PR 間隔 161 msec、QRS 113 msec、QTcB 423 msec。治験完了。 同年※/8/2 精査のため入院。入院時の心拍数は 56 bpm。LDH はわずかに上昇していたが、AST 及び ALT は基準値範囲内。入院中、起立性低血圧が認められたが（仰臥位 110/60 mmHg、立位 85/60 mmHg）、起立性低血圧及び徐脈はともに 8 月 4 日までに回復。 同年※/8/5 Ewing protocol に従って心血管機能の自律神経系検査を実施し、異常がみられた。 同年※/8/6 ホルター心電図を実施したところ、洞調律、最低心拍数 45 bpm、最大心拍数 110 bpm、数回の心室性期外収縮、散発性上室性期外収縮及び上室性頻脈のエピソードが認められた。心臓専門医は、ペースメーカーや治療の必要はないと判断。 同年※/8/8 退院。後遺症なく回復したが、上述の所見のため継続投与試験に移行せず。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 女性 74 歳	164 cm 51 kg	[redacted] (65)	発作性夜間呼吸困難	[redacted] (60)	[redacted] (9)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					心不全	[redacted] (60)	不明	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					完全房室ブロック	[redacted] (64)	[redacted] (8)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					洞結節機能不全	[redacted] (64)	[redacted] (8)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					失神	[redacted] (66)	不明	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					心臓ペースメーカー挿入	[redacted] (71)	不明	関連なし	軽度	重篤	該当せず	未回復 [1)]
					急性腎障害	[redacted] (74)	[redacted] (4)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					精神運動亢進	[redacted] (74)	[redacted] (7)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					発熱	[redacted] (76)	[redacted] (2)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	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「発作性夜間呼吸困難」及び「心不全」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「完全房室ブロック」及び「洞結節機能不全」発現日までに使用していた併用薬
5) 重篤な有害事象「失神」発現日までに使用していた併用薬
6) 重篤な有害事象「心臓ペースメーカー挿入」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

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
Hypercholestemia Hypothyroidism	Increased lung markings Dorsal kyphosis Dorsal osteophytes Solerodermia Arterial hypertension Visual hallucination Behavioral disorder	Amantadine hydrochloride[3), 4), 5), 6)] Amiodarone hydrochloride[6)] Cephalothin sodium[6)] Enoxaparin sodium[5), 6)] Frusemide[3), 4), 5), 6)] Carbidopa[3), 4), 5), 6)] Levodopa[3), 4), 5), 6)] Pergolide mesylate[3), 4), 5), 6)] Potassium[6)] Ranitidine hydrochloride[5), 6)] Spironolactone[3), 4), 5), 6)] Valsartan[3), 4), 5), 6)]	Amantadine hydrochloride Frusemide Carbidopa Levodopa Pergolide mesylate Spironolactone Valsartan	有	発作性夜間呼吸困難、心不全、完全房室ブロック、洞結節機能不全、失神、心臓ペースメーカー挿入：多分関連なし	発作性夜間呼吸困難、心不全、完全房室ブロック、洞結節機能不全、失神、心臓ペースメーカー挿入：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
3) 重篤な有害事象「発作性夜間呼吸困難」及び「心不全」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「完全房室ブロック」及び「洞結節機能不全」発現日までに使用していた併用薬
5) 重篤な有害事象「失神」発現日までに使用していた併用薬
6) 重篤な有害事象「心臓ペースメーカー挿入」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]/7/4 治験薬投与開始。 同年※/6/6 スクリーニング時のヘモグロビン、電解質、クレアチニン、尿素窒素、アルブミン及び心電図に異常なし。 同年※/6/20 呼吸困難がみられるが、同年※/7/4 のベースライン時の検査では報告されず。 同年※/7/10 心エコー検査を実施。高度の僧帽弁閉鎖不全症、軽度の大動脈弁閉鎖不全症及び中等度の三尖弁閉鎖不全症がみられ、心腔の肥大はなし、駆出率は正常。心臓専門医は心不全と診断、frusemide 及び spironolactone を処方。本被験者は治験中止となることを懸念し、これらの所見を報告せず。 同年※/8/5 Week3 におけるバイタルサイン、ヘモグロビン、電解質、クレアチニン、尿素窒素及びアルブミンに異常なし。 同年※/9/1 日中のみでなく夜間にも呼吸困難がみられるようになったことを聴取。 同年※/9/5 ホルター心電図を実施。第一度房室ブロック及び完全房室ブロックの所見がみられる。 同年※/9/6 治験薬投与中止。 同年※/9/7 失神及び完全房室ブロックを伴う頻脈・徐脈症候群のため入院。さらに、入院中の検査により、心不全、静脈性鬱血、胸部 X 線検査による心肥大及び白血球増加症がみられる。血栓予防のため enoxaparin、胃腸障害予防のため ranitidine 処方。低カリウム血症（3.3 mmol/L）のためカリウム処方。 同年※/9/8,9 呼吸困難の症状がみられる。また、心電図にて徐脈（30 bpm）がみられるが自然に回復。心エコー／ドップラーにて高度の僧帽弁閉鎖不全症、軽度の大動脈弁閉鎖不全症及び中等度の三尖弁閉鎖不全症がみられる。心電図にて第二度房室ブロック（モビッツ II 型）がみられ、集中治療室に搬送。 同年※/9/12 Cephalothin の予防的治療の後、ペースメーカーを挿入。呼吸困難や不整脈の症状はみられず。頻脈・徐脈症候群のため amiodarone による治療を開始。利尿薬の治療による急性腎不全がみられ、補液により回復。 同年※/9/15, 17 精神運動興奮がみられ、olanzapine 及び thioridazine により治療。脳 CT スキャンは正常。本被験者は入院中の食事を拒否したため、体重がスクリーニング時より 9 kg 減量。経鼻胃管により栄養摂食。 同年※/9/15, 16 微熱のため血液及び尿培養を実施したが陰性。 同年※/9/25 Acetylsaricylic acid 処方。

※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※/9/29 Domperidone 処方。 同年※/9/30 嚥下機能検査は正常。 同年※/10/1 退院。 同年※/10/29 家族から本被験者の健康状態は良好との報告。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 女性 69 歳	164 cm 66 kg	[redacted] (122)	心筋虚血	[redacted] (134)	[redacted] (8)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					第一度房室ブロック	[redacted] (134)	[redacted] (8)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					心筋虚血	[redacted] (142)	不明	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 [1]
					第一度房室ブロック	[redacted] (142)	不明	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 [1]
					第二度房室ブロック	[redacted] (142)	不明	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 [1]

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
Pleural hemorrhage (traumatic) Low back pain Toxic delirium	Hypacusis on right side Emphysema pulmonary Coxarthrosis Osteoporosis Hypertension Ischemic heart disease Sclerosis aortic Hypercholesterolemia	Alendronic acid Diazepam Enalapril Felodipine Isosorbide mononitrate Benserazide hydrochloride Levodopa Methixene hydrochloride	Alendronic acid Diazepam Enalapril Felodipine Isosorbide mononitrate Benserazide hydrochloride Levodopa Methixene hydrochloride	無	心筋虚血、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック：関連なし	心筋虚血、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック：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「心筋虚血」、「第一度房室ブロック」及び「第二度房室ブロック」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]9/24 治験薬投与開始。 翌年※/1/23 治験薬最終投与、本治験を完了。 最終来院時、血清コレステロール値を除いて血液検査及び心電図は正常であった。血清コレステロール値は 6.54 mmol/L（基準値：0～5.15 mmol/L）で、スクリーニング時（6.31 mmol/L）と同程度であった。 翌年※/2/4 胸骨後部圧迫及び呼吸困難が発現。外来での心電図で、第一度房室ブロック及び不完全右脚ブロックが認められた。 翌年※/2/7 本被験者から症状が改善したことを聴取。 翌年※/2/12 病状が悪化。 翌年※/2/13 入院。虚血性心疾患の悪化、第一度房室ブロック及び間欠性第二度房室ブロックが認められた。Theophylline を処方。isorbide mononitrate の投与量を変更し、felodipine の投与を中止した。入院 1 週間後に呼吸困難は改善したが、本被験者はますます忘れっぽくなった。 翌年※/2/28 退院。 翌年※/5/23 身体所見及び心電図を含めた心臓病の経過観察を実施。翌年※/2/14 の前回検査時と比較して変化は認められなかった。 翌年※/5/27 神経学的経過観察を実施。神経学的状態も安定。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 58 歳	168 cm 85 kg	[redacted] (125)	胃酸過多	[redacted] (5)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	未回復 [1]
					上腹部痛	[redacted] (5)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	未回復 [1]
					鼓腸	[redacted] (5)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中断	未回復 [1]
					カポジ肉腫	[redacted] (128)	不明	関連なし	高度	重篤	該当せず	未回復 [1]

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
-	Oesophageal stricture	Amantadine hydrochloride	Amantadine hydrochloride	無	関連なし	関連なし
	Discectomy L4	Diclofenac	Diclofenac			
	Hypertension	Famotidine	Benserazide hcl modified-release			
	Cardiopathy	Benserazide hcl modified-release	Levodopa modified-release			
	Dysthymia	Levodopa modified-release	Carbidopa			
		Carbidopa	Levodopa			
		Levodopa	Nifedipine			
		Nifedipine				

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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]10/16 治験薬投与開始。 翌年※/1/22 スクリーニング時に皮膚検査を実施。黒色腫に対して陰性。 翌年※/2/14 リウマチ科で治療。 本被験者が6ヵ月前に気付いたびまん性皮膚病変について皮膚科医の診察を受けた。病変は、両脛に発現した後、下肢の表面全体及び口腔粘膜に広がった。 翌年※/2/18 治験実施計画書に従って本治験完了。 翌年※/2/20 カポジ肉腫との臨床診断。2週間後にリウマチ科から退院。 翌年※/4/2 カポジ肉腫に典型的な臨床及び組織学的所見を伴い、皮膚科に再入院。腹部超音波検査、胸部X線検査及び臨床検査を実施。さらなる播種の所見は認められなかった。Acitretin と interferon-alpha を処方。血球数検査を毎週、肝機能検査を隔週で実施するよう指示された。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 55 歳	175 cm 82 kg	[redacted] [redacted] (126)	熱傷	[redacted] (42)	[redacted] (14)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬 [1)] ［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
-	-	Benserazide hydrochloride Levodopa Dipyrone	Benserazide hydrochloride Levodopa Selegiline hydrochloride	無	関連なし	関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted]11/28 治験薬投与開始。 翌年※/1/8 右腕に熱湯をこぼし、外科に入院。Dipyrone を処方し包帯交換を実施。 翌年※/1/22 回復し、退院。治験薬投与は中断せず。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 67 歳	171 cm 73 kg	[redacted] (136)	発熱	[redacted] (10)	[redacted] (3)	関連なし	軽度	非重篤	投与中断	回復
					浮動性めまい	[redacted] (24)	[redacted] (3)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	回復
					尿閉	[redacted] (29)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	重篤	該当せず	回復
					脊柱管狭窄症	[redacted] (29)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					尿閉	[redacted] (43)	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					起立性低血圧	[redacted] (91)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	重篤	該当せず	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「尿閉」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「起立性低血圧」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

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
S/P CVA	Diabetic retinopathy	Aspirin[3), 4)]	Aspirin	無	尿閉、起立性低血圧：関連なし	尿閉、起立性低血圧：関連なし
	Leizer treatment	Captopril[3), 4)]	Captopril			
	Hypertension	Clonazepam[4)]	Domperidone			
	Prostatic hypertrophy	Diclofenac[4)]	Glibenclamide			
	Diabetes	Domperidone[3), 4)]	Carbidopa			
		Glibenclamide[3), 4)]	Levodopa			
		Carbidopa[3), 4)]	Metformin hydrochloride			
		Levodopa[3), 4)]	Pergolide mesylate			
		Metformin hydrochloride[3), 4)]				
		Pergolide mesylate[3), 4)]				
		Phenoxybenzamine hydrochloride[4)]				
		Rofecoxib[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「尿閉」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「起立性低血圧」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]9/17 治験薬投与開始。 同年※/10/11 Week3 来院時に異常所見はみられず、尿検査及び血算は基準値範囲内であった。 同年※/10/15 尿閉のため緊急治療室に搬送。カテーテルを挿入し、1,350 mL の尿を排出。尿検査で尿路感染は示唆されなかった。退院サマリーによると、身体所見で前立腺肥大は認められず、前立腺症の既往もなし。カテーテル除去後、本被験者に尿閉はもはや認められず、経過観察のため神経科に入院。 同年※/10/29 尿閉の症状が報告。 同年※/10/31～同年※/11/2 phenoxybenzamine を処方。治験中に更なる尿閉の症状はみられず、本被験者は更なる泌尿器の問題を発症することなく、治験実施計画書に従って検査完了。 同年※/12/13 Week10 来院時のバイタルサイン（起立性低血圧に対して陰性）、血算、血液生化学検査及び尿検査では、血糖 13.4 mmol/L（基準値 3.9～6.9 mmol/L）及び尿糖+4 を除いて基準値範囲内であった。 同年※/12/16 浮動性めまいが数時間みられた後入院。入院中、症状は再発せず。起立性低血圧及び心疾患も除外された。 同年※/12/20 退院。 同年※/12/27 Week14 来院時のバイタルサイン（起立性低血圧に対して陰性）及び臨床検査では、血糖 15.2 及び尿糖+1 を除いてすべて基準値範囲内であった。 翌年※/1/30 治験終了時の心電図は、スクリーニング時から変化はみられず。 浮動性めまいを再発することなく、治験実施計画書に従って本治験完了。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 40 歳	182 cm 85 kg	[redacted] [redacted] (28)	無力症	[redacted] (15)	[redacted] (7)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中断	回復
					ジストニア	[redacted] (15)	不明	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復 [1]
					全身健康状態低下	[redacted] (28)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復

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
-	Dizziness High leveles of ggt	Amantadine hydrochloride Domperidone Carbidopa Levodopa Carbidopa modified-release Levodopa modified-release Benzhexol hydrochloride	Amantadine hydrochloride Domperidone Carbidopa Levodopa Carbidopa modified-release Levodopa modified-release Selegiline hydrochloride Benzhexol hydrochloride	有	関連なし	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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]7/7 スクリーニングの翌日、観察期間中に浮動性めまいが発現。治験薬投与開始。治療期においても浮動性めまいは継続。 同年※/7/21 本被験者から脱力及び有痛性下肢ジストニアを聴取。治験については問題なく継続。 同年※/8/3 気分悪化のため被験者の自己判断で治験薬投与中止した旨を聴取。 同年※/10/3 有痛性下肢ジストニアは消失せず、パーキンソン病の治療のため入院。入院中、levodopa/carbidopa を中止し、鎮痛剤及び筋弛緩剤とともに pergolide を処方。ジストニアの改善は認められたが背部痛が持続している状態で脊椎 CT スキャンを実施したところ、腰椎の問題が示された。整形外科的治療が開始され、外来での理学療法が推奨された。重篤な有害事象は治験薬投与中止後に発現したため、正式なデータが得られず、上記の情報の一部は治験責任医師より書面で入手した。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 71 歳	182 cm 75 kg	[redacted] (50)	排尿困難	[redacted] (39)	不明	関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
					敗血症	[redacted] (39)	不明	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 [1)]
					腹痛	[redacted] (39)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
					便秘	[redacted] (39)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
					幻視	[redacted] (45)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					注意欠陥多動性障害	[redacted] (45)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					注視麻痺	[redacted] (45)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					眼振	[redacted] (45)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					無尿	[redacted] (45)	[redacted] (6)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 [1)]
					貧血	[redacted] (47)	不明	関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
					胃出血	[redacted] (47)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					胃血管腫	[redacted] (47)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					無尿	[redacted] (50)	[redacted] (3)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					細菌性髄膜炎	[redacted] (53)	不明	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

