被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意説明・同意取得。 [redacted] 治験薬服薬開始。 [redacted] 他院 A から電話連絡。 左大腿骨頚部骨折にて緊急入院となった旨（雪で滑って転倒）。 [redacted]手術予定（人工骨頭置換術）。 [redacted] 他院 A より返信レターあり。 [redacted] 補液：ビカーボン輸液 500 mL。内服：補中益気湯 7.5 g/日・ソラナックス錠 0.8 mg/日投与 [redacted] 人工骨頭置換術施行。（補液：ソルアセト F 輸液 1,500 mL、ソルアセト D 輸液 500 mL、ボルベン輸液 500 mL、セファゾリジン Na 1 g バッグ×2 回。麻酔：キシロカイン 1%5 mL、マーカイン注脊麻用 0.5%等比重 2.6 mL） [redacted] 輸液：ビカーボン輸液 500 mL。外用：ロコイドクリーム [redacted] 内服：リクシアナ錠 15 mg/日 [redacted] 内服：センノサイド 24 mg/日、外用：新レシカルボン坐剤 [redacted]退院予定、その後、他院 B へ転院し加療予定。 [redacted] 他院 A 退院。 同日、投与 6 週目来院、本人より治験継続希望の意思を確認、治験継続可能と判断する。 同日、リハビリ目的のため他院 B へ転院となる。 [redacted] 投与 20 週目来院、本人より[redacted]他院 B 退院を確認。受傷前の状態まで回復したことを確認。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1]	治療期用治験薬 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 79 歳	148 cm 53.0 kg	[redacted] (182)	鼻咽頭炎	[redacted] (6)	[redacted] (9)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					帯状疱疹	[redacted] (45)	[redacted] (26)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	[redacted] (93)	[redacted] (9)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 [2] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	高血圧 腰部脊柱管狭窄症 不眠症 変形性関節症	Amlodipine besilate Etizolam Zolpidem tartrate Limaprost alfadex Shakuyakukanzoto Kakkonto Loxoprofen sodium	無	無	[redacted]年[redacted]月中旬頃から当院において家族の入院予定あり、入院前の検査等の付き添いのため、[redacted]月[redacted]日来院していた。その後に症状が発現しており、普段と異なる対応も多く、疲労がたまっていたと考えられる。本事象は、疲労によるものと考えられるため治験薬との因果関係はないものと判断した。	家族の入院等の普段とは異なる状況による疲労が原因で帯状疱疹ウイルスが再活性化したと考えられ、本剤との関連は否定できると考える。

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

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] CCT-001 試験同意取得。 Visit1 検査、評価実施。 [redacted] 本剤（観察期用）内服開始。 [redacted] Visit2 来院。検査・評価実施。 [redacted] 本剤（治療期用）内服開始。 [redacted] Visit3 来院。検査実施。 [redacted] Visit4 来院。検査・評価実施。 [redacted] 首、顎に発疹出現。他院（皮膚科）受診され、リドメックス処方されるも改善せず。 [redacted] 右半身を中心に広がり、痛みひどくなり当科（神経内科）受診。 検査の結果、「帯状疱疹」と診断、アシクロビン点滴施行。 点滴治療目的にて、受診日当日より入院加療となる。 その他治療薬として、メチコバール錠 500 μg　3 錠（分 3）（～[redacted]まで服用）、アラセナ-A 軟膏処方（～[redacted]まで使用）。 [redacted] 疼痛・頭痛にて鎮痛剤（ロキソプロフェン Na 錠）処方、内服開始（～[redacted]まで）。 [redacted] 発疹改善傾向。 [redacted] 疼痛・膨隆疹軽減傾向。 [redacted] アシクロビン点滴終了。症状改善。 便秘傾向あり。腹部不快感にてセンノシド錠処方、内服（[redacted]のみ）。 [redacted] 便秘改善。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 症状軽快を確認、退院。 [redacted] Visit5 来院。疼痛、膨隆疹が消失したことから症状回復を確認。 治験継続に問題なく、検査・評価実施。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1]	治療期用治験薬 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 67 歳	152 cm 56.4 kg	[redacted] (16)	心筋梗塞	[redacted] (9)	[redacted] (10)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 [2] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	変形性関節症 高血圧 高脂血症	Loxoprofen sodium	無	有	治験導入時（Visit1）より血中コレステロール値及び血圧はやや高値であり、家族歴もあることから、これらは本事象に対するリスク要因であったと考えられ、治験薬との関連はないと考えるが、治験薬服薬開始から約 1 週間後に発現した事象であり、因果関係は確実に否定することはできない。	67 歳女性患者において治験薬投与開始約 1 週間後に胸痛の症状が現れ、その 1 週間後の検査にて心筋梗塞と診断され、ステント留置が施行された。合併症として高血圧及び高脂血症を有しており、患者基礎疾患による可能性も考えられる。 因果関係：関連あり

1) 0 週の値

2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）

事象名：MedDRA/J ver[redacted]

有害事象発現日（投与後日数）は治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] 1年ほど前より右手が動きにくく他院A受診し、当院紹介。 パーキンソン病疑いにて頭部MRI施行し、パーキンソン病と診断。 [redacted] CCT-001試験同意取得。治験参加。 [redacted] 本剤（観察期用）内服開始。 [redacted] 本剤（治療期用）内服開始。 [redacted] 前日より胸痛を感じるようになり受診。発現日を確認したところ1週間前より胸部に違和感があったとのこと。 被験者より治験を中止したいとの申し出があり、治験を中止。 中止時検査を兼ねた心電図検査において心筋梗塞が示唆されたため、追加で精査実施。心エコー検査で前壁中隔から心尖部の壁運動低下及び心筋逸脱酵素の上昇を認めたため、他院Bへ緊急搬送後、心臓カテーテル検査を実施し、入院となった。 [redacted] 冠動脈造影検査にて、左前下行枝#7に高度狭窄（99% with delay）を認めたため、PCIを施行し、Ultimaster（2.5/28 mm）を留置。＃7 99% with delay→0%となった。 [redacted] ステント留置後は血行動態が保持できたことから、心臓リハビリ目的にて当院へ転院となった。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1]	治療期用治験薬 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 74 歳	149 cm 58.2 kg	[redacted] [redacted] (13)	転倒	[redacted] (12)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					パーキンソン病	[redacted] (12)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	軽快
					血栓性脳梗塞	[redacted] (13)	[redacted] (25)	多分関連なし	高度	重篤	該当せず	回復したが後遺症あり

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 [2] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	高血圧 胃食道逆流性疾患 肋間神経痛 乳房腫瘤 脂質異常症	Bisoprolol fumarate Mosapride citrate Lansoprazole Pregabalin Aprovasc	Amantadine Hydrochloride	有	合併症に、高血圧、脂質異常症があり、今回の事象はそれらの原因によるものが大きいと考えられる。 しかし、治験薬開始時期と今事象の時期が重なっており、因果関係ははっきりと否定できない。	合併症に高血圧、脂質異常症があることから患者素因に基づき発現した事象である可能性が考えられるが、本剤投与後に発現しており、本剤との関連は否定できないと考えられる。

1) 0 週の値

2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）

事象名：MedDRA/J ver[redacted]

有害事象発現日（投与後日数）は治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] 治験に同意取得。 [redacted] 治験薬無作為化日。 [redacted] 二重盲検。DB 錠投与開始。 [redacted] 予約外受診。治験薬を飲んでから調子が悪いと訴えあり。PD の悪化と判断。 治験中止とする。アマンタジン・ドパコール処方。 帰宅後、午後より、右上肢の力が入らない感じあり。 [redacted] 朝[redacted]時から呂律が回らなくなる。急な右上下肢の脱力あり。救急車にて来院。 頭部 MRI 実施。血栓性脳梗塞と診断。薬物治療の目的のため、入院となる。 アルガトロバン・エダラボンの DIV（2 回／日）開始。右顔面の麻痺もあり。 [redacted] 朝、両下肢のつっぱり感の疼痛あり。ボンフェナック坐剤使用。 [redacted] リハビリ開始。ベットアップ 60°まで OK。食事は座位 OK。昼よりきざみ食開始。 シロスタゾール OD 錠開始。 [redacted] 右上下肢の麻痺進んでいる状況。頭部 CT にて出血は否定。 [redacted] 右上肢 MMTO。右上肢膝立て OK。 [redacted] アルガトロバン終了となる。 [redacted] 右上下肢の麻痺やや進行。クレストール内服開始。 [redacted] エダラボンは[redacted]月[redacted]日にて終了予定。リハビリ病院への転院検討開始。 状態落ち着いているため、血圧モニターOFF。心電図モニターのみ。 [redacted] 食事はセッティングにて自力摂取が可。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] エダラボン予定通り終了となる。頭部 MRI 実施。 家族に IC。脳梗塞の症状は固定しつつある段階と考える。MRI では梗塞巣は広がっているが、経過としては自然の形であり、明らかに増悪している印象ではない。 抗血小板薬を内服しているが、完全に脳梗塞を予防できるわけではない。 嚥下機能低下（明らかではない部分で）肺炎を引き起こす可能性がある。 [redacted] リハビリ病院への打診が始まるが、リハビリは継続。 [redacted] リハビリ病院へ転院となり、本日をもってフォロー完了とする。 退院時処方：シロスタゾール OD 錠 100 mg　1 回 1 錠　1 日 2 回 アマンタジン塩酸塩錠 50 mg　1 回 1 錠　1 日 3 回 ドパコール配合錠 50　1 回 1 錠　1 日 3 回 クレストール錠 2.5 mg　1 回 1 錠　1 日 1 回 ブロチゾラム OD 錠 0.25 mg　不眠時　7 回分　が処方されている。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1]	治療期用治験薬 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 73 歳	158 cm 49.3 kg	[redacted] (126)	大動脈解離	[redacted] (127)	継続中	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	軽快
					脳梗塞	[redacted] (127)	継続中	関連なし	高度	重篤	該当せず	未回復

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	脊柱管狭窄症	Mecobalamin Limaprost alfadex Zaltoprofen Rebamipide Influenza vaccine	無	有	大動脈解離： 治験薬投与中のため、因果関係は否定できないため「関連あるかもしれない」と判断した。 脳梗塞： 急性大動脈解離手術中の心停止により脳梗塞が発現したため「関連なし」と判断した。	74 歳男性が治験薬投与開始約 4 ヵ月後に大動脈解離を発現し、手術中に 2 回の心停止により脳に損傷を受けたとの報告である。74 歳と高齢ではあるものの、高血圧等のリスク因子は報告されておらず、大動脈解離と治験薬との関連性は否定できないと考える。脳梗塞については大動脈解離に対する手術中の心停止により発現した。

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象「大動脈解離」及び「脳梗塞」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	大動脈解離、脳梗塞： [redacted] CCT-001 試験同意取得。 [redacted] Visit2 実施。治験薬無作為化日。 [redacted] 二重盲検。本剤 DB 錠投与開始。 [redacted] Visit6 実施。 [redacted] [redacted]時[redacted]分頃、他院より当院の当直医に背部痛にて受診したと連絡あり。 診療情報提供依頼があり、当直医より提供された。 昼頃家族と連絡がつき、大動脈解離にて緊急入院及び手術中との情報を得た。 [redacted] [redacted]より連絡あり。手術は無事に終了したが、その後 2 回心停止した。その際脳に損傷を受け、元の状態に戻るのは難しいと言われた。本日[redacted]時から担当医師との面談予定となっており、詳しくはそのときに伺う予定と聴取した。この情報より重篤と判断した理由に「死亡のおそれ」を追加すると判断した。 [redacted] [redacted]と連絡が取れる。昨日亡くなり、今自宅に帰ってきた。昨日[redacted]時[redacted]分頃面会時間に病院へ行くと会わせたいご家族の面会を勧められた。明日までは大丈夫との説明を受けたが、その 3 時間後に急変し亡くなった。先週意識が戻る可能性は 99%ないと医師より説明があったと聴取した。 他院担当医師より、[redacted]年[redacted]月[redacted]日急性大動脈解離の手術を施行。術中心停止 2 回あり、術後脳梗塞と診断される。意識戻らず呼吸器を使用していた。腎機能の低下見られ透析施行。徐々に血圧の低下、脈拍の低下見られ[redacted]月[redacted]日亡くなった。死因は多臓器不全。内服薬は[redacted]月[redacted]日より中止したと聴取した。 なお、当該被験者は本治験終了後に多臓器不全（報告された事象名）が報告された。多臓器不全の詳細は以下のとおり。 発現日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、有害事象との因果関係：関連なし、有害事象の程度：高度、治験手順との因果関係：なし、処置：投与中止、転帰：死亡 治験責任医師等のコメント：脳梗塞により多臓器不全が発現したため「関連なし」と判断した。 因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：多臓器不全は脳梗塞により発現したと報告されており、本剤との関連は否定できると考える。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 1)	治療期用治験薬 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 63 歳	170 cm 61.4 kg	[redacted] (65)	胃潰瘍	[redacted] (9)	[redacted] (76)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 2) ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	高血圧 良性前立腺肥大症 背部痛 慢性胃炎 ヘリコバクター感染	Amlodipine besilate Silodosin Dutasteride Tadalafil Rebamipide Prevpac	無	有	治験薬開始後に発現した事象であり、胃潰瘍の原因はピロリ菌が関係していると思われるが、治験薬との因果関係は完全には否定できない。	二重盲検期治験薬投与開始から 9 日後に胃潰瘍が発現した。治験薬投与中に発現しており関連性は否定できないが、同意取得以前より胃部不快感を訴えており、また検査により H.pylori が陽性であり、ピロリ菌感染の関与も考えられる。

1) 0 週の値

2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）

事象名：MedDRA/J ver[redacted]

有害事象発現日（投与後日数）は治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] 治験参加同意。 Visit1：スクリーニング検査を実施し、翌日より治験薬：観察期プラセボ錠（単盲検）開始。以前より胃部不快が時々あるとのことでレバミピド OD 錠開始。 *Hb=13.4 g/dL（*治験集中検査：基準値 13.5～17.5 g/dL）。 [redacted] Visit2：スクリーニング検査の結果、適格と判断され治験薬割り付け。 *Hb=12.8 g/dL。 [redacted] 本剤 1 mg/プラセボ錠（二重盲検）開始。 [redacted] 胃部不快があり、かかりつけの他院受診され当院へ連絡あり。 [redacted] 当院で胃カメラ実施。 胃体中部後壁に胃潰瘍（>20 mm）、H. Pylori 検査で陽性のため除菌療法・ガスター開始され、治験薬は投与継続。 [redacted] Visit3：症状悪化なし、*Hb12.8 g/dL。 [redacted] Visit4：症状悪化なし、*Hb12.3 g/dL。 [redacted] 午前：H. Pylori 除菌療法後のフォロー胃カメラ実施。 胃下部小彎後壁に露出血管あり*Hb=10.7 g/dL（*院内データ：基準値 13.5～17.2 g/dL）、内視鏡止血術の適応のため入院となる。 治験薬を中止し、治療に専念することが妥当との主治医判断により治験中止。 オメプラゾール 20 mg iv 開始（2 回／日）。 午後：内視鏡止血術のため胃カメラ実施されるが露出血管は認めず、[redacted]月[redacted]日に再検予定。 [redacted] 胃カメラの結果、潰瘍底は縮小し治癒傾向、H. Pylori 検査で陽性。夕食より食事開始されオメプラゾール投与も終了。 治験中止時検査を実施。*Hb=12.9 g/dL。 [redacted] 食事摂取状況も良好で、異常なく退院となる。 H. Pylori に関しては、今後外来で二次除菌予定。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 退院後のフォローのため外科外来受診。H. Pylori 二次除菌は明日より開始。 [redacted]月[redacted]日の胃カメラの結果治癒傾向であり、その後自覚症状ないことから治験開始前の状況に回復と判断。 *Hb=12.0 g/dL。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1)]	治療期用治験薬 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 58 歳	170 cm 60.0 kg	[redacted] (182)	肘部管症候群	[redacted] (76)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 [2)] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の有無	治験責任医師等のコメント	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
無	肘部管症候群	Mecobalamin	無	無	右肘部管症候群は治験開始前より合併しており、急激な悪化も認められず、症状の自然経過によるものであるため、治験薬との因果関係はないと考える。	右肘部管症候群は、本治験薬服用開始前から合併しており、症状の悪化は、自然経過によるものと考えられるため、報告者の評価に準じ、本治験薬との因果関係はないと考える。

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] CCT-001 試験の文書同意取得。 [redacted] 観察期用治験薬の投与開始。 [redacted] 治療期用治験薬の投与開始。 [redacted] Visit5 規定来院。 [redacted] 合併症治療中の他院を受診。被験者の希望もあり、右肘部管症候群の治療目的にて手術施行のため、1 週間程度の入院となった。[redacted]に手術施行予定。 入院先の主治医より電話連絡にて手術時に麻薬性鎮痛薬（併用禁止薬）を使用する予定である旨の連絡を受けたが、一時的な使用であり、被験者の安全性も考慮のうえ、現時点では治験継続可能であると治験責任医師は判断した。 [redacted] 手術施行。入院先の他院へ情報提供依頼。 [redacted] Visit6 規定来院。被験者が持参した診療情報提供書より下記情報を入手。 「[redacted]に全身麻酔下で肘部管開放、尺骨神経剥離及び上腕骨内上顆部分切除術を施行。治験薬は手術施行日当日のみ休薬し、翌日の[redacted]より服薬再開。[redacted]の退院後は通院にてリハビリを行いながら経過観察予定。」 手術時（[redacted]）の使用薬剤は以下のとおり。 「ボルタレンサポ 50 mg、キシロカインゼリー2%、生理食塩水 100 mL、大塚生食注 500 mL、ラクテック注 500 mL、ソルデム 3A 輸液 500 mL、プロポフォール静注 1%、ベクロニウム静注用 10 mg、ドロレプタン注射液 25 mg、アトロピン硫酸塩注 0.5 mg、ワゴスチグミン注 0.5 mg、フェンタニル注射液 0.5 mg、エフェドリン「ナガキ」注射液 40 mg、アルチバ静注用 2 mg、生食注シリンジ 20 mL、ペルジピン注射液 2 mg、インデラル注射液 2 mg、エホチール注 10 mg、ロピオン静注 50 mg」 入院中の使用薬剤は以下のとおり。 「メコバラミン錠 500（入院前～継続中）、セレコックス錠 100 mg（[redacted]～継続中）、ネキシウムカプセル 20 mg（[redacted]～継続中）、セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg（[redacted]）、エンテロノン R 散（[redacted]）、セファゾリン Na 点滴静注用（[redacted]）、ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL（[redacted]）、ソルデム 3A 輸液 500 mL（[redacted]）」 全身麻酔目的にて手術時に併用禁止薬であるフェンタニル注射液 0.5 mg 及びアルチバ静注用 2 mg が使用されたが、一時的な使用であり被験者の安全性も考慮のうえ、治験継続可能であると治験責任医師は判断した。 症状（右肘のしびれ、痛み）は持続しており、手術の効果が認められるまで時間を要することも予測されることから、手術施行後から数週間しか経過していない現時点での転帰は「未回復」であり、引き続き経過観察とする。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] Visit7 規定来院。症状の改善及び悪化ともに認められず、転帰は「未回復」から変更なし。 [redacted] Visit8 規定来院。症状の改善を認めたが、手術前の状態までには回復しておらず、転帰は「軽快」と判断し、引き続き経過観察とする。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1)]	治療期用治験薬 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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 男性 65 歳	163 cm 64.0 kg	[redacted] (189)	口腔内白斑症	[redacted] (15)	継続中	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	軽快

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 [2)] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の有無	治験責任医師等のコメント	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
無	無	Paracetamol	無	無	数年前から舌の白いものが発症しており、本治験開始後に生検を実施、その結果「舌白板症」と診断される。治験前より発現を確認していたため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。	舌白板症は喫煙、アルコール、口内での物理的刺激が原因として知られている。また、治験参加前から舌に白いものがあり、治験参加後に生検を実施した結果、舌白板症と診断された。以上のことから本剤との関連は否定できると考える。

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

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/12/9 CCT-001 試験同意取得。 Visit1 検査・評価実施。 舌に白いものあり。臨床的意義ないものと捉え、安全性、適格性に問題ないと判断。 同年※/12/10 本剤（観察期用）内服開始。 同年※/12/18 舌の白いものの違和感が続いており、他院耳鼻咽喉科受診。生検実施。 生検後の処置薬として「コカール（200）」（鎮痛薬）処方、服薬（～12/23 まで）。 同年※/12/24 Visit2 来院。検査・評価実施。 [redacted]12/25 本剤（治療期用）内服開始。 翌年※/1/14 Visit3 来院。検査実施。 翌年※/1/19 他院耳鼻咽喉科担当医より、情報提供書入手。 傷病名「右舌白板症」診断にて、舌部分切除実施予定を確認。 翌年※/1/28 Visit4 来院。検査・評価実施。 翌年※/2/24 他院　入院。 翌年※/2/25 舌部分切除にて手術施行。 手術後、入院中の使用薬については、以下のとおり。 セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バック「オーツカ」（翌年※/2/25～2/27） ソルデム 3AG（翌年※/2/25～2/28） フィジオ 140 輸液（翌年※/2/25） ヘパリン Na ロック用 100 単位/mL シリンジ（翌年※/2/26～2/27） ボルタレンサポ 25 mg（翌年※/2/25） デキサルチン口腔用軟膏（翌年※/2/28）

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	翌年※/3/1 他院　退院。 翌年※/3/9 他院　切除後の経過確認のため受診。異常なく改善傾向。 翌年※/3/10 Visit5 来院。検査・評価実施。入院中の治験薬服薬状況について、服薬遵守を確認。 翌年※/3/31 Visit6 来院。検査・評価実施。 翌年※/4/20 他院　切除部の確認及び経過観察のため受診。 異常なく軽快を確認。 翌年※/5/12 Visit7 来院。検査・評価実施。切除部の回復を確認。 翌年※/6/30 Visit8 来院予定。 翌年※/7/20 他院　経過観察受診予定。

