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	%
傷害、中毒および処置合併症（続き）				
肋骨骨折	.	.	1	0.4
皮膚裂傷	2	1.6	.	.
脊椎圧迫骨折	.	.	1	0.4
サンバーン	.	.	1	0.4
臨床検査	9	7.3	24	9.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1	0.8	.	.
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.6	2	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1	0.8	.	.
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	2.4	1	0.4
血中アルカリホスファターゼ異常	1	0.8	.	.
血中アルカリホスファターゼ増加	.	.	2	0.8
血中カルシウム増加	1	0.8	.	.
血中クレアチニン増加	1	0.8	.	.
血中ブドウ糖増加	1	0.8	.	.
血中乳酸脱水素酵素増加	.	.	1	0.4
血中カリウム増加	.	.	1	0.4
血圧上昇	.	.	2	0.8
血中尿素増加	1	0.8	.	.
尿中血陽性	1	0.8	1	0.4
心筋虚血の心電図所見	.	.	2	0.8
心電図異常	.	.	1	0.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	0.8	.	.
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	.	.	2	0.8
尿中ブドウ糖陽性	.	.	1	0.4
ヘマトクリット減少	.	.	1	0.4
血液学的検査異常	1	0.8	.	.
ヘモグロビン減少	.	.	1	0.4
肝酵素上昇	.	.	1	0.4
肝機能検査異常	1	0.8	.	.
リンパ球数減少	1	0.8	.	.
平均赤血球ヘモグロビン増加	1	0.8	.	.
平均赤血球容積増加	1	0.8	.	.
好中球数増加	1	0.8	.	.
尿蛋白	.	.	1	0.4
尿中蛋白陽性	.	.	2	0.8
赤血球数減少	.	.	1	0.4
尿中赤血球	1	0.8	.	.
尿中赤血球陽性	1	0.8	3	1.2
体重減少	1	0.8	7	2.7
体重増加	2	1.6	2	0.8
白血球数増加	1	0.8	.	.
尿中白血球陽性	.	.	2	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	%
代謝および栄養障害	1	0.8	5	2.0
食欲不振	.	.	1	0.4
食欲減退	.	.	1	0.4
脱水	.	.	1	0.4
高コレステロール血症	1	0.8	.	.
高血糖	.	.	1	0.4
体重変動	.	.	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	20	16.1	39	15.2
関節痛	2	1.6	9	3.5
腋窩腫瘤	.	.	1	0.4
背部痛	8	6.5	10	3.9
滑液包炎	1	0.8	1	0.4
外骨腫	1	0.8	1	0.4
関節硬直	.	.	1	0.4
関節腫脹	2	1.6	3	1.2
運動性低下	1	0.8	.	.
筋痙縮	4	3.2	7	2.7
筋緊張	1	0.8	.	.
筋力低下	1	0.8	2	0.8
筋骨格痛	1	0.8	4	1.6
筋骨格硬直	2	1.6	1	0.4
筋痛	1	0.8	1	0.4
頚部痛	1	0.8	3	1.2
四肢痛	2	1.6	6	2.3
多発性関節炎	1	0.8	.	.
重感	.	.	1	0.4
脊椎炎	.	.	1	0.4
腱炎	1	0.8	1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	2.4	7	2.7
基底細胞癌	.	.	1	0.4
転移性結腸癌	.	.	1	0.4
表皮内悪性黒色腫	.	.	1	0.4
副鼻腔新生物	1	0.8	.	.
前立腺癌	.	.	1	0.4
皮膚癌	1	0.8	2	0.8
扁平上皮癌	1	0.8	.	.
皮膚有棘細胞癌	.	.	1	0.4
神経系障害	35	28.2	67	26.2
味覚消失	.	.	1	0.4
平衡障害	.	.	2	0.8
運動緩慢	.	.	2	0.8
頚動脈閉塞	.	.	1	0.4
頚動脈狭窄	.	.	1	0.4
手根管症候群	.	.	1	0.4
脳血管発作	1	0.8	.	.
頚腕症候群	.	.	1	0.4

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	%
神経系障害（続き）				
協調運動異常	.	.	1	0.4
注意力障害	1	0.8	1	0.4
浮動性めまい	8	6.5	19	7.4
体位性めまい	6	4.8	4	1.6
よだれ	.	.	1	0.4
構語障害	1	0.8	.	.
ジストニー	1	0.8	.	.
頭痛	6	4.8	14	5.5
片側頭痛	.	.	1	0.4
不全片麻痺	1	0.8	.	.
感覚鈍麻	1	0.8	3	1.2
嗜眠	1	0.8	.	.
意識消失	1	0.8	.	.
記憶障害	1	0.8	.	.
精神的機能障害	.	.	1	0.4
片頭痛	.	.	2	0.8
運動機能障害	.	.	1	0.4
末梢性ニューロパシー	.	.	1	0.4
錯感覚	2	1.6	4	1.6
パーキンソン病	1	0.8	1	0.4
失神寸前の状態	.	.	1	0.4
副鼻腔炎に伴う頭痛	.	.	1	0.4
傾眠	8	6.5	14	5.5
会話障害	.	.	2	0.8
失神	.	.	2	0.8
緊張性頭痛	1	0.8	1	0.4
一過性脳虚血発作	.	.	2	0.8
振戦	5	4.0	7	2.7
精神障害	6	4.8	27	10.5
異常な夢	.	.	2	0.8
不安	.	.	7	2.7
錯乱状態	.	.	1	0.4
うつ病	2	1.6	6	2.3
失見当識	1	0.8	.	.
幻覚	1	0.8	1	0.4
幻聴	.	.	1	0.4
不眠症	2	1.6	11	4.3
神経過敏	1	0.8	1	0.4
悪夢	1	0.8	.	.
睡眠障害	.	.	2	0.8
自殺念慮	.	.	1	0.4

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	%
腎および尿路障害	7	5.6	6	2.3
高窒素血症	1	0.8	.	.
排尿困難	.	.	2	0.8
血尿	2	1.6	.	.
尿意切迫	1	0.8	3	1.2
夜間頻尿	1	0.8	.	.
頻尿	1	0.8	1	0.4
蛋白尿	1	0.8	.	.
尿失禁	.	.	1	0.4
生殖系および乳房障害	1	0.8	8	3.1
良性前立腺肥大症	.	.	1	0.4
精巣上体炎	.	.	1	0.4
勃起不全	.	.	2	0.8
女性化乳房	.	.	1	0.4
陰茎出血	.	.	1	0.4
前立腺症	1	0.8	.	.
前立腺炎	1	0.8	.	.
膣出血	.	.	1	0.4
膣脱	.	.	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	6.5	22	8.6
喘息	1	0.8	.	.
咳嗽	2	1.6	7	2.7
発声障害	.	.	2	0.8
呼吸困難	.	.	1	0.4
肺気腫	.	.	2	0.8
鼻出血	.	.	1	0.4
鼻閉	1	0.8	3	1.2
鼻乾燥	.	.	1	0.4
夜間呼吸困難	.	.	1	0.4
咽喉頭疼痛	2	1.6	4	1.6
後鼻漏	.	.	1	0.4
肺肉芽腫	1	0.8	.	.
アレルギー性鼻炎	.	.	1	0.4
鼻漏	1	0.8	1	0.4
副鼻腔障害	1	0.8	.	.
咽喉刺激感	.	.	1	0.4
上気道うっ血	.	.	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	6	4.8	17	6.6
ざ瘡	.	.	1	0.4
脱毛症	1	0.8	1	0.4
水疱	1	0.8	.	.
冷汗	.	.	1	0.4
接触性皮膚炎	.	.	1	0.4
薬疹	.	.	1	0.4
湿疹	1	0.8	1	0.4
毛髪成長異常	1	0.8	.	.
毛質異常	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	%
皮膚および皮下組織障害（続き）				
多汗症	.	.	1	0.4
寝汗	.	.	1	0.4
前癌性皮膚病変	.	.	1	0.4
そう痒症	.	.	2	0.8
発疹	2	1.6	4	1.6
そう痒性皮疹	.	.	1	0.4
皮膚病変	.	.	1	0.4
うっ滞性皮膚炎	.	.	1	0.4
外科および内科処置	.	.	1	0.4
白内障手術	.	.	1	0.4
血管障害	4	3.2	12	4.7
大腿動脈狭窄	.	.	1	0.4
潮紅	1	0.8	.	.
ほてり	.	.	1	0.4
低血圧	.	.	1	0.4
起立性低血圧	3	2.4	8	3.1
静脈炎	.	.	1	0.4

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

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 2.7.6.22-20 に示した。

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

重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群では腹部不快感、小腸閉塞、胆石症、蜂巣炎、脳血管発作及び意識消失が各 0.8%（1/124 例）であった。

本剤 2 mg 群では急性心筋梗塞、狭心症、心房細動、心筋梗塞、悪心、嘔吐、胆石症、気管支炎、インフルエンザ、股関節部骨折、関節脱臼、関節損傷、脱水、基底細胞癌、転移性結腸癌、表皮内悪性黒色腫、皮膚癌、皮膚有棘細胞癌、冠動脈閉塞、頚動脈狭窄、浮動性めまい、一過性脳虚血発作、幻聴、自殺念慮、腟脱、肺気腫及び大腿動脈狭窄が各 0.4%（1/256 例）であった。

表 2.7.6.22-20　重篤な有害事象を発現した症例一覧（実薬投与期）

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 ［基本語］	治験薬 投与開始日 [1]	発現日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 1 mg 群	[redacted]	女性 72 歳	胆石症	[redacted]	[redacted] (291)	関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復 [2]
	[redacted]	女性 68 歳	意識消失	[redacted]	[redacted] (205)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	女性 75 歳	蜂巣炎	[redacted]	[redacted] (285)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	女性 75 歳	腹部不快感	[redacted]	[redacted] (214)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			小腸閉塞	[redacted]	[redacted] (218)	関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復 [2]
	[redacted]	女性 68 歳	脳血管発作	[redacted]	[redacted] (158)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
本剤 2 mg 群	[redacted]	男性 77 歳	一過性脳虚血発作	[redacted] [3]	[redacted] (120)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	女性 67 歳	関節脱臼	[redacted]	[redacted] (201)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	女性 67 歳	冠動脈閉塞	[redacted] [3]	[redacted] (202)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	男性 74 歳	胆石症	[redacted] [3]	[redacted] (11)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 73 歳	表皮内悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (396)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	男性 53 歳	転移性結腸癌	[redacted]	[redacted] (357)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 [2]

1) プラセボ対照期治験薬投与開始日
2) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
3) プラセボ対照期にプラセボ群であったため、実薬投与期の本剤投与開始日とした
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232 (Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233（5.3.5.2-5） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.22-20　重篤な有害事象を発現した症例一覧（実薬投与期）（続き）

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	治験薬投与開始日 1)	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 2 mg 群（続き）	[redacted]	女性 72 歳	脱水	[redacted]	[redacted] (367)	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] (367)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (367)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			嘔吐	[redacted]	[redacted] (367)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 48 歳	心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (275)	関連なし	高度	重篤	投与量変更	未回復 2)
	[redacted]	男性 72 歳	皮膚有棘細胞癌	[redacted]	[redacted] (215)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	男性 57 歳	関節損傷	[redacted]	[redacted] (177)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	女性 44 歳	基底細胞癌	[redacted]	[redacted] (156)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	女性 73 歳	股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (66)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	男性 55 歳	幻聴	[redacted]	[redacted] (162)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			自殺念慮	[redacted]	[redacted] (162)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 65 歳	皮膚癌	[redacted]	[redacted] (11)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	未回復 2)
	[redacted]	男性 47 歳	急性心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (323)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復

1) プラセボ対照期治験薬投与開始日
2) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
3) プラセボ対照期にプラセボ群であったため、実薬投与期の本剤投与開始日とした
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232 (Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233（5.3.5.2-5）　Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.22-20　重篤な有害事象を発現した症例一覧（実薬投与期）（続き）

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	治験薬投与開始日 1)	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 2 mg 群（続き）	[redacted]	女性 66 歳	狭心症	[redacted]	[redacted] (259)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 72 歳	腟脱	[redacted] 3)	[redacted] (82)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 74 歳	気管支炎	[redacted]	[redacted] (318)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
			肺気腫	[redacted]	[redacted] (318)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
			インフルエンザ	[redacted]	[redacted] (318)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず	回復
	[redacted]	男性 65 歳	心房細動	[redacted] 3)	[redacted] (61)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 69 歳	頚動脈狭窄	[redacted] 3)	[redacted] (105)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			大腿動脈狭窄	[redacted] 3)	[redacted] (105)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復

1) プラセボ対照期治験薬投与開始日
2) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
3) プラセボ対照期にプラセボ群であったため、実薬投与期の本剤投与開始日とした
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232 (Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233（5.3.5.2-5）　Appendix 6.2.3 から引用

iii）その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（実薬投与期）を表 2.7.6.22-21 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 2 mg 群では 6 例（2.3%）であった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤 2 mg 群では心房細動、悪心、嘔吐、脱水、転移性結腸癌、注意力障害、浮動性めまい、頭痛、幻聴及び自殺念慮が各 0.4%（1/256 例）であった。

表 2.7.6.22-21　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（実薬投与期）

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	治験薬投与開始日 [1]	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰
本剤 2 mg 群	[redacted]	男性 53 歳	転移性結腸癌	[redacted]	[redacted] (357)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復 [2]
	[redacted]	男性 55 歳	注意力障害	[redacted] [3]	[redacted] (105)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復 [2]
	[redacted]	女性 72 歳	脱水	[redacted] [3]	[redacted] (367)	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] [3]	[redacted] (367)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			悪心	[redacted] [3]	[redacted] (367)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			嘔吐	[redacted] [3]	[redacted] (367)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 55 歳	幻聴	[redacted]	[redacted] (162)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
			自殺念慮	[redacted]	[redacted] (162)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 50 歳	頭痛	[redacted]	[redacted] (307)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 65 歳	心房細動	[redacted] [3]	[redacted] (61)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復

1) プラセボ対照期治験薬投与開始日
2) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
3) プラセボ対照期にプラセボ群であったため、実薬投与期の本剤投与開始日とした
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/232 (Placebo-Controlled and Active-Controlled Phases) & TVP-1012/233（5.3.5.2-5）　Appendix 6.2.5 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。

（4）結論

早期パーキンソン病患者に本剤1 mg又は2 mgを6ヵ月間投与したときの有効性を検討したところ、主要評価項目である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、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。この結果は、UPDRS Part II（日常生活動作）及びUPDRS Part III（運動能力検査）の結果に基づくものであった。さらに、パーキンソン病の症状及び治療に関連する他の評価項目に関しても本剤群で改善がみられた。また、プラセボ群ではQOLが低下したのに対し、本剤群では大きな違いはみられなかった。有効性について、本剤1 mg群と2 mg群で大きな違いはみられなかった。

6ヵ月間のプラセボ対照期でみられた本剤2 mg群の有効性は、6ヵ月間の実薬投与期のプラセボ／本剤2 mg群でもみられた。さらに、本剤を1年間投与することにより、パーキンソン症状の改善が持続した。本剤2 mgの6ヵ月間投与と比較して、本剤2 mgの1年間投与では高い有効性が示された。また、本治験における本剤2 mgの6ヵ月間投与と比較して、本剤1 mgの1年間投与の有効性は高い傾向がみられた。

本治験において、本剤1 mg及び2 mgの良好な忍容性が示された。

2.7.6.23 ドパミンアゴニストとの併用試験／海外（TVP-1012/PM103 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-8（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.23-1 に示した。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： ・ドパミンアゴニストでコントロール不十分な早期パーキンソン病患者に、TVP-1012（以下、本剤）1 mg/日を投与したときの有効性をプラセボを対照として検討する。 副目的： ・医師及び被験者による日常生活動作及び臨床全般改善度に基づき、本剤の有効性を検討する。 ・ドパミンアゴニストの有害事象プロファイルについて、本剤が与える影響を検討する。 探索的目的： ・非運動症状を含む障害度低下における本剤の有効性を検討する。
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 4 相
対　　象	1. 対象 ドパミンアゴニストの投与を受けている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) 一定の用量でロピニロール又はプラミペキソールの投与を受けている患者で、症状のコントロールが不十分である又は忍容性の問題からこれらのドパミンアゴニストの増量が不可能な者 ・ドパミンアゴニストの用量がロピニロールは 6 mg/日以上、プラミペキソールは 1.0 mg/日以上である者 ・ベースライン前 30 日間以上ドパミンアゴニストの投与を受けている者。ただし、5 年は超えないこととする。 (2) 性別不問。妊娠する可能性のある女性の場合、適切な避妊法を用いることに同意する者。 (3) 年齢が 30 歳以上の者 (4) スクリーニング／ベースライン時にパーキンソン病の主症状（安静時振戦、運動緩慢、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 (5) Hoehn and Yahr 重症度分類が 1 度（一側性パーキンソニズム）以上 3 度（軽度から中等度の両側性パーキンソニズム、平衡障害あり、身体的には介助不要）以下の者 (6) ベースライン前 30 日間以上ドパミンアゴニストの用量を変更していない者 (7) アマンタジン又は抗コリン薬の投与を受けている場合、スクリーニング前 30 日間以上用量を変更していない者 (8) 医学的に安定している（治験責任医師の判断に基づく）外来患者 (9) 同意の意思があり、治験手順開始前までに同意取得可能な者

表 2.7.6.23-1　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) ベースライン前 60 日以内に本剤又はその他の MAO 阻害薬の投与を受けた者 (2) ベースライン前 90 日以内に 22 日間以上連続してレボドパの投与を受けた者 (3) 中等度又は高度の運動障害の変動がみられる者 (4) 肝機能障害（治験責任医師の判断に基づく）を有する者 (5) ベースライン前 30 日以内に治験薬の投与を受けた者 (6) ベースライン前のドパミンアゴニストの投与期間が 5 年を超える者 (7) 大うつ病（Beck Depression Inventory short form score が 15 点以上）を有する者 (8) 臨床上問題となる認知機能障害（Mini-Mental State Examination スコアが 25 以下）を有する者 (9) 衝動制御障害（Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease に基づく）を有する者 (10) 妊娠中、授乳中又はベースライン前 18 週以内に妊娠する意思のある女性 (11) コントロール不良の高血圧〔収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上（US National Institutes of Health 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure の基準に基づく）〕を有する者。収縮期血圧 160 mmHg 未満及び拡張期血圧 100 mmHg 未満にコントロールされている者は組入れ可とする。 (12) MAO 阻害薬又は MAO 阻害薬と併用禁忌である以下の薬剤を使用した者 メペリジン、デキストロメトルファン、トラマドール、セントジョーンズワート、メサドン、コカイン、プロポキシフェン、シクロベンザプリン、シプロフロキサシン、その他の CYP1A2 阻害薬
計画被験者数及び設定根拠	計画被験者数： 各群 140 例 〔計画被験者数の設定根拠〕 主要評価項目である UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III の合計スコア）のベースラインからの変化量について、各群共通の標準偏差を 9、検出する最小の群間差（本剤群－プラセボ群）を 3 と想定する場合、有意水準を 5%とし、検出力 80%を確保するためには、各群 140 例が必要となる。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 1 mg（1 mg 錠 1 錠）又はプラセボ（プラセボ錠 1 錠）を 1 日 1 回 18 週間経口投与する。 治験期間中、ドパミンアゴニストの用量の変更は不可とする。 治験薬投与開始後 30 日以降はレスキュー治療（レボドパ）を使用可とする。

表 2.7.6.23-1　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 [1]		Week9 ± 7days	Week18 ± 7days（中止時） [2]
	Visit 1		Visit 2	Visit 3
同意取得	X			
既往歴	X			
QUIP [3]	X			
BDI [3]	X			
MMSE [4]	X			
診察及び体重	X			
血圧及び脈拍数	X		X	X
12 誘導心電図	X			
臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）	X [5]			
UPDRS（Part I、Part II 及び Part III） [6,7]		X	X	X
臨床全般改善度（医師による評価） [6,7]		X [8]	X	X
B-SIT [4,6]		X	X	X
SCOPA-認知スコア [4,6]		X		X
臨床全般改善度（被験者による評価） [3]			X	X
SCOPA-睡眠（日中の眠気スコア） [3]		X	X	X
PDQ-39 [3]		X		X
治験薬の処方		X	X	
有害事象	X	(X)	X	X