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
Typhus Hemorrhoids	Depression	Amikacin[5), 6)] Blood[5), 6)] Ciprofloxacin[5), 6)] Gentamicin sulphate[4), 5), 6)] Benserazide hydrochloride[3), 4), 5), 6)] Levodopa[3), 4), 5), 6)] Carbidopa modified-release[3), 4), 5), 6)] Levodopa modified-release[3), 4), 5), 6)] Meropenem[5), 6)] Omeprazole[5), 6)] Pramipexole[3), 4), 5), 6)] Teicoplanin[5), 6)] Trazodone hydrochloride[3), 4), 5), 6)]	Benserazide hydrochloride Levodopa Carbidopa modified-release Levodopa modified-release Pramipexole Trazodone hydrochloride	有	敗血症、無尿（発現日：[redacted]、 無尿（発現日：[redacted]、細菌性髄膜炎：関連なし	敗血症、無尿（発現日：[redacted]、 無尿（発現日：[redacted]、細菌性髄膜炎：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
3) 重篤な有害事象「敗血症」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「無尿（発現日：[redacted]」発現日までに使用していた併用薬
5) 重篤な有害事象「無尿（発現日：[redacted]」発現日までに使用していた併用薬
6) 重篤な有害事象「細菌性髄膜炎」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]7/6 治験薬投与開始。 同年※/8/13 治験薬投与開始 5 週間後、排尿困難、腹痛及び便秘を伴う高熱（41 °C）がみられた。 同年※/8/19 この日まで状態は悪化。幻視、運動過多及び眼運動障害がみられた。排尿困難から無尿となり、オフ時の状態が悪化。同日、外来にて主治医は発熱のため gentamycin（静脈内投与）を処方。 同年※/8/20 入院。治験薬を除くすべての併用薬を中止。 同年※/8/21 精査と治療のため神経科受診。白血球増加症、高度の貧血、クレアチニン増加及び尿素窒素増加がみられた。ciprofloxacin の静脈内投与とともに、meropenem、amikacin、omeprazole 及び teicoplanin 投与開始。輸血を実施。胸部 X 線検査は正常であったが、大腸の膨張がみられた。胃の内視鏡検査で少量の出血のある血管腫がみられ焼灼。脳 CT は正常。CT により軽度の肝肥大、左に少量の胸水及び前立腺肥大がみられた。 同年※/8/24 治験薬投与中止。 同年※/8/26 腰椎穿刺を実施、白血球、血糖及び総蛋白の異常がみられた。細菌性髄膜炎と診断され、感染症科を受診。入院中、完全静脈栄養、電解質、ブドウ糖溶液、albumin、meropenem、amikacin、omeprazole 及び teicoplanin にて治療。 同年※/9/中旬 回復し、リハビリテーションセンターへ転院。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 86 歳	170 cm 60 kg	[redacted] [redacted] (127)	無症候性心筋梗塞	[redacted] (127)	不明	関連なし	軽度	重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
-	Left inguinal hernia	Lactulose Carbidopa Levodopa	Lactulose Carbidopa Levodopa	無	多分関連なし	多分関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted]10/1 治験薬投与開始。 翌年※/2/4 治験実施計画書に従って治験薬最終投与。治験終了時に心電図を実施したところ、第一度房室ブロック、左房肥大及び V1-V3 で中隔心筋梗塞を示唆する Q 波が示された。これらの所見は、正常であったスクリーニング時の心電図ではみられなかった。治験期間中に心血管イベントはみられず、心電図の変化は電極の配置によるアーチファクトの影響が考えられたため、本被験者は継続投与期に移行した。 翌年※/2/5 継続投与期間中、レボドパの投与量は 600 mg/日から 800 mg/日、その後 1,000 mg/日へ増量。心血管イベントの予防として、acetylsalicylic acid 及び frusemide を処方。継続投与期終了時に実施した心電図で上記と同じ異常がみられたが、本被験者は本治験中の心血管イベントについて否定した。その時点で、本被験者は以前に無症候性心筋梗塞を起こしていた可能性があると結論付けられた。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
本剤 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 56 歳	172.5 cm 72.8 kg	[redacted] [redacted] (122)	筋骨格系胸痛	[redacted] (46)	[redacted] (5)	多分関連なし	高度	重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬 [1)] ［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
Pericarditis	Insomnia	Amantadine hydrochloride Baclofen Cabergoline Carbidopa Levodopa Diamorphine hydrochloride Metoclopramide hydrochloride Temazepam	Amantadine hydrochloride Baclofen Cabergoline Carbidopa Levodopa Temazepam	無	多分関連なし	関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]4/3 治験薬投与開始。 同年※/5/18 午前中に重い庭のごみ袋を持ち上げ、午後にヨガをしている間体調は良かったが、[redacted]、右手に30～60秒間の疼痛が2回、それに続く呼吸困難及び発汗のため入院。胸部X線、心電図、トロポニンT及びDダイマーは正常であった。トリグリセリド値の上昇がみられた。動脈血ガス、更なる検査は実施せず。血圧は報告されなかった。 同年※/5/19 放散痛やしびれ感を伴わずに徐々に増強する胸部絞扼感を聴取。疼痛に対しdiamorphine、悪心に対しmetoclopramideを処方。確定診断されないまま退院。治験責任医師は筋肉痛に起因すると考えた。 同年※/6/19 来院時、本被験者は有害事象がなかったと報告した。バイタルサイン及び臨床検査は基準値範囲内であった。 同年※/8/2 治験終了時の心電図は正常。更なる症状はみられず本治験完了。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

※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 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 63 歳	163 cm 51 kg	[redacted] (145)	うつ病	[redacted] (83)	[redacted] (10)	多分関連なし	軽度	重篤	該当せず	未回復 1)
					神経根痛	[redacted] (83)	[redacted] (10)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復 1)
					神経根痛	[redacted] (92)	[redacted] (12)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 1)
					うつ病	[redacted] (92)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復 1)
					神経根痛	[redacted] (103)	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復 1)

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
3) 重篤な有害事象「うつ病」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「神経根痛」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

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
Anxiety	Constipation	Amantadine hydrochloride[3), 4)]	Amantadine hydrochloride	無	うつ病：多分関連なし	うつ病：多分関連なし
	Arterial hypertension	Aspirin[3), 4)]	Aspirin		神経根痛：関連なし	神経根痛：関連なし
	Diabetes mellitus	Bromocriptine mesylate[3), 4)]	Bromocriptine mesylate			
	Lombar discal hernia	Captopril[3), 4)]	Captopril			
		Vitamin B12 substances[4)]	Diazepam			
		Diazepam[4)]	Benserazide hydrochloride			
		Diclofenac[4)]	Levodopa			
		Indomethacin[3), 4)]	Benserazide hcl modified-release			
		Lactulose[4)]	Levodopa modified-release			
		Benserazide hydrochloride[3), 4)]	Metformin hydrochloride			
		Levodopa[3), 4)]	Sodium picosulphate			
		Metformin hydrochloride[3), 4)]				
		Sodium picosulphate[3), 4)]				
		Trazodone hydrochloride[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「うつ病」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「神経根痛」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 短期間の不安が認められた。 [redacted] うつ病のため入院。Trazodone を処方。明らかな原因は見つからなかった。 [redacted] 回復。 [redacted] 退院。Trazodone 投与継続を指示。 本被験者から、[redacted]以降うつ病が続いているが、程度は軽くなっていることを聴取。退院当日、左下肢痛のため再入院。入院中に腰椎椎間板ヘルニアと診断。神経根痛に対し cyanocobalamin の筋肉内投与及び diclofenac を処方。退院時、立っているときに左下肢の痛みが続いており、自宅で diclofenac の投与を継続するよう指示。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 62 歳	165 cm 64 kg	[redacted] (73)	骨盤骨折	[redacted] (14)	[redacted] (30)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					うつ病	[redacted] (37)	[redacted] (37)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					うつ病	[redacted] (73)	不明	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1]

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
Urinary infection	Gastric hyperacidity Prostatic adenoma Diabetes mellitus Insomnia	Amantadine hydrochloride Glibenclamide Carbidopa Levodopa Metformin hydrochloride Tamsulosin hydrochloride	Amantadine hydrochloride Glibenclamide Carbidopa Levodopa Metformin hydrochloride Ofloxacin Omeprazole Tamsulosin hydrochloride Zolpidem tartrate	有	関連なし	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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 ベースライン時、血圧は基準値範囲内であったが、脈拍は仰臥位で 92 bpm、立位で 120 bpm であった。血糖値は高値（10.9 mmol/L、基準値：3.9～6.9 mmol/L）、ヘモグロビンは基準値範囲内。 [redacted] 自宅で転倒。転倒後、右股関節の疼痛及び歩行困難が認められた。 [redacted] Week3 来院日に入院。 入院時に実施した X 線検査で右坐骨恥骨骨折が認められた。保存療法を実施。鎮痛のため ketoprofen（200 mg/日）、血栓症予防のため acetylsalicylic acid（150 mg/日）を処方。バイタルサインは正常であり、起立性血圧値はみられなかった。血糖値は下がり（7.2 mmol/L）、ヘモグロビン（141 G/L）は基準値範囲内。 [redacted] 退院。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 67 歳	175 cm 87 kg	[redacted] (167)	頭部損傷	[redacted] (11)	[redacted] (9)	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復
					顎の骨折	[redacted] (11)	[redacted] (9)	関連なし	高度	重篤	該当せず	回復
					起立性低血圧	[redacted] (79)	[redacted] (71)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬 [1)] ［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
Knee surgery (unknown diagnosis)	Insomnia	Tetanus antitoxins Benserazide hydrochloride Levodopa Pramipexole Tetanus vaccines	Benserazide hydrochloride Levodopa Pramipexole	無	頭部損傷、顎の骨折：関連なし	頭部損傷、顎の骨折：関連なし

1) 重篤な有害事象「頭部損傷」及び「顎の骨折」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] すくみ足の症状がみられ、転倒。ベースライン時の UPDRS では、歩行時にすくみ足が起こり、オフ時にすくみ足が原因で、時折転倒していた。短時間の意識消失及び鼻出血を伴う頭蓋顔面外傷あり。顔面の傷のため入院し、縫合を実施。顔面及び頭蓋 CT にて、左上顎（眼窩底）骨折が判明し、左上顎洞に血液貯留がみられた。入院中、破傷風及び感染性合併症予防のため sultamicillin を 10 日間処方。 [redacted] 症状は改善し、退院。 [redacted] 本事象による合併症や、更なる転倒を起こすことなく、治験実施計画書に従って本治験完了。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 64 歳	171 cm 82 kg	[redacted] (164)	胃腸出血	[redacted] (92)	[redacted] (3)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					喘息クリーゼ	[redacted] (93)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
Sinusitis	Nasal polyp	Bromazepam[2), 3)]	Bromazepam	無	胃腸出血：多分関連なし	胃腸出血：多分関連なし
Pancreatitis	Asthma bronch	Budesonide[2), 3)]	Budesonide		喘息クリーゼ：関連なし	喘息クリーゼ：多分関連なし
Cholecistectomy	Hypertension	Dexamethasone[3)]	Flavonoid compounds			
Transient ischemic attack	Right branch block and left anterior hemi-block	Glucose[2), 3)]	Enalapril			
		Flavonoid compounds[2), 3)]	Benserazide hydrochloride			
	Anxiety syndrome	Enalapril[2), 3)]	Levodopa			
	Allergic to dipirone and salicilic acid	Benserazide hydrochloride[2), 3)]	Ropinirole hydrochloride			
		Levodopa[2), 3)]	Theophylline			
	Varices	Ranitidine hydrochloride[2), 3)]				
		Ropinirole hydrochloride[2), 3)]				
		Salbutamol[3)]				
		Sodium[2), 3)]				
		Theophylline[2), 3)]				

1) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
2) 重篤な有害事象「胃腸出血」発現日までに使用していた併用薬
3) 重篤な有害事象「喘息クリーゼ」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 下腹部に疝痛性腹痛が発現。数時間後、茶色い液体を嘔吐し、入院。尿素、白血球数、間接及び総ビリルビンのわずかな増加が認められた。腹部X線検査で左上腹部に鏡面像が認められた。非経口的補液、塩化カリウム及び胃の保護のためranitidineを処方。経鼻胃管が挿入されたため、[redacted]まで治験薬投与を中断。腹痛は回復。 [redacted] 喘息発作が発現したため、salbutamolスプレー及びglucocorticoidを処方。胸部X線検査は正常。経鼻胃管から血性体液を排泄。上部消化管内視鏡検査にて、食道周全域にびらん、胃に縦走潰瘍、十二指腸球部に2ヵ所のびらんが認められた。腹部超音波検査は正常。胃腸出血が認められていたが、輸血は不要であった。 非経口的補液を継続し、[redacted]まで喘息クリーゼ及び胃腸出血の治療継続。 [redacted] 退院。胃の保護のためomeprazole、気管支痙攣予防のためbudesonideを処方。治験薬投与を再開。 [redacted] 更なる有害事象なく、本治験を完了。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 70 歳	179 cm 70 kg	[redacted] (123)	肋骨骨折	[redacted] (5)	[redacted] (38)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	該当せず	回復
					起立性低血圧	[redacted] (13)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					歯科インプラント埋込み	[redacted] (13)	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					幻覚	[redacted] (49)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	不明／追跡不能
					大腿骨骨折	[redacted] (113)	[redacted] (37)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	該当せず	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「肋骨骨折」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「大腿骨骨折」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

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
Tonsillitis	Cataract	Amantadine hydrochloride[3), 4)]	Amantadine hydrochloride	無	肋骨骨折：関連あるかもしれない	肋骨骨折：多分関連なし
Appendicitis	Myopia	Azithromycin[4)]	Carbidopa		大腿骨骨折：関連あるかもしれない	大腿骨骨折：多分関連なし
Ileus/megacolon	Scoliosis	Carbidopa[3), 4)]	Levodopa			
Guillain-barre	Hallucination	Levodopa[3), 4)]	Cisapride			
	Prostata hyperplasia	Cisapride[3), 4)]	Clozapine			
		Pulmonary surfactants[4)]	Pergolide mesylate			
		Diclofenac[3), 4)]	Saw palmetto			
		Paracetamol[3), 4)]	Poplar buds			
		Pergolide mesylate[3), 4)]	Urtica			
		Saw palmetto[3), 4)]	Quetiapine fumarate			
		Poplar buds[3), 4)]				
		Urtica[3), 4)]				
		Povidone[4)]				
		Quetiapine fumarate[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「肋骨骨折」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「大腿骨骨折」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。ベースライン時の電解質、ヘモグロビン及び血圧はすべて基準値範囲内。 [redacted] バスルームでバランスを崩して転倒。 [redacted] 鎮痛のため paracetamol を 1 錠服用。 [redacted] 右側肋骨骨折及び右胸水のため入院。入院中、diclofenac を数日間処方。 [redacted] 退院。後遺症なく回復。 大腿骨骨折： [redacted] 被験者から[redacted]年[redacted]月初旬に体位性の立ちくらみがみられたことを聴取。 Carbidopa/levodopa の投与量を 350 mg から 275 mg に減量するよう勧められたが、300 mg までしか減量しなかった。また、quetiapine の投与量を 50 mg から 75 mg に増量するようにも勧められたが、従わなかった。 [redacted] Week3 来院時の血圧は基準値範囲内、収縮期血圧における仰臥位から立位の減少幅は 10 mmHg であった。電解質及びヘモグロビンも基準値範囲内。 [redacted] 転倒が原因で右転子部を骨折。入院し、鎮痛剤で治療。 [redacted] quetiapine を 50 mg/日から 100 mg/日へと増量。 [redacted] 回復。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 61 歳	177 cm 85 kg	[redacted] (75)	胸痛	[redacted] (28)	[redacted] (7)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					幻視	[redacted] (28)	不明	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
					失禁	[redacted] (40)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	非重篤	該当せず	回復
					錯乱状態	[redacted] (40)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					幻覚	[redacted] (40)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	非重篤	該当せず	未回復 [1]