※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 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 [1)]	治療期用治験薬 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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 66 歳	158 cm 55.7 kg	[redacted] (34)	嘔吐	[redacted] (24)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted] (25)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					大腿骨頚部骨折	[redacted] (25)	[redacted] (135)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 [2)] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
不整脈 狭心症	高血圧 高脂血症 糖尿病 腰部脊柱管狭窄症 白内障	Diltiazem hydrochloride Candesartan cilexetil Atenolol Amlodipine besilate Atorvastatin calcium Metformin hydrochloride Vildagliptin Clonazepam Etizolam Loxoprofen sodium	無	有	原疾患によって姿勢反射障害あり。 元々転倒のリスクあり。 本事象は転倒が原因と考えられ、治験薬との因果関係はないと思われる。	原疾患に基づく転倒が原因となって発現した事象と考えられる。

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治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	同年※/4/15 CCT-001 試験同意取得。 同年※/4/22 観察期用治験薬内服開始。MDS-UPDRS スコア　78、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類　3 度。 [redacted]/5/13 治療期用治験薬内服開始。MDS-UPDRS　82。 同年※/6/3 Visit3 規定来院。治験継続。 Masked face 1/4、small voice 0/4、finger tap 1/4、0/4、diadochokinesis 1/4、0/4、foot tap 2/4、0/4。 同年※/6/7 自宅にて転倒。 同年※/6/11 疼痛強く、移乗動作不可となり、床上安静で様子を見ていた。 同年※/6/16 疼痛軽減見られず。救急車にて当院神経内科を受診。 右股関節痛、右膝疼痛あり。頭部 CT、X 線実施。 X 線結果、大腿骨頸部骨折を疑い、当院整形外科受診。 大腿骨頸部骨折と診断。 治験中止。他院 A へ手術・リハビリ目的で入院となった。 同年※/7/21 リハビリ目的で他院 B へ転院。 同年※/10/5 他院 B を退院。 同年※/10/19 当院神経内科を受診。転帰を確認。疼痛なく、活動範囲も治験開始前の状態まで改善したことを確認した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 1)	治療期用治験薬 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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 76 歳	145 cm 49.2 kg	[redacted] (175)	挫傷	[redacted] (129)	[redacted] (12)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted] (149)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					脊椎圧迫骨折	[redacted] (149)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 2) ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	高血圧 不眠症 爪の皮膚糸状菌症 背部痛 乾皮症 変形性関節症 感覚鈍麻 萎縮性外陰腟炎 慢性胃炎	Zolpidem tartrate Cilnidipine Famotidine Ketoprofen Azosemide Efinaconazole Salicylic acid Olmesartan Medoxomil Levofloxacin Estriol	無	無	圧迫骨折の原因である転倒はパーキンソン病に付随する症状であり、治験薬使用によるものではない。また、年齢による骨密度の低下も、骨折発生の原因の一つであると考えられる。よって、治験薬との因果関係はないと判断した。	当該事象は、日常生活において転倒し、その結果発現した偶発的なものであるため、治験責任医師の評価に順次、本治験薬との因果関係はないと考える。その他の要因として、患者の年齢、及び原疾患が挙げられる。 治験薬との因果関係：関連なし

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治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	同年※/2/25 CCT-001 試験同意取得。 同年※/2/26 治験薬（本剤プラセボ錠）投与開始し、有害事象の発現なく経過。 [redacted]3/11 治験薬（本剤 DB 錠）投与開始。 同年※/7/28 治療期 20 週　規定来院実施。 同年※/8/6 自宅台所にて洗濯物を干す際に後ろを振り返ったところバランスを崩して転倒。 同日、救急車で他院を受診。異常なしと診断され帰宅。 同年※/8/7 自宅療養し、経過観察。 同年※/8/8 症状の改善は見られず、腰痛が持続し歩行困難となったため、当院整形外科を受診。 腰部疼痛あり、腰部圧迫骨折疑いにて X 線検査、MRI 検査実施。 検査の結果腰椎圧迫骨折と判断され、療養のため同日入院。 担当である治験責任医師の判断により、治験継続となる。 同年※/8/9～ 入院後は安静にして主に疼痛コントロールを行い経過観察。 同年※/8/22 コルセット装着し、リハビリ開始。 同年※/9/1 治療期 26 週（CCT-001 試験最終評価）　規定来院実施。 現在入院中であること、歩行が困難であることなどから、今後の長期的な有効性・安全性評価は困難であり、継続試験へ移行せず治験終了とした。 同年※/9/5 リハビリ継続中。 機器による補助があれば歩行が可能となっていることから、転帰を軽快と判断した。 同年※/9/13 腰椎圧迫骨折は完全に回復しないこと、今後もリハビリを継続することから、治験としての転帰確認は軽快として調査を終了し、今後は通常診療で経過を観察することとする。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

表 2.7.6.21-19　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 1)	治療期用治験薬 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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 男性 71 歳	162 cm 62.0 kg	[redacted] (182)	浮動性めまい	[redacted] (102)	[redacted] (11)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頭蓋内動脈瘤	[redacted] (112)	[redacted] (50)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	[redacted] (134)	[redacted] (7)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					尿道痛	[redacted] (145)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					処置による高血圧	[redacted] (145)	[redacted] (2)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					処置後合併症	[redacted] (145)	[redacted] (2)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					頚部痛	[redacted] (146)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					術後発熱	[redacted] (146)	[redacted] (3)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					処置後浮腫	[redacted] (147)	[redacted] (7)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					処置による頭痛	[redacted] (148)	[redacted] (9)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治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）

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	褥瘡性潰瘍	無	無	無	一般的な脳動脈瘤の好発部位であり、薬剤性ではなく本事象の発現に治験薬との関連性はないと考える。 事象事態がすぐに生命を脅かすものとは考えないが、経過によっては致死的要因にもなり得るため、外科的処置を必要と判断。これによる入院の必要性があり、当該報告に至る。 その他、特記した合併症及び併用薬もないため、これらとの因果関係はなく、治験手順に特別な行為もないため、治験手順との関連も否定できる。	72歳男性患者が、パーキンソン病に対して本治験薬にて治療開始約5ヵ月後に脳動脈瘤が発現した症例。脳動脈瘤の発生部位が一般的な好発部位であるため、薬剤性ではないと考え、報告者と同様に本治験薬との因果関係はないと考える。 有害事象と治験薬との因果関係：関連なし

1) 0週の値

2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）

事象名：MedDRA/J ver[redacted]

有害事象発現日（投与後日数）は治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]12/25 治験薬（本剤プラセボ錠）投与開始し、有害事象の発現なく経過。 翌年※/3/31 治験薬（本剤 DB 錠）投与 14 週目の来院時に変化はなく治験薬を継続。 翌年※/4/11 被験者より、1 週間前からふらつきが強いとの訴える連絡を受け、規定外にて診察。 自宅血圧が高めであったと聴取。 翌年※/4/14 ふらつきの原因精査を行うため、翌年※/4/12 に頭部 MRI を実施。 頭部 MRA より左眼動脈起始部に約 5 mm の動脈瘤を指摘された。 ふらつきの責任病巣は MRI では不明で症状は消失しているため、経過観察としたが、動脈瘤については脳神経外科へ紹介とした。 翌年※/4/27 翌年※/4/22 脳 CTA にて、左眼動脈起始部のすぐ遠位側に 3.6×2.5 mm の嚢状動脈瘤にて手術適応の判断となる。翌年※/5/11 アンギオ、翌年※/5/17 に手術方針。 翌年※/5/10 手術目的にて入院。 翌年※/5/17 脳動脈瘤に対してクリッピング術の施行。 5/17～5/18 の治験薬（本剤 DB 錠）は休薬。術中疼痛管理のため、併用禁止薬であるフェンタニル、アルチバの使用を余儀なくされたが、一時的使用であるため、治験薬継続には問題ないと判断し、5/19 治験薬（本剤 DB 錠）を再開した。 翌年※/6/2 術後、全身状態など経過は問題なく退院をもって回復とした。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

iii）他の重要な有害事象

重要な有害事象について治験実施計画書で規定しなかったため、治験薬投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.21-20 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 6.3%（8/126 例）及び 2.6%（3/117 例）であった。プラセボ群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、心筋梗塞、胃潰瘍、パーキンソン病、浮動性めまい、自殺既遂、うつ病、薬疹及び大動脈解離が各 0.8%（1/126 例）であった。転帰は自殺既遂が死亡であり、その他はいずれも軽快又は回復であった。本剤 1 mg 群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、大腿骨頚部骨折、腱断裂及びパーキンソン病が各 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。いずれの治験薬投与中止に至った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 2.7.6.21-20　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	治療期用治験薬 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 71 歳	[redacted] (42)	うつ病	[redacted] (35)	[redacted] (50)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 61 歳	[redacted] (53)	浮動性めまい	[redacted] (5)	[redacted] (94)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 67 歳	[redacted] (16)	心筋梗塞	[redacted] (9)	[redacted] (10)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 男性 62 歳	[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
	[redacted]	日本人 女性 74 歳	[redacted] (13)	パーキンソン病	[redacted] (12)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 男性 73 歳	[redacted] (126)	大動脈解離	[redacted] (127)	継続中	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 男性 73 歳	[redacted] (21)	薬疹	[redacted] (14)	[redacted] (17)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 男性 63 歳	[redacted] (65)	胃潰瘍	[redacted] (9)	[redacted] (76)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-4）から引用

表 2.7.6.21-20　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（続き）

群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	治療期用治験薬 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
本剤 1 mg	[redacted]	日本人 女性 74 歳	[redacted] (71)	パーキンソン病	[redacted] (54)	[redacted] (25)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	日本人 女性 56 歳	[redacted] (91)	腱断裂	[redacted] (82)	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 女性 66 歳	[redacted] (34)	大腿骨頚部骨折	[redacted] (25)	[redacted] (135)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治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）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-4）から引用

iv）臨床検査

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

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

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

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

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

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象はみられなかった。

v）バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a. バイタルサイン

バイタルサインについて、各群におけるいずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。また、これらの投与前後差の平均値について群間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」又は「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象は、プラセボ群で高血圧 0.8%（1/126 例）、本剤 1 mg 群で血圧上昇及び起立性低血圧が各 0.9%（1/117 例）であった。程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

バイタルサインでは、Markedly abnormal value（MAV）に関する解析を行い、治療期全体を通しての頻度を集計した。MAV に関する解析は、MAV Criteria に従って行った。また、同一検査項目で MAV Criteria に「上側」と「下側」の基準が存在する場合は、それぞれの基準ごとに解析を行った。

治療期全体を通しての MAV の頻度集計を表 2.7.6.21-21 に示した。

体温について、37.7°C 超の被験者の割合及び 35.6°C 未満の被験者の割合はそれぞれプラセボ群で 0.8%（1/126 例）及び 15.9%（20/126 例）並びに本剤 1 mg 群で 0.0%（0/116 例）及び 14.7%（17/116 例）であった。

収縮期血圧について、180 mmHg 超の被験者の割合及び 90 mmHg 未満の被験者の割合はそれぞれプラセボ群で 0.0%（0/126 例）及び 1.6%（2/126 例）並びに本剤 1 mg 群で 0.0%（0/116 例）及び 2.6%（3/116 例）であった。

拡張期血圧について、100 mmHg 超の被験者の割合及び 50 mmHg 未満の被験者の割合はそれぞれプラセボ群で 4.8%（6/126 例）及び 2.4%（3/126 例）並びに本剤 1 mg 群で 7.8%（9/116 例）及び 0.0%（0/116 例）であった。

脈拍数について、120 bpm 超の被験者の割合及び 45 bpm 未満の被験者の割合はプラセボ群でいずれも 0.0%（0/126 例）並びに本剤 1 mg 群で 0.0%（0/116 例）及び 0.9%（1/116 例）であった。

バイタルサインの治療期全体における MAV の頻度集計について、いずれの評価項目についても群間で大きな違いはみられなかった。

収縮期血圧の MAV に該当した被験者において、器官別大分類が「臨床検査」又は「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象はみられなかった。

拡張期血圧の MAV に該当した被験者において、器官別大分類が「臨床検査」又は「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象は、プラセボ群で高血圧 1 例であった。

表 2.7.6.21-21　治療期全体における MAV の頻度集計

	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
体温		
37.7°C 超の被験者の割合	1/126 (0.8)	0/116 (0.0)
35.6°C 未満の被験者の割合	20/126 (15.9)	17/116 (14.7)
収縮期血圧		
180 mmHg 超の被験者の割合	0/126 (0.0)	0/116 (0.0)
90 mmHg 未満の被験者の割合	2/126 (1.6)	3/116 (2.6)
拡張期血圧		
100 mmHg 超の被験者の割合	6/126 (4.8)	9/116 (7.8)
50 mmHg 未満の被験者の割合	3/126 (2.4)	0/116 (0.0)
脈拍数		
120 bpm 超の被験者の割合	0/126 (0.0)	0/116 (0.0)
45 bpm 未満の被験者の割合	0/126 (0.0)	1/116 (0.9)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
総括報告書（5.3.5.1-6）15.3 項 Table 3.3.2.1.3 から引用

b. 心電図

観察期の心電図が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、治験薬投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者はプラセボ群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 2 例であった。有害事象としてプラセボ群で心筋梗塞が 1 例、本剤 1 mg 群で期外収縮及び心電図 QT 延長が各 1 例報告された。プラセボ群の心筋梗塞は治験薬投与中止に至った重篤な有害事象であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

その他、器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図に関連した有害事象はみられなかった。

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

c. 体重

器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象はみられなかった。

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

（3）結論

日本人の早期パーキンソン病患者に本剤 1 mg を 26 週間投与したときの有効性について、主要評価項目である治療期 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を指標として運動症状及び日常生活で経験する運動症状の側面を検討したところ、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、副次評価項目である治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコア、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量を指標として運動症状、日常生活で経験する運動症状の側面及び日常生活で経験する非運動症状を検討したところ、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。

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かったものの、本剤 1 mg 群で 5%以上にみられた有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して同程度であった。また、有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

以上の結果から、日本人の早期パーキンソン病患者において、本剤 1 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題はなく忍容性は良好であったことから、本剤 1 mg は当該患者の治療選択肢の一つとして臨床的に意義を有するものと考えられた。

2.7.6.22 第3相検証試験／海外（TVP-1012/232試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表2.7.6.22-1に示した。

表2.7.6.22-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	レボドパの投与を受けていない早期パーキンソン病患者にTVP-1012（以下、本剤）1 mg又は2 mgを1日1回投与したときの有効性、忍容性及び安全性を検討する。
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 レボドパの投与を受けていない早期パーキンソン病患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち2つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない者 (2) 性別：不問。妊娠する可能のある女性の場合、適切な避妊法を用い、治験開始前の妊娠検査（血清β-HCG検査）が陰性であること。 (3) 年齢：35歳以上 (4) 改訂Hoehn and Yahr重症度分類が米国では3.0以下、カナダでは米国での治験開始後にHPB（Health Protection Branch）からの要請により3.0未満の者に変更した。 (5) 抗コリン薬を除く抗パーキンソン病薬の投与を受けていない又は不要な者 (6) ベースライン前42日間以上、アマンタジンの投与を受けていない者 (7) ベースライン前42日間以上、レボドパ又はドパミンアゴニストの投与を受けていない者。カナダでは、本治験参加のためにこれらの薬剤を中止した場合、組み入れ不可とした。 (8) ベースライン前90日間以上、セレギリンの投与を受けていない者 (9) ベースライン前42日間以上、選択的セロトニン取込み阻害薬、他の抗うつ薬（アミトリプチリン及びトラゾドンを除く）及びメペリジン（ペチジン）の投与を受けていない者 (10) ベースライン前7日間以上、交感神経刺激薬（経口又は経鼻投与の市販の感冒薬を含む）の投与を受けていない者 (11) ベースライン前14日間以上、ゲンタマイシンの投与を受けていない者 (12) ベースライン前14日間以上、セントジョーンズワートの投与を受けていない者

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対 象 （ 続 き ）	3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 臨床的に問題となる又は不安定な全身性の悪性腫瘍を有する者 (2) 臨床上問題となる又は不安定な以下の血管障害を有する者 治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈又は心臓弁膜症 うっ血性心不全〔New York Heart Association（NYHA）分類 2 度以上〕 過去 6 ヵ月以内の臨床上問題となる虚血性心疾患又は脳血管障害（不安定狭心症、脳卒中又は心筋梗塞等） 収縮期血圧が 180～209 mmHg、拡張期血圧が 110～119 mmHg の高度の高血圧 臨床上問題となる起立性低血圧（及び／又は収縮期血圧の変化が 30 mmHg を超える） 過去 2 年以内の低血圧を伴う臨床上問題となる失神 (3) 以下の精神疾患を有する者： Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 23 以下の認知機能障害 同意能力又は治験参加に影響を及ぼす臨床上問題となる精神疾患 大うつ病／高度のうつ病 (4) 臨床的に問題となる臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）の異常がみられる者 (5) 薬物を乱用している者 (6) スクリーニング前 2 ヵ月以内に他の治験に参加した者又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬の投与を受けた者、又はラサギリンの治験に参加した者 (7) セレギリンに対する忍容性がない者 (8) チラミン含有食品摂取により有害反応を発現したことがある者

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>計画被験者数及び設定根拠</td><td>360 例（各群 120 例）
〔計画被検者数の設定根拠〕
Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値に基づき、被験者数を算出した。本剤群とプラセボ群との UPDRS 合計スコアの臨床的に意義のある差（3 以上）を検出するために必要な被験者数として、各群 120 例と設定した。検出力の推定のため、最終評価時点における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の標準偏差を 7.40（Lazabemide 試験より推定）から 8.75（DATATOP 試験より推定）と仮定した。本剤 1 mg 群とプラセボ群の比較及び本剤 2 mg 群とプラセボ群の比較には t 検定を適用し、多重性の調整は Hochberg の方法により実施した。また、試験全体の有意水準を両側 0.05 とした。標準偏差を 7.40 と仮定した場合、本剤群とプラセボ群との UPDRS 合計スコアの臨床的に意義のある差（3 以上）を検出するための検出力は 81%～93%となった。検出力は、もう一方の本剤群とプラセボ群の差を 0～3 と仮定して算出した。標準偏差を 8.75 と仮定した場合、UPDRS 合計スコアの本剤群とプラセボ群間の臨床的に意義のある差（3 以上）を検出するための検出力は 66%～82%となった。</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>プラセボ対照期：
本剤 1 mg 錠、2 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回、朝食 30 分以上前に経口投与した。プラセボ群又は本剤 1 mg 群は、26 週間同一用量を投与し、本剤 2 mg 群は、Week1 は本剤 1 mg 錠を、Week2 以降は本剤 2 mg 錠を 1 日 1 回投与した。忍容性に問題がある場合の減量は不可とした。
実薬投与期：
プラセボ対照期に本剤を投与された被験者には、引き続き同じ用量の本剤を 1 日 1 回 26 週間投与した。プラセボ対照期にプラセボを投与された被験者には、Week27 までは本剤 1 mg 錠を、以降は本剤 2 mg 錠を 1 日 1 回投与した。忍容性に問題がある場合は、1 回のみ 1/2 錠への減量を可としたが、増量は不可とした。

各期の投与量を以下に示した。
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">プラセボ対照期</td></tr>
<tr><td></td><td>本剤 1 mg 群</td><td>本剤 2 mg 群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td>Week 1</td><td>1 mg</td><td>1 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>Weeks 2-26</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">実薬投与期</td></tr>
<tr><td></td><td>本剤 1 mg 群</td><td>本剤 2 mg 群</td><td>プラセボ／本剤 2 mg 群</td></tr>
<tr><td>Week 27</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>1 mg</td></tr>
<tr><td>Weeks 28-52</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>2 mg</td></tr>
</table>
プラセボ対照期完了前に、治験責任医師が追加の治療を必要と判断した場合、実薬投与期に移行することとした。本剤を 2 週間以上投与しても治験責任医師が追加の治療を必要と判断した場合、レボドパ投与を可とした。例外として、治験責任医師が追加の治療を必要と判断したものの、レボドパ投与が適切でないとした場合には Parkinson Study Group 及び治験依頼者と協議することとした。また、プラセボ対照期完了後、実薬投与期で本剤を 2 週間以上投与後に治験責任医師が追加の治療を必要と判断した場合、レボドパ又はドパミンアゴニストの投与を可とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容

観察・検査・評価項目及び時期

		スクリーニング	ベースライン	Week 4	Week 8	Week 14	Week 20	Week 26
Visit#	FORM#	-28 days	0	1	2	3	4	5
同意取得		✓						
組入れ計画／スクリーニング	L010	✓						
人口統計学的データ	1100	X						
選択基準／除外基準の確認[4]	1400	I	I					
被験者の内訳	1450		X					
身体所見	1500	I						I
UPDRS	2000	I	I	I	I	I	I	I
Timed Motor Tests	2100		X	X	X	X	X	X
Quality of Life	2200		X			X		X
臨床全般印象度	2300		X			X		X
Beck	3000	X	X					X
Mini Mental (MMSE)	4000	X						
レボドパ投与の必要性	4200		I	I	I	I	I	I
バイタルサイン	6100	X	X	X	X	X	X	X
心電図／胸部 X 線[2]	6200	I				I		I
薬物動態	6300					X		X
1-アミノインダン						X		X
ラサギリン						X		X
臨床検査[3]	6500							
血液生化学検査		X	X			X		X
血液学的検査		X	X			X		X
尿検査		X	X			X		X
治験終了状態（プラセボ対照期）	7000							X
治験終了状態（実薬投与期）	7100							
Signature Form	9000	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C
チェックリスト（有害事象）	L100a			X	X	X	X	X
有害事象	L100			X	X	X	X	X
前治療薬（抗パーキンソン病薬）	L200	X						
チェックリスト（併用薬）	L300a	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	L300	X	X	X	X	X	X	X
治験薬処方	L400a		X	X	X	X	X	X
服薬遵守状況	L400		X	X	X	X	X	X
有害事象のフォローアップ	L500							X
薬力学的作用[1]	L600		X					X

I – Investigator only, I/C – Both Investigator/Coordinator, X - Investigator

1. MAO-B 活性のための検体を一部の被験者及び施設にて採取
2. 胸部 X 線はスクリーニング時のみ
3. 妊娠可能な女性については、スクリーニング時、Week26 及び 52 に妊娠検査（血清）も実施
4. ベースライン時にスクリーニング時の書式番号 1400 を再確認