BDI：Beck Depression Inventory; B-SIT：Brief Smell Identification Test; MMSE：Mini-Mental State Exam; PDQ-39：Parkinson's Disease Questionnaire; QUIP：Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease; SCOPA：Scales for Outcomes in Parkinson's Disease; UPDRS：Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1. ベースラインの評価はスクリーニングと同日又はスクリーニング実施後 7 日以内に行うこととした。(X)では、スクリーニング実施日とベースラインの評価日が異なる場合、ベースラインの評価として再度実施することとした。
2. 治験薬投与開始後 30 日間はレスキュー治療（レボドパ）の使用を不可とした。レスキュー治療（レボドパ）を使用する場合、レスキュー治療及び治験薬投与前に治験終了時の評価を実施することとした。レスキュー治療使用後も治験薬投与は Week18 まで継続することとした。
3. 被験者本人が記入した（介護者は不可）。
4. 施設の訓練を受けた評価者が記入した。
5. 妊娠する可能性のある女性の場合、スクリーニング時に妊娠検査（尿中 β-HCG）を実施した。
6. すべての来院時で施設における同一の評価者が記入することとした。
7. 施設の訓練を受けた評価者（医師や看護師等）が記入した。
8. 病態重症度のみ評価した。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 有効性 〔主要評価項目〕 · Week18 における UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III の合計スコア）のベースラインからの変化量 〔副次評価項目〕 · UPDRS Part II（日常生活動作）及び Part III（運動能力検査）合計スコア · 臨床全般改善度 · 病態重症度 〔その他の評価項目〕 · UPDRS Part III（運動能力検査）サブスコア · SCOPA-睡眠（日中の眠気スコア） · B-SIT スコア · PDQ-39 スコア · SCOPA-認知スコア · レスキュー治療の使用状況 · 臨床全般改善度（「改善」又は「改善なし」であった被験者の割合） 2. 安全性 · 有害事象 · バイタルサイン
解析方法	1. 解析対象集団 有効性の解析は、「modified Intent-to-Treat（mITT）解析対象集団」を対象に行った。主要評価項目については、感度分析として、「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」を対象に同様の解析を行った。各解析対象集団の定義を以下に示す。 · mITT 解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与され、ベースライン時の有効性評価と治験薬投与開始後の 1 回以上の有効性評価が行われたすべての被験者 · 治験を完了した対象集団：Week18 の治験薬投与期間を完了したすべての被験者 · 治験実施計画書に適合した対象集団：Week18 の治験薬投与期間を完了した被験者のうち、有効性の評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、未服薬の治験薬が 20%以下であり、服薬遵守率が 80%以上である被験者 安全性の解析は、「安全性データの解析対象集団」を対象に行った。「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者とした。 2. 欠測データの取扱い 有効性の評価においては、欠測値の補完は行わなかった。 ただし、要約統計量の算出にあたっては、各被験者において治験薬投与開始以降で（レスキュー治療を使用した被験者は使用前の）最も遅い時期に観察された利用可能な値を LOV（last observed value）とした。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
解析方法（続き）	3. 有効性の解析 (1) 主要評価項目 群、Week（評価時点）、Week（評価時点）と群の交互作用、施設を因子、ベースライン値を共変量とした反復測定値に対する共分散分析モデルを用いて、Week18 における UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III の合計スコア）のベースラインからの変化量の調整済み平均値を算出し、群間比較を行った。 (2) 副次評価項目 Week18 における UPDRS Part II（日常生活動作）及び 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、主要評価項目と同様の解析を行った。 Week18 での医師及び被験者の評価による臨床全般改善度については、群及び施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 統計量に基づく検定により比較した。Week18 での医師による病態重症度については、群、施設及びベースライン時の評価を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 統計量に基づく検定によって、被験者の分布を群間比較した。 4. 安全性の解析 本治験では、有害事象を MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。有害事象の治験薬との因果関係は、「no reasonable possibility（関連なし）」及び「yes reasonable possibility（関連あり）」の 2 段階で評価した。 バイタルサインは要約統計量を算出した。 5. 有意水準 両側 5%
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他 計 69 施設（米国）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(2) 試験成績

1) 被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.23-2 に示した。

328 例（Protocol Amendment 1 及び Amendment 2 において、それぞれ 40 例及び 288 例）が無作為化された。無作為化された被験者の内訳は、本剤群で 163 例及びプラセボ群で 165 例であった。治験完了例は 290 例〔本剤群で 144 例（88.3%）及びプラセボ群で 146 例（88.5%）〕であった。治験中止例（治験薬投与前中止例を含む）は、本剤群で 19 例（11.7%）及びプラセボ群で 19 例（11.5%）であった。最も多かった治験中止理由は有害事象であり、本剤群で 13 例（8.0%）及びプラセボ群で 7 例（4.2%）であった。

表 2.7.6.23-2　被験者の内訳

	本剤群 (N=163)	プラセボ群 (N=165)	全体 (N=328)
無作為化された例数			
Protocol Amendment 1[1)]	19 (11.7%)	21 (12.7%)	40 (12.2%)
Protocol Amendment 2[2)]	144 (88.3%)	144 (87.3%)	288 (87.8%)
解析対象集団			
安全性データの解析対象集団	162 (99.4%)	164 (99.4%)	326 (99.4%)
Modified Intent-to-treat（mITT）解析対象集団	159 (97.5%)	162 (98.2%)	321 (97.9%)
治験を完了した対象集団	143 (87.7%)	146 (88.5%)	289 (88.1%)
治験実施計画書に適合した対象集団	130 (79.8%)	133 (80.6%)	263 (80.2%)
治験完了例	144 (88.3%)	146 (88.5%)	290 (88.4%)
治験中止例	19 (11.7%)	19 (11.5%)	38 (11.6%)
中止理由			
自発的な中止	1 (0.6%)	5 (3.0%)	6 (1.8%)
治験実施計画書からの逸脱[3)]	3 (1.8%)	4 (2.4%)	7 (2.1%)
追跡不能	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
有害事象	13 (8.0%)	7 (4.2%)	20 (6.1%)
有効性の欠如	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)

例数（%）

1) Amendment 1 の改訂内容は、主要評価項目（MDS UPDRS から本剤の過去の臨床試験で用いられた UPDRS Part I、Part II 及び Part III に変更）等の変更

2) Amendment 2 の改訂内容は、選択基準及び除外基準等の変更

3) 本剤群及びプラセボ群の各 1 例（[redacted]及び[redacted]）は無作為化された後に治験薬を投与されなかったため、安全性データの解析対象集団から除外

② 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.23-3 に示した。

無作為化された 328 例のうち、治験薬を投与されなかった 2 例（本剤群及びプラセボ群の各 1 例）を除く 326 例（99.4%）を安全性データの解析対象集団とした。Modified Intent-to-treat（mITT）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は、それぞれ 321 例（97.9%）、289 例（88.1%）及び 263 例（80.2%）であった。

表 2.7.6.23-3　解析対象集団の内訳

	本剤群	プラセボ群	全体
無作為化された例数	163	165	328
解析対象集団			
安全性データの解析対象集団	162 (99.4%)	164 (99.4%)	326 (99.4%)
Modified Intent-to-treat（mITT）解析対象集団	159 (97.5%)	162 (98.2%)	321 (97.9%)
治験を完了した対象集団	143 (87.7%)	146 (88.5%)	289 (88.1%)
治験実施計画書に適合した対象集団	130 (79.8%)	133 (80.6%)	263 (80.2%)

例数（%）

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 2.7.6.23-4 に示した。

年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：31～86 歳）であり、性別は男性が多かった〔67.5%（220/326 例）〕。人種は白人が 94.2%（307/326 例）、民族はヒスパニック系又はラテン系以外が 94.8%（309/326 例）であった。

表 2.7.6.23-4　人口統計学的及び他の基準値の特性

		本剤群 (N=162)	プラセボ群 (N=164)	全体 (N=326)
年齢（歳）	平均値 (SD)	62.3 (9.27)	62.8 (10.06)	62.5 (9.67)
	中央値	62.0	64.0	63.0
	最小値、最大値	33, 84	31, 86	31, 86
年齢の区分 n (%)	30 歳以上 65 歳未満	97 (59.9%)	89 (54.3%)	186 (57.1%)
	65 歳以上 75 歳未満	49 (30.2%)	60 (36.6%)	109 (33.4%)
	75 歳以上	16 (9.9%)	15 (9.1%)	31 (9.5%)
性別 n (%)	男性	109 (67.3%)	111 (67.7%)	220 (67.5%)
	30 歳以上 65 歳未満	63 (38.9%)	55 (33.5%)	118 (36.2%)
	65 歳以上 75 歳未満	32 (19.8%)	46 (28.0%)	78 (23.9%)
	75 歳以上	14 (8.6%)	10 (6.1%)	24 (7.4%)
性別 n (%)	女性	53 (32.7%)	53 (32.3%)	106 (32.5%)
	30 歳以上 65 歳未満	34 (21.0%)	34 (20.7%)	68 (20.9%)
	65 歳以上 75 歳未満	17 (10.5%)	14 (8.5%)	31 (9.5%)
	75 歳以上	2 (1.2%)	5 (3.0%)	7 (2.1%)
民族 n (%)	ヒスパニック系又はラテンアメリカ系	7 (4.3%)	9 (5.5%)	16 (4.9%)
	上記以外	154 (95.1%)	155 (94.5%)	309 (94.8%)
	不明	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
人種 n (%)	アジア人	2 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (1.5%)
	黒人又はアフリカ系米国人	3 (1.9%)	7 (4.3%)	10 (3.1%)
	ハワイ先住民又は太平洋諸島在住者	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
	白人	156 (96.3%)	151 (92.1%)	307 (94.2%)
	その他	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)

解析対象：安全性データの解析対象集団

パーキンソン病に関する特性を表 2.7.6.23-5 に示した。

ベースラインのパーキンソン病に関する特性について、群間で大きな違いはみられなかった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 2.13 年であった。

表 2.7.6.23-5　パーキンソン病に関する特性

	本剤群 (N=159)	プラセボ群 (N=162)	全体 (N=321)
パーキンソン病の罹病期間（年）			
平均値 (SD)	2.19 (2.224)	2.07 (1.940)	2.13 (2.083)
中央値	1.55	1.59	1.59
最小値、最大値	0.1, 14.5	0.2, 12.2	0.1, 14.5
p 値 [1)]	0.586		
ドパミンアゴニスト n (%)			
ロピニロール	63 (39.6%)	70 (43.2%)	133 (41.4%)
プラミペキソール	96 (60.4%)	92 (56.8%)	188 (58.6%)
p 値 [2)]	0.571		
ドパミンアゴニスト不耐性に伴う副作用 n (%)			
急性副作用	27 (17.0%)	16 (9.9%)	43 (13.4%)
p 値 [2)]	0.062		
神経精神障害	8 (5.0%)	8 (4.9%)	16 (5.0%)
p 値 [2)]	0.969		
睡眠発作、傾眠、転倒・転落	73 (45.9%)	65 (40.1%)	138 (43.0%)
p 値 [2)]	0.295		
その他	16 (10.1%)	16 (9.9%)	32 (10.0%)
パーキンソン病治療による症状 n (%)			
原疾患の悪化	109 (68.6%)	102 (63.0%)	211 (65.7%)
p 値 [2)]	0.291		
有効性の欠如	48 (30.2%)	52 (32.1%)	100 (31.2%)
p 値 [2)]	0.712		
Wearing off 現象	23 (14.5%)	36 (22.2%)	59 (18.4%)
p 値 [2)]	0.073		
運動症状の日内変動	12 (7.5%)	9 (5.6%)	21 (6.5%)
p 値 [2)]	0.471		
ジスキネジア	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
p 値 [2)]	>0.999		
その他	23 (14.5%)	18 (11.1%)	41 (12.8%)

解析対象：mITT 解析対象集団

1) 本剤群とプラセボ群の比較について t 検定を適用

2) 本剤群とプラセボ群の比較について χ^2 検定又は Fisher exact 検定を適用

2）有効性の解析

① 主要評価項目：Week18 における UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III の合計スコア）のベースラインからの変化量

i）mITT 解析対象集団

mITT 解析対象集団の UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III の合計スコア）について、主要な解析結果を表 2.7.6.23-6 に示した。

Week18 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、本剤群で-3.6 及びプラセボ群で-1.2 であった。本剤群とプラセボ群の群間差は、-2.4（両側 95%CI：-4.3, -0.5）であり、本剤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（p=0.012）。

UPDRS 合計スコアが 6 を超えて低下した被験者の割合は、本剤群で 40.3%（64/159 例）及びプラセボ群で 26.5%（43/162 例）であった。

表 2.7.6.23-6　UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III の合計スコア）

		本剤群	プラセボ群	全体
ベースライン	N	158	158	316
	平均値 (SD)	32.1 (14.37)	29.8 (13.22)	31.0 (13.83)
	中央値	30.5	28.3	29.0
	最小値、最大値	5, 79	4, 77	4, 79
Week18 (LOV)	N	159	160	319
	平均値 (SD)	28.1 (14.35)	28.9 (14.53)	28.5 (14.43)
	中央値	25.5	27.0	26.0
	最小値、最大値	4, 82	4, 79	4, 82
ベースラインからの変化量	N	158	157	315
	平均値 (SD)	-4.0 (8.40)	-0.8 (9.71)	-2.4 (9.21)
	中央値	-3.5	-1.0	-2.5
	最小値、最大値	-23, 26	-24, 42	-24, 42
反復測定値に対する共分散分析モデル [1)]				
調整済み平均値（SE）		-3.6 (0.68)	-1.2 (0.68)	-2.4 (0.95)[2)]
95% CI		(-4.9, -2.2)	(-2.5, 0.2)	(-4.3, -0.5)
p 値		0.012		
ベースラインからの変化量の区分	N	159	162	321
	6 未満	64 (40.3%)	43 (26.5%)	107 (33.3%)
	6 以上 3 未満	18 (11.3%)	24 (14.8%)	42 (13.1%)
	3 以上 0 未満	24 (15.1%)	19 (11.7%)	43 (13.4%)
	0	5 (3.1%)	7 (4.3%)	12 (3.7%)
	0 超 3 以下	21 (13.2%)	20 (12.3%)	41 (12.8%)
	3 超 6 以下	12 (7.5%)	22 (13.6%)	34 (10.6%)
	6 超	15 (9.4%)	27 (16.7%)	42 (13.1%)

解析対象：mITT 解析対象集団

1) 群、Week（評価時点）、Week（評価時点）と群の交互作用、施設を因子、ベースライン値を共変量とした反復測定値に対する共分散分析モデルを用いて、調整済み平均値、SE 及び p 値を算出

2) Week18 における UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III の合計スコア）のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤群－プラセボ群）

ii）治験を完了した対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団

感度分析として、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 Week18 における UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III の合計スコア）のベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差は、いずれも mITT 解析対象集団の結果と大きな違いはみられなかった。

② 副次評価項目

i）UPDRS Part II（日常生活動作）及び Part III（運動能力検査）合計スコア

UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコアの結果を表 2.7.6.23-7 に示した。

Week18 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の調整済み平均値は、本剤群で-0.1 及びプラセボ群で 0.3 であった。本剤群とプラセボ群の群間差は、-0.4（両側 95%CI：-1.1, 0.3）であり、本剤群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった（p=0.301）。

表 2.7.6.23-7　UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア

		本剤群	プラセボ群	全体
ベースライン	N	158	161	319
	平均値 (SD)	8.6 (4.41)	7.9 (4.22)	8.2 (4.32)
	中央値	8.0	8.0	8.0
	最小値、最大値	1, 24	0, 27	0, 27
Week18 (LOV)	N	159	161	320
	平均値 (SD)	8.3 (4.75)	8.3 (5.11)	8.3 (4.93)
	中央値	8.0	7.0	7.5
	最小値、最大値	0, 25	1, 28	0, 28
ベースラインからの変化量	N	158	160	318
	平均値 (SD)	-0.3 (3.28)	0.4 (3.67)	0.1 (3.49)
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	-10, 12	-8, 20	-10, 20
反復測定値に対する共分散分析モデル[1)]				
調整済み平均値（SE）		-0.1 (0.27)	0.3 (0.27)	-0.4 (0.37)[2)]
95% CI		[-0.6, 0.5]	[-0.2, 0.9]	[-1.1, 0.3]
p 値		0.301		

解析対象：mITT 解析対象集団

1) 群、Week（評価時点）、Week（評価時点）と群の交互作用、施設を因子、ベースライン値を共変量とした反復測定値に対する共分散分析モデルを用いて、調整済み平均値、SE 及び p 値を算出

2) Week18 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の調整済み平均値の群間差（本剤群－プラセボ群）

UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアの結果を表 2.7.6.23-8 に示した。

Week18 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、本剤群で-3.4 及びプラセボ群で-1.6 であった。本剤群とプラセボ群の群間差は、-1.8（両側 95%CI：-3.1, -0.5）であり、本剤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=0.007）。

表 2.7.6.23-8　UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコア

		本剤群	プラセボ群	全体
ベースライン	N	159	159	318
	平均値 (SD)	22.2 (10.66)	20.4 (10.04)	21.3 (10.38)
	中央値	21.0	20.0	20.0
	最小値、最大値	4, 55	1, 55	1, 55
Week18 (LOV)	N	159	160	319
	平均値 (SD)	18.4 (10.46)	19.1 (10.22)	18.8 (10.33)
	中央値	17.0	18.3	17.0
	最小値、最大値	1, 53	3, 56	1, 56
ベースラインからの変化量	N	159	158	317
	平均値 (SD)	-3.7 (6.46)	-1.2 (6.64)	-2.5 (6.66)
	中央値	-3.0	-1.0	-2.0
	最小値、最大値	-22, 16	-18, 18	-22, 18
反復測定値に対する共分散分析モデル[1)]				
調整済み平均値（SE）		-3.4 (0.48)	-1.6 (0.48)	-1.8 (0.67)[2)]
95% CI		[-4.4, -2.5]	[-2.5, -0.7]	[-3.1, -0.5]
p 値		0.007		

解析対象：mITT 解析対象集団

1) 群、Week（評価時点）、Week（評価時点）と群の交互作用、施設を因子、ベースライン値を共変量とした反復測定値に対する共分散分析モデルを用いて、調整済み平均値、SE 及び p 値を算出

2) Week18 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の群間差（本剤群－プラセボ群）

ii）臨床全般改善度

医師及び被験者の評価による臨床全般改善度の結果を表 2.7.6.23-9 に示した。

Week18 における臨床全般改善度について、医師及び被験者による評価のいずれにおいても、本剤群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった（それぞれ p=0.255 及び p=0.996）。

表 2.7.6.23-9　医師及び被験者の評価による臨床全般改善度

医師による評価

		本剤群	プラセボ群	全体
Week18 (LOV)	N	159	162	321
	Not Assessed (0)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	Very Much Improved (1)	5 (3.1%)	5 (3.1%)	10 (3.1%)
	Much Improved (2)	21 (13.2%)	20 (12.3%)	41 (12.8%)
	Minimally Improved (3)	45 (28.3%)	39 (24.1%)	84 (26.2%)
	No Change (4)	63 (39.6%)	53 (32.7%)	116 (36.1%)
	Minimally Worse (5)	21 (13.2%)	42 (25.9%)	63 (19.6%)
	Much Worse (6)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
	Very Much Worse (7)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
CMH row mean score test[1)]	p 値	0.255		

被験者による評価

		本剤群	プラセボ群	全体
Week18 (LOV)	N	159	162	321
	Not Assessed (0)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	Very Much Improved (1)	7 (4.4%)	7 (4.3%)	14 (4.4%)
	Much Improved (2)	18 (11.3%)	18 (11.1%)	36 (11.2%)
	Minimally Improved (3)	39 (24.5%)	40 (24.7%)	79 (24.6%)
	No Change (4)	52 (32.7%)	52 (32.1%)	104 (32.4%)
	Minimally Worse (5)	36 (22.6%)	35 (21.6%)	71 (22.1%)
	Much Worse (6)	5 (3.1%)	8 (4.9%)	13 (4.0%)
	Very Much Worse (7)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
CMH row mean score test[1)]	p 値	0.996		

解析対象：mITT 解析対象集団

例数（%）

1) 群及び施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 統計量に基づく検定によって、被験者の分布を群間比較

注）0 を超える被験者のみを検定に含めた

iii）病態重症度

医師による病態重症度スコアの結果を表 2.7.6.23-10 に示した。

Week18 における医師による病態重症度スコアについて、本剤群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった（p=0.967）。

表 2.7.6.23-10　医師による病態重症度スコア

		本剤群	プラセボ群	全体
ベースライン	N	159	162	321
	Not Assessed (0)	0	0	0
	Normal, Not at All Ill (1)	4 (2.5%)	5 (3.1%)	9 (2.8%)
	Borderline Ill (2)	18 (11.3%)	26 (16.0%)	44 (13.7%)
	Mildly Ill (3)	95 (59.7%)	100 (61.7%)	195 (60.7%)
	Moderately Ill (4)	39 (24.5%)	28 (17.3%)	67 (20.9%)
	Markedly Ill (5)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
	Severely Ill (6)	0	0	0
	Among the Most Extremely Ill of Patients (7)	0	0	0
Week18 (LOV)	N	159	162	321
	Not Assessed (0)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
	Normal, Not at All Ill (1)	10 (6.3%)	5 (3.1%)	15 (4.7%)
	Borderline Ill (2)	28 (17.6%)	33 (20.4%)	61 (19.0%)
	Mildly Ill (3)	90 (56.6%)	89 (54.9%)	179 (55.8%)
	Moderately Ill (4)	29 (18.2%)	31 (19.1%)	60 (18.7%)
	Markedly Ill (5)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
	Severely Ill (6)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	Among the Most Extremely Ill of Patients (7)	0	0	0
CMH row mean score test[1)]	p 値	0.967		

解析対象：mITT 解析対象集団
例数（%）
1) 群、施設及びベースライン時の評価を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 統計量に基づく検定によって、被験者の分布を群間比較
注）0 を超える被験者のみ検定に含めた