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
Appendicits	Cholecytolithiasis	Aspirin	Aspirin	有	関連なし	関連なし
Prostata surgery	Steatosis hepatis	Bornaprine hydrochloride	Bornaprine hydrochloride			
	Thyreoidal cysts	Passion flower	Benserazide hydrochloride			
		Benserazide hydrochloride	Levodopa			
		Levodopa	Metoprolol tartrate			
		Metoprolol tartrate	Pramipexole			
		Pramipexole	Selegiline 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] スクリーニング時の検査を実施。 [redacted] 治験薬投与開始前、胸痛のため入院。臨床検査、心電図及び超音波検査の結果は不明。本被験者の症状はパーキンソニズムによる筋肉痛とされた。4 日間の経過観察、治療及び検査の後、回復し退院。入院中、acetylsalicylic acid 及び metoprolol にて治療、退院後も継続。入院日に幻視が報告された。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 不眠のため passiflora compound を開始。 [redacted] 胸痛のため再入院。治験責任医師は再度パーキンソン病による筋肉痛とした。 [redacted] 上記の有害事象は回復したが、幻視の悪化のため治験中止。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 66 歳	175 cm 88 kg	[redacted] (131)	前立腺癌	[redacted] (30)	不明	多分関連なし	高度	重篤	該当せず	未回復 1)
					腎萎縮	[redacted] (100)	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復 1)

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
Prostata - carcinoma Prostata - ectomy	Shrunken kidney right Hyperuricemia	Cabergoline Carbidopa Levodopa	Cabergoline Carbidopa Levodopa	無	関連なし	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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 前立腺癌と診断。前立腺摘除を実施。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 他院による経過観察の血液検査で認められた PSA 値上昇のため入院。入院中、検査にて前立腺癌の再発を確認。高尿酸血症に対し allopurinol を、予防として frusemide 及び levofloxacin を処方。 [redacted] 外科手術の意向はなかったため、estramustine による保存療法を開始。 入院中、治験薬投与は中断されず、本被験者は治験薬投与によるベネフィットのため治験継続を希望した。 [redacted] 再入院し、被膜下精巣摘除を実施。 [redacted] 良好な健康状態で退院。 [redacted] 本事象から回復し、PSA 値は 0.72 ng/mL（基準値 < 4.0 ng/mL）であった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 女性 65 歳	162 cm 52 kg	[redacted] [redacted] (126)	パーキンソニズム	[redacted] (41)	不明	関連あるかもしれない	高度	重篤	該当せず	未回復 [1]

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
-	Hypertension	Aspirin	Aspirin	無	関連あるかもしれない	多分関連なし
	Ischaemic heart disease	Amantadine hydrochloride	Amantadine hydrochloride			
	Anxiety, depression	Bromocriptine mesylate	Bromocriptine mesylate			
	Ischaemic stroke	Clonazepam	Clonazepam			
		Glyceryl trinitrate	Glyceryl trinitrate			
		Benserazide hydrochloride	Benserazide hydrochloride			
		Levodopa	Levodopa			
		Benserazide hcl modified-release	Benserazide hcl modified-release			
		Levodopa modified-release	Levodopa modified-release			
		Perindopril	Perindopril			

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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] [redacted]より始まったパーキンソン病悪化のため入院。症状には極度の運動緩慢、運動低下及び一人では動けないこと等があり。後方突進も認められた。 入院中、amantadine 静注及び ropinirole を処方。 [redacted] 退院。ropinirole を処方。bromocriptine 及び amantadine は中止。更なる有害事象を報告することなく、治験実施計画書に従って本治験完了。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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
エンタカポン群	[redacted]	白人 男性 71 歳	170 cm 71 kg	[redacted] (50)	幻覚	[redacted] (2)	[redacted] (31)	多分関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
					注意力障害	[redacted] (2)	[redacted] (31)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更	回復
					記憶障害	[redacted] (2)	[redacted] (31)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更	回復
					浮動性めまい	[redacted] (2)	[redacted] (50)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更	回復
					傾眠	[redacted] (2)	[redacted] (50)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与量変更	回復
					下痢	[redacted] (2)	[redacted] (50)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					着色尿	[redacted] (2)	[redacted] (50)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					転倒	[redacted] (8)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更	回復
					起立性低血圧	[redacted] (39)	[redacted] (80)	多分関連あり	高度	非重篤	該当せず	回復
					自殺企図	[redacted] (50)	[redacted] (30)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
Convergence insufficiency (diplopia) Benign prostatic hyperplasia surgery	Back pain Discopathy c5-c7 per mri Cardiac enlargement per xr, no clinical corralatio Hypercholesterolemia	Calcium carbonate Vitamin d substances Carbidopa Levodopa Simvastatin	Calcium carbonate Vitamin d substances Carbidopa Levodopa Simvastatin	有	関連なし	関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 治験薬投与 2 日目、幻覚、注意力障害、短期間の記憶障害、浮動性めまい、傾眠、下痢及び着色尿が報告された。程度はいずれも軽度であった。 [redacted] 本被験者より中等度の転倒が報告されたが、回復した。 [redacted] Week6 来院時に治験責任医師は起立時の血圧変化（臥位血圧：157/80 mmHg、立位血圧：122/67 mmHg）のため高度の有害事象として報告した。本有害事象のため、本被験者の levodopa/carbidopa の投与量は 1000 mg/day から 750 mg/day に減量。 [redacted] 本被験者は自殺を試みたが、血管をカットした後意識のある状態で[redacted]に発見された。経過観察及び治療のため精神科に入院。診療録によると、家族が本被験者を重荷に感じているという認知及び気分障害のため自殺を試みたとのこと。本被験者は後悔し、自殺念慮を持つことをやめた。入院中に治験薬投与を中止した。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 75 歳	165 cm 51 kg	[redacted] (130)	不安	[redacted] (8)	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復 1)
					上室性不整脈	[redacted] (49)	不明	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 1)
					慢性心不全	[redacted] (49)	不明	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 1)

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
Duodenal ulcer	Asmatic form bronchitis Hepatic cyst Chronic rheumatism Atrial hypertension Pectoral angina	Alprazolam Amantadine hydrochloride Digoxin Frusemide Benserazide hydrochloride Levodopa Nifedipine Pentaerythritol tetranitrate Pramipexole Nicoumalone Spironolactone	Amantadine hydrochloride Benserazide hydrochloride Levodopa Nifedipine Pentaerythritol tetranitrate Pramipexole	無	上室性不整脈、慢性心不全：関連なし	上室性不整脈、慢性心不全：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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] スクリーニング時、仰臥位及び立位ともに血圧 170/110 mmHg と上昇がみられ、心電図で ST 下降もみられた。心臓専門医を受診して本被験者は安定していると判断された後、再度スクリーニングを実施。 [redacted] 30 分間隔で 2 回測定した血圧は仰臥位及び立位の両方で 130/80 mmHg であり、治験薬投与開始。 [redacted] Week3 来院時、血圧は仰臥位で 130/80 mmHg、心拍数は 78 bpm、臨床検査はすべて基準値範囲内。 [redacted] Week6 来院時、血圧は基準値範囲内であったが、本被験者から心拍数（140 bpm）を聴取。心電図にて、心房細動、左室肥大及び ST 部分下降が示された。心臓専門医を紹介。心臓専門医は発作性心房細動及び心不全と診断し入院。入院中、digoxin、frusemide、spironolactone 及び nicoumalone を処方。 [redacted] diltiazem 及び isosorbide dinitrate を処方。[redacted]月及び[redacted]月の Week10 及び 14 来院時、有害事象は報告されず、バイタルサインは基準値範囲内。 [redacted] 治験終了時、心電図で再び心房細動が認められが、ST 下降はみられなかった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 70 歳	186 cm 80 kg	[redacted] (126)	筋緊張亢進	[redacted] (56)	[redacted] (27)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					心房細動	[redacted] (71)	不明	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 1)
					筋緊張亢進	[redacted] (119)	不明	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復 1)

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
-	Diabetes	Thioctic acid Clopidogrel bisulphate Digoxin Benserazide hydrochloride Levodopa Metformin hydrochloride Pramipexole Tolbutamide	Thioctic acid Benserazide hydrochloride Levodopa Metformin hydrochloride Pramipexole Tolbutamide	無	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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] Week10 来院時に自覚症状を伴わない不整脈が認められた。血圧は基準値範囲内。心臓専門医による検査を実施。心房細動により入院。入院中、digoxin、clopidogrel 及び nicoumalone を処方。更なる心血管系の有害事象の発現なく、治験実施計画書に従って本治験完了。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 70 歳	160 cm 73 kg	[redacted] (53)	肺炎	[redacted] (82)	[redacted] (20)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					高血圧	[redacted] (314)	[redacted] (8)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復
					胸膜炎	[redacted] (314)	[redacted] (8)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					慢性心不全	[redacted] (314)	不明	関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 [1]

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
Dispeptic biliar sindrom Ombilical hernia	Lumbago Hypertension Depresion Diabetes	Aspirin[3), 4)] Amantadine hydrochloride[3), 4)] Digoxin[4)] Enalapril[4)] Frusemide[4)] Carbidopa[3), 4)] Levodopa[3), 4)] Nicergoline[3), 4)]	Aspirin Amantadine hydrochloride Bromazepam Carbidopa Levodopa Nicergoline Oxpentifylline Tramadol hydrochloride	有	肺炎、高血圧、慢性心不全：関連なし	肺炎、高血圧、慢性心不全：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
3) 重篤な有害事象「肺炎」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「高血圧」及び「慢性心不全」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted]（Week6）の来院以降、本被験者は個人的な理由で治験実施医療機関に来院せず。返却された治験薬の錠数に基づき、本被験者は[redacted]月[redacted]日まで治験薬投与を継続。被験者の親族及び病院の退院サマリーから以下の情報を入手。 [redacted]に上気道感染の症状が発現。1週間後、肺炎の診断により入院。治療を実施し、後遺症なく退院。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 65 歳	182 cm 70 kg	[redacted] (171)	脱水	[redacted] (7)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					胆石症	[redacted] (8)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
Bronchopneumonia	Varicose veins in legs Hypertension Diabetes mellitus	Glimepiride Enalapril Benserazide hydrochloride Levodopa Sodium	Glimepiride Benserazide hydrochloride Levodopa Enalapril	無	関連なし	多分関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 本被験者が意識清明で床にいるところを隣人が発見。緊急治療室に運ばれた。静脈内輸液を処方。本被験者から、ここ3日間食べていないことを聴取。入院時、尿素値上昇（0.64 g/L、基準値：0.20～0.40 g/L）及び白血球数上昇（13,900 GI/L、基準値：5～10,000 GI/L）。クレアチニン値は正常であり、重炭酸塩値のわずかな減少が認められた。本被験者は糖尿病患者であるが、糖尿病性ケトアシドーシスは認められなかった。静脈内輸液後、脱水は回復し、症状が消失。入院中、尿沈渣、胸部X線及び脳波検査を実施し、正常であった。腹部超音波検査で胆石症と判明。平熱。 [redacted] 退院。 [redacted] 来院時、白血球数、電解質及び血中尿素窒素は基準値範囲内であった。 [redacted] 本事象から後遺症なく回復し、治験実施計画書に従って本治験完了。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 68 歳	152 cm 68 kg	[redacted] (23)	虚血性脳卒中	[redacted] (23)	[redacted] (11)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	後遺症あり
					高血圧クリーゼ	[redacted] (59)	[redacted] (7)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復 [1]

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
Appendicitis (surgery) Fibroma of the uterus (adnexa hysterectomy)	Refraction disorders Bilateral cataract Constipation Old rib fracture (9 degrees rib on the left) Livedo reticularis in legs due to amantadine Hypertension Elongated aorta Anxiety Bilateral palpebral ptosis	Aspirin[4)] Alprazolam[3), 4)] Amantadine hydrochloride[3), 4)] Carbamazepine[4)] Phenytoin[3), 4)] Enalapril[3), 4)] Sodium[3), 4)] Hydrochlorothiazide[3), 4)] Isosorbide dinitrate[3), 4)] Benserazide hydrochloride[3), 4)] Levodopa[3), 4)] Levodopa[4)] Potassium[3), 4)] Ranitidine hydrochloride[4)] Heparin[4)]	Alprazolam Amantadine hydrochloride Enalapril Hydrochlorothiazide Benserazide hydrochloride Levodopa	有	虚血性脳卒中、高血圧クリーゼ：関連なし	虚血性脳卒中、高血圧クリーゼ：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
3) 重篤な有害事象「虚血性脳卒中」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「高血圧クリーゼ」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] Week3 来院時、血圧は基準値範囲内。この日以降、左眼の霧視に続いて意識消失がみられた。主治医により測定された血圧は 200/110 mmHg。Isosorbide dinitrate (5 mg) 処方。病院到着から 1 時間後に意識を取り戻した。右側の不全片麻痺、顔面不全麻痺及び構語障害がみられた。脳血管発作と考えられた。血圧 140/80 mmHg、心拍数 80 bpm、ヘマトクリット 35%、白血球数 11,200 cells/mm^3、血糖 122 mg%、クレアチニン 1.5 mg%、ナトリウム 133 mEq/L、カリウム 3.0 mEq/L であり、心電図は正常洞調律。緊急治療室に入院。心電図は正常。脳 CT スキャンにおいて脳出血及び虚血性脳卒中はみられず。 [redacted] 治験薬投与中止し、レボドパの投与量を 900 mg/day から 750 mg/day に減量。 [redacted] 症状が安定し、緊急治療室から退院。 [redacted] 全身性強直性間代性発作がみられる。Phenytoin 投与開始、緊急治療室に再入院。 [redacted] 2 度目の脳 CT スキャンは正常。 入院中に 2 回目の全身性強直性間代性発作がみられ、carbamazepine を[redacted]まで追加投与。さらに、入院中に水分補給、potassium chloride、ranitidine、enalapril 及び血栓症予防のため heparin を処方。 [redacted] 退院。退院時まで症状は安定。 [redacted] 規定外来院。治験責任医師は不全片麻痺及び失語症が改善したと判断し、予防的に acetylsalicylic acid を処方。 [redacted] 潮紅及び発汗を伴う血圧上昇（210/120 mmHg）のため再入院。入院中、同様な症状がみられた。更なる検査は実施せず、フォローアップの内容は報告されなかった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 59 歳	176 cm 88 kg	[redacted] (125)	喉頭炎	[redacted] (16)	[redacted] (7)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					無動	[redacted] (51)	[redacted] (22)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	該当せず	回復
					背部痛	[redacted] (51)	不明	多分関連なし	中等度	重篤	該当せず	未回復 [1]
					回転性めまい	[redacted] (80)	[redacted] (3)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復