表 2.7.6.22-1　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

		実薬投与期					
						D/C Drug	Final Visit
		Week 29	Week 32	Week 37	Week 42	Week 52	Week 58
Visit#	FORM#	5.1*	6	6.1*	7	8	9
同意取得							
組入れ計画／スクリーニング	L010						
人口統計学的データ	1100						
選択基準／除外基準の確認[4]	1400						
被験者の内訳	1450						X
身体所見	1500					I	
UPDRS	2000		I		I	I	I
Timed Motor Tests	2100					X	X
Quality of Life	2200					X	X
臨床全般印象度	2300					X	X
Beck	3000						
Mini Mental (MMSE)	4000						
レボドパ投与の必要性	4200	I	I	I	I	I	I
バイタルサイン	6100	X	X	X	X	X	X
心電図／胸部 X 線[2]	6200					I	I
薬物動態	6300					X	
1-アミノインダン						X	
ラサギリン						X	
臨床検査[3]	6500						
血液生化学検査			X			X	X
血液学的検査			X			X	X
尿検査			X			X	X
治験終了状態（プラセボ対照期）	7000						
治験終了状態（実薬投与期）	7100						X
Signature Form	9000	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C
チェックリスト（有害事象）	L100a	X	X	X	X	X	X
有害事象	L100	X	X	X	X	X	X
前治療薬（抗パーキンソン病薬）	L200						
チェックリスト（併用薬）	L300a	X	X	X	X	X	X
併用薬	L300	X	X	X	X	X	X
治験薬処方	K400a		X		X		
服薬遵守状況	L400	X	X	X	X	X	
有害事象のフォローアップ	L500						X
薬力学的作用[1]	L600					X	X

I – Investigator only, I/C – Both Investigator/Coordinator, X - Investigator

1. MAO-B 活性のための検体を一部の被験者及び施設にて採取
2. 胸部 X 線はスクリーニング時のみ
3. 妊娠可能な女性については、スクリーニング時、Week26 及び 52 に妊娠検査（血清）も実施
4. ベースライン時にスクリーニング時の書式番号 1400 を再確認

*カナダでのみ実施

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 有効性 プラセボ対照期 〔主要評価項目〕 · Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量（本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の比較） なお、補助的な解析として、反復測定データの解析及びレスポンダー解析を行った。 〔副次評価項目〕 · Week26 における UPDRS Part I、II 及び III のベースラインからの変化量 · レボドパ投与までの期間 · Week26 にレボドパ投与が不要だった被験者の割合 · Week26 における改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類及び Schwab and England ADL スコアのベースラインからの変化量 〔探索的評価項目〕 · 臨床全般印象度－病態重症度 · 臨床全般印象度－全般改善度 · Week26 における Timed Motor Test のベースラインからの変化量 · Week26 における QOL のベースラインからの変化量 · Beck Depression Inventory 実薬投与期及び全治験期間 最終評価時点（抗パーキンソン病薬の追加投与前）における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量（本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ／本剤 2 mg 群の比較） 2. チラミン負荷試験 プラセボ対照期の最終日にチラミン 75 mg を摂取し、以下の項目に該当する例数により、チラミン投与に対する忍容性を検討した。 · 収縮期血圧の上昇（ベースラインからの変化量が 30 mmHg 以上、3 回以上連続測定） · 徐脈（40 bpm 以下、10 分間以上あけて 3 回以上連続測定） · 臨床的に問題となる心電図異常 3. 薬物動態及び薬力学的作用 · ラサギリン及び 1-アミノインダンの母集団薬物動態解析（Week14、26 及び 52） · 血小板 MAO-B 阻害（Week0、26、52 及び 58） 4. 忍容性 各投与期（Week26 又は 52）を完了した被験者数 5. 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図、身体所見、神経学的検査

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法	1. 解析対象集団 プラセボ対照期 「ITT 解析対象集団」は、無作為化されたすべての被験者とした。 「治験を完了した対象集団」は、26 週間のプラセボ対照期を完了した被験者及びプラセボ対照期にレボドパ投与が必要とされ、実薬投与期に移行したすべての被験者とした。 「治験実施計画書に適合した対象集団」は、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、26 週間のプラセボ対照期を完了した被験者（レボドパ投与が必要とされた被験者を含む）とした。 主要評価項目は 3 つの解析対象集団を、副次評価項目及び探索的評価項目は ITT 解析対象集団のみを対象とした。安全性の解析は ITT 解析対象集団を対象とした。 実薬投与期及び全投与期間 「実薬投与期の対象集団」は、実薬投与期に組み入れられたすべての被験者とした。 「有効性の解析対象集団」は、抗パーキンソン病薬の追加投与前までに、少なくとも 1 回 UPDRS を評価したすべての被験者とした。安全性の解析は実薬投与期の対象集団を対象とした。 2. 欠測データの取扱い ITT 解析対象集団におけるプラセボ対照期（Week26）の欠測値、並びに実薬投与期の対象集団及び有効性の解析対象集団における実薬投与期（Week52）の欠測値には Last Observation Carried Forward（以下、LOCF）を採用した。 3. 主要評価項目 主解析 主解析はベースラインの UPDRS の合計スコアで調整した共分散分析とした。UPDRS 合計スコアの変化量の調整済み平均値について本剤各群とプラセボ群で比較した。 補助的な解析 UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量について反復測定データの共分散分析を実施した。従属変数は UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。 UPDRS 合計スコアが 3 以上増加した被験者をノンレスポンダー、それ以外の被験者をレスポンダーとした。本剤各群とプラセボ群間のオッズ比を用いた比較には、ベースラインの UPDRS の合計スコアで調整したロジスティック回帰分析を用いた。 4. 副次評価項目（プラセボ対照期） UPDRS の各項目、改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類及び Schwab and England ADL スコアについて、UPDRS 合計スコアと同様の解析手法を用いた。 レボドパ投与までの期間について、本剤各群とプラセボ群の比較には、Cox 比例ハザードモデルを用いた。 Week26 にレボドパ投与が不要だった被験者の割合について、ベースラインで調整したロジスティック回帰分析を用いた。 5. 探索的評価項目（プラセボ対照期） 臨床全般印象度は施設により層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。Timed Motor Test、QOL 及び Beck Depression Inventory について、UPDRS 合計スコアと同様の解析手法を用いた。 6. 実薬投与期の有効性 実薬投与期における抗パーキンソン病薬の追加投与前の UPDRS 合計スコアを評価した。各 Visit の UPDRS 合計スコアは LOCF を採用した。ベースラインからの UPDRS 合計スコアの変化量を算出した。 事後解析として、UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の AUC（Week26 から抗パーキンソン病薬の追加投与前値まで）を台形法により算出した。また、LOCF を採用した。AUC は 1 週間あたりの変化量を算出するため 26 で除した。 本剤の症候性効果を区別するため、AUC 及び Week32 から 52 の平均値（LOCF を用いる）におけるベースラインからの変化量も順位化し解析した。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法（続き）	7. 安全性の解析 本治験では、総括報告書作成時は有害事象を COSTART を用いて読み替え、発現例数及び発現頻度を body system 及び preferred terminology 別に示したが、本モジュールのプラセボ対照期は、MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。また、有害事象に関する解析は、「ITT 解析対象集団」を「安全性データの解析対象集団」と定義して集計した。実薬投与期は、TVP-1012/232(Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233 に基づき 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。 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、プラセボ対照期における治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、「Unrelated」以外の有害事象とした。 多分関連あり（Probably Related） 治験薬投与との時間的な相関関係があり、治験薬に既知又は予測される反応があり、被験者の臨床状態により合理的な説明ができない場合。 関連あるかもしれない（Possibly Related） 治験薬投与との時間的な相関関係があり、治験薬に既知又は予測される反応があるが、他の要因により容易に起こる可能性がある場合。 関連なし（Unrelated） 治験薬と関連なしと示せる十分な根拠がある場合。 不明（Unknown） 因果関係の評価不能の場合。 8. 母集団薬物動態解析 ラサギリン及び 1-アミノインダンの母集団薬物動態はそれぞれ 2-コンパートメントモデル及び 1-コンパートメントモデルをあてはめて解析した。 9. 有意水準 本治験の有意水準は両側 5%とした。プラセボ対照期での本剤の有効性は、各評価項目について本剤 1 mg 群とプラセボ群及び本剤 2 mg 群とプラセボ群を比較することにより有意差検定を行った。第 1 種の過誤確率を両側 5%とするため、Hochberg の方法により多重性を調整した。 実薬投与期での最終評価時点におけるベースラインからの UPDRS 合計スコアの変化量は本剤 1 mg 群とプラセボ／本剤 2 mg 群及び本剤 2 mg 群とプラセボ／本剤 2 mg 群を比較することにより有意差検定を行った。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他 計 32 施設（米国：28 施設、カナダ：4 施設）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

本モジュールの試験成績は、プラセボ対照期と実薬投与期に分けて記載した。
プラセボ対照期の試験成績を以下に示した。

（2）試験成績（プラセボ対照期）

1）被験者の構成及びデータの取扱い（プラセボ対照期）

① 被験者の内訳とその取扱い

473 例がスクリーニングされ、404 例が無作為化された。無作為化された被験者の内訳は、本剤 1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 134 例、132 例及び 138 例であった。レボドパ投与の必要なく、26 週間のプラセボ対照期を完了した被験者は、本剤 1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 111 例、105 例及び 112 例であった。レボドパ投与が必要となり、プラセボ対照期を中止し、実薬投与期に移行した被験者はそれぞれ 14 例、19 例及び 21 例であった。プラセボ対照期での治験中止例はそれぞれ 9 例、8 例及び 5 例であった。中止理由

は、有害事象が最も多かった。治験中止例数及び治験中止までの期間について、群間で有意な差はみられなかった。

プラセボ対照期における中止理由の内訳を表 2.7.6.22-2 に示した。

表 2.7.6.22-2　中止理由の内訳（プラセボ対照期）

		本剤 1 mg 群		本剤 2 mg 群		プラセボ群		全体	
		N	%	N	%	N	%	N	%
レボドパ投与	中止理由								
No	治験完了例	111	93.3	105	95.5	112	97.4	328	95.3
	有害事象	5	4.2	1	0.9	1	0.9	7	2.0
	追跡不能	1	0.8	.	.	.	.	1	0.3
	自発的な中止	2	1.7	2	1.8	2	1.7	6	1.7
	有効性の欠如	.	.	1	0.9	.	.	1	0.3
	その他	.	.	1	0.9	.	.	1	0.3
	計	119	88.8	110	83.3	115	83.3	344	85.1
Yes	治験完了例	14	93.3	19	86.4	21	91.3	54	90.0
	有害事象	.	.	1	4.5	.	.	1	1.7
	自発的な中止	.	.	.	.	1	4.3	1	1.7
	有効性の欠如	.	.	1	4.5	1	4.3	2	3.3
	治験実施計画書からの逸脱	.	.	1	4.5	.	.	1	1.7
	その他	1	6.7	.	.	.	.	1	1.7
	計	15	11.2	22	16.7	23	16.7	60	14.9
計	治験完了例	125	93.3	124	93.9	133	96.4	382	94.6
	有害事象	5	3.7	2	1.5	1	0.7	8	2.0
	追跡不能	1	0.7	.	.	.	.	1	0.2
	自発的な中止	2	1.5	2	1.5	3	2.2	7	1.7
	有効性の欠如	.	.	2	1.5	1	0.7	3	0.7
	治験実施計画書からの逸脱	.	.	1	0.8	.	.	1	0.2
	その他	1	0.7	1	0.8	.	.	2	0.5
	計	134	100.0	132	100.0	138	100.0	404	100.0

② 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.22-3 に示した。

ITT 解析対象集団は本剤 1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 134 例、132 例及び 138 例であった。治験を完了した対象集団は、それぞれ 125 例、124 例及び 133 例であった。治験実施計画書に適合した対象集団はそれぞれ 123 例、121 例及び 128 例であった。

表 2.7.6.22-3　解析対象集団の内訳（プラセボ対照期）

	本剤 1 mg 群		本剤 2 mg 群		プラセボ群	
	N	%	N	%	N	%
組み入れられた被験者	134	100.0	132	100.0	138	100.0
ITT 解析対象集団						
Yes	134	100.0	132	100.0	138	100.0
治験を完了した対象集団						
No	9	6.7	8	6.1	5	3.6
Yes	125	93.3	124	93.9	133	96.4
治験実施計画書に適合した対象集団						
No	11	8.2	11	8.3	10	7.2
Yes	123	91.8	121	91.7	128	92.8

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 2.7.6.22-4 に示した。

年齢、性別及び他の基準値の特性に群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.22-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（プラセボ対照期）

			本剤 1 mg 群	本剤 2 mg 群	プラセボ群	全体
性別	計	N	134	132	138	404
	男性	N	90	74	93	257
	女性	N	44	58	45	147
身長（cm）		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	171.6 (9.0)	171.6 (9.7)	171.9 (9.7)	171.7 (9.4)
体重（kg）		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	77.6 (14.0)	80.7 (14.9)	76.8 (14.8)	78.3 (14.6)
年齢（歳）		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	61.6 (10.3)	60.4 (11.4)	60.5 (10.8)	60.8 (10.8)
振戦	有	n (%)	114 (85.1)	116 (87.9)	111 (80.4)	341 (84.4)
	無	n (%)	20 (14.9)	16 (12.1)	27 (19.6)	63 (15.6)
	計	n (%)	134 (100.0)	132 (100.0)	138 (100.0)	404 (100.0)
筋強剛	有	n (%)	86 (64.2)	96 (72.7)	91 (65.9)	273 (67.6)
	無	n (%)	44 (32.8)	35 (26.5)	46 (33.3)	125 (30.9)
	不明	n (%)	4 (3.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	6 (1.5)
	計	n (%)	134 (100.0)	132 (100.0)	138 (100.0)	404 (100.0)
無動・寡動	有	n (%)	82 (61.2)	85 (64.4)	102 (73.9)	269 (66.6)
	無	n (%)	48 (35.8)	44 (33.3)	33 (23.9)	125 (30.9)
	不明	n (%)	4 (3.0)	3 (2.3)	3 (2.2)	10 (2.5)
	計	n (%)	134 (100.0)	132 (100.0)	138 (100.0)	404 (100.0)
姿勢反射障害	有	n (%)	15 (11.2)	20 (15.2)	18 (13.0)	53 (13.1)
	無	n (%)	115 (85.8)	110 (83.3)	118 (85.5)	343 (84.9)
	不明	n (%)	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.4)	8 (2.0)
	計	n (%)	134 (100.0)	132 (100.0)	138 (100.0)	404 (100.0)
その他	N	n (%)	17 (12.7)	25 (18. 9)	25 (18.1)	67 (16.6)
	有	n (%)	32 (23.9)	30 (22.7)	35 (25.4)	97 (24.0)
	無	n (%)	78 (58.2)	75 (56.8)	72 (52.2)	225 (55.7)
	不明	n (%)	7 (5.2)	2 (1.5)	6 (4.3)	15 (3.7)
	計	n (%)	134 (100.0)	132 (100.0)	138 (100.0)	404 (100.0)
UPDRS 合計スコア		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	24.69 (11.25)	25.89 (9.54)	24.54 (11.61)	25.03 (10.84)
UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコア		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	0.94 (1.11)	1.20 (1.27)	0.79 (1.08)	0.98 (1.16)
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	5.90 (3.35)	6.73 (3.22)	6.16 (3.53)	6.26 (3.38)
UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	17.85 (8.89)	17.95 (7.52)	17.59 (8.84)	17.80 (8.43)
Schwab and England ADL スコア（被験者による評価）		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	92.31 (5.87)	90.68 (7.04)	91.81 (5.95)	91.61 (6.32)
Schwab and England ADL スコア（治験責任医師による評価）		N	134	132	138	404
		平均値 (SD)	92.16 (5.67)	90.23 (6.17)	91.20 (6.32)	91.20 (6.10)

解析対象：ITT 解析対象集団

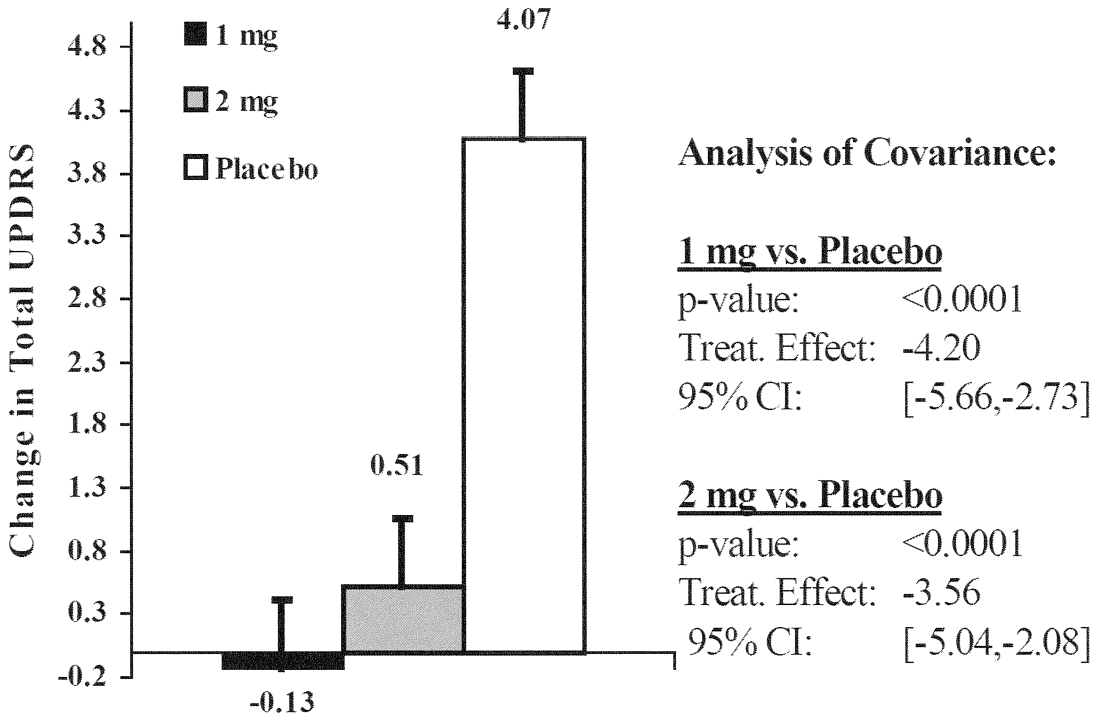
2）有効性の評価（プラセボ対照期）

① 主要評価項目

i）主解析

Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.22-1 に示した。

Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 1 mg 群で-0.13、本剤 2 mg 群で 0.51、プラセボ群で 4.07 であった。本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 2 mg 群－プラセボ群、以下同様）は、それぞれ-4.20（両側 95%CI：-5.66, -2.73）及び-3.56（両側 95%CI：-5.04, -2.08）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.0001）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.22-1　Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量

ii）主要評価項目の結果の安定性

主要評価項目の結果の安定性を確認するために、複数のモデルを用いて検討した結果を表 2.7.6.22-5 に示した。

ベースラインの UPDRS と群の交互作用は統計学的に有意であった（Model 7、p=0.0106）。一方、より詳細な検討の結果、本剤 1 mg 群の回帰直線に影響を及ぼす 3 つの外れ値が認められた。この 3 つの外れ値を除いた結果、交互作用は統計学的に有意ではなかった（Model 8、p=0.3907）。群と施設の交互作用は、統計学的に有意であった（p=0.0018）。

本剤各群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差は、ほとんどの施設で一貫性があった。数施設では一貫性がなかったが、これは被験者が少なかったことに起因している可能性が考えられた。

ITT 解析対象集団（Model 9）、治験を完了した対象集団（Model 10～12）及び治験実施計画書に適合した対象集団（Models 13～15）、順位付け及び対数変換（Models 16 及び 17）、国別（米国及びカナダ）（Models 18 及び 19）及び Wilcoxon 検定（Model 20）にて本剤各群とプラセボ群を比較した結果、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.22-5　主要評価項目のモデル別の解析結果

モデル	p 値 (ANCOVA)		
	交互作用	本剤 1 mg 群 vs.プラセボ群	本剤 2 mg 群 vs.プラセボ群
1. 群		<.0001	0.0001
2. 群、施設、群*施設	0.0026	<.0001	<.0001
3. 群、施設、群*施設（本剤 2 mg 群を除く）	0.1807	<.0001	-
4. 群、施設、群*施設（本剤 1 mg 群を除く）	0.0123	-	<.0001
5. 群、施設、群*施設（プラセボ群を除く）	0.0007	-	-
6. 群、施設、群*施設（本剤 1 mg 及び 2 mg 併合）	0.1080	<.0001（本剤 1 mg 及び 2 mg vs. プラセボ群）	
7. 群、施設、ベースライン、ベースライン*群	0.0106		
8. 群、施設、ベースライン、ベースライン*群（外れ値除く）	0.3907		
9. 群、施設、群*施設、ベースライン		<.0001	<.0001
10. 治験を完了した対象集団：群		<.0001	0.0001
11. 治験を完了した対象集団：群、施設、群*施設、ベースライン（施設番号：[redacted]を除く）		<.0001	<.0001
12. 治験を完了した対象集団：群、施設、ベースライン		<.0001	<.0001
13. 治験実施計画書に適合した対象集団：群		<.0001	0.0001
14. 治験実施計画書に適合した対象集団：群、施設、群*施設、ベースライン（施設番号：[redacted]を除く）		<.0001	<.0001
15. 治験実施計画書に適合した対象集団：群、施設、ベースライン		<.0001	<.0001
16. 順位：群、施設、群*施設、ベースライン		<.0001	<.0001
17. 対数変換：群、施設、群*施設、ベースライン		<.0001	0.0057
18. 群、施設、群*施設、ベースライン（米国のみ）		<.0001	0.0001
19. 群、施設、群*施設、ベースライン（カナダのみ）		0.0150	0.0017
20. Wilcoxon 検定		<.0001	0.0003