③ その他の評価項目

i）UPDRS Part III（運動能力検査）サブスコア

UPDRS Part III（運動能力検査）のサブスコアの結果を表 2.7.6.23-11 に示した。

Week18 における無動・寡動の 23～26 項目及び 31 項目のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-1.6 及びプラセボ群で-0.4 であった。本剤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）。

Week18 における振戦の 16 項目及び 20～21 項目のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-1.0 及びプラセボ群で-0.3 であった。本剤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=0.005）。

Week18 における筋強剛の 22 項目のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-0.8 及びプラセボ群で-0.5 であった。本剤群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった（p=0.222）。

Week18 における姿勢反射障害／歩行の 13～15 項目及び 29～30 項目のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-0.3 及びプラセボ群で 0.1 であった。本剤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=0.031）。

表 2.7.6.23-11　UPDRS Part III（運動能力検査）サブスコア

		本剤群	プラセボ群	全体
無動・寡動 23-26 項目及び 31 項目				
ベースライン	N	159	161	320
	平均値 (SD)	9.8 (5.50)	9.1 (5.35)	9.4 (5.43)
	中央値	9.0	8.5	9.0
	最小値、最大値	1, 31	0, 26	0, 31
Week18 (LOV)	N	159	161	320
	平均値 (SD)	8.2 (5.33)	8.7 (5.68)	8.4 (5.50)
	中央値	7.0	8.0	7.8
	最小値、最大値	0, 25	0, 29	0, 29
ベースラインからの変化量	N	159	160	319
	平均値 (SD)	-1.6 (3.32)	-0.4 (3.32)	-1.0 (3.36)
	中央値	-1.5	-0.5	-1.0
	最小値、最大値	-12, 9	-10, 9	-12, 9
Wilcoxon Rank Sum Test				
p 値		0.002		
振戦 16 項目及び 20~21 項目				
ベースライン	N	159	161	320
	平均値 (SD)	4.8 (3.15)	4.5 (3.30)	4.6 (3.23)
	中央値	4.0	4.0	4.0
	最小値、最大値	0, 16	0, 17	0, 17
Week18 (LOV)	N	159	161	320
	平均値 (SD)	3.8 (2.81)	4.2 (2.96)	4.0 (2.89)
	中央値	3.0	4.0	3.8
	最小値、最大値	0, 13	0, 17	0, 17
ベースラインからの変化量	N	159	160	319
	平均値 (SD)	-1.0 (2.48)	-0.3 (2.07)	-0.7 (2.31)
	中央値	-1.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	-10, 6	-9, 6	-10, 6
Wilcoxon Rank Sum Test				
p 値		0.005		
筋強剛 22 項目				
ベースライン	N	159	161	320
	平均値 (SD)	4.5 (3.11)	4.1 (2.85)	4.3 (2.99)
	中央値	4.0	4.0	4.0
	最小値、最大値	0, 16	0, 16	0, 16
Week18 (LOV)	N	159	160	319
	平均値 (SD)	3.7 (3.15)	3.6 (2.88)	3.7 (3.01)
	中央値	3.0	3.0	3.0
	最小値、最大値	0, 20	0, 15	0, 20
ベースラインからの変化量	N	159	160	319
	平均値 (SD)	-0.8 (2.31)	-0.5 (2.42)	-0.6 (2.37)
	中央値	-0.5	-0.5	-0.5
	最小値、最大値	-8, 6	-7, 8	-8, 8
Wilcoxon Rank Sum Test				
p 値		0.222		

解析対象：mITT 解析対象集団

表 2.7.6.23-11　UPDRS Part III（運動能力検査）サブスコア（続き）

		本剤群	プラセボ群	全体
姿勢反射障害／歩行 13～15 項目及び 29～30 項目				
ベースライン	N	159	161	320
	平均値 (SD)	2.6 (2.12)	2.2 (1.99)	2.4 (2.06)
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最小値、最大値	0, 13	0, 13	0, 13
Week18 (LOV)	N	159	161	320
	平均値 (SD)	2.3 (2.12)	2.3 (2.35)	2.3 (2.23)
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最小値、最大値	0, 11	0, 14	0, 14
ベースラインからの変化量	N	159	160	319
	平均値 (SD)	-0.3 (1.39)	0.1 (1.62)	-0.1 (1.52)
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	-4, 5	-4, 10	-4, 10
Wilcoxon Rank Sum Test				
p 値		0.031		

解析対象：mITT 解析対象集団

ii）SCOPA-睡眠（日中の眠気スコア）

Week18 における SCOPA-睡眠（日中の眠気スコア）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤群で 10.7 及びプラセボ群で 10.5 であった。本剤群とプラセボ群の群間差は、0.2（両側 95%CI：-0.38, 0.78）であり、有意な差はみられなかった（p=0.490）。

iii）B-SIT スコア

Week18 における B-SIT 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、本剤群で-0.0 及びプラセボ群で-0.0 であった。本剤群とプラセボ群の群間差は、0.0（両側 95%CI：-0.4, 0.4）であり、有意な差はみられなかった（p=0.966）。

iv）PDQ-39 スコア

Week18 における PDQ-39 single index 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、本剤群で 0.8 及びプラセボ群で 1.7 であった。本剤群とプラセボ群の群間差は、-0.9（両側 95%CI：-2.3, 0.4）であり、有意な差はみられなかった（p=0.181）。

Week18 における PDQ-39 スコア（情緒安定性）のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤群で 1.2 及びプラセボ群で 3.5 であった。本剤群とプラセボ群の群間差は、-2.3（両側 95%CI：-4.3, -0.2）であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.034）。その他の Week18 における PDQ-39 サブスコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本剤群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった。

v）SCOPA-認知スコア

Week18 における SCOPA-認知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、本剤群で 1.4 及びプラセボ群で 1.1 であった。本剤群とプラセボ群の群間差は、0.2（両側 95%CI：-0.5, 1.0）であり、有意な差はみられなかった（p=0.534）。

vi）レスキュー治療の使用状況

レスキュー治療を使用した被験者の割合は、本剤群で3.8%（6/159例）及びプラセボ群で3.1%（5/162例）であった。本剤群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった（p=0.8274）。

vii）臨床全般改善度（「改善」又は「改善なし」であった被験者の割合）

医師及び被験者による評価のいずれにおいても、Week18における臨床全般改善度の「改善」又は「改善なし」であった被験者の割合に、本剤群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった（それぞれp=0.375及びp=0.982）。

3）安全性の評価

① 曝露状況

i）治験薬の曝露状況

治験薬の服薬遵守率の平均値は、本剤群で96.10%及びプラセボ群で95.63%であった。

ii）併用薬

最も多く使用した併用薬はアセチルサリチル酸36.8%（120/326例）であり、次いでマルチビタミン30.1%（98/326例）、魚油21.8%（71/326例）、シンバスタチン17.8%（58/326例）、ビタミンD (NOS)17.2%（56/326例）、イブプロフェン16.0%（52/326例）であった。

10%以上の被験者が使用した併用薬（クラス別）について、本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。

iii）ドパミンアゴニスト及び他の抗パーキンソン病薬

すべての被験者326例（100.0%）でドパミンアゴニストが併用された。最も多く使用されたドパミンアゴニストは、プラミペキソール二塩酸塩42.9%（140/326例）であり、次いでロピニロール塩酸塩29.8%（97/326例）、プラミペキソール16.6%（54/326例）、ロピニロール12.6%（41/326例）であった。これらのドパミンアゴニストを使用した被験者の割合は、本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。ドパミンアゴニスト以外で5%以上の被験者が使用した抗パーキンソン病薬は、アマンタジン6.4%（21/326例）のみであり、使用した被験者の割合は本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。

ドパミンアゴニスト及び他の抗パーキンソン病薬の平均1日投与量（レボドパ換算）は、本剤群で193.40 mg及びプラセボ群で173.45 mg、並びに投与日のみ（非投与日を除く）での平均1日投与量（レボドパ換算）は、本剤群で193.49 mg及びプラセボ群で173.45 mgであり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。ドパミンアゴニスト及び他の抗パーキンソン病薬の投与日の割合は、本剤群で99.51%及びプラセボ群で99.18%であり、群間で大きな違いはみられなかった。

② 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.23-12 に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤群で 64.2%（104/162 例）315 件及びプラセボ群で 61.0%（100/164 例）283 件であった。ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 4.9%（8/162 例）9 件及びプラセボ群で 3.0%（5/164 例）7 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、本剤群で 8.0%（13/162 例）21 件及びプラセボ群で 4.3%（7/164 例）8 件であった。

表 2.7.6.23-12　有害事象の概要

	本剤群		プラセボ群		全体	
	発現例数 (N=162) n (%)	発現件数 (R=315) n (%)	発現例数 (N=164) n (%)	発現件数 (R=286) n (%)	発現例数 (N=326) n (%)	発現件数 (R=601) n (%)
有害事象	104 (64.2)	315 (100)	100 (61.0)	283 (99.0)	204 (62.6)	598 (99.5)
年齢別の有害事象						
30 歳以上 65 歳未満	58 (35.8)	188 (59.7)	52 (31.7)	133 (46.5)	110 (33.7)	321 (53.4)
65 歳以上 75 歳未満	35 (21.6)	95 (30.2)	39 (23.8)	117 (40.9)	74 (22.7)	212 (35.3)
75 歳以上	11 (6.8)	32 (10.2)	9 (5.5)	33 (11.5)	20 (6.1)	65 (10.8)
性別の有害事象						
男性	68 (42.0)	190 (60.3)	62 (37.8)	168 (58.7)	130 (39.9)	358 (59.6)
女性	36 (22.2)	125 (39.7)	38 (23.2)	115 (40.2)	74 (22.7)	240 (39.9)
程度別の有害事象						
軽度	50 (30.9)	208 (66.0)	54 (32.9)	186 (65.0)	104 (31.9)	394 (65.6)
中等度	43 (26.5)	92 (29.2)	38 (23.2)	85 (29.7)	81 (24.8)	177 (29.5)
高度	11 (6.8)	15 (4.8)	8 (4.9)	12 (4.2)	19 (5.8)	27 (4.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	43 (26.5)	87 (27.6)	34 (20.7)	70 (24.5)	77 (23.6)	157 (26.1)
程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象						
軽度	25 (15.4)	56 (17.8)	24 (14.6)	52 (18.2)	49 (15.0)	108 (18.0)
中等度	16 (9.9)	29 (9.2)	9 (5.5)	17 (5.9)	25 (7.7)	46 (7.7)
高度	2 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.5)
重篤な有害事象	8 (4.9)	9 (2.9)	5 (3.0)	7 (2.4)	13 (4.0)	16 (2.7)
治験薬投与中止に至った有害事象	13 (8.0)	21 (6.7)	7 (4.3)	8 (2.8)	20 (6.1)	29 (4.8)
死亡	0	0	0	0	0	0

解析対象：安全性データの解析対象集団
総括報告書（5.3.5.1-8）Table 12.2 から引用
注）程度別集計では最も程度の高いカテゴリ区分で発現例数を 1 例として計上した。

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.23-13 に示した。

各群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、本剤群では末梢性浮腫及び浮動性めまいが各 7.4%（12/162 例）、傾眠が 6.8%（11/162 例）、悪心及び頭痛が各 6.2%（10/162 例）、転倒・転落が 5.6%（9/162 例）、関節痛が 4.9%（8/162 例）、振戦が 4.3%（7/162 例）、上気道感染、背部痛、不眠症及び咳嗽が各 3.7%（6/162 例）、起立性低血圧が 3.1%（5/162 例）、並びに疲労及び不安が各 2.5%（4/162 例）であった。プラセボ群では傾眠が 6.7%（11/164 例）、浮動性めまい及び振戦が各 6.1%（10/164 例）、悪心、末梢性浮腫、四肢痛及び頭痛が各 4.3%

（7/164 例）、うつ病が 3.7%（6/164 例）、下痢、歩行障害、背部痛、関節腫脹及び不安が各 3.0%（5/164 例）、並びに尿路感染、関節痛及び筋痙縮が各 2.4%（4/164 例）であった。

有害事象の発現頻度について、プラセボ群と比較して本剤群で同程度であった。

ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現頻度は本剤群で 6.8%（11/162 例）及びプラセボ群で 4.9%（8/164 例）であった。背部痛を除き、高度の有害事象はすべて、各群で 1 例のみの被験者に発現した。背部痛は、本剤群で 2 例（1.2%）、プラセボ群で 1 例（0.6%）であった。

表 2.7.6.23-13　有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	本剤群 (N=162)	プラセボ群 (N=164)	全体 (N=326)
全有害事象	104 (64.2%)	100 (61.0%)	204 (62.6%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
貧血	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心臓障害	2 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (1.5%)
徐脈	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
うっ血性心不全	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心筋虚血	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
動悸	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
洞性徐脈	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
アーノルド・キアリ奇形	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
耳痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
内分泌障害	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼障害	6 (3.7%)	8 (4.9%)	14 (4.3%)
白内障	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
複視	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
眼乾燥	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
飛蚊症	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
夜盲	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼充血	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
光視症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
霧視	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
視力障害	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃腸障害	24 (14.8%)	18 (11.0%)	42 (12.9%)
腹部不快感	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
上腹部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
結腸ポリープ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
便秘	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
下痢	2 (1.2%)	5 (3.0%)	7 (2.1%)
憩室	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
口内乾燥	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
消化不良	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
鼓腸	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
胃食道逆流性疾患	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
歯肉痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
痔核	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
口の感覚鈍麻	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
口唇乾燥	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
悪心	10 (6.2%)	7 (4.3%)	17 (5.2%)
口腔内痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
流涎過多	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
歯の知覚過敏	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
舌腫脹	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
歯痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
嘔吐	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、総括報告書（5.3.5.1-8）Table 14.3.1.2 から引用
注）同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合は、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。

表 2.7.6.23-13　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤群 (N=162)	プラセボ群 (N=164)	全体 (N=326)
全身障害および投与局所様態	22 (13.6%)	16 (9.8%)	38 (11.7%)
無力症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胸部不快感	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胸痛	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
悪寒	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
疲労	4 (2.5%)	3 (1.8%)	7 (2.1%)
歩行障害	3 (1.9%)	5 (3.0%)	8 (2.5%)
全身性浮腫	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
炎症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
倦怠感	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
末梢性浮腫	12 (7.4%)	7 (4.3%)	19 (5.8%)
疼痛	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
発熱	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
肝胆道系障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
急性胆嚢炎	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胆石症	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
免疫系障害	0	4 (2.4%)	4 (1.2%)
金属アレルギー	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
季節性アレルギー	0	3 (1.8%)	3 (0.9%)
感染症および寄生虫症	20 (12.3%)	21 (12.8%)	41 (12.6%)
気管支炎	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
蜂巣炎	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
膀胱炎	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
耳感染	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
咬傷感染	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
迷路炎	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
限局性感染	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
下気道感染	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ライム病	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
鼻咽頭炎	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (1.2%)
口腔ヘルペス	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
細菌の過剰繁殖	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
足部白癬	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
歯膿瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
歯感染	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
上気道感染	6 (3.7%)	3 (1.8%)	9 (2.8%)
尿路感染	2 (1.2%)	4 (2.4%)	6 (1.8%)
傷害、中毒および処置合併症	14 (8.6%)	15 (9.1%)	29 (8.9%)
足関節部骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
節足動物咬傷	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
挫傷	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
転倒・転落	9 (5.6%)	2 (1.2%)	11 (3.4%)
仙骨骨折	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
上腕骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-8）Table 14.3.1.2 から引用
注）同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合は、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。

表 2.7.6.23-13　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤群 (N=162)	プラセボ群 (N=164)	全体 (N=326)
傷害、中毒および処置合併症（続き）			
関節捻挫	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
四肢損傷	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
半月板障害	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋挫傷	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
処置による疼痛	2 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (1.5%)
皮膚裂傷	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
腱断裂	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
創傷	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
臨床検査	5 (3.1%)	6 (3.7%)	11 (3.4%)
血圧上昇	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
尿中血陽性	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
体重減少	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (1.2%)
体重増加	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
代謝および栄養障害	2 (1.2%)	7 (4.3%)	9 (2.8%)
食欲不振	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
食欲減退	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
糖尿病	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
体液貯留	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
食欲亢進	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
ビタミン B12 欠乏	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ビタミン D 欠乏	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	29 (17.9%)	31 (18.9%)	60 (18.4%)
関節痛	8 (4.9%)	4 (2.4%)	12 (3.7%)
関節炎	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
背部痛	6 (3.7%)	5 (3.0%)	11 (3.4%)
軟骨軟化症	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
外骨腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
側腹部痛	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
鼡径部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
椎間板障害	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
椎間板突出	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
関節腫脹	0	5 (3.0%)	5 (1.5%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
筋固縮	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋痙縮	1 (0.6%)	4 (2.4%)	5 (1.5%)
筋攣縮	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
筋力低下	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
筋骨格痛	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (1.2%)
筋骨格硬直	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
筋肉痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
ミオパチー	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
頚部痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
項部硬直	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
骨関節炎	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-8）Table 14.3.1.2 から引用
注）同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合は、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。

表 2.7.6.23-13　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤群 (N=162)	プラセボ群 (N=164)	全体 (N=326)
筋骨格系および結合組織障害（続き）			
四肢痛	3 (1.9%)	7 (4.3%)	10 (3.1%)
顎痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
姿勢異常	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
重感	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脊椎すべり症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腱炎	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
弾発指	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.5%)
脂肪腫	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
メラノサイト性母斑	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
多発性骨髄腫	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脂漏性角化症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
神経系障害	48 (29.6%)	44 (26.8%)	92 (28.2%)
無動	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
健忘	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
運動失調	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
平衡障害	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
運動緩慢	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
認知障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
注意力障害	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
浮動性めまい	12 (7.4%)	10 (6.1%)	22 (6.7%)
よだれ	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
構語障害	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
ジスキネジー	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
ジストニー	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
頭痛	10 (6.2%)	7 (4.3%)	17 (5.2%)
過眠症	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
感覚鈍麻	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
嗜眠	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
意識消失	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
記憶障害	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
錯感覚	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
パーキンソン病	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
パーキンソン歩行	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
失神寸前の状態	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
神経根障害	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
下肢静止不能症候群	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
坐骨神経痛	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
傾眠	11 (6.8%)	11 (6.7%)	22 (6.7%)
会話障害	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
失神	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
一過性脳虚血発作	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
振戦	7 (4.3%)	10 (6.1%)	17 (5.2%)
精神障害	21 (13.0%)	17 (10.4%)	38 (11.7%)
異常な夢	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-8）Table 14.3.1.2 から引用
注）同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合は、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。

表 2.7.6.23-13　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤群 (N=162)	プラセボ群 (N=164)	全体 (N=326)
精神障害（続き）			
激越	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
不安	4 (2.5%)	5 (3.0%)	9 (2.8%)
精神緩慢	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
錯乱状態	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
うつ病	3 (1.9%)	6 (3.7%)	9 (2.8%)
幻覚	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
幻視	0	3 (1.8%)	3 (0.9%)
入眠時幻覚	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
不眠症	6 (3.7%)	2 (1.2%)	8 (2.5%)
神経過敏	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
パニック発作	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
レム睡眠異常	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
夢遊症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	5 (3.1%)	4 (2.4%)	9 (2.8%)
排尿困難	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
血尿	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
尿意切迫	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
腎結石症	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
尿失禁	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
尿閉	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
生殖系および乳房障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
勃起不全	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
前立腺腫大	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
精巣痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
精巣腫脹	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (7.4%)	14 (8.5%)	26 (8.0%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
咳嗽	6 (3.7%)	2 (1.2%)	8 (2.5%)
発声障害	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
呼吸困難	0	3 (1.8%)	3 (0.9%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
鼻出血	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
鼻閉	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
口腔咽頭痛	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
副鼻腔分泌過多	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
咽頭浮腫	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胸膜痛	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
湿性咳嗽	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
鼻漏	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
くしゃみ	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
変色痰	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
上気道うっ血	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	10 (6.2%)	5 (3.0%)	15 (4.6%)
脱毛症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
水疱	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚嚢腫	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-8）Table 14.3.1.2 から引用
注）同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合は、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。

表 2.7.6.23-13　有害事象の発現頻度（続き）

器官別大分類 基本語	本剤群 (N=162)	プラセボ群 (N=164)	全体 (N=326)
皮膚および皮下組織障害（続き）			
接触性皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
斑状出血	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
多汗症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
爪の障害	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
全身性そう痒症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乾癬	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
発疹	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
全身性皮疹	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚病変	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
社会環境	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
ギャンブル	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
外科および内科処置	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.5%)
椎間板手術	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
膝関節形成	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
抜歯	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
硝子体切除	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
智歯抜歯	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
血管障害	9 (5.6%)	7 (4.3%)	16 (4.9%)
大動脈石灰化	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
高血圧	2 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (1.5%)
低血圧	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
起立性低血圧	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.8%)
末梢冷感	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
レイノー現象	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-8）Table 14.3.1.2 から引用
注）同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合は、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。

④ 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

i）死亡

死亡例はみられなかった。

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 2.7.6.23-14 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 4.9%（8/162 例）9 件及びプラセボ群で 3.0%（5/164 例）7 件であった。