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
Tonsillitis Antrumgastritis Stab in the right iliace fosae - wound	Lumbo - ischialgia Art. hypertension Art. carotis int stenosis Hyperlipidamia	Amantadine hydrochloride Aspirin Atenolol Carbidopa Levodopa Diclofenac Vitamin b substances Pergolide mesylate Roxithromycin Simvastatin Benzydamine hydrochloride Benzocaine	Amantadine hydrochloride Aspirin Atenolol Carbidopa Levodopa Diclofenac Vitamin b substances Pergolide mesylate Simvastatin	無	無動、背部痛：多分関連なし	無動、背部痛：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「無動」及び「背部痛」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 腰痛及びパーキンソン病症状の変動増加がみられたため入院。 本被験者から、[redacted]年より腰の問題があることを聴取したため、[redacted]まで diclofenac、tramadol 及び misoprostol を処方。 [redacted] 薬剤の処方を orphenadrine 及び paracetamol に変更。 関連する有害事象を発症することなく、本事象から回復し、治験実施計画書に従って本治験完了。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 60 歳	158 cm 59 kg	[redacted] (127)	坐骨神経痛	[redacted] (10)	[redacted] (7)	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					多発性単ニューロパチー	[redacted] (42)	[redacted] (78)	多分関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
					剥離骨折	[redacted] (59)	[redacted] (2)	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					分節ヒアリン血管炎	[redacted] (108)	[redacted] (12)	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
Ulcus duodeni	Mastopathy	Buflomedil hydrochloride	Calcium	無	関連なし	多分関連なし
Ulcer crural region	Constipation	Calcium	Clopidogrel bisulphate			
	Hiatal hernia	Clopidogrel bisulphate	Vitamin d substances			
	Osteoporosis	Vitamin d substances	Gabapentin			
	Spondylarthropathy	Diclofenac	Lactulose			
	Livedo vasculitis	Enoxaparin sodium	Benserazide hydrochloride			
	Urge incontinence	Gabapentin	Levodopa			
	Struma nodosa	Lactulose	Magnesium			
	Hay fever	Benserazide hydrochloride	Pantoprazole			
	Mononeuritis multiplex	Levodopa	Paracetamol			
		Magnesium	Oxpentifylline			
		Oxycodone hydrochloride	Pergolide mesylate			
		Pantoprazole	Prednisolone			
		Paracetamol	Risedronic acid			
		Oxpentifylline				
		Pergolide mesylate				
		Prednisolone				
		Risedronic acid				
		Tizanidine hydrochloride				
		Tramadol hydrochloride				

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 既存の皮斑血管炎の増悪のため入院。入院中、prednisolone を 75 mg/日に増量し、その後、25 mg/日へと漸減。血管炎のため buflomedil を、血栓症予防のため enoxaparin を処方。 [redacted] 急性増悪は消失し、退院。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 72 歳	177 cm 87 kg	[redacted] (128)	低血圧	[redacted] (100)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	未回復 1)
					低血圧	[redacted] (115)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	未回復 1)
					表皮内悪性黒色腫	[redacted] (128)	不明	多分関連なし	軽度	重篤	該当せず	未回復 1)

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
-	Hypertension	Aspirin	Aspirin	無	多分関連なし	関連なし
	Atherosclerosis	Amantadine hydrochloride	Amantadine hydrochloride			
	Anxiety	Amlodipine besylate	Amlodipine besylate			
	Depression	Clonazepam	Citalopram hydrobromide			
		Enalapril	Clonazepam			
		Benserazide hydrochloride	Enalapril			
		Levodopa	Benserazide hydrochloride			
		Benserazide hcl modified-release	Levodopa			
		Levodopa modified-release	Benserazide hcl modified-release			
			Levodopa modified-release			
			Nifedipine			
			Selegiline 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 治験終了時に皮膚検査を実施。体幹に不規則な色素斑が認められた。パンチ生検で3つの検体を採取し、このうち2つは悪性ではなかった。左上背部から採取した生検で、局所的に紡錘形細胞になった境界母斑が示され、黒子様の軽度異型メラニン細胞過形成を伴っており、浸潤性悪性腫瘍はみられなかった。中央検査室は、上皮内黒色腫と診断。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 78 歳	156 cm 61 kg	[redacted] [redacted] (127)	扁平上皮癌	[redacted] (43)	不明	関連なし	高度	重篤	該当せず	未回復 1)

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
-	Ischaemic heart disease Hypertonia	Aspirin Amantadine hydrochloride Benserazide hydrochloride Levodopa Benserazide hcl modified-release Levodopa modified-release Metoprolol tartrate Glyceryl trinitrate	Aspirin Amantadine hydrochloride Benserazide hydrochloride Levodopa Benserazide hcl modified-release Levodopa modified-release Metoprolol tartrate Glyceryl trinitrate	無	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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 皮膚検査で疑わしい皮膚病変がみられた。病変を完全に切除し、組織学的検査を実施。 [redacted] 病理学報告書にて、初期の基底扁平上皮細胞癌及び初期の角化上皮腫からなる複合型腫瘍が報告された。本被験者からの報告によると、病変は 2 年間存在していたとのことであった。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 63 歳	168 cm 79 kg	[redacted] [redacted] (133)	鼠径部ヘルニア修復	[redacted]	[redacted]	関連なし	中等度	重篤	該当せず	回復

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
S/P rt herniaplasty	Lt. inguinal hernia Anexiethy Feet edema	Vitamin e substances Clonazepam Carbidopa Levodopa	Vitamin e substances Clonazepam Carbidopa Levodopa	無	関連なし	関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 待機的左ヘルニア修復術のため入院。 [redacted] 良好な状態で退院。後遺症なく本事象から回復。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 64 歳	163 cm 81 kg	[redacted] [redacted] (67)	パーキンソン病	[redacted] (83)	不明	関連なし	高度	重篤	該当せず	不明／ 追跡不能

既往歴	合併症	併用薬 1) ［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
-	Hypertension Hypercholesterolemia	Carbidopa Levodopa Ramipril Ropinirole hydrochloride Simvastatin	Carbidopa Levodopa Ramipril Ropinirole hydrochloride Selegiline hydrochloride Simvastatin	有	関連なし	関連なし

1) 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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 運動機能低下のためレボドパの投与頻度を 1 日 6 回から 1 日 7 回へと増加したが、1 日総投与量（700 mg/日）は変更せず。 [redacted] 運動機能低下が持続し、本被験者から本治験への同意を撤回する旨を聴取。 持続的な運動機能低下のため[redacted]年[redacted]月に別の病院に入院したことを聴取。本被験者は、治験終了時の来院の意思がなく、その後の詳細は不明。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 78 歳	150 cm 50 kg	[redacted] [redacted] (16)	呼吸困難	[redacted] (20)	[redacted] (12)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 1)
					心不全	[redacted] (20)	[redacted] (12)	関連なし	軽度	重篤	投与中止	未回復 1)

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 for appendicitis Mild depression	Hepatopaty hcv + Diverticolosis Hypertension Anxyety Insomnia	Bromazepam Buthiazide Enalapril Benserazide hydrochloride Levodopa Nicardipine hydrochloride Canrenoate potassium Ropinirole hydrochloride	Bromazepam Buthiazide Enalapril Benserazide hydrochloride Levodopa Nicardipine hydrochloride Canrenoate potassium Ropinirole hydrochloride	有	呼吸困難、心不全：関連なし	呼吸困難、心不全：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「呼吸困難」及び「心不全」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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] パーキンソン病の悪化のため、自己判断で治験薬投与を中止。 [redacted] 高度の進行性呼吸困難のため入院。入院時はうっ血性心不全と診断。入院中に実施した精密検査には胸部X線検査があり、左室の軽度拡大及び軽度のうっ血の兆候が認められた。これらの異常は、スクリーニング時の胸部X線検査ではみられなかった。心電図にて上室性期外収縮が示された。脳波検査は正常。下肢のエコー・ドップラー検査にて深部静脈血栓症の兆候は認められなかった。尿培養は陰性で、ベンスジョーンズ蛋白は検出されなかった。 [redacted] 退院。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-11　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 71 歳	157 cm 56 kg	[redacted] (129)	結膜炎	[redacted] (20)	[redacted] (7)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					下気道感染	[redacted] (36)	[redacted] (7)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					下痢	[redacted] (44)	[redacted] (11)	多分関連あり	軽度	非重篤	該当せず	回復
					悪心	[redacted] (64)	[redacted] (3)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					疲労	[redacted] (64)	[redacted] (7)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					食欲減退	[redacted] (64)	[redacted] (7)	多分関連あり	軽度	非重篤	該当せず	未回復 [1]
					背部痛	[redacted] (68)	[redacted] (3)	多分関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
					転倒	[redacted] (74)	不明	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

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
Colles fracture	Asthma	Amoxycillin	Beclomethasone dipropionate	無	関連あるかもしれない	多分関連なし
Cerebrovascular disease	Osteopaenia	Clavulanic acid	Bendrofluazide			
	Hypertension	Beclomethasone	Benserazide hcl			
	Hypercholesterolemia	Dipropionate	modified-release			
		Bendrofluazide	Levodopa modified-release			
		Benserazide hcl modified-release	Benserazide hydrochloride			
		Levodopa modified-release	Levodopa			
		Benserazide hydrochloride	Calcium carbonate			
		Levodopa	Vitamin d substances			
		Calcium carbonate	Codeine			
		Chloramphenicol	Aspirin			
		Vitamin d substances	Lofepramine hydrochloride			
		Codeine	Magnesium hydroxide			
		Aspirin	Paracetamol			
		Magnesium hydroxide	Quinine			
		Paracetamol	Salbutamol			
		Quinine	Senna			
		Salbutamol	Simvastatin			
		Senna	Temazepam			
		Simvastatin				
		Temazepam				

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）は治療期用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（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] Week6 来院時、レボドパの投与量を 800 mg/日から 1,200 mg/日に変更。 [redacted] Week10 来院時、バイタルサイン、電解質及び全血算は基準値範囲内であったが、ヘモグロビンは 108 G/L（基準値値：111～155 G/L）であった。 [redacted] 転倒のため入院。血液検査、心電図及び胸部 X 線検査で異常は認められなかった。入院中に作業療法を実施。 [redacted] 本治験を完了し、治験実施計画書に従って治験終了時の検査を実施。 [redacted] Ropinirole を処方。運動機能が改善。更に数週間入院した後、本被験者は介護者の助けを借りて生活することができた。 [redacted] 退院。

総括報告書（5.3.5.1-5）14.3.1, Appendix 16.2.4, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.11.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

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 2.7.6.20-12 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 1 mg 群 3.5%（8/231 例）、エンタカポン群 8.4%（19/227 例）、プラセボ群 7.0%（16/229 例）であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 1 mg 群では貧血、心不全、完全房室ブロック、洞結節機能不全、回転性めまい、注視麻痺、腹痛、上腹部痛、便秘、胃出血、全身健康状態低下、末梢性浮腫、細菌性髄膜炎、敗血症、胃血管腫、ジストニア、眼振、失神、幻視、注意欠陥多動性障害、無尿、排尿困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、紅斑、血圧変動及び起立性低血圧が各 0.4%（1/231 例）であった。

エンタカポン群では悪心 2.6%（6/227 例）、下痢及びジスキネジアが各 1.3%（3/227 例）、浮動性めまい及び着色尿が各 0.9%（2/227 例）、乗物酔い、腹痛、上腹部痛、嚥下障害、無力症、食欲減退、筋痙縮、オンオフ現象、平衡障害、運動過多、パーキンソン病、幻視、うつ病、自殺企図及び肺塞栓症が各 0.4%（1/227 例）であった。

プラセボ群では頭痛 1.7%(4/229 例)、悪心、ジスキネジア及びオンオフ現象が各 0.9%(2/229 例）、心不全、回転性めまい、眼痛、霧視、下痢、嘔吐、無力症、発熱、筋固縮、浮動性めまい、運動緩慢、虚血性脳卒中、錯感覚、パーキンソニズム、幻視、うつ病、自殺既遂、呼吸困難、湿疹、蕁麻疹、大動脈解離及び高血圧クリーゼが各 0.4%（1/229 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、エンタカポン群の悪心 2.6%（6/227 例）、下痢及びジスキネジアが各 1.3%（3/227 例）、浮動性めまい及び着色尿が各 0.9%（2/227 例）、プラセボ群の頭痛 1.7%（4/229 例）、悪心、ジスキネジア及びオンオフ現象が各 0.9%（2/229 例）であり、本剤 1 mg 群ではみられなかった。

表 2.7.6.20-12　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 1 mg 群	[redacted]	白人 男性 71 歳	起立性低血圧	[redacted]	[redacted] (74)	[redacted] (50)	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 60 歳	末梢性浮腫	[redacted]	[redacted] (45)	[redacted] (10)	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] (45)	[redacted] (10)	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 74 歳	発作性夜間呼吸困難	[redacted]	[redacted] (60)	[redacted] (9)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			心不全	[redacted]	[redacted] (60)	不明	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			完全房室ブロック	[redacted]	[redacted] (64)	[redacted] (8)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			洞結節機能不全	[redacted]	[redacted] (64)	[redacted] (8)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			失神	[redacted]	[redacted] (66)	不明	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 男性 78 歳	労作性呼吸困難	[redacted]	[redacted] (29)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
			回転性めまい	[redacted]	[redacted] (29)	不明	関連なし	高度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
	[redacted]	白人 男性 40 歳	ジストニア	[redacted]	[redacted] (15)	不明	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復 1)
			全身健康状態低下	[redacted]	[redacted] (28)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	軽度	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（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-12　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 67 歳	血圧変動	[redacted]	[redacted] (42)	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 71 歳	腹痛	[redacted]	[redacted] (39)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			便秘	[redacted]	[redacted] (39)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			排尿困難	[redacted]	[redacted] (39)	不明	関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			敗血症	[redacted]	[redacted] (39)	不明	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 1)
			注視麻痺	[redacted]	[redacted] (45)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			眼振	[redacted]	[redacted] (45)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			注意欠陥多動性障害	[redacted]	[redacted] (45)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			幻視	[redacted]	[redacted] (45)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			無尿	[redacted]	[redacted] (45)	[redacted] (6)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 1)
			胃出血	[redacted]	[redacted] (47)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			胃血管腫	[redacted]	[redacted] (47)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			貧血	[redacted]	[redacted] (47)	不明	関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			無尿	[redacted]	[redacted] (50)	[redacted] (3)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			細菌性髄膜炎	[redacted]	[redacted] (53)	不明	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
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-12　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 62 歳	上腹部痛	[redacted]	[redacted] (98)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
エンタカポン群	[redacted]	白人 女性 66 歳	肺塞栓症	[redacted]	[redacted] (102)	不明	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人 男性 62 歳	うつ病	[redacted]	[redacted] (73)	不明	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
	[redacted]	白人 男性 61 歳	ジスキネジア	[redacted]	[redacted] (3)	[redacted] (14)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
	[redacted]	白人 男性 80 歳	乗物酔い	[redacted]	[redacted] (67)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
	[redacted]	白人 男性 73 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (43)	[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]	白人 女性 74 歳	嚥下障害	[redacted]	[redacted] (84)	[redacted] (68)	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] (84)	[redacted] (68)	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 61 歳	幻視	[redacted]	[redacted] (28)	不明	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
	[redacted]	白人 女性 56 歳	下痢	[redacted]	[redacted] (26)	[redacted] (5)	関連あるかもしれない	高度	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（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-12　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
エンタカポン群（続き）	[redacted]	白人 男性 54 歳	上腹部痛	[redacted]	[redacted] (28)	[redacted] (5)	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	下痢	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (50)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
			着色尿	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (50)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
			自殺企図	[redacted]	[redacted] (50)	[redacted] (30)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 65 歳	悪心	[redacted]	[redacted] (7)	[redacted] (2)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 76 歳	着色尿	[redacted]	[redacted] (2)	不明	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (13)	[redacted] (27)	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] (13)	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 女性 70 歳	筋痙縮	[redacted]	[redacted] (1)	[redacted] (29)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 69 歳	悪心	[redacted]	[redacted] (21)	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)