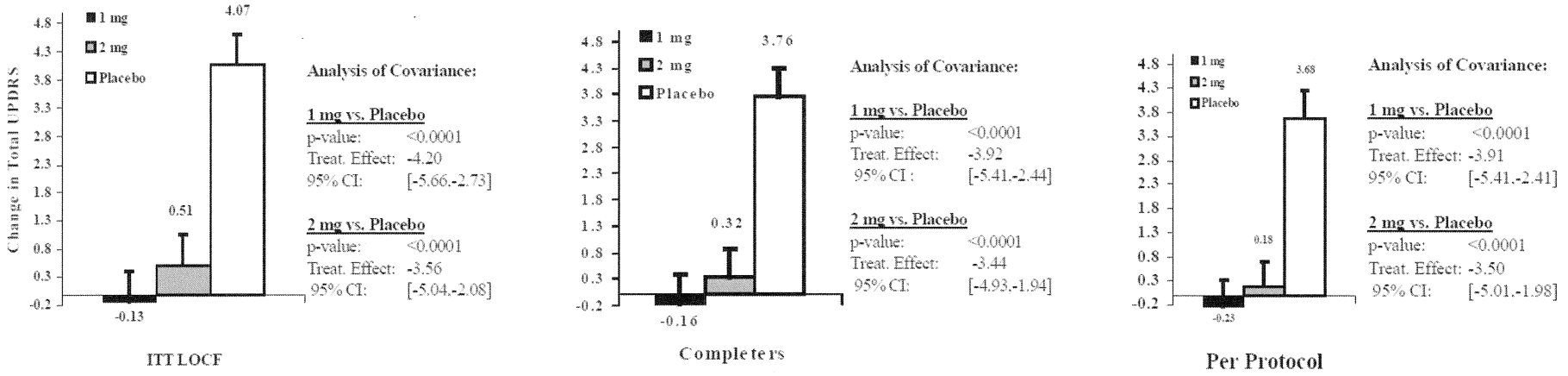
iii）治験を完了した対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団

ITT 解析対象集団、治験を完了した対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団の Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量を図 2.7.6.22-2 に示した。

治験を完了した対象集団の Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 1 mg 群で-0.16、本剤 2 mg 群で 0.32、プラセボ群で 3.76 であった。本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-3.92（両側 95%CI: -5.41, -2.44）及び-3.44（両側 95%CI：-4.93, -1.94）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.0001$）。

治験実施計画書に適合した対象集団の Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 1 mg 群で-0.23、本剤 2 mg 群で 0.18、プラセボ群で

3.68であった。本剤1 mg群及び2 mg群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-3.91（両側95%CI: -5.41, -2.41）及び-3.50（両側95%CI：-5.01, -1.98）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.0001$）。



解析対象：ITT 解析対象集団、治験を完了した対象集団、治験実施計画書に適合した対象集団

図 2.7.6.22-2　Week26 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量

iv）レスポンダー解析

UPDRS 合計スコアが 3 以上増加した被験者をノンレスポンダー、それ以外の被験者をレスポンダーとした。

UPDRS 合計スコアのレスポンダー解析の結果を表 2.7.6.22-6 に示した。

UPDRS 合計スコアのレスポンダーは、本剤 1 mg 群で 65.7%（88/134 例）、本剤 2 mg 群で 66.7%（88/132 例）、プラセボ群で 49.3%（68/138 例）であった。ロジスティック回帰分析の結果、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 2.2（両側 95%CI：1.3, 3.7）及び 2.5（両側 95%CI：1.4, 4.2）であった（それぞれ p=0.0038 及び p=0.0011）。

表 2.7.6.22-6　UPDRS 合計スコアのレスポンダー解析

	本剤 1 mg 群		本剤 2 mg 群		プラセボ群		全体	
	N	%	N	%	N	%	N	%
レスポンダー（UPDRS 合計スコアの増加が 3 未満）	88	65.7	88	66.7	68	49.3	244	60.4
ノンレスポンダー（UPDRS 合計スコアの増加が 3 以上）	46	34.3	44	33.3	70	50.7	160	39.6
計	134	100.0	132	100.0	138	100.0	404	100.0

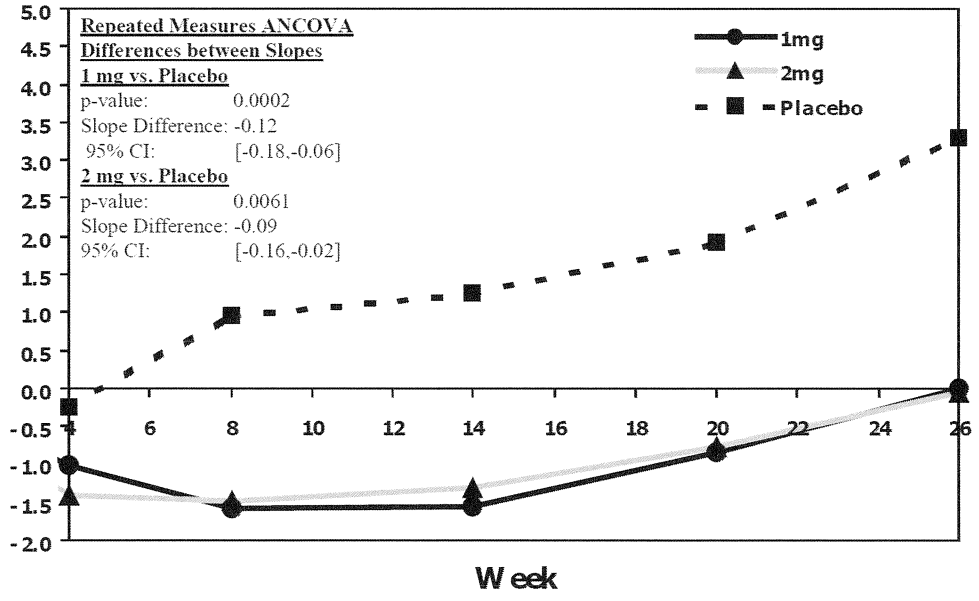
解析対象：ITT 解析対象集団

v）反復測定データの解析

UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移を図 2.7.6.22-3 に示した。

ベースラインからの変化量の傾きについて、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の差はそれぞれ-0.12（両側 95%CI：-0.18, -0.06）及び-0.09（両側 95%CI：-0.16, -0.02）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0002 及び p=0.0061）。

プラセボ群と比較して本剤各群の有効性は投与 4 週後からみられ、投与期間を通じて持続がみられた。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.22-3　UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移

② 副次評価項目（プラセボ対照期）

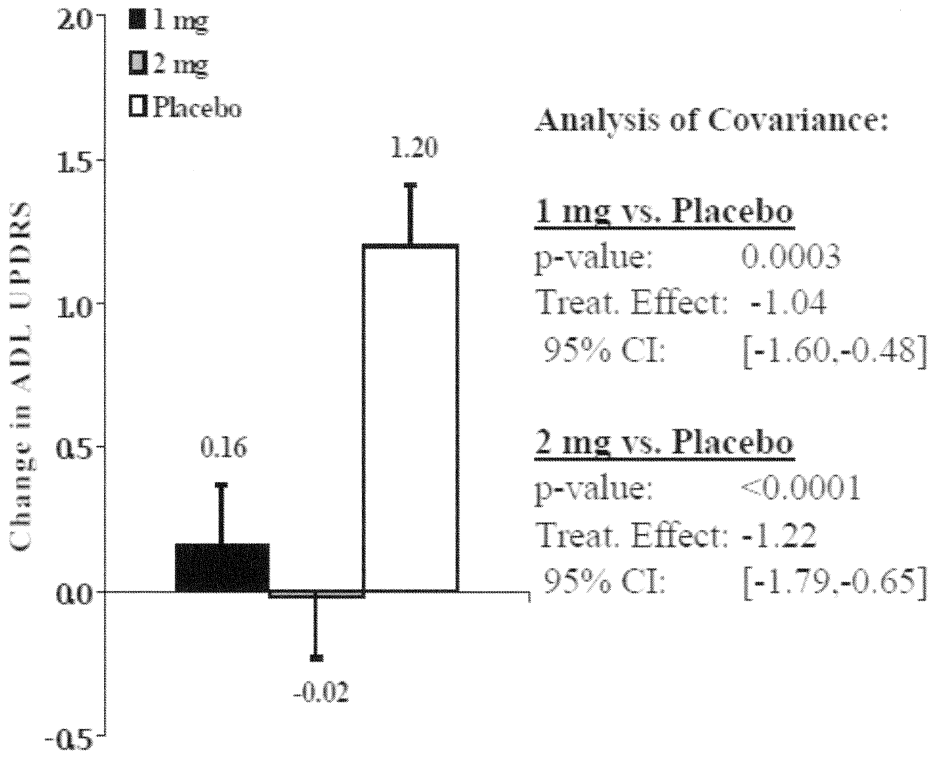
i）UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）

Week26 における 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は、本剤 1 mg 群で 0.15、本剤 2 mg 群で-0.04、プラセボ群で 0.34 であった。本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。

ii）UPDRS Part II（日常生活動作）

Week26 における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.22-4 に示した。

Week26 における UPDRS Part II（日常生活動作）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 0.16、本剤 2 mg 群で-0.02、プラセボ群で 1.20 であった。本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-1.04（両側 95%CI：-1.60, -0.48）及び-1.22（両側 95%CI：-1.79, -0.65）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0003 及び p<0.0001）。



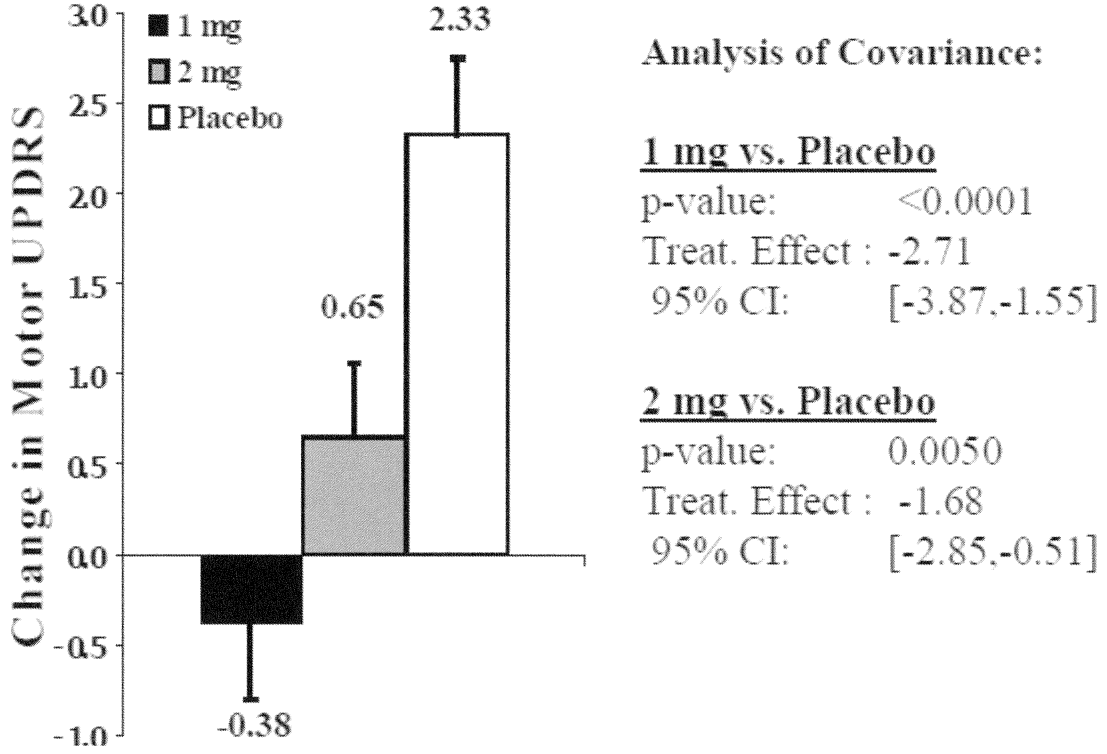
解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.22-4　Week26 における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコアのベースラインからの変化量

iii）UPDRS Part III（運動能力検査）

Week26 における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析モデルに基づいた結果を図 2.7.6.22-5 に示した。

Week26 における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 1 mg 群で-0.38、本剤 2 mg 群で 0.65、プラセボ群で 2.33 であった。本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-2.71（両側 95%CI：-3.87, -1.55）及び-1.68（両側 95%CI：-2.85, -0.51）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0050$）。



解析対象：ITT 解析対象集団

図 2.7.6.22-5　Week26 における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアのベースラインからの変化量

iv）振戦、筋強剛、無動・寡動、姿勢反射障害及び歩行障害（Postural Instability - Gait Disorders：PIGD）

Week26 における UPDRS 振戦スコア（項目 16 及び 20～26）のベースラインからの変化量について、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-0.63（両側 95%CI：-1.03, 0.23）及び-0.38（両側 95%CI：-0.78, 0.02）であった。本剤 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった（$p=0.0647$）が、本剤 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（$p=0.002$）。

Week26 における UPDRS 無動・寡動スコア（項目 32～39 及び 44）のベースラインからの変化量について、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-1.51（両側 95%CI：-2.19, -0.82）及び-0.77（両側 95%CI：-1.47, -0.08）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0285$）。

その他、UPDRS 筋強剛スコア（項目 27～31）についてはプラセボ群と比較して本剤各群では大きな違いはみられず、PIGD スコア（項目 13～15、42 及び 43）については本剤各群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった。

v）レボドパ投与が必要となるまでの期間

本治験では、レボドパ投与が必要とされた場合、プラセボ対照期から実薬投与期に移行することとした。プラセボ対照期において、レボドパ投与を必要としなかった被験者の割合は、本剤 1 mg 群で 88.8%、本剤 2 mg 群で 83.3%、プラセボ群で 83.3%であった。

レボドパ投与が必要となるまでの期間について、群間に大きな違いはみられなかった。

vi）改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類

Week26 における改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類のベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群で各 0.02、プラセボ群で 0.03 であり、いずれの群でもベースラインから大きな違いはみられなかった。

vii）Scwab and England ADL スコア

Week26 における Scwab and England ADL スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群で-0.04、本剤 2 mg 群で-0.19、プラセボ群で-0.98 であり、いずれの群でもベースラインから大きな違いはみられなかった。

③ 探索的評価項目

i）臨床全般印象度－病態重症度

Week26 における病態重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群で 0.12、本剤 2 mg 群で-0.02、プラセボ群で 0.31 であり、本剤各群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった。Week26 における病態重症度スコアの平均値は、本剤 1 mg 群で 1.78、本剤 2 mg 群で 1.81、プラセボ群で 1.96 であり、プラセボ群と比較して本剤各群では統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.009 及び p=0.001）。

ii）臨床全般印象度－全般改善度

全般改善度について、Week26 に改善又は変化なしであった被験者の割合は、本剤 1 mg 群で 72.9%、本剤 2 mg 群で 67.4%、プラセボ群で 62.3%であり、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で統計学的に有意な差がみられた（p=0.015）。本剤 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかったが、プラセボ群と比較して本剤 2 mg 群では Week26 に改善又は変化なしであった被験者の割合が高かった。

iii）Timed Motor Test

Week26 における Timed Motor Test のベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群で-1.10 sec、本剤 2 mg 群で-1.05 sec、プラセボ群で-1.10 sec であり、いずれの群でもベースラインから大きな違いはみられなかった。

iv）QOL

Week26 における QOL スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群で-0.36、本剤 2 mg 群で-0.63、プラセボ群で 2.58 であった。本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の群間差は、それぞれ-2.91（両側 95%CI：-5.19, -0.64）及び-2.74（両側 95%CI：-5.02, -0.45）であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0122 及び p=0.0191）。

v）Beck Depression Inventory（BDI）

Week26 における BDI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群で 0.17、本剤 2 mg 群で 0.18、プラセボ群で 0.48 であり、いずれの群でもベースラインから大きな違いはみられなかった。

3）安全性の評価（プラセボ対照期）

本治験の総括報告書における安全性の評価は、有害事象を COSTART を用いて読み替えた。本モジュールのプラセボ対照期は、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。

① 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.22-7 に示した。

本剤の累積曝露量は 120.5 人・年であり、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群の累積曝露量はそれぞれ 61.0 人・年及び 59.5 人・年であった。被験者ごとの平均曝露量は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 166 mg 及び 322 mg であった。

表 2.7.6.22-7　治験薬の曝露状況*（プラセボ対照期）

	本剤 1 mg 群	本剤 2 mg 群	プラセボ群	全体
N	134	132	138	404
総投与量（mg）	22296.0	42534.0	0.0	64830.0
累積曝露量（人・年）	61.0	59.5	63.0	183.5

* 服薬遵守を 100%とした

② 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.22-8 に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 81.3%（109/134 例）437 件、本剤 2 mg 群では 84.1%（111/132 例）397 件、プラセボ群では 79.7%（110/138 例）440 件であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 41.0%（55/134 例）115 件、本剤 2 mg 群では 43.9%（58/132 例）144 件、プラセボ群では 40.6%（56/138 例）162 件であった。

有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 6.7%（9/134 例）14 件、本剤 2 mg 群では 9.8%（13/132 例）37 件、プラセボ群では 6.5%（9/138 例）13 件であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 4.5%（6/134 例）12 件、本剤 2 mg 群では 6.8%（9/132 例）20 件、プラセボ群では 2.9%（4/138 例）6 件であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 4.5%（6/134 例）9 件、本剤 2 mg 群では 2.3%（3/132 例）7 件、プラセボ群では 1.4%（2/138 例）4 件であった。

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

表 2.7.6.22-8　有害事象の概要（プラセボ対照期）

	本剤 1 mg 群 (N=134)		本剤 2 mg 群 (N=132)		プラセボ群 (N=138)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
有害事象	437	109 (81.3)	397	111 (84.1)	440	110 (79.7)
関連あり [1)]	115	55 (41.0)	144	58 (43.9)	162	56 (40.6)
関連なし	322	54 (40.3)	253	53 (40.2)	278	54 (39.1)
程度別の有害事象						
軽度	310	51 (38.1)	257	52 (39.4)	291	47 (34.1)
中等度	113	49 (36.6)	103	46 (34.8)	136	54 (39.1)
高度	14	9 (6.7)	37	13 (9.8)	13	9 (6.5)
重篤な有害事象	12	6 (4.5)	20	9 (6.8)	6	4 (2.9)
治験薬投与中止に至った有害事象	9	6 (4.5)	7	3 (2.3)	4	2 (1.4)

解析対象：安全性データの解析対象集団

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

TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table1.3.1 から引用

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.22-9 に示した。

各群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、本剤 1 mg 群では頭痛 13.4%（18/134 例）、咳嗽及び浮動性めまいが各 6.7%（9/134 例）、鼻咽頭炎及び筋骨格痛が各 6.0%（8/134 例）、下痢、上気道感染及びうつ病が各 5.2%（7/134 例）、悪心、インフルエンザ及び副鼻腔炎が各 4.5%（6/134 例）、転倒、背部痛、振戦及び鼻閉が各 3.7%（5/134 例）、疲労、頚部痛及び口腔咽頭痛が各 3.0%（4/134 例）、並びに腹部不快感、便秘、消化不良、胃食道逆流性疾患、胸部不快感、倦怠感、ウイルス性胃腸炎、筋痙縮、副鼻腔炎に伴う頭痛、不安及び不眠症が各 2.2%（3/134 例）であった。

本剤 2 mg 群では頭痛 11.4%（15/132 例）、関節痛 8.3%（11/132 例）、悪心、上気道感染及び浮動性めまいが各 6.8%（9/132 例）、鼻咽頭炎及び背部痛が各 6.1%（8/132 例）、便秘 5.3%（7/132 例）、疲労及び転倒が各 4.5%（6/132 例）、上腹部痛、口内乾燥、筋骨格痛、平衡障害、うつ病及び不眠症が各 3.8%（5/132 例）、下痢、嘔吐、末梢性浮腫、発熱、四肢痛、傾眠、異常な夢、不安及び咳嗽が各 3.0%（4/132 例）、並びに眼乾燥、鼓腸、筋痙縮、筋肉痛、振戦、血尿、発疹及び起立性低血圧が各 2.3%（3/132 例）であった。

プラセボ群では疲労 10.1%（14/138 例）、頭痛及び浮動性めまいが各 9.4%（13/138 例）、悪心及び鼻咽頭炎が各 7.2%（10/138 例）、上気道感染 6.5%（9/138 例）、咳嗽 5.1%（7/138 例）、副鼻腔炎、背部痛、筋痙縮、振戦及び不眠症が各 4.3%（6/138 例）、便秘、下痢、転倒、高血圧及び起立性低血圧が各 3.6%（5/138 例）、眼乾燥、口内乾燥、無力症、尿路感染、四肢痛及び不安が各 2.9%（4/138 例）、並びに動悸、霧視、消化不良、腹痛、胸部不快感、

胸痛、肉離れ、尿中赤血球陽性、筋骨格痛、筋骨格硬直、記憶障害、うつ病及び皮膚病変が各 2.2%（3/138 例）であった。

本剤 1 mg 群でみられた有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して疲労の発現頻度が低かった。本剤 2 mg 群でみられた有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して疲労の発現頻度が低く、関節痛の発現頻度が高かった。