治験責任医師はすべての重篤な有害事象について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定したが、治験依頼者は失神寸前の状態（本剤群）のみ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定した。重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。本剤群では 8 例中 3 例、プラセボ群では 5 例中 2 例が重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.23-14　重篤な有害事象を発現した症例一覧

被験者識別コード	基本語	発現日（投与後日数）※	消失日（発現後日数）※	程度	転帰	因果関係	処置
本剤群							
[redacted]	失神寸前の状態	109※	2※	高度	回復	関連なし	投与中止
[redacted]	失神	18※	1※	高度	回復	関連なし	投与中断
[redacted]	上腕骨骨折	32※	5※	高度	回復	関連なし	投与中止
[redacted]	椎間板障害	92※	5※	軽度	回復	関連なし	投与量変更せず
[redacted]	椎間板手術	110※	2※	高度	回復	関連なし	投与量変更せず
[redacted]	急性胆嚢炎	16※	4※	高度	回復	関連なし	投与中止
[redacted]	足関節部骨折	89※	4※	高度	回復	関連なし	投与量変更せず
[redacted]	腰部脊柱管狭窄症	90※	3※	高度	回復	関連なし	投与中断
	脊椎すべり症	90※	3※	中等度	回復	関連なし	投与中断
プラセボ群							
[redacted]	呼吸困難	115※	5※	高度	回復	関連なし	投与中止
[redacted]	胆石症	19※	1※	軽度	回復	関連なし	投与量変更せず
[redacted]	パーキンソン病	34※	8※	高度	回復	関連なし	投与中止
[redacted]	心筋虚血	9※	2※	高度	回復	関連なし	投与量変更せず
	血尿	14※	5※	中等度	回復	関連なし	投与量変更せず
	尿閉	31※	3※	中等度	回復	関連なし	投与量変更せず
[redacted]	仙骨骨折	115※	4※	高度	回復	関連なし	投与量変更せず

解析対象：安全性データの解析対象集団
因果関係：治験責任医師による治験薬との因果関係判定
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、総括報告書（5.3.5.1-8）Table 12.5 から引用

iii）その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤群で 8.0%（13/162 例）及びプラセボ群で 4.3%（7/164 例）であった。悪心及び浮動性めまいを除き、治験薬投与中止に至った有害事象はすべて、各群で 1 例のみに発現した。

⑤ バイタルサイン

臥位血圧について、Visit2 における収縮期血圧のベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-3.4 及び-1.6 mmHg であり、Visit3 における収縮期血圧のベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群で各-2.6 mmHg であった。Visit2 における拡張期血圧のベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.2 及び-0.9 mmHg であり、Visit3 における拡張期血圧のベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.7 及び-1.9 mmHg であった。

立位血圧について、Visit2 における収縮期血圧のベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-3.2 及び-0.7 mmHg であり、Visit3 における収縮期血圧のベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-3.5 及び-2.4 mmHg であった。Visit2 における拡張期血圧のベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.1

及び-0.6 mmHg であり、Visit3 における拡張期血圧のベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.2 及び-1.7 mmHg であった。

臥位脈拍数について、Visit2 におけるベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群で各 1.3 bpm であり、Visit3 におけるベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.5 及び 2.3 bpm であった。

立位脈拍数について、Visit2 におけるベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群で各 0.9 bpm であり、Visit3 におけるベースラインからの変化量は、本剤群及びプラセボ群で各 1.0 bpm であった。

（3）結論

- 有効性の主要評価項目である、Week18 における UPDRS 合計スコア（Part I+Part II+Part III 合計スコア）のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。特に、Week18 における UPDRS Part III（運動能力検査）合計スコアで本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な低下がみられた。
- Week18 における UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコア、医師及び被験者の評価による臨床全般改善度並びに PDQ-39 single index スコアのベースラインからの変化量では、本剤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。
- 有害事象の発現頻度について、本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。
- ドパミンアゴニスト投与でみられる傾眠、突発的睡眠、混乱、幻覚及び起立性低血圧等の発現頻度について、本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはみられなかった。衝動制御障害の発現はみられなかった。
- MAO-B 阻害作用を有する本剤とドパミンアゴニストを併用したときの忍容性に大きな問題はみられなかった。

2.7.6.24 第3相継続長期投与試験／海外（TVP-1012/135 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-9（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.24-1 に示した。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	・運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に TVP-1012（以下、本剤）0.5 又は 1 mg/day を長期投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 ・本剤を長期投与したときの有効性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検
治験の種類	第3相
対　　象	1. 対象 運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者であり、TVP-1012/133 試験を完了した被験者 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。 ・TVP-1012/133 試験の治験実施計画書に従い、TVP-1012/133 試験の Week26 を完了した者 ・女性の場合、閉経後の女性、不妊手術を実施した又は適切な避妊法を用いる女性。妊娠する可能性のある女性の場合、ベースライン時の妊娠検査（血清β-HCG）が陰性であること。 ・本治験手順開始前に、同意書に署名できる者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 ・TVP-1012/133 試験で重篤又は程度が高度の、治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象がみられた者 ・TVP-1012/133 試験を中止した者 ・被験者の安全性及び治験完了を確保できない臨床上問題となる又は不安定な病状又は術後状態である者。これらの病状には、既往歴、身体所見、皮膚検査、臨床検査、胸部 X 線又は心電図によって診断された心血管、肺、肝、腎若しくは代謝性疾患又は悪性腫瘍を含む。

表 2.7.6.24-1　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>最大 450 例としたが、TVP-1012/133 試験を完了した 414 例のうち 363 例が本治験に組み入れられた。</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤 0.5 mg 錠又は 1 mg 錠を 1 日 1 回 6 ヵ月間、朝食の 30 分以上前に 8 オンスの水で経口投与した。なお、TVP-1012/133 試験において本剤 0.5 mg 群を完了した被験者は本剤 0.5 mg 群、TVP-1012/133 試験において本剤 1 mg 群を完了した被験者は本剤 1 mg 群、TVP-1012/133 試験においてプラセボ群を完了した被験者は本剤 0.5 mg 群又は 1 mg 群に組み入れられた。
本剤は半錠への減量を 1 回のみ可としたが、増量は不可とした。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th>Visit No.</th><th>Baseline/
Month 0
Visit 0</th><th>Month 1[1]
(+/-7days)
Visit 1</th><th>Month 3
(+/-7days)
Visit 2</th><th>Month 6/
Termination
(+/-7days)
Visit 3</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択基準／除外基準の確認</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身体所見／神経学的検査</td><td>X[2]</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X[2, 3]</td><td>X</td><td>X</td><td>X[3]</td></tr>
<tr><td>臨床全般改善度</td><td>X[2]</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>PD Quality of Life (PDQ 39)</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>UPDRS</td><td>X[2]</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>Schwab & England ADL</td><td>X[2]</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>Hoehn and Yahr Staging</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚検査[4]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X[2]</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X[2, 5]</td><td></td><td>X</td><td>X[5]</td></tr>
<tr><td>胸部 X 線検査</td><td>X[6]</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験中止／完了</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>Signature Form</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象（Follow-up）</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬処方</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>服薬遵守状況（治験薬）</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>服薬遵守状況（レボドパ）</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
1. 用量調整の状況を確認するため、最初の 1 ヵ月は必要に応じて電話により被験者と連絡をとる
2. TVP-1012/133 試験完了後 28 日超経過後に本治験に参加した被験者について、追加のベースライン時の検査を含む
3. 体重を含む
4. TVP-1012/133 試験完了後 28 日超経過後に本治験に参加した被験者について、ベースライン時の皮膚検査は必要に応じて実施する
5. 妊娠する可能性のある女性については、Baseline/Month 0 及び中止時の妊娠検査（血清 β-HCG）を含む
6. Baseline/Month 0 以前 12 ヵ月以内に胸部 X 線検査を実施していない場合のみ実施する
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
評価項目及びその評価基準	1. 有効性 · UPDRS 合計スコア、UPDRS Part II（日常生活動作）、UPDRS Part III（運動能力検査） · Schwab and England ADL · 臨床全般改善度 · QOL スコア（PDQ-39） · レボドパの投与量 2. 安全性 · 有害事象 · 身体所見及び神経学的検査 · バイタルサイン · 臨床検査 · 心電図 · UPDRS Part IV（治療の合併症）、ジスキネジアスコア · 皮膚検査 · UPDRS Part I（精神機能） 3. 忍容性 · 本治験（6 ヵ月）を完了した被験者数及びその割合（%） · 有害事象により治験薬投与中止に至った被験者数及びその割合（%）
解析方法	1. 有効性の解析 UPDRS〔合計スコア、Part II（日常生活動作）及び Part III（運動能力検査）〕、Schwab and England ADL、臨床全般改善度、QOL 及びレボドパの投与量について、要約統計量を算出することとした。 2. 安全性の解析 本治験では治験継続中（データベースの cut-off date：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に二重盲検下にて Interim Safety Report が作成され、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 別に群を併合して示したが、本モジュールでは Abbreviated Clinical Report for Studies（TVP-1012/133, TVP-1012/135&TVP-1012/135A）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群別に要約した。 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。 多分関連あり（Probably Related） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白な場合。 関連あるかもしれない（Possibly Related） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。 多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。 関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]　他 計 52 施設（米国：46 施設、カナダ：6 施設）
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データベースの cut-off date）

（2）試験成績

本治験では治験継続中に二重盲検下にて Interim Safety Report が作成された。その後、安全性データが更新され開鍵後に被験者の構成及びデータの取扱い、並びに安全性の解析のうち有害事象の解析が実施され、Abbreviated Clinical Report for Studies（TVP-1012/133, TVP-1012/135&TVP-1012/135A）が作成された。本モジュールの試験成績は、Abbreviated Clinical Report for Studies（TVP-1012/133, TVP-1012/135&TVP-1012/135A）に基づき、被験者の構成及びデータの取扱い、並びに安全性の解析のうち有害事象について以下に示す。

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を図 2.7.6.24-1 に示した。

TVP-1012/133 試験を完了した 414 例のうち、363 例（88%）が本治験に組み入れられた。被験者の内訳は、TVP-1012/133 試験において本剤 0.5 mg 群を完了した 142 例のうち 123 例（87%）が本治験を継続した。TVP-1012/133 試験において本剤 1 mg 群を完了した 132 例のうち 117 例（89%）が本治験を継続した。TVP-1012/133 試験においてプラセボ群を完了した 140 例のうち 123 例（88%）が本治験を継続し、本剤 0.5 mg 群に 59 例及び本剤 1 mg 群に 64 例が組み入れられた。

治験完了例は、本治験で本剤 0.5 mg 群に組み入れられた計 182 例のうち 160 例（87.9%）、及び本治験で本剤 1 mg 群に組み入れられた計 181 例のうち 150 例（82.9%）であった。治験中止例のうち、有害事象による治験中止例はそれぞれ 10 例及び 13 例であった。

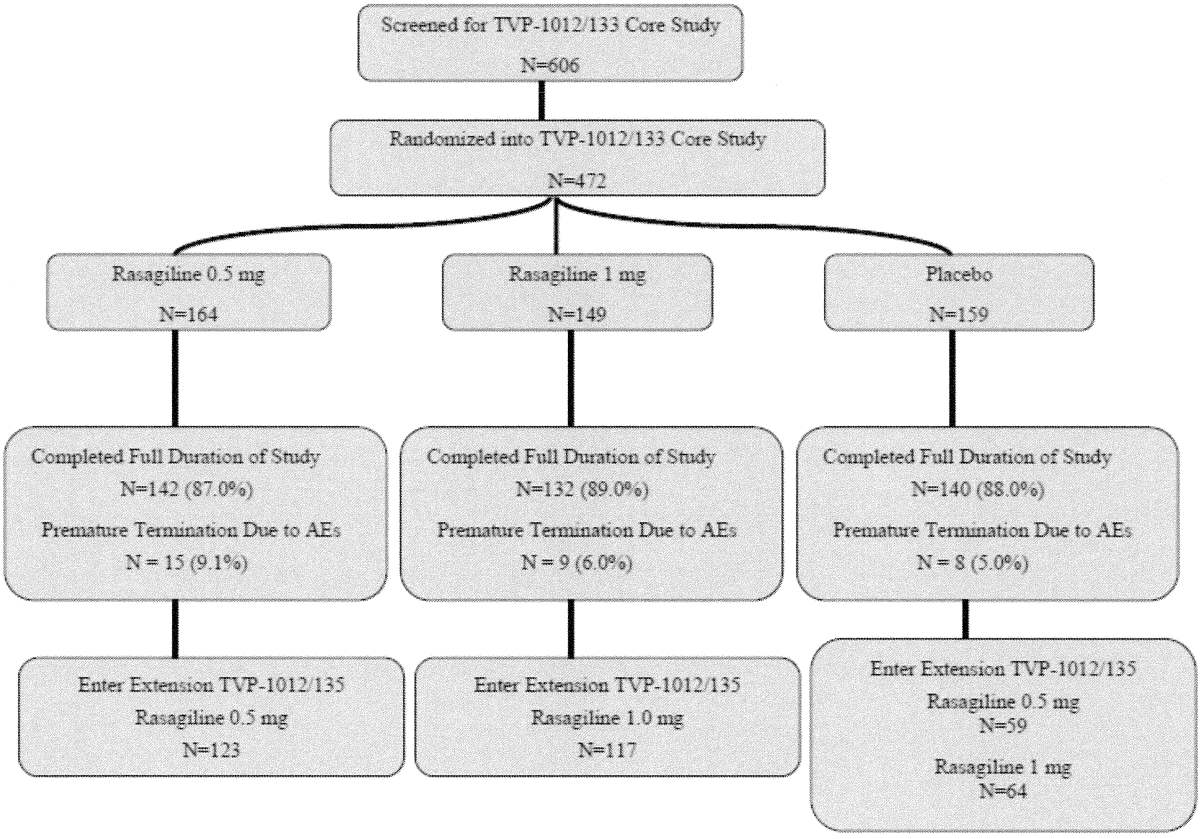


図 2.7.6.24-1　被験者の内訳

② 解析したデータセット

安全性の解析は、本治験に組み入れられた 363 例を対象とした。

2）有効性の解析

本治験では有効性のデータを収集したものの、有効性の解析は実施しなかった。

3）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

治験薬の総曝露量（人・年）は本剤 0.5 mg 群で 86 人・年、本剤 1 mg 群で 82 人・年であった。

② 有害事象の概要

有害事象の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群では 81.9%（149/182 例）578 件、本剤 1 mg 群では 80.7%（146/181 例）504 件であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群では 12.6%（23/182 例）44 件、本剤 1 mg 群では 7.7%（14/181 例）24 件であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群では 5.5%（10/182 例）、本剤 1 mg 群では 7.2%（13/181 例）であった。

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.24-2 に示した。

各群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、本剤 0.5 mg 群では転倒及び浮動性めまいが各 8.8%（16/182 例）、尿路感染 7.7%（14/182 例）、うつ病 7.1%（13/182 例）、関節痛及びジスキネジーが各 6.6%（12/182 例）、悪心 6.0%（11/182 例）、背部痛及び筋痙縮が各 5.5%（10/182 例）、鼻咽頭炎 4.9%（9/182 例）、便秘 4.4%（8/182 例）、末梢性浮腫、幻覚、不眠症及び起立性低血圧が各 3.8%（7/182 例）、下痢及び傾眠が各 3.3%（6/182 例）、疲労、上気道感染、四肢痛、基底細胞癌及び頭痛が各 2.7%（5/182 例）、頚部痛、平衡障害、感覚鈍麻、錯感覚、パーキンソン病、異常な夢、錯乱状態、咳嗽及び呼吸困難が各 2.2%（4/182 例）であった。

本剤 1 mg 群ではジスキネジー9.4%（17/181 例）、尿路感染 8.3%（15/181 例）、不眠症 7.7%（14/181 例）、鼻咽頭炎、転倒及び幻覚が各 5.5%（10/181 例）、関節痛、四肢痛及び基底細胞癌が各 5.0%（9/181 例）、浮動性めまい及びうつ病が各 4.4%（8/181 例）、下痢、悪心、上気道感染、背部痛及び筋痙縮が各 3.3%（6/181 例）、便秘、末梢性浮腫、筋骨格痛、平衡障害、傾眠、多汗症及び発疹が各 2.8%（5/181 例）、疲労、ウイルス性上気道感染、体重減少、頭痛、オンオフ現象、血尿、日光性角化症、高血圧及び起立性低血圧が各 2.2%（4/181 例）であった。

また、TVP-1012/133 試験の本剤 0.5 mg 群又は 1 mg 群で発現頻度が 5%以上かつプラセボ群の 1.5 倍以上であった有害事象は便秘、悪心、下痢、口内乾燥、嘔吐、鼻咽頭炎、体重減少、関節痛、平衡障害、ジスキネジー、傾眠、呼吸困難及び起立性低血圧であった。これらの有害事象について、本治験での本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群の発現頻度は、便秘が 4.4%及び 2.8%、悪心が 6.0%及び 3.3%、下痢がいずれも 3.3%、口内乾燥が 0.5%及び 0.6%、嘔吐が 1.6%及び 1.1%、鼻咽頭炎が 4.9%及び 5.5%、体重減少が 1.1%及び 2.2%、関節痛が 6.6%及び 5.0%、平衡障害が 2.2%及び 2.8%、ジスキネジーが 6.6%及び 9.4%、傾眠が 3.3%及び 2.8%、呼吸困難が 2.2%及び 1.1%、起立性低血圧が 3.8%及び 2.2%であった。

表 2.7.6.24-2　有害事象の発現頻度

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
全有害事象	578	149	81.9	504	146	80.7
血液およびリンパ系障害	3	3	1.6	5	4	2.2
慢性疾患の貧血	1	1	0.5	.	.	.
好酸球増加症	.	.	.	1	1	0.6
白血球減少症	1	1	0.5	.	.	.
リンパ節症	.	.	.	3	2	1.1
単球減少症	1	1	0.5	.	.	.
悪性貧血	.	.	.	1	1	0.6
心臓障害	13	6	3.3	5	5	2.8
急性心筋梗塞	1	1	0.5	.	.	.
狭心症	1	1	0.5	1	1	0.6
心房細動	1	1	0.5	.	.	.
心房粗動	2	1	0.5	.	.	.
心房頻脈	2	1	0.5	.	.	.
徐脈	1	1	0.5	.	.	.
右脚ブロック	.	.	.	1	1	0.6
冠動脈疾患	1	1	0.5	.	.	.
左室肥大	1	1	0.5	.	.	.
洞不全症候群	1	1	0.5	.	.	.
洞性徐脈	.	.	.	1	1	0.6
洞性頻脈	.	.	.	1	1	0.6
心室性期外収縮	2	1	0.5	1	1	0.6
耳および迷路障害	3	2	1.1	3	3	1.7
耳垢栓塞	.	.	.	1	1	0.6
耳不快感	.	.	.	1	1	0.6
耳鳴	.	.	.	1	1	0.6
回転性めまい	3	2	1.1	.	.	.
内分泌障害	2	2	1.1	1	1	0.6
甲状腺機能低下症	1	1	0.5	.	.	.
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	1	0.5	1	1	0.6
眼障害	5	5	2.7	10	9	5.0
一過性失明	.	.	.	1	1	0.6
白内障	.	.	.	1	1	0.6
複視	.	.	.	2	2	1.1
眼乾燥	1	1	0.5	3	3	1.7
眼出血	1	1	0.5	.	.	.
翼状片	.	.	.	1	1	0.6
暗点	1	1	0.5	.	.	.
霧視	1	1	0.5	1	1	0.6
視覚障害	1	1	0.5	1	1	0.6
胃腸障害	57	37	20.3	37	28	15.5
腹部不快感	1	1	0.5	.	.	.
腹部膨満	2	1	0.5	1	1	0.6
腹部ヘルニア	.	.	.	1	1	0.6
上腹部痛	1	1	0.5	.	.	.
便秘	8	8	4.4	5	5	2.8
クローン病	1	1	0.5	.	.	.
齲歯	2	2	1.1	3	2	1.1
下痢	6	6	3.3	6	6	3.3