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（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-12　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
エンタカポン群（続き）	[redacted]	白人 男性 72 歳	浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (29)	[redacted] (31)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			ジスキネジア	[redacted]	[redacted] (29)	[redacted] (31)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			悪心	[redacted]	[redacted] (29)	[redacted] (31)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 52 歳	運動過多	[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)
	[redacted]	白人 女性 65 歳	下痢	[redacted]	[redacted] (8)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
			悪心	[redacted]	[redacted] (8)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
			腹痛	[redacted]	[redacted] (8)	不明	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
	[redacted]	白人 女性 69 歳	オンオフ現象	[redacted]	[redacted] (15)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 64 歳	悪心	[redacted]	[redacted] (5)	[redacted] (19)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
			平衡障害	[redacted]	[redacted] (5)	不明	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			無力症	[redacted]	[redacted] (5)	不明	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
			食欲減退	[redacted]	[redacted] (5)	不明	多分関連あり	軽度	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（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-12　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	[redacted]	白人 男性 67 歳	自殺既遂	[redacted]	[redacted] (104)	不明	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人 女性 68 歳	虚血性脳卒中	[redacted]	[redacted] (23)	[redacted] (11)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	後遺症あり
			高血圧クリーゼ	[redacted]	[redacted] (59)	[redacted] (7)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 78 歳	蕁麻疹	[redacted]	[redacted] (81)	[redacted] (15)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復 1)
	[redacted]	白人 女性 59 歳	頭痛	[redacted]	[redacted] (54)	[redacted] (3)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			眼痛	[redacted]	[redacted] (54)	[redacted] (3)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			パーキンソニズム	[redacted]	[redacted] (54)	[redacted] (3)	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 52 歳	頭痛	[redacted]	[redacted] (1)	[redacted] (52)	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] (1)	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)
			錯感覚	[redacted]	[redacted] (1)	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)
			回転性めまい	[redacted]	[redacted] (1)	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 71 歳	幻視	[redacted]	[redacted] (47)	[redacted] (12)	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（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-12　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 女性 60 歳	筋固縮	[redacted]	[redacted] (26)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
			オンオフ現象	[redacted]	[redacted] (26)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
	[redacted]	白人 男性 69 歳	下痢	[redacted]	[redacted] (11)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			嘔吐	[redacted]	[redacted] (11)	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 50 歳	うつ病	[redacted]	[redacted] (6)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
	[redacted]	白人 女性 53 歳	運動緩慢	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (7)	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 61 歳	無力症	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (67)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
			オンオフ現象	[redacted]	[redacted] (26)	[redacted] (43)	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
			ジスキネジア	[redacted]	[redacted] (26)	不明	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
	[redacted]	白人 女性 78 歳	呼吸困難	[redacted]	[redacted] (20)	[redacted] (12)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 [1]
			心不全	[redacted]	[redacted] (20)	[redacted] (12)	関連なし	軽度	重篤	投与中止	未回復 [1]
	[redacted]	白人 男性 65 歳	湿疹	[redacted]	[redacted] (24)	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]

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（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.6.20-12　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 78 歳	大動脈解離	[redacted]	[redacted] (35)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	白人 女性 73 歳	霧視	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (3)	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]	[redacted] (2)	[redacted] (3)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			頭痛	[redacted]	[redacted] (2)	[redacted] (3)	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 58 歳	発熱	[redacted]	[redacted] (22)	[redacted] (17)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (22)	[redacted] (17)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
			頭痛	[redacted]	[redacted] (22)	[redacted] (17)	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]	[redacted] (22)	[redacted] (17)	多分関連あり	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（5.3.7.1-3）から引用

⑤ 臨床検査

臨床検査について、群間で大きな違いはみられなかった。また、本剤による肝毒性を示唆する結果もみられなかった。肝トランスアミナーゼの異常値の発現頻度は低く、群間で大きな違いはみられなかった。本剤 1 mg 群及びエンタカポン群の各 1 例で有害事象として肝機能異常が報告されたが、いずれも非重篤であった。

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

いずれの群でも、治験薬投与後の臥位及び立位収縮期並びに拡張期血圧、体位変換後の血圧差（臥位－立位）に大きな違いはみられなかった。また、異常高値、異常低値及び脈拍数異常について、以下のとおり Potentially Clinically Significant（PCS）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
- ベースラインからの血圧の異常変化：ベースラインからの変化量について、臥位又は立位収縮期血圧が 30 mmHg を超える若しくは臥位又は立位拡張期血圧が 20 mmHg を超える
- 脈拍数異常：脈拍数が 45 bpm 未満又は 120 bpm を超える
- ベースラインからの脈拍数の異常変化：ベースラインからの変化量について、脈拍数が 20 bpm を超える
- 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、異常低値及び脈拍数異常がみられた被験者の割合について、いずれの評価時点においても本剤 1 mg 群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。また、ベースラインからの血圧及び脈拍数の異常変化がみられた被験者の割合についても、本剤 1 mg 群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。一方、体位変換時の血圧差がみられた被験者の割合は、本剤 1 mg 群、エンタカポン群及びプラセボ群でそれぞれ 9.1%、7.1%及び 3.5%であり、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群及びエンタカポン群で高かった。

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、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）の平均値は、群間で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、群間で大きな違いはみられなかった。

皮膚検査については、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施計画書を改訂し、スクリーニング及び無作為化後に実施することとした。改訂により、黒色腫の疑い又は悪性黒色腫と診断された被験者を除外した。無作為化後の皮膚検査は、本剤 1 mg 群で 63%（145/231 例）、エンタカポン群で 64%（145/227 例）、プラセボ群で 64%（147/229 例）に実施された。プラセボ群で

は2例が無作為化後の皮膚検査で悪性黒色腫と診断されたが、本剤1 mg群及びエンタカポン群では悪性黒色腫と診断された被験者はみられなかった。

UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）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について、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1 mg群5.2%（12/231例）、エンタカポン群6.2%（14/227例）及びプラセボ群3.9%（9/229例）であり、本剤1 mg群及びエンタカポン群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。治験薬投与中止に至った有害事象として、ジスキネジアを発現した被験者は本剤1 mg群ではみられず、エンタカポン群では3例及びプラセボ群では2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0.23時間、エンタカポン群で0.18時間及びプラセボ群で0.14時間であった。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はみられなかった。

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-0.03、エンタカポン群で0.047及びプラセボ群で0.003であった。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はみられなかった。

(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。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の改善がみられた。また、1日あたりの平均オフ時間の短縮は、ジスキネジアを伴わないオン時間又は生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間の増加によるものであり、生活に支障のあるジスキネジアを伴うオン時間の増加によるものではなかった。さらに、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。

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤1 mgを1日1回投与したときの安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。

以上より、本剤は運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者に対して有効性が示された。また、忍容性は良好であった。したがって、本剤をレボドパと併用することにより、レボドパの有効性が増強及びパーキンソン病の徴候及び症状が改善すると考えられた。

2.7.6.21 第3相検証試験／国内（TVP-1012/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 日本人の早期パーキンソン病患者に TVP-1012（以下、本剤）（1 mg/日）を 26 週間投与したときの有効性を検討する。 副目的： 日本人の早期パーキンソン病患者に本剤（1 mg/日）を 26 週間投与したときの安全性を検討する。
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 早期パーキンソン病患者 2. 選択基準 · 一次選択基準（VISIT 1） 観察期への組入れに際しては、以下のすべての基準を満たすことを確認した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 静止時振戦、無動・寡動及び筋強剛（筋固縮）のうち 2 つ以上の徴候が見られ、パーキンソン病と診断された者 (4) 観察期開始時の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアが 14 以上の者 (5) 観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 度の者 (6) 観察期開始前 5 年以内にパーキンソン病と診断された者 (7) 外来、性別不問、同意取得時に年齢 30 歳以上、80 歳未満の者 (8) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与 1 ヵ月後まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者 · 二次選択基準（VISIT 2） 治療期への組入れに際しては、以下の基準を満たすことを確認した。 (9) 観察期終了時の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアが 14 以上の者 3. 除外基準 · 一次除外基準（VISIT 1） 観察期への組入れに際しては、以下の基準に抵触しないことを確認した。 (1) 観察期開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に本剤の投与を受けたことがある者 (3) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者 (4) 観察期開始前 90 日以内に 400 mL 以上の献血を行った者 (5) 安定していない全身性疾患を有する者 (6) 観察期開始時の Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 点以下の者 (7) 統合失調症又はその既往歴のある者、大うつ病又は重症うつ状態の者、若しくは臨床上問題となる他の精神疾患を有する者 (8) 本剤（賦形剤を含む）又はセレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある者

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	(9) チラミン高含有食品（チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等）を摂取したときに臨床的に問題となる血圧上昇等が見られたことがある者 (10) 薬物濫用又はアルコール依存症の既往又は合併がある者 (11) パーキンソン病に対する脳外科的手術（破壊術、脳深部刺激療法等）を受けた者 (12) 観察期開始前 6 ヵ月以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者 (13) 過去にアマンタジン又は抗コリン薬の投与を 180 日以上受けた者 (14) 過去にセレギリン、レボドパ含有製剤又はドパミンアゴニストの投与を 90 日以上受けた者 (15) 観察期開始前 90 日以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、レセルピン又はメチルドパの投与を受けた者 (16) 観察期開始前 30 日以内にレボドパ含有製剤、ドパミンアゴニスト、アマンタジン又は抗コリン薬の投与を受けた者 (17) 観察期開始前 14 日以内に精神神経用剤又はドパミンアンタゴニスト作用を持つ制吐剤の投与を受けた者。ただし、クエチアピン又はドンペリドンを観察期開始時の 14 日前から一定の用法・用量で投与継続している場合は除く。 (18) 過去に COMT 阻害薬、ドロキシドパ、ゾニサミド又はイストラデフィリンの投与を受けた者 (19) 併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な者 (20) 妊娠している又は授乳中の女性。本治験期間中又は治験薬最終投与後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性 (21) 重篤な中枢系、心疾患系、肺、肝（軽度の肝硬変を含む）、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系、血液の疾患を合併する者 (22) 臨床上問題となる又は安定しない脳・心血管系疾患を有する者 ・臨床上問題となる不整脈や心弁膜症のある者 ・New York Heart Association（NYHA）分類で 2 度以上の心不全患者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患の既往又は合併がある者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に臨床上問題となる脳血管系疾患の既往又は合併がある者 ・重症高血圧（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は、拡張期血圧 110 mmHg 以上）の者 ・臨床上問題となる起立性低血圧を有する者（仰臥位又は坐位から立位への体位変換に伴い収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下する者を含む） ・観察期開始前 2 年以内に低血圧による失神を経験した患者 (23) 治験中に入院が必要な手術の予定又は手術が必要な状態にある者 (24) 観察期開始前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。ただし、完治後の子宮頸部上皮内癌は組入れ可とする。 (25) 後天性免疫不全症候群（AIDS）（HIV ウイルスキャリアを含む）又は肝炎〔ウイルス性肝炎キャリア（HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性）を含む〕を合併している者。ただし、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は組入れ可とする。 (26) 治験責任医師又は治験分担医師が、その他の何らかの理由で不適格と判断した者 ・二次除外基準（VISIT 2） 治療期への組入れに際しては、以下の基準に抵触しないことを確認した。 (27) 観察期間中にドパミントランスポーターシンチグラフィ検査を実施した場合、その結果に基づきパーキンソン病が否定された者 (28) 観察期開始時の臨床検査結果が、以下のいずれかに該当する者 ・クレアチニン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 ・総ビリルビン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 ・ALT 又は AST が臨床検査基準値上限の 1.5 倍以上 ・ALP が臨床検査基準値上限の 3 倍以上 (29) 観察期間中に併用禁止薬の投与又は併用禁止治療を受けた者

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
計画被験者数及び設定根拠	計画被験者数： 主要評価項目の評価可能被験者数として、1 群 110 例、計 220 例 無作為化される被験者数として、1 群 120 例、計 240 例 〔計画被験者数の設定根拠〕 主要評価項目である、治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、本剤の効果の大きさに関して直接推定可能なデータはない。しかしながら、海外で実施した早期パーキンソン病患者を対象とした第 3 相試験である TVP-1012/232 試験（治療期 26 週間）で得られた UPDRS スコアに対して Goetz, et al.(2012)の式を適用し、治療期 26 週(LOCF)における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を推定したところ、平均値及び標準偏差が、本剤 2 mg 群では 0.89 及び 6.45、本剤 1 mg 群では-0.10 及び 7.41、プラセボ群では 4.19 及び 8.47 であった。このとき、本剤 2 mg 群とプラセボ群の平均値の群間差（本剤 2 mg 群–プラセボ群）及び本剤 1 mg 群とプラセボ群の平均値の群間差（本剤 1 mg 群–プラセボ群）はそれぞれ-3.30 及び-4.29 となる。また、本剤 2 mg 群、本剤 1 mg 群及びプラセボ群の併合標準偏差は 7.50 となる。 そこで、治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、本剤 1 mg 群とプラセボ群の平均値の群間差(本剤 1 mg 群–プラセボ群）の effect size（群間差／標準偏差）を-0.44 と想定した。このとき、有意水準 5%（両側）で 2 標本 t 検定を適用したときの検出力を 90%確保するには 1 群あたり 110 例が必要となる。
投与方法・投与量及び投与期間	観察期：プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回、朝食前又は朝食後*に投与した。 治療期：本剤 1 mg 錠 1 錠又はプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回、朝食前又は朝食後*に投与した。 *治験期間（観察期及び治療期）を通じて一定の用法で投与した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容

観察・検査・評価項目及び時期

時期	観察期		治療期					
	-2 週	0 週	3 週	6 週	10 週	14 週	20 週	26 週／中止時[a]
VISIT 番号	1	2	3	4	5	6	7	8
基準日[b] (Day)	-15	-1	21	42	70	98	140	182
許容範囲[b] (Day)	-22～-15	-8～-1	14～28	35～49	63～77	91～105	133～147	175～189
同意取得	X[c]							
一次選択・除外基準	X							
二次選択・除外基準		X						
人口統計学的データ・既往歴・前治療薬	X							
診察	X	X	X	X	X	X	X	X
皮膚検査	X							X
身長	X							
体重		X				X		X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
合併症	X							
臨床検査[d]	X	X	X	X		X	X	X
心電図	X	X				X		X
MDS-UPDRS	X	X		X	X	X	X	X
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類	X							
QOL 調査		X				X		X
ドパミントランスポーターシンチグラフィ	X[e]							
認知機能検査	X							
投与タイミングの記録		X						
治験薬の服薬状況		X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方[f]	X	X	X	X	X	X	X	
PTE／有害事象[g]	X	X	X	X	X	X	X	X

a　無作為化後、治療期 26 週の来院前に中止した場合は、治療期 26 週と同様の検査・観察・評価を可能な限り投与中止 7 日以内（最終投与日を 0 日とする）に実施した。
b　治療期用治験薬投与開始日を Day1、その前日を Day-1 として起算する。
c　併用禁止薬のウォッシュアウトを含むすべての治験手順に先立ち、同意を取得した。
d　可能な限り 8 時間以上の絶食下で測定した。妊娠する可能性のある女性の場合は妊娠検査も実施した。
e　実施可能な場合、観察期間中に実施した。
f　観察期開始時（VISIT 1）では観察期用治験薬を処方した。観察期終了時（VISIT 2）以降は治療期用治験薬を処方した。
g　観察期用治験薬投与前は PTE、投与後は有害事象を収集した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 主要評価項目 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量〔治療期 26 週（LOCF）－観察期終了時〕 2. 副次評価項目 · MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア · MDS-UPDRS Part I 合計スコア · MDS-UPDRS Part II 合計スコア · MDS-UPDRS Part III 合計スコア 3. その他の評価項目 · 治療期 26 週における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量〔治療期 26 週－観察期終了時〕が、3 ポイント未満である被験者の割合 · MDS-UPDRS Part IV 合計スコア · MDS-UPDRS 振戦スコア · MDS-UPDRS 無動・寡動スコア · MDS-UPDRS 筋強剛スコア · MDS-UPDRS 項目別スコア · Parkinson's Disease Questionnaire-39（PDQ-39）Summary Index 及びドメイン別スコア 4. 安全性の評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重
解析方法	1. 解析対象集団 解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。 2. 欠測データの取扱い 各検査の評価欠測又は「解析上のデータハンドリング・ルール」及び統計解析計画書に従ってデータを取り扱った結果、採用されなかったデータについては、その評価についての検定や推定の際の解析対象から除くこととした。また、臨床検査値において、定量下限以下又は未満の値として報告された場合は 0 として取り扱い、定量上限以上又は超える値として報告された場合は定量上限値として取り扱うこととした。 3. 主要評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づいて、調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群–プラセボ群）に関する検定を適用し、本剤 1 mg 群とプラセボ群の比較を行った。また、各群の調整済み平均値及びその両側 95%CI、並びに調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群–プラセボ群）及びその両側 95%CI を算出するとともに、各群の調整済み平均値・両側 95%CI を図示した。さらに、治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、群別に、要約統計量（症例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値）を算出した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