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
全有害事象	109 (81.3)	111 (84.1)	110 (79.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	1 (0.8)	-
内出血発生の増加傾向	1 (0.7)	-	-
リンパ節症	-	1 (0.8)	-
心臓障害	6 (4.5)	4 (3.0)	6 (4.3)
動悸	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.2)
心筋梗塞	1 (0.7)	2 (1.5)	-
心室性期外収縮	-	1 (0.8)	2 (1.4)
狭心症	1 (0.7)	1 (0.8)	-
心房細動	1 (0.7)	-	1 (0.7)
不安定狭心症	1 (0.7)	-	-
徐脈	1 (0.7)	-	-
心停止	1 (0.7)	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	1 (0.7)
陰嚢水瘤	-	-	1 (0.7)
耳および迷路障害	4 (3.0)	5 (3.8)	5 (3.6)
耳鳴	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)
耳閉	-	1 (0.8)	1 (0.7)
乗物酔い	-	1 (0.8)	1 (0.7)
回転性めまい	2 (1.5)	-	-
頭位性回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.8)	-
耳の障害	-	-	1 (0.7)
聴力低下	-	-	1 (0.7)
眼障害	6 (4.5)	5 (3.8)	6 (4.3)
眼乾燥	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (2.9)
霧視	2 (1.5)	-	3 (2.2)
白内障	-	1 (0.8)	-
結膜出血	1 (0.7)	-	-
複視	-	1 (0.8)	-
緑内障	1 (0.7)	-	-
胃腸障害	27 (20.1)	35 (26.5)	36 (26.1)
悪心	6 (4.5)	9 (6.8)	10 (7.2)
下痢	7 (5.2)	4 (3.0)	5 (3.6)
便秘	3 (2.2)	7 (5.3)	5 (3.6)
口内乾燥	-	5 (3.8)	4 (2.9)
消化不良	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (2.2)
腹部不快感	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.4)
上腹部痛	2 (1.5)	5 (3.8)	-
腹痛	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.2)
嘔吐	2 (1.5)	4 (3.0)	-
歯痛	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.4)
鼓腸	1 (0.7)	3 (2.3)	-
胃食道逆流性疾患	3 (2.2)	1 (0.8)	-
下腹部痛	1 (0.7)	-	1 (0.7)
消化器痛	-	-	2 (1.4)

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）Table2.3.1.1 から引用

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
胃腸障害（続き）			
血便排泄	-	1 (0.8)	1 (0.7)
腹部膨満	-	1 (0.8)	-
腹部ヘルニア	1 (0.7)	-	-
肛門失禁	-	1 (0.8)	-
便意切迫	-	1 (0.8)	-
嚥下障害	-	1 (0.8)	-
食中毒	-	-	1 (0.7)
排便回数増加	-	-	1 (0.7)
胃炎	1 (0.7)	-	-
口の感覚鈍麻	-	-	1 (0.7)
食道痙攣	-	-	1 (0.7)
口腔障害	-	-	1 (0.7)
唾液管閉塞	-	-	1 (0.7)
小腸閉塞	-	1 (0.8)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (12.7)	21 (15.9)	25 (18.1)
疲労	4 (3.0)	6 (4.5)	14 (10.1)
胸部不快感	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (2.2)
末梢性浮腫	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (1.4)
発熱	2 (1.5)	4 (3.0)	1 (0.7)
無力症	2 (1.5)	-	4 (2.9)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)
胸痛	-	-	3 (2.2)
倦怠感	3 (2.2)	-	-
疼痛	1 (0.7)	1 (0.8)	-
悪寒	1 (0.7)	-	-
歩行障害	-	-	1 (0.7)
粘膜の炎症	1 (0.7)	-	-
非心臓性胸痛	-	1 (0.8)	-
末梢腫脹	-	1 (0.8)	-
分泌物分泌	1 (0.7)	-	-
口渇	-	-	1 (0.7)
肝胆道系障害	-	1 (0.8)	-
胆管狭窄	-	1 (0.8)	-
免疫系障害	-	1 (0.8)	1 (0.7)
季節性アレルギー	-	1 (0.8)	1 (0.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1 から引用

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
感染症および寄生虫症	39 (29.1)	34 (25.8)	35 (25.4)
鼻咽頭炎	8 (6.0)	8 (6.1)	10 (7.2)
上気道感染	7 (5.2)	9 (6.8)	9 (6.5)
副鼻腔炎	6 (4.5)	2 (1.5)	6 (4.3)
インフルエンザ	6 (4.5)	2 (1.5)	-
尿路感染	2 (1.5)	-	4 (2.9)
ウイルス性胃腸炎	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.7)
ウイルス感染	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.7)
結膜炎	2 (1.5)	-	1 (0.7)
歯膿瘍	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
気管支炎	-	2 (1.5)	-
憩室炎	1 (0.7)	1 (0.8)	-
帯状疱疹	1 (0.7)	-	1 (0.7)
歯感染	1 (0.7)	1 (0.8)	-
顎膿瘍	1 (0.7)	-	-
ウイルス性気管支炎	1 (0.7)	-	-
蜂巣炎	1 (0.7)	-	-
角膜感染	-	1 (0.8)	-
眼感染	-	1 (0.8)	-
ウイルス性眼感染	1 (0.7)	-	-
眼瞼感染	-	1 (0.8)	-
壊疽	1 (0.7)	-	-
ヘリコバクター感染	1 (0.7)	-	-
咬傷感染	-	1 (0.8)	-
限局性感染	-	1 (0.8)	-
下気道感染	1 (0.7)	-	-
口腔真菌感染	1 (0.7)	-	-
口腔ヘルペス	-	-	1 (0.7)
中耳炎	1 (0.7)	-	-
咽頭炎	-	-	1 (0.7)
気道感染	1 (0.7)	-	-
ライノウイルス感染	-	-	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	-	1 (0.8)	-
膣膿瘍	-	1 (0.8)	-
膣感染	-	1 (0.8)	-
外陰膣真菌感染	-	-	1 (0.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1 から引用

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
傷害、中毒および処置合併症	15 (11.2)	11 (8.3)	16 (11.6)
転倒	5 (3.7)	6 (4.5)	5 (3.6)
靱帯捻挫	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.4)
肉離れ	2 (1.5)	-	3 (2.2)
節足動物咬傷	1 (0.7)	-	1 (0.7)
切開部位合併症	2 (1.5)	-	-
四肢損傷	1 (0.7)	1 (0.8)	-
皮膚擦過傷	1 (0.7)	-	1 (0.7)
手首関節骨折	1 (0.7)	1 (0.8)	-
骨挫傷	1 (0.7)	-	-
挫傷	1 (0.7)	-	-
足骨折	-	-	1 (0.7)
上腕骨骨折	-	-	1 (0.7)
腸脛靱帯症候群	1 (0.7)	-	-
裂傷	-	-	1 (0.7)
処置によるめまい	-	-	1 (0.7)
処置による疼痛	1 (0.7)	-	-
処置による嘔吐	-	-	1 (0.7)
交通事故	-	-	1 (0.7)
胸骨骨折	1 (0.7)	-	-
歯牙破折	-	1 (0.8)	-
各種物質毒性	-	1 (0.8)	-
創傷	-	1 (0.8)	-
臨床検査	17 (12.7)	8 (6.1)	18 (13.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	2 (1.5)	2 (1.4)
尿中赤血球陽性	1 (0.7)	-	3 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.8)	2 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.8)	2 (1.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	-	2 (1.4)
血中ビリルビン増加	-	1 (0.8)	1 (0.7)
血圧上昇	1 (0.7)	-	1 (0.7)
収縮期血圧上昇	2 (1.5)	-	-
前立腺特異性抗原増加	1 (0.7)	1 (0.8)	-
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	-	1 (0.7)
QRS 軸異常	1 (0.7)	-	1 (0.7)
体重減少	-	-	2 (1.4)
白血球数減少	2 (1.5)	-	-
白血球数増加	1 (0.7)	1 (0.8)	-
血中尿素増加	-	1 (0.8)	-
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	-	1 (0.8)	-
尿中血陽性	-	-	1 (0.7)
体温上昇	1 (0.7)	-	-
心雑音	-	-	1 (0.7)
心筋虚血の心電図所見	-	-	1 (0.7)
心電図 PR 短縮	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1 から引用

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
臨床検査（続き）			
心電図 QT 延長	-	1 (0.8)	-
好酸球数増加	1 (0.7)	-	-
ヘマトクリット減少	1 (0.7)	-	-
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	-	-
心拍数不整	1 (0.7)	-	-
肝酵素上昇	1 (0.7)	-	-
リンパ球数増加	-	-	1 (0.7)
平均赤血球容積増加	-	-	1 (0.7)
好中球数減少	1 (0.7)	-	-
好中球数増加	-	1 (0.8)	-
尿蛋白	-	-	1 (0.7)
子宮頚部スミア異常	-	-	1 (0.7)
体重増加	-	-	1 (0.7)
尿中白血球陽性	1 (0.7)	-	-
代謝および栄養障害	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.7)
アルコール不耐性	-	-	1 (0.7)
食欲減退	1 (0.7)	-	-
高血糖	-	1 (0.8)	-
高脂血症	1 (0.7)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	28 (20.9)	35 (26.5)	27 (19.6)
背部痛	5 (3.7)	8 (6.1)	6 (4.3)
筋骨格痛	8 (6.0)	5 (3.8)	3 (2.2)
関節痛	1 (0.7)	11 (8.3)	2 (1.4)
筋痙縮	3 (2.2)	3 (2.3)	6 (4.3)
四肢痛	1 (0.7)	4 (3.0)	4 (2.9)
筋肉痛	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (0.7)
頚部痛	4 (3.0)	2 (1.5)	-
筋骨格硬直	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.2)
腱炎	2 (1.5)	2 (1.5)	-
関節炎	2 (1.5)	-	1 (0.7)
筋緊張	1 (0.7)	-	2 (1.4)
外骨腫	-	2 (1.5)	-
筋固縮	1 (0.7)	-	1 (0.7)
上肢腫瘤	2 (1.5)	-	-
滑液包炎	-	1 (0.8)	-
椎間板突出	-	1 (0.8)	-
関節腫脹	1 (0.7)	-	-
筋力低下	-	1 (0.8)	-
ミオキミア	-	-	1 (0.7)
変形性関節症	1 (0.7)	-	-
関節周囲炎	-	-	1 (0.7)
足底筋膜炎	1 (0.7)	-	-
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]. TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1 から引用

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (0.7)
腺様嚢胞癌	-	-	1 (0.7)
基底細胞癌	1 (0.7)	-	-
悪性黒色腫	-	1 (0.8)	-
卵巣癌	1 (0.7)	-	-
卵巣胚細胞奇形腫	1 (0.7)	-	-
前立腺癌	-	1 (0.8)	-
皮膚癌	-	-	1 (0.7)
皮膚有棘細胞癌	-	1 (0.8)	-
神経系障害	38 (28.4)	34 (25.8)	38 (27.5)
頭痛	18 (13.4)	15 (11.4)	13 (9.4)
浮動性めまい	9 (6.7)	9 (6.8)	13 (9.4)
振戦	5 (3.7)	3 (2.3)	6 (4.3)
平衡障害	2 (1.5)	5 (3.8)	1 (0.7)
傾眠	-	4 (3.0)	2 (1.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (2.2)	-	2 (1.4)
記憶障害	1 (0.7)	-	3 (2.2)
運動緩慢	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
ジスキネジア	1 (0.7)	2 (1.5)	-
片頭痛	-	1 (0.8)	2 (1.4)
パーキンソニズム	1 (0.7)	-	2 (1.4)
失神	1 (0.7)	-	2 (1.4)
灼熱感	-	-	2 (1.4)
体位性めまい	1 (0.7)	-	1 (0.7)
感覚鈍麻	1 (0.7)	-	1 (0.7)
坐骨神経痛	1 (0.7)	-	1 (0.7)
緊張性頭痛	-	1 (0.8)	1 (0.7)
意識レベルの低下	-	-	1 (0.7)
注意力障害	-	-	1 (0.7)
構語障害	-	1 (0.8)	-
味覚異常	-	1 (0.8)	-
書字障害	-	1 (0.8)	-
蟻走感	-	1 (0.8)	-
嗅覚減退	-	-	1 (0.7)
虚血性ニューロパチー	1 (0.7)	-	-
運動障害	-	1 (0.8)	-
錯感覚	1 (0.7)	-	-
感覚障害	-	-	1 (0.7)
トンネル状視野	-	-	1 (0.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1 から引用

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
精神障害	14 (10.4)	21 (15.9)	18 (13.0)
うつ病	7 (5.2)	5 (3.8)	3 (2.2)
不眠症	3 (2.2)	5 (3.8)	6 (4.3)
不安	3 (2.2)	4 (3.0)	4 (2.9)
異常な夢	-	4 (3.0)	-
幻覚	-	2 (1.5)	-
激越	-	-	1 (0.7)
錯乱状態	-	1 (0.8)	-
希死念慮を有するうつ病	-	1 (0.8)	-
幻視	-	-	1 (0.7)
混合性幻覚	1 (0.7)	-	-
せっかち	-	1 (0.8)	-
易刺激性	-	-	1 (0.7)
リビドー減退	1 (0.7)	-	-
連合弛緩	-	-	1 (0.7)
中期不眠症	1 (0.7)	-	-
気分動揺	-	-	1 (0.7)
悪夢	1 (0.7)	-	-
妄想症	1 (0.7)	-	-
睡眠障害	-	1 (0.8)	-
常同症	1 (0.7)	-	-
緊張	-	-	1 (0.7)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.7)	-	-
腎および尿路障害	6 (4.5)	5 (3.8)	4 (2.9)
血尿	2 (1.5)	3 (2.3)	-
尿意切迫	2 (1.5)	-	1 (0.7)
頻尿	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
失禁	1 (0.7)	-	-
夜間頻尿	-	-	1 (0.7)
蛋白尿	1 (0.7)	-	-
切迫性尿失禁	-	1 (0.8)	-
尿失禁	-	-	1 (0.7)
尿流量減少	-	-	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	4 (3.0)	2 (1.5)	3 (2.2)
勃起不全	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.7)
良性前立腺肥大症	-	-	1 (0.7)
乳房痛	1 (0.7)	-	-
膀胱瘤	-	-	1 (0.7)
前立腺腫大	-	1 (0.8)	-
陰嚢腫脹	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1 から引用

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (14.9)	8 (6.1)	13 (9.4)
咳嗽	9 (6.7)	4 (3.0)	7 (5.1)
口腔咽頭痛	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.4)
鼻閉	5 (3.7)	1 (0.8)	-
気道うっ血	2 (1.5)	-	2 (1.4)
呼吸困難	-	-	2 (1.4)
労作性呼吸困難	-	-	2 (1.4)
鼻漏	-	1 (0.8)	1 (0.7)
喘息	1 (0.7)	-	-
息詰まり	-	1 (0.8)	-
咽喉乾燥	1 (0.7)	-	-
鼻出血	-	-	1 (0.7)
胸膜炎	1 (0.7)	-	-
胸膜痛	1 (0.7)	-	-
呼吸窮迫	-	-	1 (0.7)
喘鳴	1 (0.7)	-	-
皮膚および皮下組織障害	11 (8.2)	8 (6.1)	10 (7.2)
発疹	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (1.4)
脱毛症	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)
接触性皮膚炎	2 (1.5)	1 (0.8)	-
皮膚病変	-	-	3 (2.2)
多汗症	1 (0.7)	-	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)	-	1 (0.7)
円形脱毛症	1 (0.7)	-	-
皮膚炎	1 (0.7)	-	-
薬疹	1 (0.7)	-	-
皮膚乾燥	1 (0.7)	-	-
過角化	1 (0.7)	-	-
寝汗	-	-	1 (0.7)
丘疹	-	1 (0.8)	-
類天疱瘡	1 (0.7)	-	-
紅斑性皮疹	-	1 (0.8)	-
斑状丘疹状皮疹	-	-	1 (0.7)
皮膚変色	1 (0.7)	-	-
皮膚剥脱	-	-	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)	-	-
社会環境	1 (0.7)	-	-
就労能力障害者	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1 から引用

表 2.7.6.22-9　有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
外科および内科処置	4 (3.0)	4 (3.0)	4 (2.9)
白内障手術	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.4)
皮膚新生物切除	1 (0.7)	1 (0.8)	-
胆石摘出	-	-	1 (0.7)
デブリードマン	1 (0.7)	-	-
歯肉手術	-	1 (0.8)	-
色素性母斑切除	-	-	1 (0.7)
瘢痕切除	1 (0.7)	-	-
縫合	1 (0.7)	-	-
血管障害	5 (3.7)	8 (6.1)	13 (9.4)
起立性低血圧	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (3.6)
高血圧	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (3.6)
潮紅	-	1 (0.8)	1 (0.7)
静脈瘤	-	1 (0.8)	1 (0.7)
大動脈瘤	1 (0.7)	-	-
血腫	-	1 (0.8)	-
ほてり	-	1 (0.8)	-
低血圧	-	-	1 (0.7)
起立性高血圧	-	-	1 (0.7)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7)	-	-
血栓症	1 (0.7)	-	-

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1 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 2.7.6.22-10 に示した。

各群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、本剤 1 mg 群では頭痛 8.2%（11/134 例）、浮動性めまい 3.7%（5/134 例）、悪心及びうつ病が各 3.0%（4/134 例）、疲労及び振戦が各 2.2%（3/134 例）であった。

本剤 2 mg では頭痛 6.1%（8/132 例）、悪心 5.3%（7/132 例）、便秘及び浮動性めまいが各 4.5%（6/132 例）、口内乾燥、上腹部痛、末梢性浮腫及び不眠症が各 3.0%（4/132 例）、眼乾燥、平衡障害、異常な夢及び起立性低血圧が各 2.3%（3/132 例）であった。

プラセボ群では浮動性めまい 7.2%（10/138 例）、悪心及び頭痛が各 5.8%（8/138 例）、疲労 4.3%（6/138 例）、眼乾燥、霧視、便秘、口内乾燥、腹痛、背部痛、不眠症及び起立性低血圧が各 2.2%（3/138 例）であった。

本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でみられた治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較していずれも同程度であった。

表 2.7.6.22-10　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
治験薬との因果関係が否定できない全有害事象	55 (41.0)	58 (43.9)	56 (40.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	-	-
内出血発生の増加傾向	1 (0.7)	-	-
心臓障害	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (2.9)
動悸	-	1 (0.8)	2 (1.4)
心室性期外収縮	-	1 (0.8)	2 (1.4)
狭心症	-	1 (0.8)	-
心房細動	1 (0.7)	-	-
徐脈	1 (0.7)	-	-
耳および迷路障害	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.7)
耳鳴	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
回転性めまい	1 (0.7)	-	-
眼障害	3 (2.2)	3 (2.3)	6 (4.3)
眼乾燥	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (2.2)
霧視	1 (0.7)	-	3 (2.2)
緑内障	1 (0.7)	-	-
胃腸障害	12 (9.0)	23 (17.4)	22 (15.9)
悪心	4 (3.0)	7 (5.3)	8 (5.8)
便秘	2 (1.5)	6 (4.5)	3 (2.2)
口内乾燥	-	4 (3.0)	3 (2.2)
上腹部痛	2 (1.5)	4 (3.0)	-
腹痛	-	2 (1.5)	3 (2.2)
消化不良	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.4)
下痢	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.7)
腹部不快感	-	1 (0.8)	1 (0.7)
下腹部痛	1 (0.7)	-	1 (0.7)
鼓腸	-	2 (1.5)	-
血便排泄	-	1 (0.8)	1 (0.7)
肛門失禁	-	1 (0.8)	-
便意切迫	-	1 (0.8)	-
排便回数増加	-	-	1 (0.7)
消化器痛	-	-	1 (0.7)
口の感覚鈍麻	-	-	1 (0.7)
小腸閉塞	-	1 (0.8)	-
嘔吐	-	1 (0.8)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (7.5)	7 (5.3)	13 (9.4)
疲労	3 (2.2)	2 (1.5)	6 (4.3)
末梢性浮腫	1 (0.7)	4 (3.0)	1 (0.7)
胸部不快感	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.4)
無力症	1 (0.7)	-	2 (1.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	-	1 (0.7)
胸痛	-	-	1 (0.7)
悪寒	1 (0.7)	-	-
倦怠感	1 (0.7)	-	-
分泌物分泌	1 (0.7)	-	-
口渇	-	-	1 (0.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.4 から引用

表 2.7.6.22-10　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
感染症および寄生虫症	2 (1.5)	3 (2.3)	-
インフルエンザ	1 (0.7)	1 (0.8)	-
蜂巣炎	1 (0.7)	-	-
鼻咽頭炎	-	1 (0.8)	-
上気道感染	-	1 (0.8)	-
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.8)	-
挫傷	1 (0.7)	-	-
各種物質毒性	-	1 (0.8)	-
臨床検査	7 (5.2)	4 (3.0)	5 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.8)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.8)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	-	1 (0.8)	1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.8)	1 (0.7)
QRS 軸異常	1 (0.7)	-	1 (0.7)
尿中赤血球陽性	1 (0.7)	-	1 (0.7)
白血球数増加	1 (0.7)	1 (0.8)	-
収縮期血圧上昇	1 (0.7)	-	-
心電図 PR 短縮	1 (0.7)	-	-
心電図 QT 延長	-	1 (0.8)	-
好酸球数増加	1 (0.7)	-	-
心拍数不整	1 (0.7)	-	-
好中球数増加	-	1 (0.8)	-
体重増加	-	-	1 (0.7)
白血球数減少	1 (0.7)	-	-
代謝および栄養障害	-	-	1 (0.7)
アルコール不耐性	-	-	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.0)	5 (3.8)	7 (5.1)
背部痛	-	1 (0.8)	3 (2.2)
関節痛	-	1 (0.8)	1 (0.7)
筋固縮	1 (0.7)	-	1 (0.7)
筋緊張	-	-	2 (1.4)
筋骨格硬直	1 (0.7)	-	1 (0.7)
滑液包炎	-	1 (0.8)	-
筋痙縮	-	1 (0.8)	-
筋骨格痛	1 (0.7)	-	-
筋肉痛	-	1 (0.8)	-
ミオキミア	-	-	1 (0.7)
頚部痛	1 (0.7)	-	-
腱炎	-	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 (0.7)
皮膚癌	-	-	1 (0.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.4 から引用