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2) Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.24-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
胃腸障害（続き）						
憩室	1	1	0.5	1	1	0.6
口内乾燥	1	1	0.5	1	1	0.6
消化不良	4	3	1.6	2	2	1.1
嚥下障害	3	3	1.6	1	1	0.6
腸ヘルニア	.	.	.	1	1	0.6
便失禁	.	.	.	1	1	0.6
胃食道逆流性疾患	.	.	.	1	1	0.6
痔出血	1	1	0.5	.	.	.
腸閉塞	.	.	.	1	1	0.6
悪心	15	11	6.0	6	6	3.3
食道腫瘤	1	1	0.5	.	.	.
食道潰瘍	1	1	0.5	.	.	.
食道炎	2	2	1.1	.	.	.
直腸裂	1	1	0.5	.	.	.
小腸閉塞	1	1	0.5	.	.	.
胃不快感	.	.	.	1	1	0.6
歯痛	1	1	0.5	1	1	0.6
臍ヘルニア	.	.	.	1	1	0.6
嘔吐	4	3	1.6	3	2	1.1
全身障害および投与局所様態	25	22	12.1	16	13	7.2
無力症	1	1	0.5	.	.	.
胸痛	4	2	1.1	.	.	.
薬物相互作用	1	1	0.5	.	.	.
疲労	5	5	2.7	4	4	2.2
異常感	.	.	.	1	1	0.6
体温変動感	.	.	.	1	1	0.6
歩行障害	3	3	1.6	.	.	.
インフルエンザ様疾患	1	1	0.5	.	.	.
易刺激性	.	.	.	1	1	0.6
倦怠感	2	2	1.1	.	.	.
末梢性浮腫	7	7	3.8	5	5	2.8
圧痕浮腫	.	.	.	3	1	0.6
発熱	1	1	0.5	1	1	0.6
免疫系障害	2	2	1.1	.	.	.
薬物過敏症	2	2	1.1	.	.	.
感染症および寄生虫症	62	46	25.3	64	50	27.6
細菌尿	.	.	.	1	1	0.6
体部白癬	.	.	.	1	1	0.6
気管支炎	.	.	.	2	2	1.1
蜂巣炎	1	1	0.5	1	1	0.6
感染性皮膚炎	.	.	.	1	1	0.6
蓄膿	1	1	0.5	.	.	.
眼感染	.	.	.	2	2	1.1
毛包炎	.	.	.	1	1	0.6
真菌感染	.	.	.	1	1	0.6
皮膚真菌感染	2	2	1.1	.	.	.
胃腸炎	1	1	0.5	.	.	.
ウイルス性胃腸炎	3	1	0.5	1	1	0.6
膿痂疹	.	.	.	1	1	0.6
インフルエンザ	1	1	0.5	3	3	1.7

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]　Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2)　Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.24-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
感染症および寄生虫症（続き）						
腎感染	1	1	0.5	.	.	.
限局性感染	2	2	1.1	.	.	.
鼻咽頭炎	11	9	4.9	14	10	5.5
爪真菌症	.	.	.	2	2	1.1
精巣炎	1	1	0.5	.	.	.
咽頭炎	1	1	0.5	.	.	.
肺炎	5	3	1.6	.	.	.
術後創感染	2	2	1.1	.	.	.
副鼻腔炎	5	3	1.6	3	3	1.7
股部白癬	.	.	.	1	1	0.6
癜風	2	1	0.5	1	1	0.6
歯感染	1	1	0.5	.	.	.
上気道感染	5	5	2.7	6	6	3.3
尿路感染	14	14	7.7	17	15	8.3
細菌性膣炎	1	1	0.5	.	.	.
ウイルス性迷路炎	1	1	0.5	.	.	.
ウイルス性上気道感染	1	1	0.5	5	4	2.2
傷害、中毒および処置合併症	42	26	14.3	27	21	11.6
節足動物刺傷	.	.	.	1	1	0.6
背部損傷	1	1	0.5	.	.	.
挫傷	1	1	0.5	3	3	1.7
冠動脈再梗塞	1	1	0.5	.	.	.
上顆炎	1	1	0.5	.	.	.
擦過傷	1	1	0.5	1	1	0.6
転倒	22	16	8.8	11	10	5.5
関節損傷	1	1	0.5	1	1	0.6
四肢損傷	3	2	1.1	1	1	0.6
半月板障害	.	.	.	3	3	1.7
筋挫傷	1	1	0.5	.	.	.
頚部損傷	1	1	0.5	.	.	.
処置による高血圧	1	1	0.5	.	.	.
処置による悪心	1	1	0.5	.	.	.
処置による疼痛	2	2	1.1	1	1	0.6
交通事故	.	.	.	1	1	0.6
骨格損傷	1	1	0.5	1	1	0.6
皮膚裂傷	2	2	1.1	1	1	0.6
胸骨骨折	1	1	0.5	.	.	.
熱傷	.	.	.	2	1	0.6
外傷性血腫	1	1	0.5	.	.	.
臨床検査	24	18	9.9	19	16	8.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.5	1	1	0.6
血中クロール増加	.	.	.	1	1	0.6
血中コレステロール増加	1	1	0.5	2	2	1.1
血中ブドウ糖増加	2	1	0.5	1	1	0.6
血中ケトン体増加	1	1	0.5	.	.	.
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.5	.	.	.
血中リン増加	1	1	0.5	.	.	.
血中カリウム増加	1	1	0.5	.	.	.
血中ナトリウム増加	.	.	.	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2) Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.24-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
臨床検査（続き）						
尿中血陽性	1	1	0.5	1	1	0.6
心電図変化	1	1	0.5	.	.	.
心電図ＳＴ部分下降	.	.	.	1	1	0.6
心電図Ｔ波振幅減少	1	1	0.5	.	.	.
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0.5	1	1	0.6
ヘマトクリット減少	2	2	1.1	.	.	.
ヘモグロビン減少	1	1	0.5	.	.	.
臨床検査異常	1	1	0.5	.	.	.
足脈拍減少	1	1	0.5	1	1	0.6
赤血球数減少	1	1	0.5	.	.	.
尿中赤血球陽性	.	.	.	1	1	0.6
甲状腺機能検査異常	1	1	0.5	.	.	.
体重減少	2	2	1.1	5	4	2.2
体重増加	1	1	0.5	1	1	0.6
白血球数減少	1	1	0.5	1	1	0.6
尿中白血球陽性	1	1	0.5	1	1	0.6
代謝および栄養障害	11	10	5.5	3	3	1.7
食欲不振	1	1	0.5	1	1	0.6
食欲減退	1	1	0.5	1	1	0.6
脱水	1	1	0.5	.	.	.
葉酸欠乏	2	2	1.1	.	.	.
ヘモクロマトーシス	1	1	0.5	.	.	.
高コレステロール血症	1	1	0.5	1	1	0.6
低カルシウム血症	1	1	0.5	.	.	.
低カリウム血症	1	1	0.5	.	.	.
低ナトリウム血症	1	1	0.5	.	.	.
ビタミンＢ１２欠乏	1	1	0.5	.	.	.
筋骨格系および結合組織障害	79	53	29.1	71	42	23.2
関節痛	13	12	6.6	12	9	5.0
関節炎	1	1	0.5	1	1	0.6
背部痛	11	10	5.5	6	6	3.3
バニオン	1	1	0.5	.	.	.
滑液包炎	3	2	1.1	1	1	0.6
外骨腫	1	1	0.5	.	.	.
肩径部痛	1	1	0.5	1	1	0.6
椎間板変性症	.	.	.	1	1	0.6
椎間板突出	1	1	0.5	1	1	0.6
関節硬直	3	2	1.1	.	.	.
関節腫脹	.	.	.	1	1	0.6
四肢不快感	.	.	.	1	1	0.6
腰部脊椎管狭窄	3	2	1.1	.	.	.
筋固縮	.	.	.	3	3	1.7
筋痙縮	11	10	5.5	7	6	3.3
筋緊張	3	2	1.1	.	.	.
筋攣縮	2	1	0.5	.	.	.
筋力低下	1	1	0.5	2	2	1.1
筋骨格系胸痛	1	1	0.5	2	2	1.1
筋骨格不快感	2	2	1.1	.	.	.
筋骨格痛	1	1	0.5	7	5	2.8
筋骨格硬直	1	1	0.5	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2) Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.24-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
筋痛	1	1	0.5	4	3	1.7
頚部痛	4	4	2.2	1	1	0.6
骨関節炎	3	3	1.6	1	1	0.6
骨粗鬆症	.	.	.	1	1	0.6
四肢痛	5	5	2.7	10	9	5.0
膝蓋大腿部痛症候群	.	.	.	1	1	0.6
足底筋膜炎	1	1	0.5	.	.	.
肩回旋筋腱板症候群	2	2	1.1	1	1	0.6
側弯症	1	1	0.5	.	.	.
脊柱管狭窄症	.	.	.	2	2	1.1
滑膜炎	.	.	.	1	1	0.6
腱炎	2	2	1.1	2	1	0.6
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）	17	14	7.7	28	20	11.0
基底細胞癌	7	5	2.7	12	9	5.0
良性新生物	.	.	.	1	1	0.6
皮膚血管腫	1	1	0.5	.	.	.
ホジキン病	.	.	.	1	1	0.6
ケラトアカントーマ	.	.	.	1	1	0.6
黒子	1	1	0.5	1	1	0.6
悪性黒色腫	.	.	.	2	2	1.1
表皮内悪性黒色腫	1	1	0.5	.	.	.
メラノサイト性母斑	2	2	1.1	5	3	1.7
骨髄異形成症候群	1	1	0.5	.	.	.
神経線維腫	.	.	.	1	1	0.6
前立腺癌	1	1	0.5	.	.	.
脂漏性角化症	2	2	1.1	1	1	0.6
皮膚癌	1	1	0.5	.	.	.
皮膚乳頭腫	.	.	.	1	1	0.6
皮膚有棘細胞癌	.	.	.	2	2	1.1
神経系障害	94	56	30.8	90	57	31.5
失語症	1	1	0.5	.	.	.
平衡障害	5	4	2.2	5	5	2.8
手根管症候群	1	1	0.5	1	1	0.6
頚腕症候群	1	1	0.5	.	.	.
認知障害	1	1	0.5	.	.	.
痙攣	1	1	0.5	.	.	.
認知症	.	.	.	1	1	0.6
注意力障害	.	.	.	2	2	1.1
浮動性めまい	18	16	8.8	11	8	4.4
体位性めまい	2	1	0.5	4	3	1.7
よだれ	1	1	0.5	2	2	1.1
構語障害	1	1	0.5	1	1	0.6
ジスキネジー	16	12	6.6	23	17	9.4
ジストニー	2	2	1.1	1	1	0.6
顔面不全麻痺	.	.	.	1	1	0.6
すくみ現象	3	3	1.6	.	.	.
頭痛	7	5	2.7	6	4	2.2
感覚鈍麻	4	4	2.2	3	3	1.7
嗜眠	1	1	0.5	.	.	.

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]　Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2）Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.24-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
神経系障害（続き）						
意識消失	.	.	.	1	1	0.6
記憶障害	.	.	.	2	2	1.1
片頭痛	1	1	0.5	1	1	0.6
神経圧迫	1	1	0.5	.	.	.
末梢性ニューロパシー	1	1	0.5	1	1	0.6
オンオフ現象	2	2	1.1	5	4	2.2
錯感覚	4	4	2.2	4	3	1.7
パーキンソン病	4	4	2.2	.	.	.
下肢静止不能症候群	1	1	0.5	.	.	.
坐骨神経痛	1	1	0.5	1	1	0.6
感覚障害	2	1	0.5	1	1	0.6
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	1	0.5	1	1	0.6
傾眠	6	6	3.3	5	5	2.8
会話障害	.	.	.	3	2	1.1
失神	3	3	1.6	2	2	1.1
振戦	2	2	1.1	2	2	1.1
精神障害	55	37	20.3	52	36	19.9
異常な夢	4	4	2.2	1	1	0.6
激越	.	.	.	1	1	0.6
不安	2	2	1.1	4	2	1.1
錯乱状態	4	4	2.2	3	3	1.7
抑うつ気分	.	.	.	1	1	0.6
うつ病	13	13	7.1	9	8	4.4
失見当識	1	1	0.5	.	.	.
早朝覚醒	1	1	0.5	.	.	.
幻覚	14	7	3.8	10	10	5.5
幻視	2	2	1.1	.	.	.
入眠時幻覚	.	.	.	1	1	0.6
不眠症	7	7	3.8	15	14	7.7
リビドー減退	.	.	.	1	1	0.6
中期不眠症	.	.	.	1	1	0.6
悪夢	.	.	.	1	1	0.6
強迫性障害	1	1	0.5	.	.	.
パニック発作	.	.	.	1	1	0.6
精神病性障害	1	1	0.5	1	1	0.6
レム睡眠異常	2	2	1.1	.	.	.
睡眠障害	3	3	1.6	2	2	1.1
腎および尿路障害	7	5	2.7	10	9	5.0
膀胱脱	1	1	0.5	.	.	.
血尿	1	1	0.5	4	4	2.2
白血球尿	1	1	0.5	1	1	0.6
尿意切迫	1	1	0.5	.	.	.
腎結石症	1	1	0.5	.	.	.
頻尿	.	.	.	2	2	1.1
蛋白尿	1	1	0.5	.	.	.
尿失禁	1	1	0.5	1	1	0.6
尿閉	.	.	.	1	1	0.6
尿異常	.	.	.	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2) Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.24-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
生殖系および乳房障害	5	5	2.7	4	3	1.7
良性前立腺肥大症	1	1	0.5	1	1	0.6
膀胱瘤	.	.	.	1	1	0.6
勃起不全	1	1	0.5	.	.	.
月経過多	1	1	0.5	.	.	.
器質性勃起機能不全	1	1	0.5	.	.	.
陰茎障害	.	.	.	1	1	0.6
前立腺炎	1	1	0.5	.	.	.
直腸瘤	.	.	.	1	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	15	8.2	10	8	4.4
咳嗽	4	4	2.2	2	2	1.1
呼吸困難	6	4	2.2	2	2	1.1
鼻出血	1	1	0.5	.	.	.
鼻閉	1	1	0.5	.	.	.
鼻乾燥	1	1	0.5	.	.	.
咽喉頭疼痛	2	2	1.1	1	1	0.6
胸水	1	1	0.5	.	.	.
嚥下性肺炎	1	1	0.5	.	.	.
後鼻漏	1	1	0.5	.	.	.
気道うっ血	1	1	0.5	.	.	.
鼻漏	1	1	0.5	1	1	0.6
副鼻腔うっ血	1	1	0.5	4	3	1.7
喘鳴	1	1	0.5	.	.	.
皮膚および皮下組織障害	31	27	14.8	27	24	13.3
ざ瘡	1	1	0.5	.	.	.
日光性角化症	3	3	1.6	4	4	2.2
皮膚炎	1	1	0.5	3	3	1.7
糖尿病性皮膚障害	1	1	0.5	.	.	.
貨幣状湿疹	.	.	.	1	1	0.6
紅斑	2	2	1.1	.	.	.
多汗症	3	3	1.6	5	5	2.8
過角化	.	.	.	4	2	1.1
嵌入爪	1	1	0.5	1	1	0.6
間擦疹	1	1	0.5	1	1	0.6
苔癬様角化症	1	1	0.5	.	.	.
神経皮膚炎	1	1	0.5	1	1	0.6
前癌性皮膚病変	1	1	0.5	.	.	.
そう痒症	2	2	1.1	.	.	.
発疹	3	3	1.6	5	5	2.8
紅斑性皮疹	1	1	0.5	1	1	0.6
全身性皮疹	1	1	0.5	.	.	.
斑状皮疹	1	1	0.5	.	.	.
そう痒性皮疹	1	1	0.5	.	.	.
酒さ	2	2	1.1	.	.	.
瘢痕	1	1	0.5	.	.	.
脂腺過形成	2	2	1.1	.	.	.
脂漏性皮膚炎	1	1	0.5	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2) Post-Text Table5 から引用

表 2.7.6.24-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
外科および内科処置	7	5	2.7	9	8	4.4
手根管除圧	1	1	0.5	.	.	.
白内障手術	4	2	1.1	1	1	0.6
歯内療法	.	.	.	2	2	1.1
膝関節形成	1	1	0.5	.	.	.
皮膚病変切除	.	.	.	1	1	0.6
皮膚新生物切除	1	1	0.5	2	2	1.1
抜歯	.	.	.	2	2	1.1
歯修復	.	.	.	1	1	0.6
血管障害	12	10	5.5	13	12	6.6
血圧変動	.	.	.	2	2	1.1
潮紅	.	.	.	1	1	0.6
血腫	1	1	0.5	.	.	.
高血圧	1	1	0.5	4	4	2.2
低血圧	1	1	0.5	1	1	0.6
間欠性跛行	.	.	.	1	1	0.6
起立性低血圧	9	7	3.8	4	4	2.2

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2) Post-Text Table5 から引用

④ 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

i) 死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.24-3 に示した。

治験期間中の死亡例は本剤 0.5 mg のパーキンソン病 1 例であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

表 2.7.6.24-3　死亡例一覧

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 ［基本語］	コホート開始日	発現日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
本剤 0.5 mg 群	[redacted]	女性 80 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (115)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2）　Appendix 6.2.4 から引用

ii）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.24-4 に、重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.24-5 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群では 12.6%（23/182 例）44 件、本剤 1 mg 群では 7.7%（14/181 例）24 件であった。全体で発現頻度の高かった重篤な有害事象は転倒、肺炎及び悪性黒色腫（表皮内悪性黒色腫を含む）であった。

表 2.7.6.24-4　重篤な有害事象の発現頻度

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
全有害事象	44	23	12.6	24	14	7.7
血液およびリンパ系障害	1	1	0.5	.	.	.
慢性疾患の貧血	1	1	0.5	.	.	.
心臓障害	9	4	2.2	.	.	.
急性心筋梗塞	1	1	0.5	.	.	.
狭心症	1	1	0.5	.	.	.
心房細動	1	1	0.5	.	.	.
心房粗動	2	1	0.5	.	.	.
心房頻脈	2	1	0.5	.	.	.
冠動脈疾患	1	1	0.5	.	.	.
洞不全症候群	1	1	0.5	.	.	.
内分泌障害	1	1	0.5	1	1	0.6
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	1	0.5	1	1	0.6
胃腸障害	3	3	1.6	2	2	1.1
嚥下障害	1	1	0.5	.	.	.
腸ヘルニア	.	.	.	1	1	0.6
腸閉塞	.	.	.	1	1	0.6
食道炎	1	1	0.5	.	.	.
小腸閉塞	1	1	0.5	.	.	.
全身障害および投与局所様態	1	1	0.5	.	.	.
無力症	1	1	0.5	.	.	.
感染症および寄生虫症	6	4	2.2	1	1	0.6
蜂巣炎	.	.	.	1	1	0.6
蓄膿	1	1	0.5	.	.	.
肺炎	3	3	1.6	.	.	.
上気道感染	1	1	0.5	.	.	.
尿路感染	1	1	0.5	.	.	.
傷害、中毒および処置合併症	3	3	1.6	3	2	1.1
冠動脈再梗塞	1	1	0.5	.	.	.
転倒	1	1	0.5	2	2	1.1
四肢損傷	.	.	.	1	1	0.6
胸骨骨折	1	1	0.5	.	.	.
臨床検査	1	1	0.5	1	1	0.6
ヘマトクリット減少	1	1	0.5	.	.	.
体重減少	.	.	.	1	1	0.6
代謝および栄養障害	2	2	1.1	.	.	.
脱水	1	1	0.5	.	.	.
低ナトリウム血症	1	1	0.5	.	.	.
筋骨格系および結合組織障害	3	3	1.6	4	3	1.7
椎間板変性症	.	.	.	1	1	0.6
腰部脊椎管狭窄	1	1	0.5	.	.	.
骨関節炎	2	2	1.1	.	.	.
四肢痛	.	.	.	1	1	0.6
脊柱管狭窄症	.	.	.	2	2	1.1

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted], Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2) Post-Text Table13 から引用

表 2.7.6.24-4　重篤な有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)			本剤 1 mg 群 (N=181)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3	1.6	3	3	1.7
ホジキン病	.	.	.	1	1	0.6
悪性黒色腫	.	.	.	2	2	1.1
表皮内悪性黒色腫	1	1	0.5	.	.	.
骨髄異形成症候群	1	1	0.5	.	.	.
前立腺癌	1	1	0.5	.	.	.
神経系障害	4	4	2.2	3	3	1.7
痙攣	1	1	0.5	.	.	.
認知症	.	.	.	1	1	0.6
ジスキネジー	.	.	.	1	1	0.6
パーキンソン病	2	2	1.1	.	.	.
失神	1	1	0.5	.	.	.
精神障害	4	4	2.2	4	3	1.7
不安	1	1	0.5	1	1	0.6
錯乱状態	.	.	.	1	1	0.6
うつ病	.	.	.	1	1	0.6
幻覚	2	2	1.1	.	.	.
精神病性障害	1	1	0.5	1	1	0.6
生殖系および乳房障害	.	.	.	2	1	0.6
膀胱瘤	.	.	.	1	1	0.6
直腸瘤	.	.	.	1	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1.1	.	.	.
呼吸困難	1	1	0.5	.	.	.
嚥下性肺炎	1	1	0.5	.	.	.
外科および内科処置	1	1	0.5	.	.	.
膝関節形成	1	1	0.5	.	.	.