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

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

同意取得された被験者の適格性を表 2.7.6.21-2 に、観察期用治験薬を投与された被験者の内訳を表 2.7.6.21-3 に、無作為化された被験者の内訳を表 2.7.6.21-4 に示した。

同意取得された 267 例のうち 253 例に観察期用治験薬が投与された。

観察期用治験薬が投与された 253 例のうち、244 例が無作為化され、9 例が無作為化されなかった。無作為化されなかった理由のうち、最も多かった理由は「選択基準を満たさない又は除外基準に抵触」であった。

無作為化された 244 例は、プラセボ群及び TVP-1012（以下、本剤）1 mg 群にそれぞれ 126 例及び 118 例が割り付けられた。プラセボ群は 126 例全例に治療期用治験薬が投与され、本剤 1 mg 群は 118 例のうち、「Pretreatment Event/有害事象」のため治療期用治験薬投与前に治験を中止した 1 例を除く 117 例に治療期用治験薬が投与された。

プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 100 例及び 110 例の計 210 例が治験を完了し、それぞれ 26 例及び 7 例の計 33 例が治療期用治験薬投与を中止した。治療期用治験薬投与を中止した理由のうち、最も多かった理由は、プラセボ群で「自発的な中止」、本剤 1 mg 群で「Pretreatment Event/有害事象」及び「自発的な中止」であった。

表 2.7.6.21-2　被験者の適格性

	例数(%)
同意取得	267
観察期用治験薬の投与の有無	
有	253 (94.8)
無	14 (5.2)
観察期用治験薬の未投与の理由 [1)]	
Pretreatment Event/有害事象	1 (7.1)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)
自発的な中止	6 (42.9)
治験全体の中止	0 (0.0)
選択基準を満たさない又は除外基準に抵触	7 (50.0)
その他	0 (0.0)

解析対象：同意取得された全例

1) 観察期用治験薬の未投与の例数を分母として算出

表 2.7.6.21-3　観察期用治験薬を投与された被験者の内訳

	例数(%)
観察期用治験薬を投与された全例	253
無作為化の有無	
有	244 (96.4)
無	9 (3.6)
無作為化されなかった理由 1)	
Pretreatment Event/有害事象	2 (22.2)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)
自発的な中止	3 (33.3)
治験全体の中止	0 (0.0)
選択基準を満たさない又は除外基準に抵触	4 (44.4)
その他	0 (0.0)

解析対象：観察期用治験薬を投与された全例
1) 無作為化されなかった例数を分母として算出

表 2.7.6.21-4　無作為化された被験者の内訳

	例数(%)	
	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=118
治療期用治験薬の未投与	0 (0.0)	1 (0.8)
治療期用治験薬の投与終了状態		
完了	100 (79.4)	110 (93.2)
中止	26 (20.6)	7 (5.9)
中止理由 1)		
Pretreatment Event/有害事象	8 (30.8)	3 (42.9)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	1 (14.3)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	14 (53.8)	3 (42.9)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	4 (15.4)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)

解析対象：無作為化された全例
1) 中止となった例数を分母として算出

② 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.21-5 に示した。

無作為化された 244 例のうち、本剤 1 mg 群の「Pretreatment Event/有害事象」のため治療期用治験薬投与前に治験を中止した 1 例を除く 243 例が最大の解析対象集団及び安全性データの解析対象集団に採用された。最大の解析対象集団に採用された 243 例のうち、226 例が治験実施計画書に適合した対象集団に採用された。治験実施計画書に適合した対象集団で不採用となった理由は、「服薬日数違反」、「主要評価項目に関する検査・観察・評価の未実施・欠測」、「治験実施中の偶発的な開鍵」、「エマージェンシーキー開封（SUSAR による開封を除く）」及び「併用可能薬剤条件違反」であった。

表 2.7.6.21-5　解析対象集団の内訳

	例数(%)		
	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=118	計 n=244
最大の解析対象集団	126 (100.0)	117 (99.2)	243 (99.6)
治験実施計画書に適合した対象集団	114 (90.5)	112 (94.9)	226 (92.6)
安全性データの解析対象集団	126 (100.0)	117 (99.2)	243 (99.6)

解析対象：無作為化された全例

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.21-6 に示した。

年齢の平均値（標準偏差、以下同様）はプラセボ群で 65.4（8.81）歳及び本剤 1 mg 群で 67.4（8.96）歳であった。性別の割合はプラセボ群で男性 42.9%、女性 57.1%、及び本剤 1 mg 群で男性 44.9%、女性 55.1%であった。BMI の平均値はプラセボ群で 22.35（2.752）kg/m^2 及び本剤 1 mg 群で 22.78（3.303）kg/m^2 であった。喫煙歴が「一度も喫煙経験がありません」、「現在喫煙者です」及び「過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません」の被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 59.5%、6.3%及び 34.1%、本剤 1 mg 群でそれぞれ 54.2%、4.2%及び 41.5%であった。治験薬の投与タイミングが「朝食前」及び「朝食後」の被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 47.6%及び 52.4%、並びに本剤 1 mg 群ではいずれも 50.0%であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値はプラセボ群で 1.56（1.237）年及び本剤 1 mg 群で 1.97（1.972）年であった。改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類の平均値は、プラセボ群で 2.15（0.615）及び本剤 1 mg 群で 2.18（0.626）であった。観察期終了時の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの平均値は、プラセボ群で 33.8（14.43）及び本剤 1 mg 群で 34.4（16.95）であった。観察期終了時の MDS-UPDRS Part I 合計スコアの平均値は、プラセボ群で 5.7（3.58）及び本剤 1 mg 群で 5.5（3.83）であった。観察期終了時の MDS-UPDRS Part II 合計スコアの平均値は、プラセボ群で 7.0（4.64）及び本剤 1 mg 群で 7.2（5.47）であった。観察期終了時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアの平均値は、プラセボ群で 26.8（11.59）及び本剤 1 mg 群で 27.2（13.80）であった。

いずれの人口統計学的及び他の基準値の特性についても、群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.21-6　人口統計学的及び他の基準値の特性

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=118
年齢（歳）	65.4 (8.81)	67.4 (8.96)
65 歳未満	47 (37.3)	39 (33.1)
65 歳以上	79 (62.7)	79 (66.9)
性別		
男性	54 (42.9)	53 (44.9)
女性	72 (57.1)	65 (55.1)
身長（cm）	159.3 (9.24)	158.8 (8.86)
体重（kg）	56.97 (10.218)	57.91 (11.803)
BMI（kg/m^2）	22.35 (2.752)	22.78 (3.303)
喫煙歴		
一度も喫煙経験がありません	75 (59.5)	64 (54.2)
現在喫煙者です	8 (6.3)	5 (4.2)
過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません	43 (34.1)	49 (41.5)
治験薬の投与タイミング		
朝食前	60 (47.6)	59 (50.0)
朝食後	66 (52.4)	59 (50.0)
パーキンソン病の罹病期間（年）	1.56 (1.237)	1.97 (1.972)
1.5 年未満	72 (57.1)	57 (48.3)
1.5 年以上	54 (42.9)	61 (51.7)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類	2.15 (0.615)	2.18 (0.626)
2.0 未満	18 (14.3)	18 (15.3)
2.0 以上 3.0 未満	77 (61.1)	66 (55.9)
3.0 以上	31 (24.6)	34 (28.8)
MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア（観察期終了時）	33.8 (14.43)	34.4 (16.95)
MDS-UPDRS Part I 合計スコア（観察期終了時）	5.7 (3.58)	5.5 (3.83)
MDS-UPDRS Part II 合計スコア（観察期終了時）	7.0 (4.64)	7.2 (5.47)
MDS-UPDRS Part III 合計スコア（観察期終了時）	26.8 (11.59)	27.2 (13.80)

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

2）有効性の評価

① 主要評価項目

最大の解析対象集団を有効性の主たる対象として解析を行った。

i）主解析

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.21-7 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 1.87（両側 95%CI：0.385, 3.347）及び-4.52（両側 95%CI：-6.068, -2.980）であった。治療期 26 週（LOCF）にお

けるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）は-6.39（両側95%CI：-8.530, -4.250）であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.0001）。

表2.7.6.21-7　治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤1 mg群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側95%CI		p値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	1.87 (0.752)	0.385	3.347	-	-	-	-
本剤1 mg	-4.52 (0.784)	-6.068	-2.980	-6.39	-8.530	-4.250	<0.0001

解析対象：最大の解析対象集団

ii）副解析

a. 治験実施計画書に適合した対象集団」を対象とした検討

治験実施計画書に適合した対象集団を対象として解析を行った。

主解析と同様の解析を行ったところ、最大の解析対象集団を対象とした解析結果と大きな違いはなく、症例及び症例データの取扱い方法の違いによる結果の安定性が確認された。

b. 経時測定データに対する混合効果モデルに基づく検討

最大の解析対象集団を対象として解析を行った。

治療期の各評価時点におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量〔治療期の各評価時点（治療期6週～26週）－観察期終了時〕を応答、群、評価時点、観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコア、観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアと評価時点の交互作用、群と評価時点の交互作用を因子とした経時測定データに対する混合効果モデルに基づいて、各群の治療期26週における調整済み平均値、標準誤差及び調整済み平均値の両側95%CI、並びに調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）及びその両側95%CIを算出した。なお、誤差項の分散共分散行列の推定を行う際、被験者内における分散共分散構造は被験者間で共通とし、無構造を仮定した。また、自由度の調整はSatterthwaiteの方法を用いた。

治療期26週におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）は-6.56であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.0001）。

② 副次評価項目

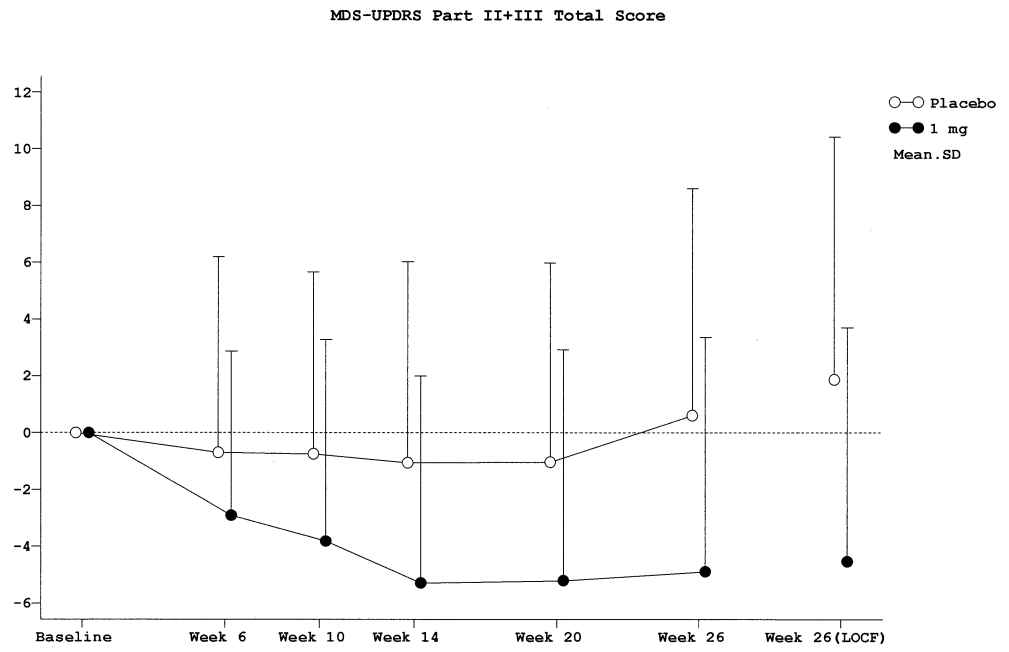
最大の解析対象集団を対象として解析を行った。

本項では、各評価項目の治療期26週（LOCF）における観察期終了時からの変化量について、参考までに、調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）に関する検定を適用し、本剤1 mg群とプラセボ群の比較を行った結果に基づいて統計学的に有意か否かを記載した。

i）MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア

MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の経時的推移を図 2.7.6.21-1 に示した。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低かった。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.21-1　MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量

ii）MDS-UPDRS Part III 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.21-8 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ-0.48（両側 95%CI：-1.741, 0.775）及び-4.47（両側 95%CI：-5.777, -3.154）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-3.98（両側 95%CI：-5.800, -2.165）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（$p<0.0001$）。

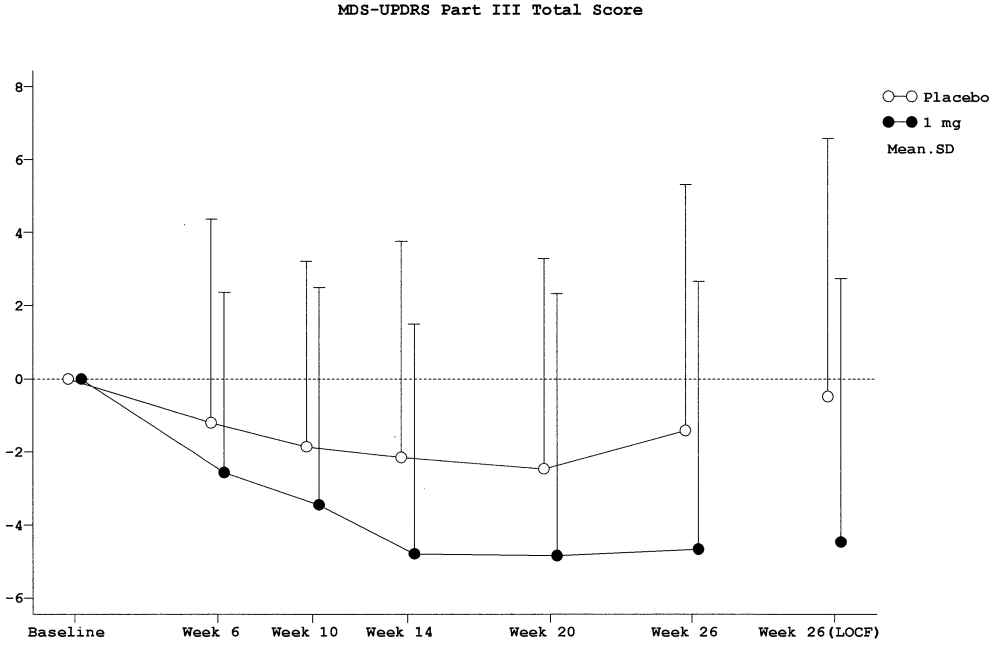
表 2.7.6.21-8　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤 1 mg 群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
		下限	上限	点推定値	両側 95%CI 下限	両側 95%CI 上限	p 値
プラセボ	-0.48 (0.639)	-1.741	0.775	-	-	-	-
本剤 1 mg	-4.47 (0.666)	-5.777	-3.154	-3.98	-5.800	-2.165	<0.0001

解析対象：最大の解析対象集団

MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の経時的推移を図 2.7.6.21-2 に示した。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低かった。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.21-2　MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量

iii）MDS-UPDRS Part II 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.21-9 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 2.32（両側 95%CI：1.661, 2.983）