表 2.7.6.22-10　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
神経系障害	23 (17.2)	20 (15.2)	25 (18.1)
頭痛	11 (8.2)	8 (6.1)	8 (5.8)
浮動性めまい	5 (3.7)	6 (4.5)	10 (7.2)
振戦	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (1.4)
平衡障害	1 (0.7)	3 (2.3)	-
傾眠	-	2 (1.5)	2 (1.4)
運動緩慢	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
灼熱感	-	-	2 (1.4)
パーキンソニズム	1 (0.7)	-	1 (0.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.7)	-	1 (0.7)
失神	-	-	2 (1.4)
緊張性頭痛	-	1 (0.8)	1 (0.7)
注意力障害	-	-	1 (0.7)
体位性めまい	1 (0.7)	-	-
構語障害	-	1 (0.8)	-
味覚異常	-	1 (0.8)	-
ジスキネジア	-	1 (0.8)	-
蟻走感	-	1 (0.8)	-
片頭痛	-	-	1 (0.7)
錯感覚	1 (0.7)	-	-
感覚障害	-	-	1 (0.7)
トンネル状視野	-	-	1 (0.7)
精神障害	11 (8.2)	14 (10.6)	4 (2.9)
不眠症	2 (1.5)	4 (3.0)	3 (2.2)
うつ病	4 (3.0)	1 (0.8)	-
不安	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.7)
異常な夢	-	3 (2.3)	-
幻覚	-	2 (1.5)	-
錯乱状態	-	1 (0.8)	-
混合性幻覚	1 (0.7)	-	-
せっかち	-	1 (0.8)	-
リビドー減退	1 (0.7)	-	-
中期不眠症	1 (0.7)	-	-
悪夢	1 (0.7)	-	-
妄想症	1 (0.7)	-	-
睡眠障害	-	1 (0.8)	-
腎および尿路障害	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.7)
血尿	1 (0.7)	1 (0.8)	-
頻尿	1 (0.7)	1 (0.8)	-
尿意切迫	1 (0.7)	-	-
尿流量減少	-	-	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (1.5)	-	-
勃起不全	2 (1.5)	-	-

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）Table2.3.1.4 から引用

表 2.7.6.22-10　治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度（プラセボ対照期）（続き）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg 群 (N=134)	本剤 2 mg 群 (N=132)	プラセボ群 (N=138)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2)	-	4 (2.9)
咳嗽	1 (0.7)	-	1 (0.7)
咽喉乾燥	1 (0.7)	-	-
呼吸困難	-	-	1 (0.7)
労作性呼吸困難	-	-	1 (0.7)
鼻閉	1 (0.7)	-	-
鼻漏	-	-	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.2)	2 (1.5)	7 (5.1)
脱毛症	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
円形脱毛症	1 (0.7)	-	-
多汗症	-	-	1 (0.7)
寝汗	-	-	1 (0.7)
そう痒症	-	-	1 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	-	-	1 (0.7)
皮膚変色	1 (0.7)	-	-
皮膚病変	-	-	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)	-	-
社会環境	1 (0.7)	-	-
就労能力障害者	1 (0.7)	-	-
血管障害	-	4 (3.0)	6 (4.3)
起立性低血圧	-	3 (2.3)	3 (2.2)
潮紅	-	-	1 (0.7)
ほてり	-	1 (0.8)	-
高血圧	-	-	1 (0.7)
起立性高血圧	-	-	1 (0.7)
静脈瘤	-	-	1 (0.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]、TVP-1012 NDA Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study（5.3.5.3-1）Table2.3.1.4 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）死亡例

死亡例はみられなかった。

ii）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.22-11 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 4.5%（6/134 例）12 件、本剤 2 mg 群では 6.8%（9/132 例）20 件、プラセボ群では 2.9%（4/138 例）6 件であった。

重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群では心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、心房細動、心停止、憩室炎、卵巣胚細胞奇形腫、多汗症、大動脈瘤及び血栓症が各 0.7%（1/134 例）であった。

本剤 2 mg 群では心筋梗塞、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、便秘、悪心、小腸閉塞、嘔吐、非心臓性胸痛、憩室炎、各種物質毒性、悪性黒色腫、前立腺癌、皮膚有棘細胞癌、浮動性めまい、構語障害、傾眠、錯乱状態及び希死念慮を有するうつ病が各 0.8%（1/132 例）であった。

プラセボ群では胸痛、浮動性めまい、振戦、膀胱瘤、呼吸困難及び胆石摘出が各 0.7%（1/138 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みられなかった。

表 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）

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 68 歳	167.6 cm 63.6 kg	[redacted] (141)	ウイルス性眼感染	[redacted] (25)	[redacted] (16)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					憩室炎	[redacted] (52)	[redacted] (5)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					縫合	[redacted] (131)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	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
History of chest pain-unknown otiology History of diverticulitis	Mild constipation Age spots/non-cancer spots Moderate cervical stenosis Cholesterolemia Abnormal mri-white matter ischemic disease[redacted] Anxiety Pencillin/mycin drugs	Aspirin Ispaghula Alprazolam Amitriptyline Dexamethasone Tobramycin	-	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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted]10/5 治験薬投与開始。 同年※/11/25 憩室炎増悪のため入院。Bactrim を処方。ドパミン補充療法が必要となり、プラセボ対照期を中止して実薬投与期を開始した。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 72 歳	175.3 cm 80.3 kg	[redacted] (181)	心筋梗塞	[redacted] (51)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					不安定狭心症	[redacted] (51)	[redacted] (9)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					頭痛	[redacted] (138)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted] (170)	[redacted] (31)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					骨挫傷	[redacted] (170)	[redacted] (31)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胸膜炎	[redacted] (170)	[redacted] (31)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted] (170)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					骨挫傷	[redacted] (170)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					胸膜痛	[redacted] (170)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					末梢動脈閉塞性疾患	[redacted] (181)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					末梢動脈閉塞性疾患	[redacted] (181)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					末梢性浮腫	[redacted] (181)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象「心筋梗塞」及び「不安定狭心症」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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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
-	Mi[redacted] chronic life-long irregular rhythm, unk length of history of angina; hypertension since u/u[redacted] Arthritis in neck, r shoulder x2yrs, 2 fused cervical vertebrae, low back pain x 2 1/2 yrs Dm x 15-20 yrs Ice pick headache - childhood	Glipizide Aspirin Metoprolol tartrate Hydrocodone hydrochloride Paracetamol	-	無	心筋梗塞、不安定狭心症：多分関連なし	心筋梗塞、不安定狭心症：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「心筋梗塞」及び「不安定狭心症」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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted]/10/15 治験薬投与開始。 同年※/12/- 前壁中隔心筋梗塞のため入院。ステント交換を伴う血管形成を実施。 同年※/12/5 治験薬投与を中断。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 72 歳	163.0 cm 58.2 kg	[redacted] (50)	心停止	[redacted] (61)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					大動脈瘤	[redacted] (61)	不明	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	不明／追跡不能
					血栓症	不明	[redacted] （不明）	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	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
Amaurosis fugax[redacted]	Atr. fib[redacted] bilat carotid stenosis[redacted] hypertension[redacted] Skin cancer-basal cell face[redacted] Osteoarthritis Abdominal aortic aneurysm[redacted]	Digoxin Verapamil hydrochloride Warfarin sodium Paracetamol Vitamin b substances Vitamin c substances Ferrous sulphate	-	有	心停止、大動脈瘤、血栓症：関連なし	心停止、大動脈瘤、血栓症：関連なし

1) 重篤な有害事象「心停止」及び「大動脈瘤」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted]9/28 治験薬投与開始。 同年※/11/- 治験薬投与3年前※から存在する腹部大動脈瘤に対する待機的手術のため入院。手術中に、（冠動脈バイパス移植を必要とした）心筋梗塞につながる心停止及び深部静脈血栓症が発現。下肢虚血により下垂足及びつま先壊死が発現。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 66 歳	176.3 cm 94.5 kg	[redacted] (194)	多汗症	[redacted] (144)	[redacted] (19)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					狭心症	[redacted] (144)	[redacted] (19)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					切開部位合併症	[redacted] (162)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 [1]
					高脂血症	[redacted] (167)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 [1]
					胃炎	[redacted] (174)	[redacted] (126)	関連なし	中等度	非重篤	投与中断	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
Colon polyps removed[redacted]	Blood clots in lungs[redacted] shortness of breath x5yr Atypical angina - onset uuu[redacted] Fungal infection in toes, onset unk. Tearduct infection[redacted] Hearing loss x 20 yrs., tonsillectomy age 10 L&r heel + l arm primary neck arthritis x 5 yrs., gout x2yr., knee arthritis x2yrs. degenterative Osteoarthritis with degenerative disc disease Hyperlipidemia Sensory neuropathy (numbness) feet & hands x6yrs, headaches x5yr. Penicillin Sleep apnea, onset unk	Aspirin Paracetamol Glyceryl trinitrate	Cephalexin	無	多汗症、狭心症：関連なし	多汗症、狭心症：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「多汗症」及び「狭心症」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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]5/21 治験薬投与開始。 同年※/10/- 発汗を伴う非定型狭心症のため入院。7 枝冠動脈バイパス手術を施行。心血管系の合併症は生じなかったが、十二指腸炎・胃炎が発現し、入院期間が延長。 同年※/11/11 退院。 同年※/11/12 治験薬投与再開。Pepcid、plavix 及び nitroglycerin（頓用）を処方。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 68 歳	155.0 cm 55.0 kg	[redacted] [redacted] (180)	皮膚変色	[redacted] (12)	[redacted] (169)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					卵巣癌	[redacted] (63)	[redacted] (21)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					卵巣胚細胞奇形腫	[redacted] (79)	[redacted] (1)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					卵巣胚細胞奇形腫	[redacted] (79)	[redacted] (5)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					切開部位合併症	[redacted] (79)	[redacted] (46)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	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
Gynecologic surgery for suspension of uterus 36yrs previous R symponic membrane repair normal hearing Depression treated 1 month with prozac[redacted]	Osteoporosis	Conjugated oestrogens Medroxyprogeste rone acetate Calcium carbonate Etidronic acid Vitamin d substances Ferrous gluconate Folic acid Vitamin b12 substances Anaesthetics unspecified Sodium	Amantadine hydrochloride	無	卵巣胚細胞奇形腫（消失日：[redacted]、[redacted]：関連なし	卵巣胚細胞奇形腫（消失日：[redacted]、[redacted]：関連なし

1) 重篤な有害事象「卵巣胚細胞奇形腫（消失日：[redacted]」及び「卵巣胚細胞奇形腫（消失日：[redacted]」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	卵巣胚細胞奇形腫（消失日：同年※/10/2、同年※/10/6）： [redacted]7/16 治験薬投与開始。 同年※/9/- B12 低値が認められた。骨盤超音波検査にて卵巣の異常が判明。 同年※/10/- 両側卵管卵巣摘除を施行。良性の右卵巣奇形腫が認められた。回復。治験薬投与を一時中断。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 74 歳	172.7 cm 92.5 kg	[redacted] (184)	頻尿	[redacted] (1)	[redacted] (43)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	[redacted] (22)	[redacted] (5)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	[redacted] (76)	[redacted] (4)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻閉	[redacted] (141)	[redacted] (43)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 [1]
					心房細動	[redacted] (184)	[redacted] (4)	関連あるかもしれない	軽度	重篤	投与中断	未回復 [1]
					心房細動	[redacted] (184)	不明	関連あるかもしれない	軽度	重篤	投与中断	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
Lll (lt lower toke) bullet (schrapnel) exited body wwii Ulcers[redacted] hospitalized x 2 s/p hernia repair[redacted]	Nevus Hybrin-prostate benign prostatic hypertrophy Glasses, cataracts ou Schrapnel right leg, old war inj wwii - hx osteoporosis[redacted] Dye used in diagnostic w/u	Multivitamin Calcium carbonate Terazosin hydrochloride Paracetamol Fexofenadine hydrochloride Beclomethasone dipropionate	-	無	心房細動（消失日：[redacted]、不明）： 関連あるかもしれない	心房細動（消失日：[redacted]、不明）： 関連あるかもしれない

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「心房細動（消失日：[redacted]）」及び「心房細動（消失日：不明）」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	心房細動（消失日：翌年※/4/25、不明）： [redacted]/10/21 治験薬投与開始。 翌年※/4/- 心房細動のため、入院。血圧は安定。Coumadin を処方。退院し、治験薬投与を再開。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 男性 57 歳	184.0 cm 117.3 kg	[redacted] (113)	頭痛	[redacted] (1)	[redacted] (11)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					上腹部痛	[redacted] (1)	[redacted] (11)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					眼乾燥	[redacted] (1)	[redacted] (53)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					眼瞼感染	[redacted] (15)	[redacted] (6)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	[redacted] (50)	[redacted] (115)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	[redacted] (50)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					憩室炎	[redacted] (51)	[redacted] (5)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					眼乾燥	[redacted] (92)	[redacted] (157)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					眼乾燥	[redacted] (92)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	後遺症あり
					心電図 QT 延長	[redacted] (113)	[redacted] (183)	不明	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴	合併症	併用薬 [2)] ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
Asthma-[redacted]pneumonia-[redacted]s Vasectomy-[redacted]uti-[redacted] Ear plastics [redacted] Heel spurs-[redacted]joint pain spinous process fx-[redacted]	Hypertension-[redacted] Heartburn-rare appendicitis [redacted] diverticulitis[redacted] &[redacted] Mole/wart removal- [redacted]rosacea[redacted] h/o eczema Removal-growth lower lid-[redacted]eye muscle surgery [redacted] bifocals-[redacted] Neosporin-[redacted]tree pollens-began[redacted] Insomnia-most of adult life, sleep apnea-x many yrs.	Ispaghula Vitamin c substances Vitamin e substances Aspirin Calcium Diphenhydramine Paracetamol Melatonin Minerals unspecified Metronidazole Desonide Ginkgo biloba Irbesartan Ibuprofen Erythromycin Amoxycillin Clavulanic acid Sulphamethoxazole Trimethoprim	Selegiline 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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted]7/28 治験薬投与開始。2ヵ月後、憩室炎の急性再燃のため入院。Septra 及び Metronidazole を処方。1週間以内に回復し、退院。 ドパミン補充療法を追加のため、プラセボ対照期を中止し実薬投与期を開始。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

表 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 女性 66 歳	175.3 cm 95.5 kg	[redacted] (185)	腹部不快感	[redacted] (109)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					非心臓性胸痛	[redacted] (109)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腹部不快感	[redacted] (111)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					非心臓性胸痛	[redacted] (111)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腹部不快感	[redacted] (118)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					非心臓性胸痛	[redacted] (118)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腹部不快感	[redacted] (130)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					非心臓性胸痛	[redacted] (130)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					腹部不快感	[redacted] (135)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					非心臓性胸痛	[redacted] (135)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腹部不快感	[redacted] (136)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					非心臓性胸痛	[redacted] (136)	[redacted] (1)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず	回復

1) 重篤な有害事象「腹部不快感」及び「非心臓性胸痛」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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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
Right hip replacement[redacted] neck stiffness since[redacted]	Hypertension[redacted] Hiatal hernia[redacted]	Conjugated oestrogens Valsartan Hydrochlorothiazide Omeprazole Calcium carbonate	-	無	腹部不快感、非心臓性胸痛：関連なし	腹部不快感、非心臓性胸痛： 多分関連なし

1) 重篤な有害事象「腹部不快感」及び「非心臓性胸痛」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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted]2/10 治験薬投与開始。 同年※/6/19 胸痛のため入院。心臓が原因ではないことが示されたため、胃腸科専門医を紹介。胃腸科専門医は、胸痛は裂孔ヘルニアと関連していると診断。 同年※/6/22 疼痛なく、maalox 及び tums を処方し、退院。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 男性 66 歳	170.2 cm 73.5 kg	[redacted] (176)	便秘	[redacted] (5)	[redacted] (24)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					異常な夢	[redacted] (20)	[redacted] (340)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					異常な夢	[redacted] (20)	不明	多分関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					滑液包炎	[redacted] (43)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					腱炎	[redacted] (43)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					滑液包炎	[redacted] (43)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					腱炎	[redacted] (43)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					前立腺癌	[redacted] (81)	不明	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					鼻咽頭炎	[redacted] (108)	[redacted] (4)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (176)	[redacted] (16)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（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
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (176)	[redacted] (57)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (176)	[redacted] (57)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (176)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (176)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (176)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	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
Bleeding polyp 10 y ago - colon R rotator cuff tear & surgery 1 y ago	Controlled angina 5 y ago with medication. none since Asymptomatic borderline elevated psa Glaucoma x10 yrs. uses betagan drops Hypercholesterolemia x 5 yrs. Chronic sciatica. lightheadedness, headaches since [redacted]	Levobunolol hydrochloride Aspirin Diltiazem hydrochloride Multivitamin Garlic Herbal medication Minerals unspecified Selenium Vitamin e substances Zinc Atorvastatin calcium Cortisone acetate Lignocaine	-	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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]7/14 治験薬投与開始。 同年※/9/- 前立腺特異抗原値が2月の3.6から4.9（基準値：0.5～4.0）に上昇していることが判明。 同年※/10/- 前立腺右葉の生検にて、限局性腺癌、グリソン6、及び腺過形成が認められた。左前立腺の生検では腺過形成のみ認められた。放射性シードインプラントを予定。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 男性 68 歳	180.3 cm 102.4 kg	[redacted] (64)	狭心症	[redacted] (12)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与量変更せず	回復
					心筋梗塞	[redacted] (14)	[redacted] (5)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					うつ病	[redacted] (18)	不明	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与量変更せず	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 [3]	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
Mi[redacted] angina[redacted] Chronic action tremor migraines until 30 y ago	Duodenal ulcer[redacted] reflux symptoms with exertion now Enucleation l eye age 3 (tumor). prosthesis Arthrolgias b hips x 1yr Hypercholesterolemia[redacted] Depression x 1-2 yrs. seeing psychiatrist Allerg to penicillin (pruritis)	Paroxetine hydrochloride Atorvastatin calcium Nifedipine Omeprazole Primidone Glyceryl trinitrate	-	有	関連なし	関連あるかもしれない

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) 治験薬との因果関係について治験責任医師に問い合わせたところ、[redacted]に「関連なし」と判定した。なお、重篤な有害事象等に関する報告書は[redacted]のフォローアップ以降更新されていない
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted]/11/3 治験薬投与開始。2 週間後、高度の狭心症発作が発現。 心カテーテル検査にて、短い左主冠動脈、左前下行枝（LAD)及び回旋動脈における冠動脈疾患、軽度の左室側壁運動低下が認められた。Procardia、lipitor、nitrostat、nitroglycerin patch 及び imdur を処方。併用禁止薬を使用するため治験薬投与を中止。うつ病治療のため、Prozac を処方。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

表 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 女性 76 歳	165.1 cm 64.4 kg	[redacted] (93)	腹痛	[redacted] (46)	[redacted] (20)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
					悪心	[redacted] (59)	[redacted] (7)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
					小腸閉塞	[redacted] (59)	[redacted] (7)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
					嘔吐	[redacted] (59)	[redacted] (7)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
					便秘	[redacted] (61)	[redacted] (5)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	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 [2)]	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
Twisted small intestine[redacted] Skin rash when took sinemet [redacted] Hysterectomy[redacted]uterine suspesian surgery[redacted] lipoma removed[redacted]	Urinary frequency[redacted] Mild cataract-bilat[redacted] had a threatened detached retina bilat[redacted] General aches/pain & arthritis since [redacted]neck pain l+ side[redacted] Seasonal allergies	Aspirin[3), 4), 5)] Multivitamin[3), 4), 5)] Calcium carbonate[3), 4), 5)] Ipratropium bromide[3), 4), 5)] Casanthranol[4), 5)] Docusates[4), 5)] Sodium[5)] Potassium[5)]	Carbidopa modified-release Levodopa modified-release	有	腹痛、悪心、小腸閉塞、嘔吐、便秘：関連なし	腹痛、悪心、小腸閉塞、嘔吐、便秘：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) 治験薬との因果関係について、重篤な有害事象等に関する報告書では「多分関連なし（unlikely）」、症例報告書では「関連あるかもしれない」となっていたため、治験責任医師に電話にて問い合わせた（[redacted]及び[redacted]）。症例報告書の治験薬との因果関係を「関連なし」に更新していなかったとのことであった（症例報告書では「多分関連なし（unlikely）」という選択肢がない）。
3) 重篤な有害事象「腹痛」発現日までに使用していた併用薬
4) 重篤な有害事象「悪心」、「小腸閉塞」及び「嘔吐」発現日までに使用していた併用薬
5) 重篤な有害事象「便秘」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]6/23 治験薬投与開始。 同年※/8/22 部分腸閉塞のため入院。閉塞は消失した。ドパミン補充療法を追加のため、プラセボ対照期を中止し実薬投与期を開始。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 男性 73 歳	175.3 cm 79.5 kg	[redacted] (180)	悪性黒色腫	[redacted] (62)	[redacted] (46)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					運動緩慢	[redacted] (64)	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	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
Pneumonia 3 x in last 5 years Melanoma Kidney stones[redacted]	Constipation since[redacted] hernia operation in[redacted] in past indigestion[redacted] Prostate surgery[redacted] urinary frequency since[redacted] Cataracts[redacted] Lower back pain[redacted] arthritis rt knee[redacted] rt arm & shoulder stiff[redacted] Essential tremor[redacted] Seasonal allergies; cipro & relafen Occ dizziness x 9 years[redacted]	Vitamin e substances Dimenhydrinate Minerals unspecified Propranolol hydrochloride Aspirin Naproxen Multivitamin Betacarotene Ubidecarenone Fish oil Herbal medication Lignocaine	-	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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]/7/30 治験薬投与開始。 同年※/9/29 本剤投与開始2ヵ月半後、病変は結節性悪性黒色腫と診断され、Clarkレベル IV、最大の厚さは2.15 mmで垂直成長がみられた。転移性病変は除外できなかった。約2年後、リンパ節腫大が発現し、穿刺により転移性黒色腫と診断。 治験薬投与2年後※/5/24 リンパ節郭清と、右腕の扁平上皮癌の切除術を施行。放射線療法を開始し、3ヵ月後、額に再発した黒色腫の外科的切除を施行。2ヵ月後、右側頭部の転移性病変の追加切除を実施。 治験薬投与3年後※/5/25 レボドパ療法のため、予防措置として、治験依頼者の要請により治験中止。 治験薬投与4年後※/6/17 本剤投与2.7年、TVP-1012/233試験を中止後22日目に悪性黒色腫のため死亡。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 男性 71 歳	179.8 cm 98.2 kg	[redacted] (185)	鼻咽頭炎	[redacted] (35)	[redacted] (8)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					鼻咽頭炎	[redacted] (69)	[redacted] (32)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					咳嗽	[redacted] (69)	[redacted] (83)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					心筋梗塞	[redacted] (99)	[redacted] (53)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					皮膚有棘細胞癌	[redacted] (171)	[redacted] (21)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
					皮膚有棘細胞癌	[redacted] (171)	不明	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	未回復 [1]