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted] Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Post-Text Table13 から引用

表 2.7.6.24-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 0.5 mg 群	[redacted]	女性 58 歳	胸骨骨折	[redacted]	[redacted] (328)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 73 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (1)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			幻覚	[redacted]	[redacted] (63)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			心房細動	[redacted]	[redacted] (64)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			低ナトリウム血症	[redacted]	[redacted] (64)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			痙攣	[redacted]	[redacted] (64)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			抗利尿ホルモン不適合分泌	[redacted]	[redacted] (67)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			嚥下性肺炎	[redacted]	[redacted] (67)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			嚥下障害	[redacted]	[redacted] (76)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			慢性疾患の貧血	[redacted]	[redacted] (87)	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 80 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (331)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 71 歳	冠動脈疾患	[redacted]	[redacted] (288)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			狭心症	[redacted]	[redacted] (302)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 80 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (152)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 68 歳	骨関節炎	[redacted]	[redacted] (259)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.24-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 1)
本剤 0.5 mg 群（続き）	[redacted]	男性 69 歳	ヘマトクリット減少	[redacted]	[redacted] (267)	関連なし	高度	重篤	投与中断	不明／追跡不能
			食道炎	[redacted]	[redacted] (268)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			呼吸困難	[redacted]	[redacted] (268)	関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復
	[redacted]	女性 67 歳	冠動脈再梗塞	[redacted]	[redacted] (174)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 76 歳	前立腺癌	[redacted]	[redacted] (40)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 54 歳	失神	[redacted]	[redacted] (60)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 72 歳	心房頻脈	[redacted]	[redacted] (182)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			心房頻脈	[redacted]	[redacted] (182)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			心房粗動	[redacted]	[redacted] (184)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			心房粗動	[redacted]	[redacted] (184)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			洞不全症候群	[redacted]	[redacted] (187)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
	[redacted]	女性 77 歳	急性心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (231)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 48 歳	無力症	[redacted]	[redacted] (51)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			脱水	[redacted]	[redacted] (51)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 72 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (332)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.24-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 0.5 mg 群（続き）	[redacted]	男性 77 歳	骨髄異形成症候群	[redacted]	[redacted] (95)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 75 歳	表皮内悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (127)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 64 歳	腰部脊椎管狭窄	[redacted]	[redacted] (95)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 67 歳	上気道感染	[redacted]	[redacted] (193)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (193)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			尿路感染	[redacted]	[redacted] (196)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			不安	[redacted]	[redacted] (196)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	女性 81 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (88)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (115)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	男性 72 歳	蓄膿	[redacted]	[redacted] (356)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			肺炎	[redacted]	[redacted] (356)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 69 歳	小腸閉塞	[redacted]	[redacted] (72)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 59 歳	骨関節炎	[redacted]	[redacted] (365)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	女性 71 歳	膝関節形成	[redacted]	[redacted] (337)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.24-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 74 歳	認知症	[redacted]	[redacted] (117)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			抗利尿ホルモン不適合分泌	[redacted]	[redacted] (147)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			錯乱状態	[redacted]	[redacted] (147)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 67 歳	四肢痛	[redacted]	[redacted] (250)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			体重減少	[redacted]	[redacted] (317)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 73 歳	脊柱管狭窄症	[redacted]	[redacted] (54)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 64 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (180)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			四肢損傷	[redacted]	[redacted] (180)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 72 歳	腸ヘルニア	[redacted]	[redacted] (142)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			膀胱瘤	[redacted]	[redacted] (142)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			直腸瘤	[redacted]	[redacted] (142)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 47 歳	悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (280)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.24-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 1 mg 群（続き）	[redacted]	女性 71 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (120)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	未回復
			ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (120)	多分関連あり	高度	重篤	投与中止	未回復
			不安	[redacted]	[redacted] (120)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			うつ病	[redacted]	[redacted] (120)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 56 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (249)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 77 歳	悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (326)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 73 歳	失神	[redacted]	[redacted] (302)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 63 歳	腸閉塞	[redacted]	[redacted] (290)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 60 歳	蜂巣炎	[redacted]	[redacted] (131)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 64 歳	椎間板変性症	[redacted]	[redacted] (41)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			脊柱管狭窄症	[redacted]	[redacted] (41)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 59 歳	ホジキン病	[redacted]	[redacted] (281)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

iii）その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.24-6 に、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 2.7.6.24-7 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 0.5 mg 群では 5.5%（10/182 例）、本剤 1 mg 群では 7.2%（13/181 例）であった。全体で発現頻度の高かった治験薬投与中止に至った有害事象は幻覚であった。

表 2.7.6.24-6　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)		本剤 1 mg 群 (N=181)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%
全有害事象	10	5.5	13	7.2
血液およびリンパ系障害	1	0.5	.	.
慢性疾患の貧血	1	0.5	.	.
心臓障害	1	0.5	.	.
心房細動	1	0.5	.	.
内分泌障害	1	0.5	.	.
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0.5	.	.
胃腸障害	2	1.1	.	.
嚥下障害	1	0.5	.	.
悪心	1	0.5	.	.
全身障害および投与局所様態	1	0.5	1	0.6
疲労	.	.	1	0.6
倦怠感	1	0.5	.	.
感染症および寄生虫症	2	1.1	1	0.6
毛包炎	.	.	1	0.6
肺炎	2	1.1	.	.
傷害、中毒および処置合併症	.	.	1	0.6
転倒	.	.	1	0.6
臨床検査	.	.	1	0.6
体重減少	.	.	1	0.6
代謝および栄養障害	1	0.5	.	.
低ナトリウム血症	1	0.5	.	.
筋骨格系および結合組織障害	.	.	2	1.1
関節痛	.	.	1	0.6
筋固縮	.	.	1	0.6
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	1.1	1	0.6
悪性黒色腫	.	.	1	0.6
表皮内悪性黒色腫	1	0.5	.	.
骨髄異形成症候群	1	0.5	.	.
神経系障害	2	1.1	4	2.2
痙攣	1	0.5	.	.
浮動性めまい	.	.	2	1.1
体位性めまい	.	.	1	0.6
ジスキネジー	.	.	1	0.6
パーキンソン病	1	0.5	.	.
精神障害	4	2.2	5	2.8
不安	.	.	1	0.6
うつ病	.	.	2	1.1
幻覚	2	1.1	2	1.1
幻視	1	0.5	.	.
不眠症	.	.	1	0.6
精神病性障害	1	0.5	.	.
腎および尿路障害	.	.	1	0.6
頻尿	.	.	1	0.6
尿失禁	.	.	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.5	.	.
嚥下性肺炎	1	0.5	.	.

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted], Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A (5.3.5.2-2) Post-Text Table17 から引用

表 2.7.6.24-6　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 0.5 mg 群 (N=182)		本剤 1 mg 群 (N=181)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%
皮膚および皮下組織障害	.	.	1	0.6
発疹	.	.	1	0.6
血管障害	1	0.5	2	1.1
血圧変動	.	.	1	0.6
低血圧	.	.	1	0.6
起立性低血圧	1	0.5	.	.

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted] Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Post-Text Table17 から引用

表 2.7.6.24-7　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 0.5 mg 群	[redacted]	女性 73 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (1)	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	回復
			肺炎	[redacted]	[redacted] (1)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			幻覚	[redacted]	[redacted] (63)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			心房細動	[redacted]	[redacted] (64)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			痙攣	[redacted]	[redacted] (64)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			低ナトリウム血症	[redacted]	[redacted] (64)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			抗利尿ホルモン不適合分泌	[redacted]	[redacted] (67)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			嚥下性肺炎	[redacted]	[redacted] (67)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			嚥下障害	[redacted]	[redacted] (76)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			慢性疾患の貧血	[redacted]	[redacted] (87)	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 80 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (331)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 63 歳	倦怠感	[redacted]	[redacted] (29)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 80 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (152)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 49 歳	起立性低血圧	[redacted]	[redacted] (62)	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 51 歳	悪心	[redacted]	[redacted] (268)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.5 から引用

表 2.7.6.24-7　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 0.5 mg 群（続き）	[redacted]	男性 77 歳	骨髄異形成症候群	[redacted]	[redacted] (95)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 75 歳	表皮内悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (127)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 64 歳	幻視	[redacted]	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 81 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (88)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (115)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
本剤 1 mg 群	[redacted]	女性 63 歳	発疹	[redacted]	[redacted] (215)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 67 歳	体重減少	[redacted]	[redacted] (317)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 64 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (188)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
			筋固縮	[redacted]	[redacted] (191)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能
			頻尿	[redacted]	[redacted] (191)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
			尿失禁	[redacted]	[redacted] (191)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 62 歳	血圧変動	[redacted]	[redacted] (221)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 47 歳	体位性めまい	[redacted]	[redacted] (191)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			疲労	[redacted]	[redacted] (191)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			幻覚	[redacted]	[redacted] (216)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.5 から引用

表 2.7.6.24-7　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 1)
本剤 1 mg 群（続き）	[redacted]	女性 71 歳	不安	[redacted]	[redacted] (120)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			うつ病	[redacted]	[redacted] (120)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (120)	多分関連あり	高度	重篤	投与中止	未回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (120)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 56 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (249)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 77 歳	悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (326)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 64 歳	毛包炎	[redacted]	[redacted] (333)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 77 歳	浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (344)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			低血圧	[redacted]	[redacted] (344)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 64 歳	関節痛	[redacted]	[redacted] (137)	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
			関節痛	[redacted]	[redacted] (153)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 49 歳	うつ病	[redacted]	[redacted] (1)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			不眠症	[redacted]	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 59 歳	浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (220)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.5 から引用

（3）結論

TVP-1012/133 試験に続き、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 0.5 mg 及び 1 mg を 1 日 1 回長期投与したときの安全性を評価した結果、本剤の投与期間の延長に伴い発現頻度が高くなる有害事象はみられず、本剤の長期投与による新たな安全性上の問題はないことが示唆された。

2.7.6.25 第 3 相継続長期投与試験／海外（TVP-1012/123 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-10（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.25-1 に示した。

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に TVP-1012（以下、本剤）1 mg を 9 ヵ月間長期投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー
治験の種類	第 3 相
対　　象	1. 対象 運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者であり、 TVP-1012/122 試験を完了した被験者 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) 18 週間の TVP-1012/122 試験を完了した者 (2) 閉経後の女性、不妊手術を実施した又は適切な避妊法を用いる女性。妊娠する可能性のある女性の場合、ベースライン時の妊娠検査（血清β-HCG）が陰性であること。 (3) 同意の意思があり、同意取得可能な者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 被験者の安全性及び本治験完了を確保できない臨床上問題となる又は不安定な病状又は術後状態である者 (2) TVP-1012/122 試験で、治験薬との因果関係が「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された重篤又は高度の有害事象を発現した者 (3) TVP-1012/122 試験を中止した者 (4) 黒色腫の合併症又は既往歴がある者
計画被験者数及び設定根拠	450 例としたが、TVP-1012/122 試験を完了した 599 例のうち 511 例が本治験に組み入れられた。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 1 mg 錠又は本剤プラセボ錠を 1 日 1 回 9 ヵ月間、朝食 30 分前に経口投与した。エンタカポン 200 mg カプセル又はエンタカポンプラセボカプセルを 9 ヵ月間、レボドパとともに経口投与した。なお、TVP-1012/122 試験を完了した被験者について、TVP-1012/122 試験において本剤 1 mg 群及びエンタカポン群に割付けられた被験者は、本治験においてそれぞれ本剤 1 mg 群及びエンタカポン群に組み入れられ、TVP-1012/122 試験においてプラセボ群に割り付けられた被験者は、本治験において本剤 1 mg 群に組み入れられた。

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th>Visit</th><th>Month 0/ Baseline</th><th>Month 1[1]</th><th>Month 3</th><th>Month 6</th><th>Month 9/ Termination</th><th>Unscheduled Visit[3]</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択基準／除外基準の確認</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身体所見／神経学的検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査[2]</td><td>X[2]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X[2]</td><td>X</td></tr>
<tr><td>皮膚検査[4]</td><td>X[4]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>UPDRS</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>Hoehn and Yahr Staging</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>MMSE</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>Schwab & England ADL</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>Quality of Life (PDQ-39)</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床全般改善度</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>服薬遵守状況（レボドパ）</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>服薬遵守状況（治験薬）</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬処方</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>Signature Form</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験中止／完了</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象のフォローアップ</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
1 用量調節の状況を確認するため、最初の 1 ヵ月間は必要に応じて電話により被験者と連絡をとる
2 妊娠する可能性のある女性については、ベースライン及び中止時の妊娠検査（血清 β-hCG）を含む
3 規定外来院では、バイタルサイン以外は任意とする
4 既に登録済みの被験者については次の来院時に実施
</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>1. 有効性
UPDRS Part III（運動能力検査）、UPDRS Part II（日常生活動作）、臨床全般改善度、QOL（PDQ-39）、レボドパ投与量及び Mini-Mental State Exam（MMSE）

2. 安全性
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び神経学的検査、心電図、UPDRS Part IV（ジスキネジア）、UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）及び皮膚検査

3. 忍容性
・本治験（9 ヵ月）を完了した被験者数及びその割合（%）
・有害事象により治験薬投与中止に至った被験者数及びその割合（%）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解　析　方　法	1. 安全性 本治験では総括報告書作成時は有害事象を COSTART を用いて読み替え、発現例数及び件数を示したが、本モジュールでは Abbreviated Clinical Report TVP-1012/122, TVP-1012/123&TVP-1012/124 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群別に要約した。 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。 多分関連あり（Probably） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白な場合。 関連あるかもしれない（Possibly） 時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。 多分関連なし（Unlikely） 時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。 関連なし（Unrelated） 現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 他 計 65 施設（英国等 13 ヵ国）
治　験　期　間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データベースの cut-off date）

（2）試験成績

本治験では治験継続中に二重盲検下にて Abbreviated Summary of Safety が作成された。その後、安全性データが更新され開鍵後に被験者の構成及びデータの取扱い、並びに安全性の解析のうち有害事象の解析が実施され、Abbreviated Clinical Report TVP-1012/122, TVP-1012/123&TVP-1012/124 が作成された。本モジュールの試験成績は、Abbreviated Clinical Report TVP-1012/122, TVP-1012/123&TVP-1012/124 に基づき、被験者の構成及びデータの取扱い、並びに安全性の解析のうち有害事象について以下に示す。

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を図 2.7.6.25-1 に示した。

TVP-1012/122 試験を完了した 599 例のうち、511 例（85%）が本治験に組み入れられた。TVP-1012/122 試験にてプラセボ群に組み入れられた被験者のうち 159 例は、本治験を継続し本剤 1 mg 群に組み入れられた。TVP-1012/122 試験にて本剤 1 mg 群に組み入れられた被験者のうち 182 例及びエンタカポン群に組み入れられた被験者のうち 170 例は、本治験を継続し引き続きそれぞれ本剤 1 mg 群及びエンタカポン群に組み入れられた。

治験完了例は、本治験の本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 274 例（80.4%）及び 148 例（87.1%）であった。治験中止例はそれぞれ 67 例及び 22 例であり、有害事象による治験中止例はそれぞれ 35 例及び 9 例であった。

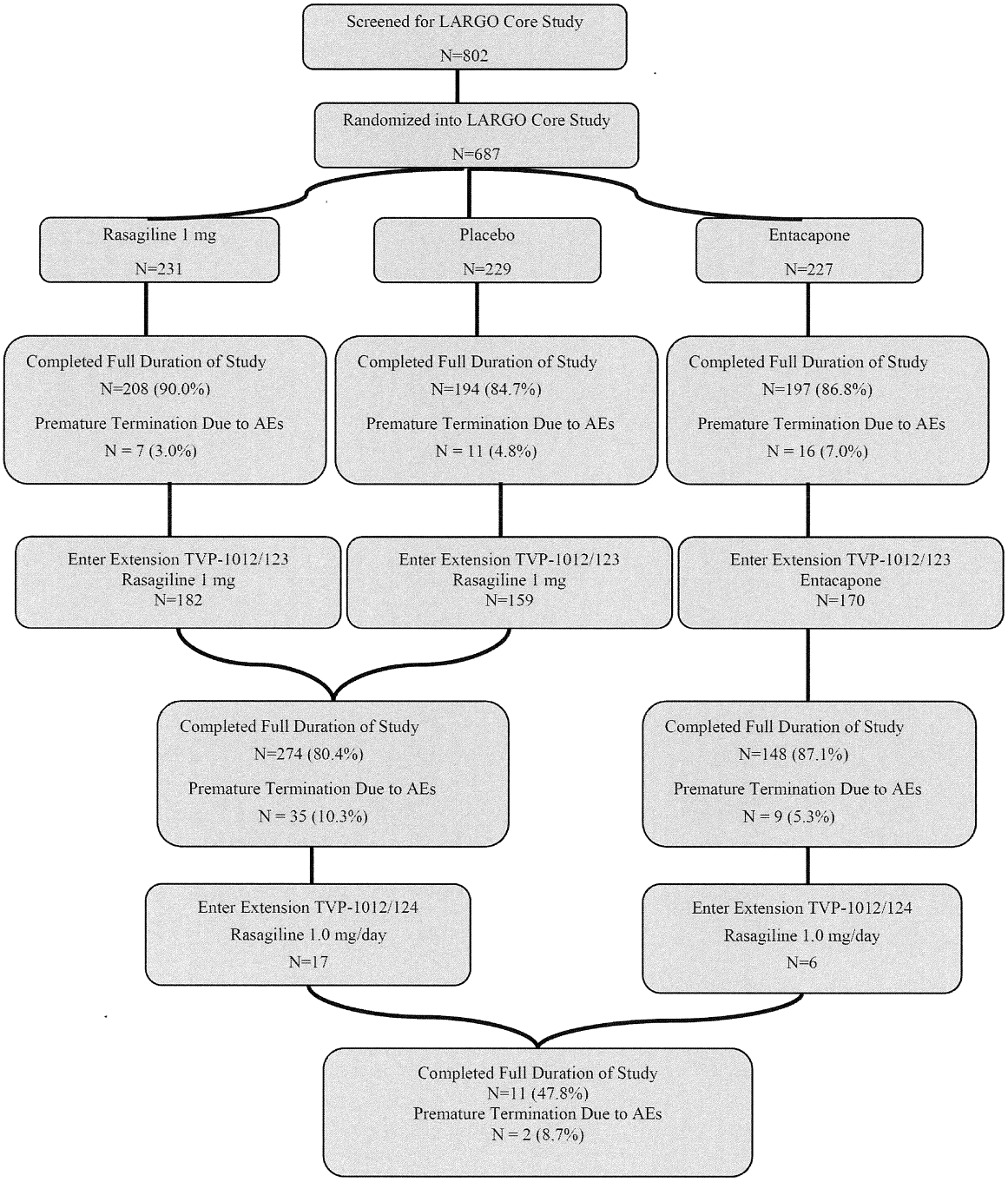


図 2.7.6.25-1　被験者の内訳

② 解析したデータセット

安全性の解析は、本治験に組み入れられた 511 例を対象とした。

2）有効性の解析

本治験では有効性のデータを収集したものの、有効性の解析は実施しなかった。

3）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

本剤の総曝露量（人・年）は226人・年であった。

② 有害事象の概要

有害事象の発現頻度は、本剤1 mg群では61.6%（210/341例）561件、エンタカポン群では48.8%（83/170例）237件であった。

死亡例は本剤1 mg群の2例であった。重篤な有害事象の発現頻度は、本剤1 mg群では13.5%（46/341例）76件、エンタカポン群では10.0%（17/170例）43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10.0%（34/341例）、エンタカポン群では5.3%（9/170例）であった。

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表2.7.6.25-2に示した。

各群で発現頻度が2%以上の有害事象は、本剤1 mg群ではジスキネジー10.0%(34/341例)、体重減少4.4%（15/341例）、不眠症4.1%（14/341例）、転倒3.8%（13/341例）、悪心3.5%（12/341例）、うつ病及び起立性低血圧が各3.2%（11/341例）、幻覚2.6%（9/341例）、背部痛、浮動性めまい及び異常な夢が各2.3%（8/341例）、下痢2.1%（7/341例）であった。

エンタカポン群ではジスキネジー6.5%（11/170例）、体重減少4.7%（8/170例）、下痢、背部痛及びうつ病が各3.5%(6/170例)、尿路感染、関節痛及び不眠症が各2.9%(5/170例)、尿検査異常、頭痛及び異常な夢が各2.4%（4/170例）であった。

また、TVP-1012/122試験の本剤群で発現頻度が1.5%以上かつプラセボ群の1.5倍以上であった有害事象について、本治験における本剤1 mg群及びエンタカポン群の発現頻度は、腹痛（基本語の腹痛及び上腹部痛を含む高位語）がいずれも1.8%、ジストニーが0.9%及び1.2%、起立性低血圧が3.2%及び1.8%、知覚障害（基本語の幻覚、幻視及び幻聴を含む高位語）が3.8%及び1.2%、口内乾燥が0.6%及び0%、心伝導障害（基本語の完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、左脚ブロック及び右脚ブロックを含む高位語）が0.9%及び0.6%であった。

表 2.7.6.25-2　有害事象の発現頻度

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
全有害事象	561	210	61.6	237	83	48.8
血液およびリンパ系障害	10	10	2.9	7	5	2.9
貧血	6	6	1.8	3	2	1.2
ビタミン B12 欠乏性貧血	1	1	0.3	–	–	–
好酸球増加症	–	–	–	1	1	0.6
出血性貧血	1	1	0.3	–	–	–
鉄欠乏性貧血	1	1	0.3	–	–	–
リンパ節症	1	1	0.3	–	–	–
脾腫	–	–	–	2	2	1.2
血小板減少症	–	–	–	1	1	0.6
心臓障害	12	11	3.2	9	6	3.5
不整脈	1	1	0.3	–	–	–
心房細動	2	2	0.6	1	1	0.6
心房粗動	–	–	–	1	1	0.6
左脚ブロック	3	3	0.9	1	1	0.6
心不全	–	–	–	2	1	0.6
左室肥大	2	2	0.6	–	–	–
心筋梗塞	1	1	0.3	–	–	–
心筋虚血	1	1	0.3	1	1	0.6
動悸	1	1	0.3	–	–	–
洞性徐脈	–	–	–	2	2	1.2
頻脈	–	–	–	1	1	0.6
心室性期外収縮	1	1	0.3	–	–	–
耳および迷路障害	2	2	0.6	1	1	0.6
耳痛	–	–	–	1	1	0.6
回転性めまい	1	1	0.3	–	–	–
頭位性回転性めまい	1	1	0.3	–	–	–
内分泌障害	–	–	–	1	1	0.6
甲状腺機能亢進症	–	–	–	–	–	–
甲状腺機能低下症	–	–	–	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table2 から引用