及び 0.13（両側 95%CI：-0.555, 0.822）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-2.19（両側 95%CI：-3.143, -1.235）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（p<0.0001）。

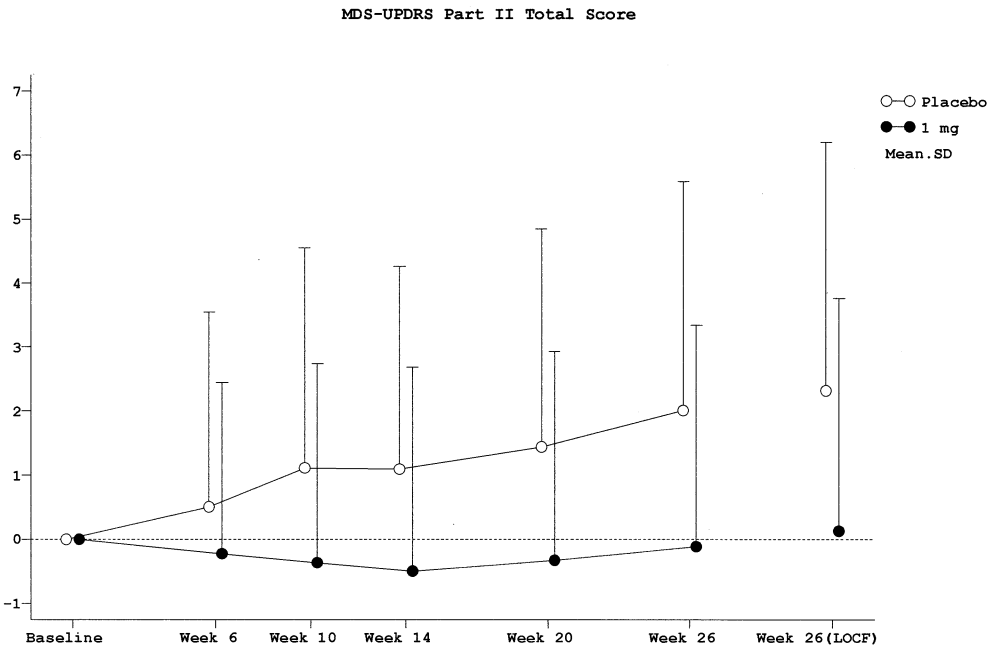
表 2.7.6.21-9　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤 1 mg 群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	2.32 (0.335)	1.661	2.983	-	-	-	-
本剤 1 mg	0.13 (0.350)	-0.555	0.822	-2.19	-3.143	-1.235	<0.0001

解析対象：最大の解析対象集団

MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の経時的推移を図 2.7.6.21-3 に示した。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低かった。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.21-3　MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量

iv）MDS-UPDRS Part I 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part I 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.21-10 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 0.98（両側 95%CI：0.496, 1.470）及び 0.18（両側 95%CI：-0.324, 0.687）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-0.80（両側 95%CI：-1.504, -0.099）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（p=0.0255）。

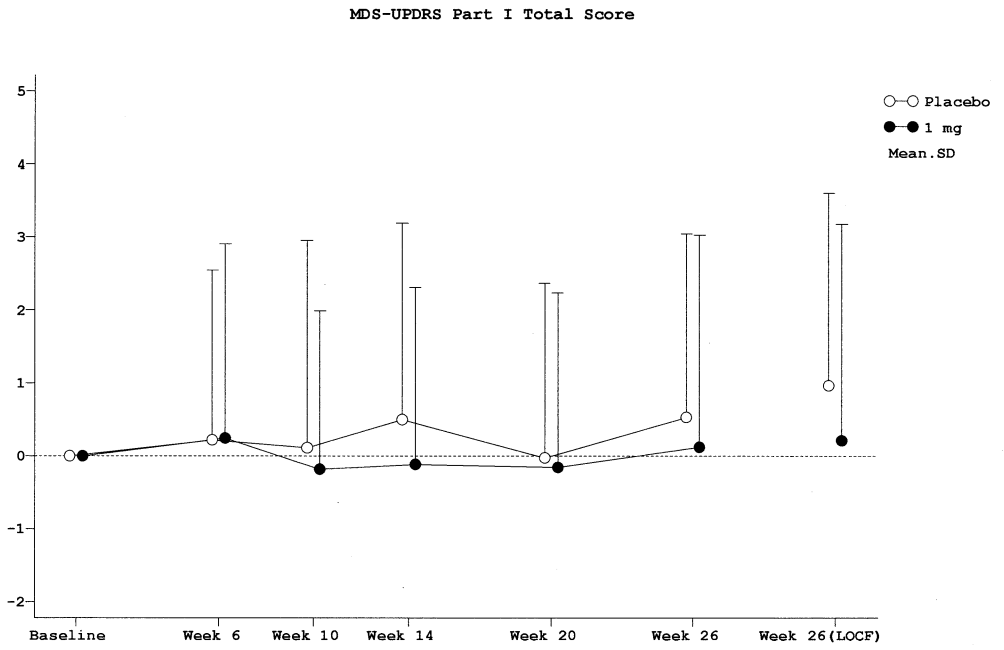
表 2.7.6.21-10　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤 1 mg 群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	0.98 (0.247)	0.496	1.470	-	-	-	-
本剤 1 mg	0.18 (0.257)	-0.324	0.687	-0.80	-1.504	-0.099	0.0255

解析対象：最大の解析対象集団

MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の経時的推移を図 2.7.6.21-4 に示した。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 6 週を除く治療期 10 週から治療期 26 週までの評価時点でプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低かった。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.6.21-4　MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量

③ その他の評価項目

最大の解析対象集団を対象として解析を行った。

本項では、各評価項目の治療期 26 週（LOCF）における観察期終了時からの変化量について、参考までに、調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）に関する検定を適用し、本剤 1 mg 群とプラセボ群の比較を行った結果に基づいて統計学的に有意か否かを記載した。

i）治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量が、+3 ポイント未満である被験者の割合

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量が、+3 ポイント未満である被験者の割合について、各群の点推定値及び両側 95%CI、並びに群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.6.21-11 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量が+3 ポイント未満である被験者の割合の点推定値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 53.6（両側 95%CI：44.463, 62.562）%及び 81.7（両側 95%CI：73.451, 88.326）%であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量が+3 ポイント未満である被験者の割合の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）の点推定値は、28.1（両側 95%CI：16.901, 39.377）%であった。

表 2.7.6.21-11　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量が、+3 ポイント未満である被験者の割合

群	点推定値	両側 95%CI		プラセボ群との群間差		
				点推定値	両側 95%CI	
		下限	上限		下限	上限
プラセボ	53.6	44.463	62.562	-	-	-
本剤 1 mg	81.7	73.451	88.326	28.1	16.901	39.377

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量が、+3 ポイント未満となることについて、当該事象の発生確率に関するロジットを従属変数、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを独立変数としたロジスティック回帰モデルに基づき算出した、本剤 1 mg 群のプラセボ群に対する調整オッズ比（本剤 1 mg 群／プラセボ群）及び両側 95%CI を表 2.7.6.21-12 に示した。

本剤 1 mg 群のプラセボ群に対する調整オッズ比は、3.93（両側 95%CI：2.172, 7.123）であり、プラセボ群と本剤 1 mg 群の間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.0001）。

表 2.7.6.21-12　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量が、+3 ポイント未満となることについてのロジスティック回帰モデルに基づく検討

群	点推定値 (SE)	両側 95% CI		p 値
		下限	上限	
本剤 1 mg 群／プラセボ群	3.93 (1.192)	2.172	7.123	<0.0001

解析対象：最大の解析対象集団

ii）MDS-UPDRS Part IV 合計スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part IV 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 0.06（両側 95%CI：-0.006, 0.127）及び 0.03（両側 95%CI：-0.039, 0.098）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part IV 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-0.03（両側 95%CI：-0.126, 0.065）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part IV 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 26 週までのいずれの評価時点においても大きな違いはみられなかった。

iii）MDS-UPDRS 振戦スコア

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 振戦スコア（項目 2.10 及び 3.15～3.18）の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 0.02（両側 95%CI：-0.425, 0.455）及び-1.20（両側 95%CI：-1.654, -0.741）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS 振戦スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-1.21（両側 95%CI：-1.846, -0.578）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（p=0.0002）。

治療期の各評価時点におけるMDS-UPDRS振戦スコアの変化量の平均値は、治療期6週から治療期26週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤1 mg群で低かった。

iv）MDS-UPDRS無動・寡動スコア

治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS無動・寡動スコア（項目3.4～3.8及び3.14）の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤1 mg群でそれぞれ-0.14（両側95%CI：-0.819, 0.535）及び-1.69（両側95%CI：-2.395, -0.983）であった。治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS無動・寡動スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）は-1.55（両側95%CI：-2.525, -0.569）であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（p=0.0021）。

治療期の各評価時点におけるMDS-UPDRS無動・寡動スコアの変化量の平均値は、治療期6週から治療期26週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤1 mg群で低かった。

v）MDS-UPDRS筋強剛スコア

治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS筋強剛スコア（項目3.3）の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤1 mg群でそれぞれ-0.21（両側95%CI：-0.534, 0.121）及び-1.00（両側95%CI：-1.343, -0.660）であった。治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS筋強剛スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）は-0.80（両側95%CI：-1.269, -0.322）であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（p=0.0011）。

治療期の各評価時点におけるMDS-UPDRS筋強剛スコアの変化量の平均値は、治療期6週から治療期26週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤1 mg群で低かった。

vi）PDQ-39 Summary Index及びドメイン別スコア

治療期26週（LOCF）におけるPDQ-39 Summary Indexの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤1 mg群でそれぞれ2.84及び1.24であった。治療期26週（LOCF）におけるPDQ-39 Summary Indexの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）は-1.60であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

治療期の各評価時点におけるPDQ-39 Summary Indexの変化量の平均値は、治療期14週、治療期26週及び治療期26週（LOCF）のすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤1 mg群で低かった。

治療期26週（LOCF）におけるPDQ-39ドメイン別スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤1 mg群において、運動能でそれぞれ4.05及び1.64、日常生活活動でそれぞれ5.66及び0.98、情緒安定性でそれぞれ3.59及び-0.11、烙印でそれぞれ1.21及び0.06、社会的支えでそれぞれ2.01及び1.11、認知でそれぞれ2.47及び2.14、コミュニケーションでそれぞれ1.92及び0.77、身体的不具合でそれぞれ2.75及び2.28であった。治療期26週（LOCF）のPDQ-39ドメイン別スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して運動能、烙印、社会的支え、認

知、コミュニケーション及び身体的不具合では有意な差はみられなかったが、日常生活活動及び情緒安定性では統計学的に有意な低下がみられた。

④ 部分集団の検討

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により層別した結果を表 2.7.6.21-13 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値について、喫煙歴により層別した結果、「無」の層では全体の結果と同様であったものの、「有」の層では本剤 1 mg と比較してプラセボ群で低下がみられた。ただし、「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。年齢、性別、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類により層別した場合、いずれの層でもプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低下がみられ、全体の結果と同様であった。

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

以上より、各被験者背景項目で層別した結果、全体の結果と大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.21-13　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の部分集団解析結果

	プラセボ n=125	本剤 1 mg n=115
年齢		
65 歳未満	n=47 1.6 (7.72)	n=39 -3.7 (8.94)
65 歳以上	n=78 2.0 (9.06)	n=76 -4.9 (7.87)
性別		
男性	n=54 1.9 (8.24)	n=52 -3.5 (8.37)
女性	n=71 1.9 (8.84)	n=63 -5.3 (8.08)
喫煙歴 [1)]		
有	n=8 -2.5 (7.05)	n=5 -0.2 (9.96)
無	n=117 2.2 (8.59)	n=110 -4.7 (8.14)
治験薬の投与タイミング		
朝食前	n=59 1.3 (8.70)	n=59 -4.6 (7.19)
朝食後	n=66 2.4 (8.45)	n=56 -4.4 (9.26)
パーキンソン病の罹病期間		
1.5 年未満	n=71 2.3 (8.92)	n=57 -4.4 (8.62)
1.5 年以上	n=54 1.3 (8.09)	n=58 -4.6 (7.90)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類		
2.0 未満	n=18 1.6 (8.58)	n=18 -4.1 (6.21)
2.0 以上 3.0 未満	n=76 1.9 (8.31)	n=65 -3.4 (7.63)
3.0 以上	n=31 2.1 (9.38)	n=32 -7.1 (9.91)

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

3）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

治療期用治験薬の投与期間を表 2.7.6.21-14 に示した。治療期用治験薬の投与期間の平均値はプラセボ群で 157.4 日及び本剤 1 mg 群で 173.5 日であった。

表 2.7.6.21-14　治療期用治験薬の投与期間

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
投与期間（日）		
平均値	157.4	173.5
標準偏差	49.25	31.73
中央値	180.0	182.0
（最小値, 最大値）	(6, 189)	(2, 193)
投与期間（日）〔例数(%)〕		
1～27 日	7 (5.6)	2 (1.7)
28～55 日	3 (2.4)	2 (1.7)
56～83 日	7 (5.6)	1 (0.9)
84～111 日	3 (2.4)	1 (0.9)
112～139 日	2 (1.6)	0 (0.0)
140～167 日	4 (3.2)	1 (0.9)
168 日以上	100 (79.4)	110 (94.0)

解析対象：安全性データの解析対象集団

② 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.21-15 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 52.4%（66/126 例）及び 62.4%（73/117 例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 27.8%（35/126 例）及び 39.3%（46/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。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、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 2.4%（3/126 例）及び 1.7%（2/117 例）であった。程度別の有害事象の発現頻度は、いずれの程度もプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 6.3%（8/126 例）及び 2.6%（3/117 例）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 6.3%（8/126 例）及び 3.4%（4/117 例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 4.0%（5/126 例）であり、本剤 1 mg 群ではみられなかった。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 3.2%（4/126 例）及び 0.9%（1/117 例）であった。死亡例はプラセボ群で 0.8%（1/126 例）であり、本剤 1 mg 群ではみられなかった。

表 2.7.6.21-15　有害事象の概要

	プラセボ n=126		本剤 1 mg n=117	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
有害事象	122	66 (52.4)	163	73 (62.4)
関連あり [1)]	54	35 (27.8)	71	46 (39.3)
関連なし	68	31 (24.6)	92	27 (23.1)
程度別の有害事象				
軽度	106	52 (41.3)	144	58 (49.6)
中等度	12	11 (8.7)	17	13 (11.1)
高度	4	3 (2.4)	2	2 (1.7)
治験薬投与中止に至った有害事象	8	8 (6.3)	3	3 (2.6)
重篤な有害事象	9	8 (6.3)	4	4 (3.4)
関連あり [1)]	5	5 (4.0)	0	0 (0.0)
関連なし	4	3 (2.4)	4	4 (3.4)
治験薬投与中止に至った有害事象	4	4 (3.2)	1	1 (0.9)
死亡	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)

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、「Unlikely」、「Possibly」又は「Probably」の有害事象とした。