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象「皮膚有棘細胞癌（消失日：[redacted]）」及び「皮膚有棘細胞癌（消失日：不明）」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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
Basal cell ca, face, hands last[redacted] Kidney stones[redacted] Turp[redacted]vasectomy[redacted] Tonsilectomy/adenoidectomy[redacted]	Hypertension[redacted] Vitreal detachment[redacted] Shoulder arthritis[redacted] tendonitis left shoulder Hypothyroid[redacted] Seasonal rhinitis[redacted]	Multivitamin Aspirin Enalapril Hydrochlorothiazide Vitamin c substances Thyroxine sodium Betacarotene Vitamin e substances Ginkgo biloba Ibuprofen Potassium Guaiphenesin	Benzhexol hydrochloride	無	皮膚有棘細胞癌（消失日：[redacted]、不明）：関連なし	皮膚有棘細胞癌（消失日：[redacted]、不明）：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「皮膚有棘細胞癌（消失日：[redacted]）」及び「皮膚有棘細胞癌（消失日：不明）」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を1日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を1日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	皮膚有棘細胞癌（消失日：翌年※/6/2、不明）： [redacted]11/24 治験薬投与開始。 翌年※/5/-、翌年※/6/- 2つの顔面扁平上皮癌病変を切除。2つ目の病変は生検によって扁平上皮病変とは確定されなかったが、1つ目の病変と外観が類似。 翌年※/11/- 本治験を完了。 治験薬投与2年後※/1/- 更に病変を1つ切除。 治験薬投与2年後※/2/- 非盲検試験であるTVP-1012/233試験に組み入れ。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 女性 44 歳	165.0 cm 103.9 kg	[redacted] (182)	上腹部痛	[redacted] (58)	[redacted] (3)	不明	高度	重篤	投与量変更せず	回復
					胆管狭窄	[redacted] (114)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	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 2)	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
Cholecystectomy[redacted] Hysterectomy[redacted]bilateral carpal tunnel repair[redacted] pinning l tibia[redacted]	Mitral valve prolapse[redacted] hypertension Gerd, hiatal hernia[redacted]hx ulcers[redacted] Chronic hematuria cause unknown Nearsighted, farsighted[redacted] Arthritis, leg cramps, chrondromalacia knees Migraines Cleocin, naprosyn	Multivitamin Bumetanide Potassium Oestradiol Nitrofurantoin Ibuprofen Omeprazole Aspirin Vitamin e substances Diltiazem hydrochloride Tramadol hydrochloride Ginkgo biloba Glucosamine	-	無	関連あるかもしれない	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) 治験薬との因果関係について、重篤な有害事象等に関する報告書では「多分関連なし（unlikely）」、症例報告書では「不明」となっていた。治験依頼者は保守的に検討するため、治験薬との因果関係について「関連あるかもしれない」とすることとした（症例報告書では「多分関連なし（unlikely）」という選択肢がない）。
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted]11/19 治験薬投与開始。 右上腹部痛が発現。精密検査で陰性と判明。一時的な胆汁うっ滞を伴う再発性右上腹部痛と診断。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

表 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 女性 61 歳	160.0 cm 73.5 kg	[redacted] (43)	うつ病	[redacted] (11)	[redacted] (21)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					消化不良	[redacted] (16)	[redacted] (67)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					筋骨格痛	[redacted] (16)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					希死念慮を有するうつ病	[redacted] (31)	[redacted] (37)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					錯乱状態	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
					浮動性めまい	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
					構語障害	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
					傾眠	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
					各種物質毒性	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象「希死念慮を有するうつ病」、「錯乱状態」、「浮動性めまい」、「構語障害」、「傾眠」及び「各種物質毒性」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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
Lymph node metastatic ca primary unknown [redacted] tx with chemotherapy and cobalt	Heartburn unknown onset, pain rt. side of chest and abdomen-onset unknown Psoriaris Bladder frequency onset unknown Low back pain, shoulder pain, neck pain; fusion of cervical vertebra 20's, degenerative cervical disc disease with chronic pain, bone scan[redacted] arthropathy a-c joints, medical compartment both knees. Numbness rt and lt foot and lt side of mouth (intermittent) Depression since approx[redacted] previously hospitalized, bipolar affective disorder, under care x 10 years History of intolerance to nsaids and penicillin Fusion of neck[redacted] colon cancer, considered a second cancer, surgical removal no recurrence dizziness on lying down lasting less than 1 minute	Aspirin Calcium Magnesium Trazodone hydrochloride Calcium carbonate Paracetamol Vitamin c substances Valproate Naproxen Caffeine Codeine Supplementary drug Docusates Hydromorphone hydrochloride Lithium carbonate Nortriptyline hydrochloride Conjugated oestrogens Psoriasis ointment Hydrocortisone	-	有	希死念慮を有するうつ病：多分関連なし（unlikely）、各種物質毒性：関連あるかもしれない	希死念慮を有するうつ病、各種物質毒性：多分関連なし（unlikely）

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「希死念慮を有するうつ病」、「錯乱状態」、「浮動性めまい」、「構語障害」、「傾眠」及び「各種物質毒性」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を1日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を1日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted]2/9 治験薬投与開始。 同年※/3/11 うつ病が悪化したため入院。Lithium 及び nortriptyline を処方。頚部痛は、頚部椎間板疾患と、後頭神経痛の可能性によるものと考えられた。 Cortisone/novocaine を処方したが、一時的な軽快しかみられず。 同年※/3/23 入院中の浮動性めまい、構語障害、錯乱状態及び傾眠は「薬の飲み合わせによる中毒性代謝反応」による可能性が考えられたため、治験薬投与を中止。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 56 歳	175.0 cm 76.4 kg	[redacted] [redacted] (183)	尿中赤血球陽性	[redacted] (1)	[redacted] (92)	関連なし	中等度	非重篤	不明	回復
					胆石摘出	[redacted] (3)	[redacted] (50)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
					便秘	[redacted] (4)	[redacted] (51)	関連なし	中等度	非重篤	不明	回復
					処置による嘔吐	[redacted] (51)	[redacted] (2)	関連なし	高度	非重篤	投与中断	回復
					頭痛	[redacted] (117)	[redacted] (2)	関連なし	中等度	非重篤	不明	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
Partial pneumothorax-spontaneous[redacted]	Hypothyroid since[redacted]	Thyroxine sodium	-	無	関連なし	関連なし
Atrial fibrillation due to hyperthyroidism[redacted]	rai thyroid on thyroxine	Multivitamin				
Fe deficiency anemia while pregnant[redacted]	0.15 mg	Aspirin				
Dilation & curettage, post menopausal since[redacted]uterine	Occasional tension	Calcium				
fibroid removed[redacted]	headache[redacted]onset;	Conjugated oestrogens				
L cataract since[redacted]pterygium removed[redacted] r	about 1/month;	Progesterone				
cataractectomy[redacted]	appendectomy[redacted]	Polyvinyl alcohol				
Positional vertigo[redacted]migraine equivalent since[redacted]	hospitalized 4-5 days	Povidone				

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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted] 治験薬投与開始。 2 日後、夕食後に高度の腹痛が発現。胆石症と診断。1 ヵ月後に腹腔鏡下胆嚢切除術を施行。 治験薬投与を中断し、手術 2 日後に治験薬投与を再開。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

表 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 74 歳	191.1 cm 103.2 kg	[redacted] [redacted] (183)	血中ブドウ糖増加	[redacted] (1)	[redacted] (99)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					無力症	[redacted] (49)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 [1]
					ライノウイルス感染	[redacted] (54)	[redacted] (75)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					筋痙縮	[redacted] (133)	[redacted] (24)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
					節足動物咬傷	[redacted] (140)	[redacted] (11)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					浮動性めまい	[redacted] (154)	[redacted] (4)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	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
Fungal infection otitis externa [redacted] Near syncope [redacted]	Cabg[redacted]atrial fibrilation, hypertension Pud Eye glasses	Calcium Multivitamin Digoxin Potassium Omeprazole Frusemide Warfarin sodium Irbesartan Paracetamol Aspirin	-	無	多分関連なし	多分関連なし

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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] 高度の浮動性めまいのため入院。二腔埋込みペースメーカー留置術を施行。 [redacted] 症状が安定し、退院。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

表 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 77 歳	154.0 cm 68.6 kg	[redacted] (183)	悪心	[redacted] (11)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					疲労	[redacted] (50)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					膀胱瘤	[redacted] (69)	[redacted] (4)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
					浮動性めまい	[redacted] (72)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					幻視	[redacted] (72)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					無力症	[redacted] (72)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					幻視	[redacted] (75)	[redacted] (1)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					記憶障害	[redacted] (101)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					筋痙縮	[redacted] (110)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 1)
					下痢	[redacted] (182)	[redacted] (2)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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
-	Hypertension,[redacted]coronary artery disease,[redacted]coronary angioplasty coronary artery stent[redacted] increase cholestera[redacted] Constipation unk stomach ulcer[redacted] Ovarian cyst removed[redacted] hysterectomy[redacted] frequent urination [redacted] urinary incontinence[redacted] Atrophic vulvovaginitis u/u/u, cystocele result of having children[redacted] Cataracts both eyes[redacted] Tonsillectomy[redacted]drymouth[redacted]difficulty swallowing pediatric esophagus[redacted] Degenerative arthritis effecting mult. joints esp knees[redacted]hammer toe repair right[redacted]cxr[redacted]dextroconvex scoliosis of thoracic spine & several old healed r. posterior rib fractures 5th & 6th rib Hypothyroid[redacted] Mild small vessel disease[redacted] Depression[redacted] Demerol nausea/vomiting, trazodone low blood pressure Difficulty sleeping[redacted] unilateral salpingooophorectomy[redacted]fatigue u/u/u	Thyroxine sodium Vitamin c substances Folic acid Multivitamin Vitamin e substances Calcium carbonate Paracetamol Conjugated oestrogens Nizatidine Ginkgo biloba Zinc Amlodipine besilate Aspirin Atorvastatin calcium Hydrochlorothiazide Tolterodine tartrate Metoprolol tartrate Anaesthetics unspecified	Metoprolol tartrate Venlafaxine hydrochloride	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（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

処置・経過	[redacted] 治験開始前、出産の結果としての膀胱瘤が認められた。 [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 待機的手術のため入院。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

表 2.7.6.22-11　重篤な有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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	154.9 cm 73.0 kg	[redacted] [redacted] (98)	灼熱感	[redacted] (2)	[redacted] (116)	不明	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復 [1]
					浮動性めまい	[redacted] (8)	[redacted] (8)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					悪心	[redacted] (8)	[redacted] (8)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					無力症	[redacted] (43)	[redacted] (75)	不明	中等度	非重篤	投与量変更せず	未回復 [1]
					頭痛	[redacted] (54)	[redacted] (2)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					胸痛	[redacted] (59)	[redacted] (2)	関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復 [1]
					呼吸困難	[redacted] (59)	[redacted] (2)	関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復 [1]
					振戦	[redacted] (59)	[redacted] (2)	関連なし	高度	重篤	投与中断	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
Cholecystectomy[redacted]chronic intermitent diarrhea, heartburn	Chronic intermittent diarrhea heartburn Arthritis (shoulders/neck) unknown start date Mild headaches Weak knees bilaterally unknown start date tah[redacted]	Multivitamin Paracetamol Aluminium hydroxide Magnesium hydroxide Simethicone Menthol Methyl salicylate	-	有	胸痛、呼吸困難、振戦：関連なし	胸痛、呼吸困難、振戦：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「胸痛」、「呼吸困難」及び「振戦」発現日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	胸痛、呼吸困難、振戦： [redacted] 治験薬投与開始。 [redacted] 胸痛、震え及び呼吸困難のため入院。治験薬投与を中止。 負荷試験にて「心臓への酸素供給減少」がみられ、nitro patch を処方。退院。

総括報告書（5.3.5.1-7）Appendix 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.6, 16.2.1.9, 16.3.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-5）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（プラセボ対照期）を表 2.7.6.22-12 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 4.5%（6/134 例）9 件、本剤 2 mg 群では 2.3%（3/132 例）7 件、プラセボ群では 1.4%（2/138 例）4 件であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 1 mg 群では胸部不快感、インフルエンザ様疾患、蜂巣炎、尿路感染、血圧上昇、白血球数増加、虚血性ニューロパチー、うつ病及び混合性幻覚が各 0.7%（1/134 例）であった。

本剤 2 mg 群では各種物質毒性、浮動性めまい、構語障害、蟻走感、傾眠、錯乱状態及び幻覚が各 0.8%（1/132 例）であった。

プラセボ群では疲労、パーキンソニズム、副鼻腔炎に伴う頭痛及び不眠症が 0.7%（1/138 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みられなかった。

表 2.7.6.22-12　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）

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 92 歳	虚血性ニューロパチー	[redacted]	[redacted] (10)	[redacted] (4)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 57 歳	蜂巣炎	[redacted]	[redacted] (150)	不明	不明	軽度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
			白血球数増加	[redacted]	[redacted] (150)	不明	不明	軽度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
	[redacted]	白人 男性 71 歳	混合性幻覚	[redacted]	[redacted] (4)	[redacted] (47)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
			血圧上昇	[redacted]	[redacted] (15)	[redacted] (36)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
	[redacted]	白人 男性 63 歳	うつ病	[redacted]	[redacted] (121)	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
	[redacted]	白人 男性 72 歳	胸部不快感	[redacted]	[redacted] (8)	[redacted] (10)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 67 歳	尿路感染	[redacted]	[redacted] (3)	[redacted] (37)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 [1)]
			インフルエンザ様疾患	[redacted]	[redacted] (4)	[redacted] (14)	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（5.3.7.1-5）から引用

表 2.7.6.22-12　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（プラセボ対照期）（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 2 mg 群	[redacted]	白人 女性 73 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (25)	不明	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
	[redacted]	その他 女性 59 歳	蟻走感	[redacted]	[redacted] (12)	[redacted] (4)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	白人 女性 61 歳	錯乱状態	[redacted]	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			構語障害	[redacted]	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			傾眠	[redacted]	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
			各種物質毒性	[redacted]	[redacted] (43)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
プラセボ群	[redacted]	白人 男性 61 歳	疲労	[redacted]	[redacted] (16)	[redacted] (31)	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 47 歳	不眠症	[redacted]	[redacted] (15)	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]
			副鼻腔炎に伴う頭痛	[redacted]	[redacted] (15)	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復 [1]
			パーキンソニズム	[redacted]	[redacted] (15)	不明	不明	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（5.3.7.1-5）から引用

⑤ 臨床検査

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

⑥ バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

バイタルサインについて、投与後に異常値又は異常変動を示した被験者がみられたものの、臨床的に意義のある変化はみられなかった。また、心電図、身体所見及び神経学的検査の結果について、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

⑦ チラミン負荷試験

本剤 1 mg、2 mg 又はプラセボを 6 ヵ月間投与された被験者にチラミンを経口投与したときの影響を検討した。Week26 までを完了した被験者 55 例（本剤 1 mg 群 19 例、本剤 2 mg 群 19 例及びプラセボ群 17 例）を対象にチラミン負荷試験を実施した。ベースラインとして、低チラミン食摂取後 30 分間（10 分ごと）のバイタルサインを測定した。その後、チラミン 75 mg を含有するカプセルを投与した後 120 分間（5 分ごと）のバイタルサインを測定した。

本剤 1 mg 群ではチラミンの影響はみられなかった。本剤 2 mg 群では 2 例で軽度で一過性の収縮期血圧の上昇がみられたが、事前に規定したチラミンと MAO 阻害薬の相互作用ありとする基準（30 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇、40 bpm 以下の徐脈及び臨床的に問題となる心電図所見）を満たさなかった。ただし、これらの被験者の収縮期血圧の上昇は、チラミン投与と時間的な相関関係があった。

実薬対照期の試験成績を以下に示した。

（3）試験成績（実薬投与期）

1）被験者の構成及びデータの取扱い（実薬投与期）

① 被験者の内訳とその取扱い

380 例が実薬投与期に移行した。被験者の内訳は、本剤 1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ／本剤 2 mg 群でそれぞれ 124 例、124 例及び 132 例であり、抗パーキンソン病薬の追加投与が必要となった被験者はそれぞれ 34 例、40 例及び 37 例であった。実薬投与期を完了した被験者はそれぞれ 120 例、118 例及び 122 例であり、中止例はそれぞれ 4 例、6 例及び 10 例であった。中止理由は、被験者の希望が最も多かった。治験中止までの期間について、群間で有意な差はみられなかった。

実薬投与期における中止理由の内訳を表 2.7.6.22-13 に示した。

表 2.7.6.22-13　中止理由の内訳（実薬投与期）

	本剤 1 mg 群		本剤 2 mg 群		プラセボ群／本剤 2 mg 群		全体	
	N	%	N	%	N	%	N	%
計	124	100.0	124	100.0	132	100.0	380	100.0
中止理由								
治験完了例	120	96.8	118	95.2	122	92.4	360	94.7
有害事象	.	.	2	1.6	3	2.3	5	1.3
自発的な中止	2	1.6	3	2.4	4	3.0	9	2.4
有効性の欠如	.	.	.	.	1	0.8	1	0.3
その他	2	1.6	1	0.8	2	1.5	5	1.3

② 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.22-14 に示した。

実薬投与期の対象集団は、本剤 1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ／本剤 2 mg 群でそれぞれ 124 例、124 例及び 132 例であった。有効性の解析対象集団は、それぞれ 122 例、119 例及び 130 例であった。

表 2.7.6.22-14　解析対象集団の内訳（実薬投与期）

	本剤 1 mg 群		本剤 2 mg 群		プラセボ群／本剤 2 mg 群		全体	
	N	%	N	%	N	%	N	%
計	124	100.0	124	100.0	132	100.0	380	100.0
有効性の解析対象集団								
No	2	1.6	5	4.0	2	1.5	9	2.4
Yes	122	98.4	119	96.0	130	98.5	371	97.6

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 2.7.6.22-15 に示した。

年齢、性別及び他の基準値の特性に群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.22-15　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（実薬投与期）

			本剤 1 mg 群	本剤 2 mg 群	プラセボ群／本剤 2 mg 群	全体
身長（cm）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	171.7 (9.1)	171.8 (9.6)	171.8 (9.6)	171.8 (9.4)
体重（kg）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	77.5 (14.1)	80.8 (15.0)	76.6 (14.4)	78.3 (14.6)
年齢（歳）（ベースライン）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	61.0 (10.1)	60.1 (11.4)	60.3 (10.8)	60.5 (10.8)
振戦	有	n (%)	106 (85.5)	110 (88.7)	107 (81.1)	323 (85.0)
	無	n (%)	18 (14.5)	14 (11.3)	25 (18.9)	57 (15.0)
	計	n (%)	124 (100.0)	124 (100.0)	132 (100.0)	380 (100.0)
筋強剛	有	n (%)	81 (65.3)	91 (73.4)	88 (66.7)	260 (68.4)
	無	n (%)	39 (31.5)	32 (25.8)	44 (33.3)	115 (30.3)
	不明	n (%)	4 (3.2)	1 (0.8)	.	5 (1.3)
	計	n (%)	124 (100.0)	124 (100.0)	132 (100.0)	380 (100.0)
無動・寡動	有	n (%)	75 (60.5)	80 (64.5)	96 (72.7)	251 (66.1)
	無	n (%)	45 (36.3)	41 (33.1)	33 (25.0)	119 (31.3)
	不明	n (%)	4 (3.2)	3 (2.4)	3 (2.3)	10 (2.6)
	計	n (%)	124 (100.0)	124 (100.0)	132 (100.0)	380 (100.0)
姿勢反射障害	有	n (%)	12 (9.7)	18 (14.5)	17 (12.9)	47 (12.4)
	無	n (%)	108 (87.1)	104 (83.9)	114 (86.4)	326 (85.8)
	不明	n (%)	4 (3.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	7 (1.8)
	計	n (%)	124 (100.0)	124 (100.0)	132 (100.0)	380 (100.0)
その他	未報告	n (%)	15 (12.1)	24 (19.4)	23 (17.4)	62 (16.3)
	有	n (%)	29 (23.4)	28 (22.6)	34 (25.8)	91 (23.9)
	無	n (%)	74 (59.7)	70 (56.5)	70 (53.0)	214 (56.3)
	不明	n (%)	6 (4.8)	2 (1.6)	5 (3.8)	13 (3.4)
	計	n (%)	124 (100.0)	124 (100.0)	132 (100.0)	380 (100.0)
UPDRS 合計スコア（ベースライン）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	24.52 (11.47)	25.44 (9.54)	23.77 (10.88)	24.56 (10.66)
UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）合計スコア（ベースライン）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	0.92 (1.09)	1.12 (1.22)	0.81 (1.09)	0.95 (1.14)
UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア（ベースライン）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	5.96 (3.43)	6.60 (3.25)	6.00 (3.31)	6.18 (3.33)
UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア（ベースライン）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	17.65 (9.04)	17.73 (7.55)	16.96 (8.28)	17.44 (8.30)
Schwab and England ADL スコア（被験者による評価）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	92.30 (5.99)	91.25 (6.00)	92.08 (5.66)	91.88 (5.89)
Schwab and England ADL スコア（治験責任医師による評価）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	92.26 (5.72)	90.60 (5.86)	91.48 (6.11)	91.45 (5.92)
改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類（ベースライン）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	1.85 (0.48)	1.86 (0.48)	1.83 (0.49)	1.85 (0.48)
QOL スコア（ベースライン）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	27.79 (15.03)	29.40 (16.74)	26.58 (15.31)	27.89 (15.70)
改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類（ベースライン）		N	124	124	130	378
		平均値（SD）	1.65 (0.69)	1.81 (0.61)	1.63 (0.67)	1.69 (0.66)
Timed Motor Tests（秒）（ベースライン）		N	124	123	131	378
		平均値（SD）	12.54 (3.69)	12.90 (3.29)	13.45 (6.27)	12.97 (4.65)
Beck Total スコア（ベースライン）		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	2.31 (2.38)	2.85 (2.82)	2.53 (2.75)	2.56 (2.66)
Mini-Mental Status		N	124	124	132	380
		平均値（SD）	29.12 (1.44)	29.10 (1.23)	29.21 (1.13)	29.15 (1.27)