表 2.7.6.25-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
眼障害	3	3	0.9	2	2	1.2
複視	1	1	0.3	–	–	–
黄斑症	1	1	0.3	1	1	0.6
瞳孔不同	–	–	–	1	1	0.6
眼球乾燥	1	1	0.3	–	–	–
胃腸障害	73	48	14.1	20	14	8.2
腹痛	3	2	0.6	1	1	0.6
上腹部痛	4	4	1.2	2	2	1.2
便秘	7	6	1.8	1	1	0.6
下痢	7	7	2.1	6	6	3.5
口内乾燥	2	2	0.6	–	–	–
十二指腸炎	1	1	0.3	–	–	–
消化不良	3	3	0.9	–	–	–
嚥下障害	–	–	–	1	1	0.6
便失禁	1	1	0.3	–	–	–
硬便	1	1	0.3	–	–	–
鼓腸	2	2	0.6	–	–	–
胃出血	1	1	0.3	–	–	–
胃潰瘍	–	–	–	1	1	0.6
胃炎	2	2	0.6	–	–	–
びらん性胃炎	1	1	0.3	1	1	0.6
胃腸障害	1	1	0.3	–	–	–
胃腸出血	2	1	0.3	1	1	0.6
歯肉炎	1	1	0.3	–	–	–
吐血	1	1	0.3	–	–	–
痔核	1	1	0.3	–	–	–
裂孔ヘルニア	1	1	0.3	1	1	0.6
鼠径ヘルニア	2	2	0.6	–	–	–
腸管穿孔	1	1	0.3	–	–	–
空腸穿孔	–	–	–	1	1	0.6
マロリー・ワイス症候群	–	–	–	1	1	0.6
悪心	17	12	3.5	2	2	1.2
食道狭窄	–	–	–	–	–	–
食道炎	–	–	–	–	–	–
出血性消化性潰瘍	–	–	–	1	1	0.6
腹膜炎	1	1	0.3	–	–	–
流涎過多	1	1	0.3	–	–	–
胃不快感	1	1	0.3	–	–	–
腸の軸捻転	1	1	0.3	–	–	–
嘔吐	7	3	0.9	–	–	–
全身障害および投与局所様態	17	15	4.4	7	4	2.4
無力症	2	2	0.6	–	–	–
胸部不快感	1	1	0.3	–	–	–
胸痛	4	3	0.9	2	1	0.6
薬物不耐性	1	1	0.3	–	–	–
歩行障害	1	1	0.3	–	–	–
末梢性浮腫	4	3	0.9	1	1	0.6
疼痛	–	–	–	1	1	0.6
圧痕浮腫	2	2	0.6	–	–	–
発熱	2	2	0.6	2	1	0.6
突然死	–	–	–	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table2 から引用

表 2.7.6.25-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
肝胆道系障害	3	3	0.9	4	3	1.8
急性胆嚢炎	2	2	0.6	–	–	–
胆石症	–	–	–	2	2	1.2
脂肪肝	–	–	–	1	1	0.6
肝腫大	–	–	–	1	1	0.6
高ビリルビン血症	1	1	0.3	–	–	–
免疫系障害	1	1	0.3	–	–	–
季節性アレルギー	1	1	0.3	–	–	–
感染症および寄生虫症	37	29	8.5	22	12	7.1
ダニ皮膚炎	1	1	0.3	–	–	–
菌血症	–	–	–	1	1	0.6
細菌尿	2	2	0.6	–	–	–
気管支炎	2	2	0.6	2	2	1.2
気管支肺炎	–	–	–	1	1	0.6
カテーテル菌血症	–	–	–	1	1	0.6
丹毒	2	2	0.6	–	–	–
皮膚真菌感染	–	–	–	1	1	0.6
ヘリコバクター胃潰瘍	1	1	0.3	–	–	–
胃腸炎	1	1	0.3	–	–	–
ヘリコバクター感染	–	–	–	1	1	0.6
インフルエンザ	6	4	1.2	–	–	–
下気道感染	–	–	–	–	–	–
乳様突起炎	–	–	–	1	1	0.6
肺炎球菌性髄膜炎	–	–	–	1	1	0.6
鼻咽頭炎	3	3	0.9	1	1	0.6
口腔カンジダ症	1	1	0.3	–	–	–
咽頭炎	1	1	0.3	1	1	0.6
細菌性咽頭炎	–	–	–	1	1	0.6
肺炎	2	2	0.6	–	–	–
敗血症	–	–	–	1	1	0.6
副鼻腔炎	–	–	–	1	1	0.6
股部白癬	1	1	0.3	–	–	–
足部白癬	1	1	0.3	–	–	–
歯感染	2	2	0.6	1	1	0.6
上気道感染	1	1	0.3	–	–	–
尿路感染	9	6	1.8	6	5	2.9
腟カンジダ症	1	1	0.3	–	–	–
ウイルス感染	–	–	–	1	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症	40	23	6.7	9	9	5.3
背部損傷	1	1	0.3	–	–	–
脳振盪	1	1	0.3	–	–	–
挫傷	1	1	0.3	–	–	–
転倒	17	13	3.8	2	2	1.2
大腿骨骨折	1	1	0.3	–	–	–
足骨折	1	1	0.3	–	–	–
前腕骨折	1	1	0.3	–	–	–
頭部損傷	3	3	0.9	1	1	0.6
股関節部骨折	5	4	1.2	–	–	–
関節損傷	2	2	0.6	–	–	–
関節捻挫	–	–	–	2	2	1.2

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table2 から引用

表 2.7.6.25-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
靱帯損傷	1	1	0.3	–	–	–
腰椎骨折	1	1	0.3	–	–	–
頚部損傷	1	1	0.3	–	–	–
膝蓋骨骨折	–	–	–	1	1	0.6
橈骨骨折	2	2	0.6	–	–	–
肋骨骨折	1	1	0.3	–	–	–
硬膜下血腫	–	–	–	1	1	0.6
熱傷	–	–	–	1	1	0.6
外傷性血腫	–	–	–	1	1	0.6
上肢骨折	1	1	0.3	–	–	–
臨床検査	37	29	8.5	17	15	8.8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.3	–	–	–
尿中細菌検出	2	2	0.6	–	–	–
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.3	–	–	–
血中コレステロール増加	–	–	–	1	1	0.6
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.3	–	–	–
血中尿素増加	–	–	–	1	1	0.6
尿中血陽性	1	1	0.3	–	–	–
体温上昇	1	1	0.3	–	–	–
心室肥大の心電図所見	1	1	0.3	–	–	–
心電図変化	1	1	0.3	–	–	–
心電図異常Ｔ波	1	1	0.3	–	–	–
心電図Ｔ波逆転	–	–	–	1	1	0.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	0.6	–	–	–
ヘモグロビン減少	1	1	0.3	–	–	–
肝機能検査異常	2	1	0.3	–	–	–
潜血陽性	1	1	0.3	–	–	–
尿沈渣異常	–	–	–	2	2	1.2
尿沈渣陽性	1	1	0.3	–	–	–
尿検査異常	1	1	0.3	4	4	2.4
体重減少	15	15	4.4	8	8	4.7
体重増加	3	3	0.9	–	–	–
尿中白血球陽性	1	1	0.3	–	–	–
代謝および栄養障害	12	10	2.9	9	6	3.5
食欲不振	2	2	0.6	–	–	–
食欲減退	3	3	0.9	–	–	–
脱水	1	1	0.3	2	2	1.2
高コレステロール血症	1	1	0.3	1	1	0.6
高クレアチニン血症	–	–	–	1	1	0.6
高血糖	2	2	0.6	1	1	0.6
低血糖症	2	2	0.6	1	1	0.6
低カリウム血症	–	–	–	2	1	0.6
低ナトリウム血症	–	–	–	1	1	0.6
2 型糖尿病	1	1	0.3	–	–	–
筋骨格系および結合組織障害	25	21	6.2	14	14	8.2
関節痛	3	3	0.9	5	5	2.9
背部痛	8	8	2.3	6	6	3.5
筋固縮	1	1	0.3	–	–	–
筋痙縮	2	2	0.6	–	–	–
筋力低下	1	1	0.3	–	–	–

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table2 から引用

表 2.7.6.25-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
筋骨格痛	3	3	0.9	1	1	0.6
頚部痛	1	1	0.3	1	1	0.6
四肢痛	4	3	0.9	–	–	–
肩回旋筋腱板症候群	–	–	–	1	1	0.6
側弯症	1	1	0.3	–	–	–
脊柱管狭窄症	1	1	0.3	–	–	–
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）	16	15	4.4	5	5	2.9
良性腺腫	1	1	0.3	–	–	–
基底細胞癌	2	2	0.6	–	–	–
骨新生物	1	1	0.3	–	–	–
乳癌	1	1	0.3	–	–	–
脈絡膜母斑	–	–	–	1	1	0.6
転移性結腸癌	–	–	–	1	1	0.6
線維腫	1	1	0.3	–	–	–
ケラトアカントーマ	1	1	0.3	–	–	–
リンパ腫	1	1	0.3	–	–	–
メラノサイト性母斑	2	2	0.6	–	–	–
肝転移	1	1	0.3	–	–	–
非ホジキンリンパ腫	1	1	0.3	–	–	–
膵癌	–	–	–	1	1	0.6
前立腺癌	1	1	0.3	–	–	–
前立腺腺腫	2	2	0.6	1	1	0.6
脂漏性角化症	1	1	0.3	–	–	–
皮膚乳頭腫	–	–	–	1	1	0.6
神経系障害	118	80	23.5	51	28	16.5
無動（症）	–	–	–	1	1	0.6
健忘	1	1	0.3	–	–	–
失語症	–	–	–	1	1	0.6
自律神経失調	1	1	0.3	–	–	–
平衡障害	2	1	0.3	1	1	0.6
運動緩慢	–	–	–	1	1	0.6
頚動脈狭窄	1	1	0.3	–	–	–
手根管症候群	–	–	–	1	1	0.6
脳血管発作	1	1	0.3	1	1	0.6
痙攣	–	–	–	1	1	0.6
意識レベルの低下	–	–	–	1	1	0.6
浮動性めまい	14	8	2.3	1	1	0.6
体位性めまい	2	2	0.6	1	1	0.6
ジスキネジー	40	34	10.0	12	11	6.5
ジストニー	3	3	0.9	3	2	1.2
すくみ現象	1	1	0.3	–	–	–
頭痛	5	4	1.2	7	4	2.4
不全片麻痺	1	1	0.3	2	2	1.2
片麻痺	–	–	–	1	1	0.6
運動過多	5	5	1.5	1	1	0.6
過眠症	1	1	0.3	–	–	–
筋緊張亢進	1	1	0.3	–	–	–
感覚鈍麻	1	1	0.3	–	–	–
運動低下	–	–	–	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table2 から引用

表 2.7.6.25-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
神経系障害（続き）						
反射減弱	–	–	–	1	1	0.6
腰髄神経根障害	1	1	0.3	–	–	–
記憶障害	2	2	0.6	–	–	–
精神的機能障害	1	1	0.3	–	–	–
片頭痛	2	1	0.3	–	–	–
ミエロパシー	1	1	0.3	–	–	–
眼振	–	–	–	1	1	0.6
オンオフ現象	5	3	0.9	–	–	–
錯感覚	1	1	0.3	1	1	0.6
パーキンソン病	5	5	1.5	2	2	1.2
パーキンソニズム	1	1	0.3	–	–	–
腓骨神経麻痺	1	1	0.3	–	–	–
多発ニューロパシー	1	1	0.3	1	1	0.6
失神寸前の状態	5	2	0.6	–	–	–
呼吸器ジスキネジー	1	1	0.3	–	–	–
坐骨神経痛	–	–	–	2	2	1.2
傾眠	3	3	0.9	2	2	1.2
失神	5	5	1.5	1	1	0.6
血管迷走神経性失神	1	1	0.3	1	1	0.6
一過性脳虚血発作	2	2	0.6	1	1	0.6
脳血管炎	–	–	–	1	1	0.6
精神障害	75	58	17.0	20	19	11.2
異常な夢	8	8	2.3	4	4	2.4
激越	3	3	0.9	–	–	–
不安	5	5	1.5	1	1	0.6
双極 1 型障害	1	1	0.3	–	–	–
錯乱状態	6	4	1.2	–	–	–
抑うつ気分	2	2	0.6	1	1	0.6
うつ病	11	11	3.2	6	6	3.5
幻覚	9	9	2.6	2	1	0.6
幻聴	1	1	0.3	–	–	–
幻視	4	3	0.9	1	1	0.6
不眠症	14	14	4.1	5	5	2.9
大うつ病	1	1	0.3	–	–	–
パニック発作	1	1	0.3	–	–	–
精神病性障害	5	3	0.9	–	–	–
睡眠発作	1	1	0.3	–	–	–
睡眠障害	3	3	0.9	–	–	–
腎および尿路障害	19	14	4.1	9	4	2.4
膀胱障害	–	–	–	1	1	0.6
血尿	3	3	0.9	2	2	1.2
腎結石症	1	1	0.3	–	–	–
夜間頻尿	1	1	0.3	–	–	–
閉塞性尿路疾患	–	–	–	1	1	0.6
頻尿	2	2	0.6	–	–	–
腎盂腎杯拡張症	1	1	0.3	–	–	–
膿尿	1	1	0.3	–	–	–
腎動脈閉塞	–	–	–	1	1	0.6
腎萎縮	–	–	–	1	1	0.6
腎仙痛	1	1	0.3	–	–	–

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table2 から引用

表 2.7.6.25-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
腎および尿路障害（続き）						
腎嚢胞	–	–	–	1	1	0.6
慢性腎不全	–	–	–	1	1	0.6
腎性高血圧	–	–	–	1	1	0.6
残尿	1	1	0.3	–	–	–
切迫性尿失禁	1	1	0.3	–	–	–
尿失禁	4	4	1.2	–	–	–
尿閉	2	2	0.6	–	–	–
尿路の炎症	1	1	0.3	–	–	–
生殖系および乳房障害	8	7	2.1	1	1	0.6
良性前立腺肥大症	2	2	0.6	1	1	0.6
精巣上体嚢胞	1	1	0.3	–	–	–
勃起不全	2	2	0.6	–	–	–
前立腺障害	1	1	0.3	–	–	–
前立腺症	1	1	0.3	–	–	–
子宮脱	1	1	0.3	–	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	5	1.5	10	3	1.8
アレルギー性呼吸器疾患	1	1	0.3	–	–	–
誤嚥	1	1	0.3	–	–	–
咳嗽	2	2	0.6	1	1	0.6
呼吸困難	–	–	–	1	1	0.6
鼻出血	–	–	–	2	1	0.6
喀血	–	–	–	1	1	0.6
血胸	1	1	0.3	–	–	–
鼻閉	1	1	0.3	–	–	–
ラ音	–	–	–	2	1	0.6
低音性連続性ラ音	–	–	–	2	1	0.6
頻呼吸	–	–	–	1	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	21	19	5.6	3	3	1.8
日光性角化症	1	1	0.3	–	–	–
褥瘡性潰瘍	1	1	0.3	1	1	0.6
皮膚炎	2	2	0.6	–	–	–
アレルギー性皮膚炎	1	1	0.3	–	–	–
接触性皮膚炎	–	–	–	1	1	0.6
湿疹	3	3	0.9	–	–	–
多汗症	1	1	0.3	–	–	–
白血球破砕性血管炎	1	1	0.3	–	–	–
寝汗	–	–	–	1	1	0.6
そう痒症	1	1	0.3	–	–	–
紫斑	1	1	0.3	–	–	–
発疹	3	3	0.9	–	–	–
脂漏性皮膚炎	1	1	0.3	–	–	–
皮膚色素過剰	1	1	0.3	–	–	–
皮膚病変	3	3	0.9	–	–	–
皮膚潰瘍	1	1	0.3	–	–	–
外科および内科処置	7	7	2.1	4	4	2.4
歯科インプラント埋込み	1	1	0.3	–	–	–
骨折治療	1	1	0.3	–	–	–
裂孔ヘルニア修復	1	1	0.3	–	–	–
ヘルニア修復	1	1	0.3	–	–	–
股関節手術	–	–	–	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table2 から引用

表 2.7.6.25-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
外科および内科処置（続き）						
鼠径部ヘルニア修復	2	2	0.6	2	2	1.2
外科的脊椎固定	1	1	0.3	–	–	–
視床破壊	–	–	–	1	1	0.6
血管障害	19	18	5.3	12	10	5.9
深部静脈血栓症	1	1	0.3	–	–	–
血腫	–	–	–	1	1	0.6
高血圧	4	3	0.9	4	3	1.8
高血圧性クリーゼ	–	–	–	1	1	0.6
低血圧	1	1	0.3	3	3	1.8
起立性低血圧	11	11	3.2	3	3	1.8
静脈炎	1	1	0.3	–	–	–
収縮期高血圧	1	1	0.3	–	–	–

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table2 から引用

④ 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

i）死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.25-3 に示した。死亡例は本剤 1 mg 群の 2 例であり、1 例がリンパ腫及び肝転移、残りの 1 例が脳血管発作であった。治験薬との因果関係はいずれも「多分関連なし」と判定された。

表 2.7.6.25-3　死亡例一覧

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 ［基本語］	コホート開始日	発現日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 64 歳	リンパ腫	[redacted]	[redacted] (401)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	死亡
			肝転移	[redacted]	[redacted] (401)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	死亡
	[redacted]	男性 76 歳	脳血管発作	[redacted]	[redacted] (46)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	死亡

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.4 から引用

ii）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.25-4 に、本剤 1 mg 群における重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.25-5 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 1 mg 群では 13.5%（46/341 例）76 件、エンタカポン群では 10.0%（17/170 例）43 件であった。本剤 1 mg 群で発現頻度の高かった重篤な有害事象は転倒、股関節部骨折及び失神が各 1.2%（4/341 例）、尿路感染が 0.9%（3/341 例）、急性胆嚢炎、精神病性障害及びパーキンソン病が各 0.6%（2/341 例）であった。

表 2.7.6.25-4　重篤な有害事象の発現頻度

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
全有害事象	76	46	13.5	43	17	10.0
血液およびリンパ系障害	–	–	–	1	1	0.6
貧血	–	–	–	1	1	0.6
心臓障害	1	1	0.3	4	2	1.2
不整脈	1	1	0.3	–	–	–
心房細動	–	–	–	1	1	0.6
心不全	–	–	–	2	1	0.6
心筋虚血	–	–	–	1	1	0.6
耳および迷路障害	1	1	0.3	–	–	–
回転性めまい	1	1	0.3	–	–	–
胃腸障害	11	9	2.6	4	4	2.4
便秘	1	1	0.3	–	–	–
下痢	–	–	–	1	1	0.6
嚥下障害	–	–	–	1	1	0.6
胃出血	1	1	0.3	–	–	–
胃腸障害	1	1	0.3	–	–	–
胃腸出血	2	1	0.3	–	–	–
吐血	1	1	0.3	–	–	–
鼠径ヘルニア	1	1	0.3	–	–	–
腸管穿孔	1	1	0.3	–	–	–
空腸穿孔	–	–	–	1	1	0.6
悪心	1	1	0.3	–	–	–
出血性消化性潰瘍	–	–	–	1	1	0.6
腹膜炎	1	1	0.3	–	–	–
腸の軸捻転	1	1	0.3	–	–	–
全身障害および投与局所様態	2	2	0.6	1	1	0.6
胸痛	1	1	0.3	–	–	–
歩行障害	1	1	0.3	–	–	–
突然死	–	–	–	1	1	0.6
肝胆道系障害	2	2	0.6	–	–	–
急性胆嚢炎	2	2	0.6	–	–	–
感染症および寄生虫症	6	6	1.8	7	3	1.8
気管支炎	1	1	0.3	–	–	–
気管支肺炎	–	–	–	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table6 から引用