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.21-16 に示した。

いずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎がプラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 15.1%（19/126 例）及び 15.4%（18/117 例）、並びに転倒がプラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 5.6%（7/126 例）及び 5.1%（6/117 例）であった。本剤 1 mg 群で 5%以上にみられた有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.6.21-16　有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
有害事象	66 (52.4)	73 (62.4)
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.9)
貧血	-	1 (0.9)
心臓障害	1 (0.8)	3 (2.6)
動悸	-	2 (1.7)
期外収縮	-	1 (0.9)
心筋梗塞	1 (0.8)	-
耳および迷路障害	2 (1.6)	2 (1.7)
回転性めまい	2 (1.6)	-
聴力低下	-	1 (0.9)
耳鳴	-	1 (0.9)
眼障害	3 (2.4)	5 (4.3)
眼瞼炎	1 (0.8)	1 (0.9)
白内障	-	2 (1.7)
結膜出血	1 (0.8)	-
アレルギー性結膜炎	-	1 (0.9)
角膜炎	1 (0.8)	-
黄斑線維症	-	1 (0.9)
眼充血	-	1 (0.9)
硝子体浮遊物	-	1 (0.9)
胃腸障害	14 (11.1)	19 (16.2)
便秘	3 (2.4)	2 (1.7)
齲歯	1 (0.8)	2 (1.7)
胃潰瘍	1 (0.8)	2 (1.7)
嘔吐	2 (1.6)	1 (0.9)
下腹部痛	1 (0.8)	1 (0.9)
下痢	1 (0.8)	1 (0.9)
胃炎	2 (1.6)	-
悪心	-	2 (1.7)
歯周病	1 (0.8)	1 (0.9)
口内炎	-	2 (1.7)
腹痛	-	1 (0.9)
上腹部痛	-	1 (0.9)
急性腹症	-	1 (0.9)
アフタ性潰瘍	1 (0.8)	-
慢性胃炎	1 (0.8)	-
虚血性大腸炎	1 (0.8)	-
びらん性胃炎	1 (0.8)	-
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	-
大腸ポリープ	-	1 (0.9)
口腔内白斑症	-	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1 (0.9)
末梢性浮腫	-	1 (0.9)
口渇	1 (0.8)	-
免疫系障害	-	1 (0.9)
季節性アレルギー	-	1 (0.9)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-6）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

表 2.7.6.21-16　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
感染症および寄生虫症	30 (23.8)	28 (23.9)
鼻咽頭炎	19 (15.1)	18 (15.4)
膀胱炎	3 (2.4)	-
気管支炎	1 (0.8)	1 (0.9)
結膜炎	1 (0.8)	1 (0.9)
帯状疱疹	2 (1.6)	-
インフルエンザ	2 (1.6)	-
歯周炎	1 (0.8)	1 (0.9)
咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.9)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.8)	-
せつ	-	1 (0.9)
胃腸炎	-	1 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	-	1 (0.9)
歯肉炎	1 (0.8)	-
口腔ヘルペス	-	1 (0.9)
歯髄炎	1 (0.8)	-
副鼻腔炎	-	1 (0.9)
股部白癬	-	1 (0.9)
扁桃炎	-	1 (0.9)
腟感染	-	1 (0.9)
外陰部炎	1 (0.8)	-
傷害、中毒および処置合併症	13 (10.3)	10 (8.5)
転倒	7 (5.6)	6 (5.1)
挫傷	6 (4.8)	4 (3.4)
大腿骨頚部骨折	1 (0.8)	1 (0.9)
脊椎圧迫骨折	-	2 (1.7)
歯牙破折	1 (0.8)	1 (0.9)
凍瘡	1 (0.8)	-
圧迫骨折	-	1 (0.9)
裂傷	-	1 (0.9)
靱帯捻挫	1 (0.8)	-
処置後合併症	-	1 (0.9)
処置後浮腫	-	1 (0.9)
術後発熱	-	1 (0.9)
処置による頭痛	-	1 (0.9)
処置による高血圧	-	1 (0.9)
皮膚擦過傷	-	1 (0.9)
腱断裂	-	1 (0.9)
舌損傷	-	1 (0.9)
歯牙損傷	1 (0.8)	-
臨床検査	6 (4.8)	4 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.4)	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	-
血圧上昇	-	1 (0.9)
心電図 QT 延長	-	1 (0.9)
グリコヘモグロビン増加	-	1 (0.9)
肝酵素上昇	1 (0.8)	-
肝機能検査異常	-	1 (0.9)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.8)	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-6）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

表 2.7.6.21-16　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
代謝および栄養障害	-	1 (0.9)
糖尿病	-	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	9 (7.1)	12 (10.3)
背部痛	5 (4.0)	3 (2.6)
関節痛	2 (1.6)	3 (2.6)
関節炎	-	2 (1.7)
指変形	-	1 (0.9)
筋骨格硬直	-	1 (0.9)
頚部痛	-	1 (0.9)
変形性関節症	1 (0.8)	-
関節周囲炎	1 (0.8)	-
関節リウマチ	-	1 (0.9)
脊椎すべり症	-	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1 (0.9)
脂漏性角化症	-	1 (0.9)
神経系障害	7 (5.6)	11 (9.4)
頭痛	1 (0.8)	4 (3.4)
浮動性めまい	1 (0.8)	1 (0.9)
パーキンソン病	1 (0.8)	1 (0.9)
脳梗塞	1 (0.8)	-
肘部管症候群	1 (0.8)	-
異常感覚	-	1 (0.9)
感覚鈍麻	-	1 (0.9)
頭蓋内動脈瘤	-	1 (0.9)
錯感覚	-	1 (0.9)
ヘルペス後神経痛	1 (0.8)	-
坐骨神経痛	1 (0.8)	-
緊張性頭痛	-	1 (0.9)
血栓性脳梗塞	1 (0.8)	-
視野欠損	-	1 (0.9)
精神障害	5 (4.0)	5 (4.3)
不眠症	2 (1.6)	1 (0.9)
不安	1 (0.8)	1 (0.9)
幻覚	-	2 (1.7)
自殺既遂	1 (0.8)	-
うつ病	1 (0.8)	-
幻視	1 (0.8)	-
神経症	-	1 (0.9)
腎および尿路障害	1 (0.8)	5 (4.3)
緊張性膀胱	1 (0.8)	1 (0.9)
尿管結石症	-	2 (1.7)
尿路結石	-	1 (0.9)
神経因性膀胱	-	1 (0.9)
尿道痛	-	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	-	1 (0.9)
萎縮性外陰腟炎	-	1 (0.9)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、総括報告書（5.3.5.1-6）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

表 2.7.6.21-16　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.2)	6 (5.1)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	2 (1.7)
上気道の炎症	1 (0.8)	2 (1.7)
誤嚥	1 (0.8)	-
喘息	-	1 (0.9)
咳嗽	1 (0.8)	-
痰貯留	-	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.0)	13 (11.1)
湿疹	2 (1.6)	5 (4.3)
そう痒症	-	2 (1.7)
皮脂欠乏症	-	1 (0.9)
肝斑	1 (0.8)	-
冷汗	-	1 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	-	1 (0.9)
薬疹	1 (0.8)	-
皮膚乾燥	-	1 (0.9)
皮脂欠乏性湿疹	-	1 (0.9)
皮下出血	1 (0.8)	-
汗疹	1 (0.8)	-
掌蹠角皮症	-	1 (0.9)
発疹	-	1 (0.9)
血管障害	2 (1.6)	2 (1.7)
大動脈解離	1 (0.8)	-
高血圧	1 (0.8)	-
内出血	-	1 (0.9)
起立性低血圧	-	1 (0.9)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-6）15.3 項 Table 3.1.2.1、4.1.1.1 から引用

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.21-17 に示した。

いずれかの群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、鼻咽頭炎がプラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 2.4%（3/126 例）及び 4.3%（5/117 例）、並びに湿疹がプラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 1.6%（2/126 例）及び 4.3%（5/117 例）であった。本剤 1 mg 群で 3%以上に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同程度であった。

表 2.7.6.21-17　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象	35 (27.8)	46 (39.3)
心臓障害	1 (0.8)	2 (1.7)
期外収縮	-	1 (0.9)
心筋梗塞	1 (0.8)	-
動悸	-	1 (0.9)
耳および迷路障害	2 (1.6)	2 (1.7)
回転性めまい	2 (1.6)	-
聴力低下	-	1 (0.9)
耳鳴	-	1 (0.9)
眼障害	1 (0.8)	1 (0.9)
結膜出血	1 (0.8)	-
硝子体浮遊物	-	1 (0.9)
胃腸障害	9 (7.1)	15 (12.8)
便秘	2 (1.6)	1 (0.9)
胃潰瘍	1 (0.8)	2 (1.7)
下腹部痛	1 (0.8)	1 (0.9)
悪心	-	2 (1.7)
口内炎	-	2 (1.7)
腹痛	-	1 (0.9)
上腹部痛	-	1 (0.9)
急性腹症	-	1 (0.9)
アフタ性潰瘍	1 (0.8)	-
慢性胃炎	1 (0.8)	-
虚血性大腸炎	1 (0.8)	-
齲歯	-	1 (0.9)
下痢	-	1 (0.9)
胃炎	1 (0.8)	-
びらん性胃炎	1 (0.8)	-
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	-
大腸ポリープ	-	1 (0.9)
歯周病	-	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1 (0.9)
末梢性浮腫	-	1 (0.9)
口渇	1 (0.8)	-
免疫系障害	-	1 (0.9)
季節性アレルギー	-	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	5 (4.0)	12 (10.3)
鼻咽頭炎	3 (2.4)	5 (4.3)
気管支炎	-	1 (0.9)
結膜炎	1 (0.8)	-
胃腸炎	-	1 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	-	1 (0.9)
帯状疱疹	1 (0.8)	-
口腔ヘルペス	-	1 (0.9)
咽頭炎	-	1 (0.9)
歯髄炎	1 (0.8)	-
副鼻腔炎	-	1 (0.9)
膣感染	-	1 (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]、総括報告書（5.3.5.1-6）15.3 項 Table 3.1.2.4、4.1.1.4 から引用

表 2.7.6.21-17　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.4)	-
転倒	2 (1.6)	-
挫傷	1 (0.8)	-
靱帯捻挫	1 (0.8)	-
臨床検査	4 (3.2)	3 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.6)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	-
血圧上昇	-	1 (0.9)
心電図 QT 延長	-	1 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	-
肝酵素上昇	1 (0.8)	-
肝機能検査異常	-	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.4)	5 (4.3)
背部痛	2 (1.6)	1 (0.9)
関節痛	-	2 (1.7)
指変形	-	1 (0.9)
筋骨格硬直	-	1 (0.9)
関節周囲炎	1 (0.8)	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1 (0.9)
脂漏性角化症	-	1 (0.9)
神経系障害	5 (4.0)	6 (5.1)
頭痛	1 (0.8)	3 (2.6)
浮動性めまい	1 (0.8)	1 (0.9)
錯感覚	-	1 (0.9)
パーキンソン病	1 (0.8)	-
ヘルペス後神経痛	1 (0.8)	-
坐骨神経痛	1 (0.8)	-
緊張性頭痛	-	1 (0.9)
血栓性脳梗塞	1 (0.8)	-
精神障害	4 (3.2)	3 (2.6)
幻覚	-	2 (1.7)
不眠症	1 (0.8)	1 (0.9)
不安	1 (0.8)	-
自殺既遂	1 (0.8)	-
うつ病	1 (0.8)	-
幻視	1 (0.8)	-
腎および尿路障害	1 (0.8)	2 (1.7)
緊張性膀胱	1 (0.8)	1 (0.9)
神経因性膀胱	-	1 (0.9)
尿管結石症	-	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	-	1 (0.9)
萎縮性外陰腟炎	-	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.4)	3 (2.6)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	1 (0.9)
誤嚥	1 (0.8)	-
咳嗽	1 (0.8)	-
痰貯留	-	1 (0.9)
上気道の炎症	-	1 (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]、総括報告書（5.3.5.1-6）15.3 項 Table 3.1.2.4、4.1.1.4 から引用

表 2.7.6.21-17　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
皮膚および皮下組織障害	3 (2.4)	9 (7.7)
湿疹	2 (1.6)	5 (4.3)
肝斑	1 (0.8)	-
冷汗	-	1 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	-	1 (0.9)
薬疹	1 (0.8)	-
皮膚乾燥	-	1 (0.9)
掌蹠角皮症	-	1 (0.9)
血管障害	2 (1.6)	1 (0.9)
大動脈解離	1 (0.8)	-
高血圧	1 (0.8)	-
起立性低血圧	-	1 (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]、総括報告書（5.3.5.1-6）15.3 項 Table 3.1.2.4、4.1.1.4 から引用

④ 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

i）死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.21-18 に示した。

治療期用治験薬投与後に発現した死亡に関する有害事象はプラセボ群の自殺既遂 0.8%（1/126 例）であった。当該被験者は 62 歳の男性で、投与 67 日後に自殺既遂のため死亡した。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。

なお、有害事象の収集期間外であるが、その他の死亡例として、プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）が報告された。当該被験者は 73 歳の男性で、投与 139 日後に多臓器不全（報告された事象名）のため死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。また、観察期中に死亡が 1 例にみられた（総括報告書（5.3.5.1-6）15.3.4 項）。

表 2.7.6.21-18　死亡例一覧

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1)]	治療期用治験薬 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 62 歳	161 cm 71.9 kg	[redacted] (67)	自殺既遂	[redacted] (67)	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 [2)] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	レム睡眠行動障害	Clonazepam	無	有	本治験開始前からも精神的に不安定な傾向が見られたため、治験薬との関連がないと考えられる。	本治験薬投与開始前から精神的に不安定な傾向があったと報告されていることから、本治験薬よりも、患者背景が当該事象に関連していると考える。 有害事象との因果関係：多分関連なし

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）は治療期用治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算

総括報告書（5.3.5.1-6）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-4）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] パーキンソン病疑いで当院紹介受診。脳 DAT-SCAN、脳 MRI、MIBG 心筋シンチグラフィーCT 施行し、パーキンソン病と診断。 [redacted] 治験参加同意取得。観察期開始し翌日より本剤（プラセボ）服用開始。 [redacted] レム睡眠行動障害症状悪化のため、リボトリール錠の服用を再開する。 [redacted] リボトリール錠の服用再開後、レム睡眠行動障害の症状落ち着く。 翌日より治療期用の治験薬服用を開始。 [redacted] 規定来院日に頭がぼんやりする、胸が苦しいと症状訴えあり。 [redacted] ホルター心電図、採血、胸部レントゲン撮影実施し、異常所見なし。 [redacted] 本人より、頭がすっきりしない、手の振戦が増強していると電話連絡あり。 担当医に報告、来院日を相談するが、患者都合にて規定来院日の[redacted]月[redacted]日に来院することになる。 [redacted] 脳神経内科当直医に警察より、死亡しているところを発見されたと連絡あり。 [redacted] 規定来院日だが来院せず、CRC がカルテを確認、死亡された旨担当医へ報告した。 同日、家族より担当医へ電話連絡あり。死亡原因は自殺既遂であった旨報告があった。

ii）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.21-19 に示した。

重篤な有害事象（死亡含む）の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 6.3%（8/126 例）及び 3.4%（4/117 例）であった。プラセボ群でみられた重篤な有害事象は、心筋梗塞、胃潰瘍、帯状疱疹、大腿骨頚部骨折、脳梗塞、肘部管症候群、血栓性脳梗塞、自殺既遂及び大動脈解離が各 0.8%（1/126 例）であった。転帰は自殺既遂が死亡、血栓性脳梗塞が回復したが後遺症あり、脳梗塞は未回復であり、その他はいずれも軽快又は回復であった。本剤 1 mg 群でみられた重篤な有害事象は、口腔内白斑症、大腿骨頚部骨折、脊椎圧迫骨折及び頭蓋内動脈瘤が各 0.9%（1/117 例）であった。転帰はいずれも軽快又は回復であった。いずれの重篤な有害事象の発現頻度もプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1)]	治療期用治験薬 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 75 歳	156 cm 49.5 kg	[redacted] [redacted] (186)	大腿骨頸部骨折	[redacted] (24)	[redacted] (94)	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	無	Clonazepam Hochuekkito Alprazolam	無	無	雪で滑って転倒したことによる大腿骨頸部骨折のため、治験薬との因果関係はないものと判断した。	75 歳のパーキンソン病患者において、治験薬投与開始から約 1 ヵ月後に大腿骨頸部骨折が発現した。雪で滑り、転倒したことにより発現した事象であり、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）は治療期用治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-6）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-4）から引用