解析対象：実薬投与期の対象集団

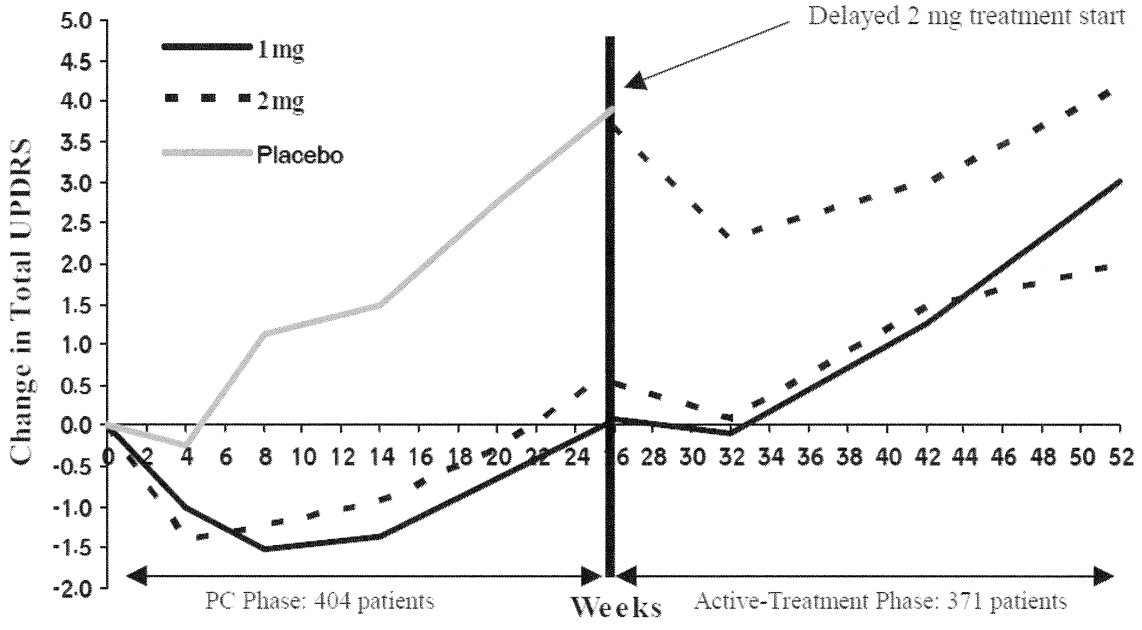
2）有効性の評価（実薬投与期及び全治験期間）

① UPDRS 合計スコア

UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移（LOCF）を図 2.7.6.22-6 に、ベースラインからの変化量の中央値の推移（LOCF）を図 2.7.6.22-7 に示した。

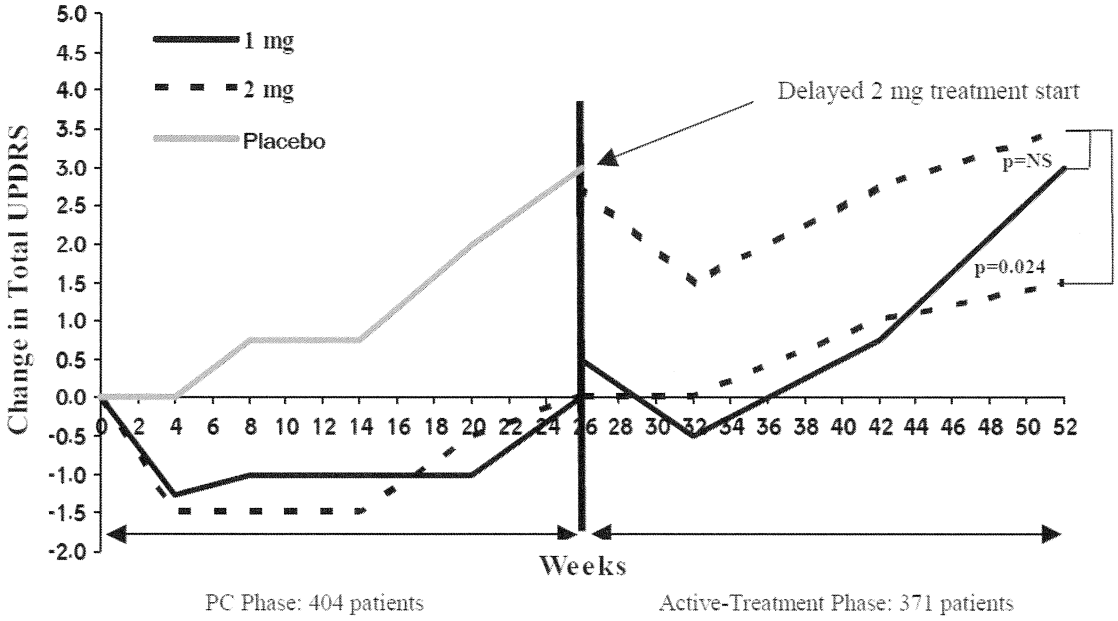
Week52 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群で 3.01、本剤 2 mg 群で 1.97、プラセボ／本剤 2 mg 群で 4.17 であり、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ／本剤 2 mg 群との間には統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.046 及び p=0.024）。

本剤 1 mg 群の 1 例において外れ値がみられたため、ノンパラメトリック検定を実施した。Week52 における UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の中央値は本剤 1 mg 群で 3、本剤 2 mg 群で 1.5、プラセボ／本剤 2 mg 群で 3.5 であった。実薬投与期においてプラセボ／本剤 2 mg 群及び本剤 2 mg 群ともに本剤 2 mg を投与したにもかかわらず、Week26 でみられたプラセボ／本剤 2 mg 群と本剤 2 mg 群の差は Week52 まで持続しており、統計学的に有意な差がみられた（p=0.024）。



解析対象：有効性の解析対象集団

図 2.7.6.22-6　UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移（LOCF）



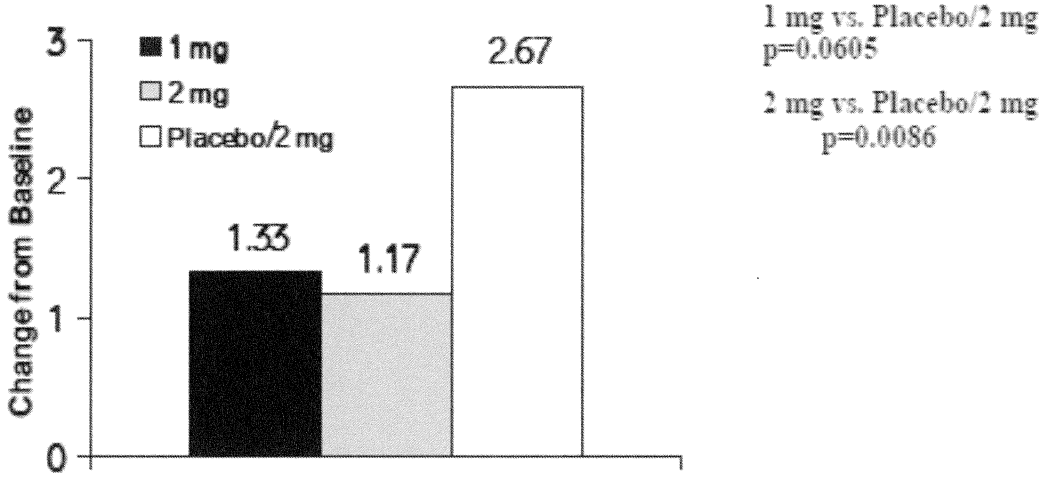
解析対象：有効性の解析対象集団

図 2.7.6.22-7　UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量の中央値の推移（LOCF）

② UPDRS 合計スコア及び AUC（Area under the curve）

UPDRS 合計スコアの Week26 から 52 までの変化量の AUC の中央値は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群では各 23.50、プラセボ／本剤 2 mg 群では 70.00 であり約 3 倍であった。AUC/Week は本剤 1 mg 群及び 2 mg 群と比較してプラセボ／本剤 2 mg 群で統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.015 及び p=0.003）。

Week32 において、すべての被験者が本剤を 6 週間投与されているため、本剤の症候性効果はすべての群で均衡になっていると推定された。本剤の症候性効果を分離して評価するため、Week32 から 52 の平均値（LOCF）におけるベースラインからの変化量の AUC を検討した。UPDRS の Week32 から 52 までのベースラインからの変化量の AUC の中央値は、本剤 1 mg 群で 21.25、本剤 2 mg 群で 22.50 と同程度であった。プラセボ／本剤 2 mg 群では 52.50 と本剤 1 mg 群及び 2 mg 群の 2.5 倍であった。ベースラインからの変化量の AUC/Week の中央値は、本剤 1 mg 群で 1.06、本剤 2 mg 群で 1.13、プラセボ／本剤 2 mg 群で 2.63 であった。Week32 から 52 までのベースラインからの変化量の平均値について、本剤 2 mg 群と比較してプラセボ／本剤 2 mg 群では統計学的に有意な差がみられた（p=0.0086）（図 2.7.6.22-8）。



解析対象：有効性の解析対象集団

図 2.7.6.22-8　UPDRS 合計スコアの Week32 から 52 までのベースラインからの変化量の中央値

3）薬力学的作用（実薬投与期及び全治験期間）

薬力学的作用のための検体は、一部の被験者（11 施設）のベースライン、Week26、52 及び本剤投与終了後のフォローアップである Week58 に採取した。Week26、52 及び 58 の血小板 MAO-B 活性阻害率を表 2.7.6.22-16 に示した。

本剤 1 mg 群及び 2 mg 群では、血小板 MAO-B 活性の完全な阻害がみられた。プラセボ群では血小板 MAO-B 活性の阻害はみられなかったが、実薬投与期に本剤 2 mg に切り替えた後、完全な阻害がみられた。Week58 ではほとんどの被験者で MAO-B 活性がベースライン付近となった。

表 2.7.6.22-16　血小板 MAO-B 活性阻害率

		本剤 1 mg 群	本剤 2 mg 群	プラセボ群／本剤 2 mg 群
Week 26	N	16	22	18
	平均値	100.00	99.69	-0.06
	SD	0.00	1.47	40.56
	最小値	100.00	93.10	-66.67
	最大値	100.00	100.00	59.32
Week 52	N	14	21	16
	平均値	100.00	99.26	100.00
	SD	0.00	3.41	0.00
	最小値	100.00	84.38	100.00
	最大値	100.00	100.00	100.00
Week 58 (Follow-up)	N	4	7	4
	平均値	63.39	-104.72	-17.84
	SD	27.35	132.35	107.12
	最小値	38.46	-342.86	-176.47
	最大値	100.00	38.98	57.69

* ベースラインの値が得られた被験者のみを表示した

** マイナスの値は MAO-B 活性のベースラインからの増加を示す

4）母集団薬物動態の評価（実薬投与期及び全治験期間）

母集団薬物動態解析のモデルは、ラサギリンの2-コンパートメントモデル、1-アミノインダンに関しては1-コンパートメントモデルを用いて表すことができた。ラサギリンの見かけのクリアランス（CL/F）は、体重70 kg、60歳、併用薬がない場合に58.5 L/hrと推定された。ラサギリンのCL/Fの個体間変動は、体重、年齢及びレボドパ併用に関連していた。CL/Fは年齢の増加に伴い低下し、体重の増加に伴い増加した。レボドパ併用により、ラサギリンのCL/Fが31%低下した（両側95%CI：約23%～約39%）。個々の共変量の効果は小さいが、複数の共変量の組合せにより、想定されるラサギリンのCL/Fに意義のある変化が生じる可能性がある。ラサギリンのCL/Fと同様に、1-アミノインダンの見かけのクリアランスは年齢の増加に伴い低下し、体重の増加に伴い増加した。

5）安全性の評価（実薬投与期）

本治験の総括報告書における安全性の評価は、有害事象をCOSTARTを用いて読み替えた。本モジュールの実薬投与期の有害事象は、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232(Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233に基づき、MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。また、本モジュールの有害事象の概要、有害事象、並びに死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232(Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233に基づき、本剤2 mg群及びプラセボ／本剤2 mg群を併合した結果を示した。

① 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表2.7.6.22-17に示した。

本剤の累積曝露量は183.7人･年であり、本剤1 mgの累積曝露量は60.9人･年及び本剤2 mgの累積曝露量（本剤2 mg群及びプラセボ／本剤2 mg群を含む）は122.8人・年であった。被験者ごとの平均曝露量は、本剤1 mg群、本剤2 mg群及びプラセボ／本剤2 mg群でそれぞれ179、354及び340 mgであった。

表2.7.6.22-17　治験薬の曝露状況*

	本剤1 mg群	本剤2 mg群	プラセボ群／本剤2 mg群	全体
N	124	124	132	380
累積曝露量（日）（プラセボ対照期）	21411	21310	22521	65242
総投与量（mg）（プラセボ対照期）	21411.0	41752.0	0.0	63163.0
累積曝露量（日）（実薬投与期）	22242	21947	22909	67098
総投与量（mg）（実薬投与期）	22242.0	43894.0	44903.0	111039.0
累積曝露量（日）（治験終了時）	43653	43257	45430	132340
総投与量（mg）（治験終了時）	43653.0	85646.0	44903.0	174202.0

* 服薬遵守を100%とした

② 有害事象の概要

有害事象の概要を表2.7.6.22-18に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 77.4%（96/124 例）316 件、本剤 2 mg 群では 70.7%（181/256 例）609 件であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 4.0%（5/124 例）6 件、本剤 2 mg 群では 7.8%（20/256 例）27 件であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群では 2.3%（6/256 例）であった。

有害事象の発現頻度について、群間で大きな違いはみられず、本剤の投与量の増加に応じた明らかな有害事象の増加はみられなかった。

表 2.7.6.22-18　有害事象の概要（実薬投与期）

	本剤 1 mg 群 (N=124)	本剤 2 mg 群 (N=256)
すべての有害事象		
発現件数	316	609
発現例数 (%)	96 (77.4)	181 (70.7)
重篤な有害事象		
発現件数	6	27
発現例数 (%)	5 (4.0)	20 (7.8)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数 (%)	-	6 (2.3)

解析対象：実薬投与期の対象集団
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232(Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233 Post-Text Table5, 13, 17 から引用

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.22-19 に示した。

各群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、本剤 1 mg 群では上気道感染 7.3%（9/124 例）、悪心、背部痛、浮動性めまい及び傾眠が各 6.5%（8/124 例）、鼻咽頭炎 5.6%（7/124 例）、インフルエンザ、体位性めまい及び頭痛が各 4.8%（6/124 例）、便秘及び振戦が各 4.0%（5/124 例）、末梢性浮腫及び筋痙縮が各 3.2%（4/124 例）、並びに下痢、歯痛、胸痛、疲労、副鼻腔炎、転倒、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び起立性低血圧が各 2.4%（3/124 例）であった。

本剤 2 mg 群では悪心 9.0%（23/256 例）、浮動性めまい 7.4%（19/256 例）、鼻咽頭炎 7.0%（18/256 例）、転倒、頭痛及び傾眠が各 5.5%（14/256 例）、不眠症 4.3%（11/256 例）、便秘及び背部痛が各 3.9%（10/256 例）、口内乾燥、疲労、末梢性浮腫及び関節痛が各 3.5%（9/256 例）、上気道感染及び起立性低血圧が各 3.1%（8/256 例）、インフルエンザ、体重減少、筋痙縮、振戦、不安及び咳嗽が各 2.7%（7/256 例）、四肢痛及びうつ病が各 2.3%（6/256 例）、並びに腹痛、副鼻腔炎、尿路感染及び挫傷が各 2.0%（5/256 例）であった。

表 2.7.6.22-19　有害事象の発現頻度（実薬投与期）

	本剤 1 mg 群 (N=124)		本剤 2 mg 群 (N=256)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%
全有害事象	96	77.4	181	70.7
血液およびリンパ系障害	1	0.8	1	0.4
リンパ節症	1	0.8	1	0.4
心臓障害	3	2.4	10	3.9
急性心筋梗塞	.	.	1	0.4
狭心症	.	.	2	0.8
不整脈	1	0.8	.	.
心房細動	1	0.8	2	0.8
左脚ブロック	.	.	1	0.4
心拡大	1	0.8	.	.
心筋梗塞	.	.	3	1.2
動悸	.	.	2	0.8
耳および迷路障害	4	3.2	6	2.3
片耳難聴	.	.	2	0.8
耳痛	2	1.6	.	.
耳そう痒症	.	.	1	0.4
聴覚障害	.	.	1	0.4
回転性めまい	.	.	1	0.4
頭位性回転性めまい	2	1.6	1	0.4
内分泌障害	.	.	1	0.4
甲状腺機能低下症	.	.	1	0.4
眼障害	6	4.8	6	2.3
眼瞼炎	1	0.8	.	.
眼瞼痙攣	1	0.8	.	.
白内障	1	0.8	.	.
後天性涙道狭窄	.	.	1	0.4
複視	1	0.8	1	0.4
眼そう痒症	.	.	1	0.4
眼部腫脹	1	0.8	.	.
霧視	.	.	1	0.4
視力低下	1	0.8	.	.
視覚障害	.	.	2	0.8
硝子体剥離	.	.	1	0.4
胃腸障害	24	19.4	56	21.9
腹部不快感	2	1.6	2	0.8
腹痛	.	.	5	2.0
上腹部痛	1	0.8	3	1.2
大腸炎	.	.	1	0.4
便秘	5	4.0	10	3.9
下痢	3	2.4	2	0.8
口内乾燥	1	0.8	9	3.5
消化不良	2	1.6	3	1.2
鼓腸	.	.	3	1.2
食中毒	.	.	1	0.4
消化管運動過剰	1	0.8	.	.
胃食道逆流性疾患	1	0.8	.	.
痔出血	1	0.8	.	.

解析対象：実薬投与期の対象集団

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232(Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233 Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.22-19　有害事象の発現頻度（実薬投与期）（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=124)		本剤 2 mg 群 (N=256)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%
胃腸障害（続き）				
痔核	1	0.8	.	.
裂孔ヘルニア	1	0.8	.	.
口の感覚鈍麻	.	.	1	0.4
鼠径ヘルニア	.	.	1	0.4
口唇痛	.	.	1	0.4
口腔内潰瘍形成	.	.	1	0.4
悪心	8	6.5	23	9.0
口腔浮腫	1	0.8	.	.
食道痙攣	1	0.8	.	.
食道潰瘍	1	0.8	.	.
口腔内痛	.	.	1	0.4
直腸出血	.	.	1	0.4
吐き戻し	.	.	1	0.4
レッチング	1	0.8	.	.
流涎過多	.	.	1	0.4
小腸閉塞	1	0.8	.	.
胃不快感	.	.	2	0.8
口内炎	.	.	1	0.4
歯痛	3	2.4	1	0.4
嘔吐	1	0.8	3	1.2
全身障害および投与局所様態	15	12.1	30	11.7
無力症	1	0.8	2	0.8
胸部不快感	.	.	1	0.4
胸痛	3	2.4	.	.
疲労	3	2.4	9	3.5
冷感	.	.	1	0.4
熱感	.	.	1	0.4
びくびく感	1	0.8	.	.
歩行障害	2	1.6	.	.
埋込み部位変色	1	0.8	.	.
易刺激性	.	.	3	1.2
倦怠感	.	.	1	0.4
末梢性浮腫	4	3.2	9	3.5
疼痛	.	.	2	0.8
圧痕浮腫	2	1.6	1	0.4
発熱	1	0.8	2	0.8
肝胆道系障害	1	0.8	1	0.4
胆石症	1	0.8	1	0.4
感染症および寄生虫症	34	27.4	59	23.0
気管支炎	2	1.6	3	1.2
ウイルス性気管支炎	.	.	1	0.4
蜂巣炎	2	1.6	.	.
感染性下痢	.	.	1	0.4
憩室炎	1	0.8	1	0.4
耳感染	1	0.8	2	0.8
眼感染	1	0.8	.	.

解析対象：実薬投与期の対象集団

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232(Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233 Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.22-19　有害事象の発現頻度（実薬投与期）（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=124)		本剤 2 mg 群 (N=256)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%
感染症および寄生虫症（続き）				
毛包炎	1	0.8	.	.
真菌性皮疹	1	0.8	.	.
胃感染	1	0.8	.	.
ウイルス性胃腸炎	1	0.8	1	0.4
ヘリコバクター性胃炎	.	.	1	0.4
帯状疱疹	1	0.8	.	.
麦粒腫	.	.	1	0.4
インフルエンザ	6	4.8	7	2.7
迷路炎	.	.	1	0.4
喉頭炎	.	.	1	0.4
限局性感染	.	.	1	0.4
下気道感染	.	.	1	0.4
鼻咽頭炎	7	5.6	18	7.0
爪真菌症	.	.	1	0.4
レンサ球菌性咽頭炎	.	.	1	0.4
肺炎	.	.	1	0.4
副鼻腔炎	3	2.4	5	2.0
皮膚細菌感染	.	.	1	0.4
股部白癬	.	.	1	0.4
足部白癬	.	.	1	0.4
歯膿瘍	.	.	2	0.8
歯感染	1	0.8	2	0.8
上気道感染	9	7.3	8	3.1
尿路感染	2	1.6	5	2.0
ウイルス感染	.	.	1	0.4
ウイルス性上気道感染	1	0.8	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	9	7.3	29	11.3
節足動物咬傷	.	.	1	0.4
背部損傷	1	0.8	2	0.8
挫傷	.	.	5	2.0
擦過傷	.	.	2	0.8
眼部手術合併症	.	.	1	0.4
顔面損傷	.	.	1	0.4
転倒	3	2.4	14	5.5
股関節部骨折	.	.	1	0.4
切開部位出血	.	.	1	0.4
切開部位痛	1	0.8	1	0.4
関節脱臼	.	.	1	0.4
関節損傷	.	.	3	1.2
関節捻挫	1	0.8	2	0.8
裂傷	.	.	1	0.4
筋挫傷	.	.	3	1.2
処置後腫脹	.	.	1	0.4
処置による疼痛	2	1.6	3	1.2

解析対象：実薬投与期の対象集団

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232(Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233 Post-Text Table5 から引用