表 2.7.6.25-4　重篤な有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
感染症および寄生虫症（続き）						
カテーテル菌血症	–	–	–	1	1	0.6
ヘリコバクター胃潰瘍	1	1	0.3	–	–	–
乳様突起炎	–	–	–	1	1	0.6
肺炎球菌性髄膜炎	–	–	–	1	1	0.6
肺炎	1	1	0.3	–	–	–
敗血症	–	–	–	1	1	0.6
副鼻腔炎	–	–	–	1	1	0.6
尿路感染	3	3	0.9	1	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症	11	8	2.3	3	3	1.8
転倒	4	4	1.2	–	–	–
大腿骨骨折	1	1	0.3	–	–	–
頭部損傷	–	–	–	1	1	0.6
股関節部骨折	5	4	1.2	–	–	–
膝蓋骨骨折	–	–	–	1	1	0.6
肋骨骨折	1	1	0.3	–	–	–
硬膜下血腫	–	–	–	1	1	0.6
臨床検査	2	2	0.6	–	–	–
肝機能検査異常	1	1	0.3	–	–	–
体重減少	1	1	0.3	–	–	–
代謝および栄養障害	1	1	0.3	1	1	0.6
脱水	–	–	–	1	1	0.6
2 型糖尿病	1	1	0.3	–	–	–
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.3	–	–	–
脊柱管狭窄症	1	1	0.3	–	–	–
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）	7	6	1.8	2	2	1.2
骨新生物	1	1	0.3	–	–	–
乳癌	1	1	0.3	–	–	–
転移性結腸癌	–	–	–	1	1	0.6
リンパ腫	1	1	0.3	–	–	–
肝転移	1	1	0.3	–	–	–
非ホジキンリンパ腫	1	1	0.3	–	–	–
膵癌	–	–	–	1	1	0.6
前立腺癌	1	1	0.3	–	–	–
前立腺腺腫	1	1	0.3	–	–	–
神経系障害	15	14	4.1	13	7	4.1
無動（症）	–	–	–	1	1	0.6
頚動脈狭窄	1	1	0.3	–	–	–
脳血管発作	1	1	0.3	1	1	0.6
痙攣	–	–	–	1	1	0.6
意識レベルの低下	–	–	–	1	1	0.6
ジスキネジー	1	1	0.3	1	1	0.6
ジストニー	–	–	–	1	1	0.6
不全片麻痺	1	1	0.3	1	1	0.6
運動過多	1	1	0.3	–	–	–

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table6 から引用

表 2.7.6.25-4　重篤な有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)			エンタカポン群 (N=170)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%	件数	例数	%
神経系障害（続き）						
運動低下	–	–	–	1	1	0.6
片頭痛	1	1	0.3	–	–	–
錯感覚	1	1	0.3	–	–	–
パーキンソン病	2	2	0.6	1	1	0.6
パーキンソニズム	1	1	0.3	–	–	–
多発ニューロパシー	–	–	–	1	1	0.6
失神	4	4	1.2	1	1	0.6
一過性脳虚血発作	1	1	0.3	1	1	0.6
脳血管炎	–	–	–	1	1	0.6
精神障害	5	5	1.5	–	–	–
双極 1 型障害	1	1	0.3	–	–	–
錯乱状態	1	1	0.3	–	–	–
幻覚	1	1	0.3	–	–	–
精神病性障害	2	2	0.6	–	–	–
腎および尿路障害	1	1	0.3	1	1	0.6
閉塞性尿路疾患	–	–	–	1	1	0.6
尿閉	1	1	0.3	–	–	–
生殖系および乳房障害	1	1	0.3	–	–	–
子宮脱	1	1	0.3	–	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1	0.3	–	–	–
誤嚥	1	1	0.3	–	–	–
血胸	1	1	0.3	–	–	–
皮膚および皮下組織障害	–	–	–	1	1	0.6
褥瘡性潰瘍	–	–	–	1	1	0.6
外科および内科処置	3	3	0.9	3	3	1.8
骨折治療	1	1	0.3	–	–	–
裂孔ヘルニア修復	1	1	0.3	–	–	–
鼠径部ヘルニア修復	–	–	–	2	2	1.2
外科的脊椎固定	1	1	0.3	–	–	–
視床破壊	–	–	–	1	1	0.6
血管障害	4	4	1.2	2	2	1.2
深部静脈血栓症	1	1	0.3	–	–	–
高血圧	1	1	0.3	1	1	0.6
低血圧	1	1	0.3	–	–	–
起立性低血圧	1	1	0.3	1	1	0.6

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table6 から引用

表 2.7.6.25-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 1)
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 66 歳	肝機能検査異常	[redacted]	[redacted] (196)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			胃出血	[redacted]	[redacted] (219)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			非ホジキンリンパ腫	[redacted]	[redacted] (223)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 69 歳	急性胆嚢炎	[redacted]	[redacted] (38)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 64 歳	リンパ腫	[redacted]	[redacted] (401)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
			肝転移	[redacted]	[redacted] (401)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
	[redacted]	男性 72 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (146)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 70 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (150)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	未回復
			錯感覚	[redacted]	[redacted] (150)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 60 歳	胃腸障害	[redacted]	[redacted] (181)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			体重減少	[redacted]	[redacted] (181)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 69 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (201)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			肺炎	[redacted]	[redacted] (206)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 72 歳	急性胆嚢炎	[redacted]	[redacted] (87)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.25-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 76 歳	脳血管発作	[redacted]	[redacted] (46)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	死亡
	[redacted]	女性 61 歳	片頭痛	[redacted]	[redacted] (122)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 73 歳	骨新生物	[redacted]	[redacted] (371)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 58 歳	双極 1 型障害	[redacted]	[redacted] (252)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (263)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			血胸	[redacted]	[redacted] (264)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			誤嚥	[redacted]	[redacted] (267)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 67 歳	失神	[redacted]	[redacted] (208)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			低血圧	[redacted]	[redacted] (208)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 73 歳	股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (40)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 75 歳	股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (12)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (12)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			骨折治療	[redacted]	[redacted] (16)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.25-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 1)
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 76 歳	股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (338)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (341)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 75 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (20)	多分関連あり	高度	重篤	投与中止	未回復
			気管支炎	[redacted]	[redacted] (27)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			不整脈	[redacted]	[redacted] (44)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			失神	[redacted]	[redacted] (44)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 63 歳	胃腸出血	[redacted]	[redacted] (16)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			胃腸出血	[redacted]	[redacted] (16)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			ヘリコバクター胃潰瘍	[redacted]	[redacted] (16)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 59 歳	高血圧	[redacted]	[redacted] (123)	多分関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
			一過性脳虚血発作	[redacted]	[redacted] (124)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 79 歳	失神	[redacted]	[redacted] (215)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (241)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.25-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 54 歳	尿閉	[redacted]	[redacted] (233)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			尿路感染	[redacted]	[redacted] (236)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 69 歳	前立腺腺腫	[redacted]	[redacted] (72)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 60 歳	回転性めまい	[redacted]	[redacted] (31)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (31)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			頚動脈狭窄	[redacted]	[redacted] (51)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 64 歳	脊柱管狭窄症	[redacted]	[redacted] (384)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	後遺症あり
	[redacted]	女性 73 歳	尿路感染	[redacted]	[redacted] (274)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 64 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (245)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 75 歳	便秘	[redacted]	[redacted] (205)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 71 歳	2 型糖尿病	[redacted]	[redacted] (225)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 57 歳	単径ヘルニア	[redacted]	[redacted] (222)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 67 歳	運動過多	[redacted]	[redacted] (391)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 64 歳	裂孔ヘルニア修復	[redacted]	[redacted] (110)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.25-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 1 mg 群	[redacted]	女性 70 歳	外科的脊椎固定	[redacted]	[redacted] (168)	関連なし	高度	重篤	投与中止	後遺症あり
	[redacted]	男性 68 歳	錯乱状態	[redacted]	[redacted] (266)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／ 該当せず	回復
	[redacted]	男性 51 歳	前立腺癌	[redacted]	[redacted] (312)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／ 該当せず	未回復
	[redacted]	男性 66 歳	歩行障害	[redacted]	[redacted] (118)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (118)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／ 該当せず	未回復
	[redacted]	女性 87 歳	起立性低血圧	[redacted]	[redacted] (75)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
			失神	[redacted]	[redacted] (97)	多分関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／ 該当せず	回復
	[redacted]	男性 57 歳	不全片麻痺	[redacted]	[redacted] (151)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	後遺症あり
			パーキンソニズム	[redacted]	[redacted] (151)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			幻覚	[redacted]	[redacted] (238)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与量変更せず／ 該当せず	未回復
			尿路感染	[redacted]	[redacted] (243)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／ 該当せず	未回復
	[redacted]	男性 57 歳	胸痛	[redacted]	[redacted] (51)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 60 歳	腸の軸捻転	[redacted]	[redacted] (74)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			腹膜炎	[redacted]	[redacted] (76)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.25-5　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 67 歳	吐血	[redacted]	[redacted] (163)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 76 歳	子宮脱	[redacted]	[redacted] (279)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 72 歳	乳癌	[redacted]	[redacted] (137)	関連なし	高度	重篤	投与中止	後遺症あり
	[redacted]	女性 60 歳	深部静脈血栓症	[redacted]	[redacted] (8)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 69 歳	腸管穿孔	[redacted]	[redacted] (112)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 84 歳	大腿骨骨折	[redacted]	[redacted] (217)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (217)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 54 歳	ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (14)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与量変更	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.3 から引用

iii）その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.25-6 に、本剤 1 mg 群における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 2.7.6.25-7 に示す。

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 10.0%（34/341 例）、エンタカポン群では 5.3%（9/170 例）であった。本剤 1 mg 群で発現頻度の高かった治験薬投与中止に至った有害事象は、悪心が 1.2%（4/341 例）、パーキンソン病が 0.9%（3/341 例）、胸痛、浮動性めまい、ジスキネジー、幻覚、精神病性障害及び起立性低血圧が各 0.6%（2/341 例）であった。

表 2.7.6.25-6　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度

	本剤 1 mg 群 (N=341)		エンタカポン群 (N=170)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%
全有害事象	34	10.0	9	5.3
心臓障害	1	0.3	–	–
心筋梗塞	1	0.3	–	–
眼障害	1	0.3	–	–
黄斑症	1	0.3	–	–
胃腸障害	10	2.9	1	0.6
腹痛	1	0.3	–	–
上腹部痛	1	0.3	–	–
便秘	1	0.3	–	–
下痢	–	–	1	0.6
鼓腸	1	0.3	–	–
胃腸障害	1	0.3	–	–
腸管穿孔	1	0.3	–	–
悪心	4	1.2	–	–
腹膜炎	1	0.3	–	–
胃不快感	1	0.3	–	–
腸の軸捻転	1	0.3	–	–
嘔吐	1	0.3	–	–
全身障害および投与局所様態	4	1.2	–	–
胸痛	2	0.6	–	–
歩行障害	1	0.3	–	–
発熱	1	0.3	–	–
感染症および寄生虫症	–	–	1	0.6
乳様突起炎	–	–	1	0.6
肺炎球菌性髄膜炎	–	–	1	0.6
敗血症	–	–	1	0.6
副鼻腔炎	–	–	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症	3	0.9	1	0.6
転倒	1	0.3	–	–
肋骨骨折	1	0.3	–	–
硬膜下血腫	–	–	1	0.6
上肢骨折	1	0.3	–	–
臨床検査	2	0.6	–	–
肝機能検査異常	1	0.3	–	–
体重減少	1	0.3	–	–

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table10 から引用

表 2.7.6.25-6　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg 群 (N=341)		エンタカポン群 (N=170)	
器官別大分類 基本語	例数	%	例数	%
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	0.3	1	0.6
乳癌	1	0.3	–	–
膵癌	–	–	1	0.6
神経系障害	15	4.4	4	2.4
浮動性めまい	2	0.6	–	–
ジスキネジー	2	0.6	1	0.6
ジストニー	–	–	1	0.6
頭痛	1	0.3	–	–
不全片麻痺	1	0.3	1	0.6
精神的機能障害	1	0.3	–	–
オンオフ現象	1	0.3	–	–
錯感覚	1	0.3	–	–
パーキンソン病	3	0.9	1	0.6
パーキンソニズム	1	0.3	–	–
多発ニューロパシー	1	0.3	–	–
呼吸器ジスキネジー	1	0.3	–	–
失神	1	0.3	–	–
一過性脳虚血発作	1	0.3	1	0.6
精神障害	5	1.5	1	0.6
激越	1	0.3	–	–
双極 1 型障害	1	0.3	–	–
幻覚	2	0.6	–	–
幻視	–	–	1	0.6
精神病性障害	2	0.6	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.3	–	–
誤嚥	1	0.3	–	–
血胸	1	0.3	–	–
皮膚および皮下組織障害	2	0.6	–	–
そう痒症	1	0.3	–	–
発疹	1	0.3	–	–
皮膚病変	1	0.3	–	–
血管障害	4	1.2	2	1.2
深部静脈血栓症	1	0.3	–	–
高血圧	1	0.3	1	0.6
高血圧性クリーゼ	–	–	1	0.6
起立性低血圧	2	0.6	–	–

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]. Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3） Post-Text Table10 から引用

表 2.7.6.25-7　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 [1)]
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 66 歳	肝機能検査異常	[redacted]	[redacted] (196)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 72 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (146)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (169)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 70 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (150)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	未回復
			錯感覚	[redacted]	[redacted] (150)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 60 歳	胃腸障害	[redacted]	[redacted] (181)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			体重減少	[redacted]	[redacted] (181)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 76 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (108)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			精神的機能障害	[redacted]	[redacted] (108)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 58 歳	双極 1 型障害	[redacted]	[redacted] (252)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (263)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			血胸	[redacted]	[redacted] (264)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			誤嚥	[redacted]	[redacted] (267)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 75 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (20)	多分関連あり	高度	重篤	投与中止	未回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.5 から引用

表 2.7.6.25-7　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 1)
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 59 歳	高血圧	[redacted]	[redacted] (123)	多分関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
			一過性脳虚血発作	[redacted]	[redacted] (124)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 79 歳	失神	[redacted]	[redacted] (215)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 76 歳	皮膚病変	[redacted]	[redacted] (161)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 71 歳	呼吸器ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (32)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (87)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 52 歳	激越	[redacted]	[redacted] (7)	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	回復
			幻覚	[redacted]	[redacted] (7)	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 62 歳	頭痛	[redacted]	[redacted] (140)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (140)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 71 歳	2 型糖尿病	[redacted]	[redacted] (225)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 59 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (244)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.5 から引用

表 2.7.6.25-7　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 1)
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 52 歳	浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (131)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (131)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
			嘔吐	[redacted]	[redacted] (131)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 66 歳	歩行障害	[redacted]	[redacted] (118)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
			起立性低血圧	[redacted]	[redacted] (217)	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 87 歳	起立性低血圧	[redacted]	[redacted] (75)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 57 歳	不全片麻痺	[redacted]	[redacted] (151)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中止	後遺症あり
			パーキンソニズム	[redacted]	[redacted] (151)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			上肢骨折	[redacted]	[redacted] (236)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 62 歳	ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (8)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 57 歳	ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (14)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
			胸痛	[redacted]	[redacted] (51)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 73 歳	多発ニューロパシー	[redacted]	[redacted] (367)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.5 から引用

表 2.7.6.25-7　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 1)
本剤 1 mg 群	[redacted]	男性 60 歳	腸の軸捻転	[redacted]	[redacted] (74)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			腹膜炎	[redacted]	[redacted] (76)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 66 歳	上腹部痛	[redacted]	[redacted] (116)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			悪心	[redacted]	[redacted] (116)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			オンオフ現象	[redacted]	[redacted] (116)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 72 歳	腹痛	[redacted]	[redacted] (128)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			浮動性めまい	[redacted]	[redacted] (128)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 61 歳	悪心	[redacted]	[redacted] (25)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	回復
			胃不快感	[redacted]	[redacted] (25)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 72 歳	乳癌	[redacted]	[redacted] (137)	関連なし	高度	重篤	投与中止	後遺症あり
			心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (323)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 63 歳	便秘	[redacted]	[redacted] (129)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 73 歳	そう痒症	[redacted]	[redacted] (74)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			発疹	[redacted]	[redacted] (74)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.5 から引用

表 2.7.6.25-7　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	性別 年齢	有害事象名 [基本語]	コホート開始日	発現日 (投与後日数)	因果関係	程度	重篤／非重篤	処置	転帰 1)
本剤 1 mg 群	[redacted]	女性 60 歳	深部静脈血栓症	[redacted]	[redacted] (8)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
			発熱	[redacted]	[redacted] (8)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 63 歳	鼓腸	[redacted]	[redacted] (136)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 65 歳	黄斑症	[redacted]	[redacted] (97)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 65 歳	胸痛	[redacted]	[redacted] (272)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 69 歳	腸管穿孔	[redacted]	[redacted] (112)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 66 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (204)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	不明／追跡不能

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　Appendix 6.2.5 から引用

（3）結論

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者にレボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラミド併用下で本剤1 mgを1日1回又はエンタカポンを長期投与したときの安全性を評価した結果、本剤の投与期間の延長に伴い発現頻度が高くなる有害事象はみられず、本剤の長期投与による新たな安全性上の問題はないことが示唆された。

2.7.6.26 第3相長期投与試験／国内（TVP-1012/OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.26-1 に示した。

表 2.7.6.26-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者に TVP-1012（以下、本剤）（1 mg/日）を長期投与したときの安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検
治験の種類	第3相
対　　象	1. 対象 日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準に基づきパーキンソン病と診断された者 (4) 観察期開始時にレボドパ配合剤を 1 ヵ月以上継続投与しており、かつ以下のいずれかに該当する者 ・Wearing off 現象がみられる者 ・レボドパ配合剤の効果減弱がみられる者 (5) 観察期開始時から一定の用法・用量でレボドパ配合剤の投与を受けている者 (6) 外来、性別不問、同意取得時に年齢 30 歳以上、80 歳未満の者 (7) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与 1 ヵ月後まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 観察期開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に本剤の投与を受けたことがある者 (3) 治験実施医療機関の従業員、その家族又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者 (4) 観察期開始前 90 日以内に 400 mL 以上の献血を行った者 (5) 観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 5 度の者（wearing off 現象がみられる場合は、オン時又はオフ時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 5 度の者） (6) 重度のジスキネジアがみられる者 (7) 安定していない全身性疾患を有する者 (8) 観察期開始時の Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 点以下の者 (9) 統合失調症又はその既往歴のある者、大うつ病又は重症うつ状態の者、若しくは臨床上問題となる他の精神疾患を有する者 (10) 本剤（賦形剤を含む）又はセレギリンに対して過敏症若しくはアレルギーの既往がある者 (11) チラミン高含有食品（チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等）を摂取したときに臨床的に問題となる血圧上昇等がみられたことがある者 (12) 薬物濫用又はアルコール依存症の既往若しくは合併がある者

表 2.7.6.26-1　試験方法の概要（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	(13) パーキンソン病に対する脳外科的手術（破壊術、脳深部刺激療法等）を受けた者 (14) 観察期開始前 6 ヵ月以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者 (15) 観察期開始前 90 日以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、レセルピン又はメチルドパの投与を受けた者 (16) 観察期開始前 14 日以内にレボドパ単剤、精神神経用剤又はドパミンアンタゴニスト作用を持つ制吐剤の投与を受けた者。ただし、クエチアピン又はドンペリドンを観察期開始時の 14 日前から一定の用法・用量で投与継続している場合は除く。 (17) 併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な者 (18) 妊娠している又は授乳中の女性。本治験期間中又は治験薬最終投与後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性若しくはその期間中に卵子を提供する予定のある女性 (19) 重篤な中枢系、心疾患系、肺、肝（軽度の肝硬変を含む）、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系、血液の疾患を合併する者 (20) 臨床上問題となる又は安定しない脳・心血管系疾患を有する者 ・臨床上問題となる不整脈や心弁膜症のある者 ・New York Heart Association（NYHA）分類 2 度以上の心不全患者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患の既往がある者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に臨床上問題となる脳血管系疾患の既往がある者 ・重症高血圧（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）の者 ・臨床上問題となる起立性低血圧を有する者（仰臥位又は坐位から立位への体位変換に伴い収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下する者を含む） ・観察期開始前 2 年以内に低血圧による失神を経験した者 (21) 治験中に入院が必要な手術の予定又は手術が必要な状態にある者 (22) 観察期開始前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。ただし、完治後の子宮頸部上皮内癌は組入れ可とした。 (23) 後天性免疫不全症候群（AIDS）（HIV ウイルスキャリアを含む）又は肝炎〔ウイルス性肝炎キャリア（HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性）を含む〕を合併している者。ただし、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は組入れ可とした。 (24) 観察期開始時の臨床検査結果が、以下のいずれかに該当する者 ・クレアチニン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 ・総ビリルビン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 ・ALT 又は AST が臨床検査基準値上限の 1.5 倍以上 ・ALP が臨床検査基準値上限の 3 倍以上 (25) 観察期間中に併用禁止薬の投与又は併用禁止治療を受けた者 (26) 治験責任医師又は治験分担医師が、その他の何らかの理由で不適格と判断した者
計画被験者数及び設定根拠	計画被験者数： 治験薬投与被験者数として 215 例 なお、本剤 1 mg を 26 週間投与する被験者として 185 例、52 週間投与する被験者として 160 例の集積を目標とした。 〔計画被験者数の設定根拠〕 実施可能性を考慮し、治験薬投与被験者数として 215 例と設定した。 なお、本治験における脱落例の発生を考慮すると、本剤 1 mg を 26 週間投与する被験者として 185 例、52 週間投与する被験者として 160 例の集積が見込まれた。 一方、レボドパとの併用療法として国内第 2/3 相試験（TVP-1012/CCT-002 試験）（26 週間投与）では、無作為化される被験者数として 1 群あたり 133 例、計約 400 例、主要評価項目（治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量）の評価可能被験者数として 1 群あたり 125 例、計 375 例と設定しており、TVP-1012/CCT-002 試験における脱落例の発生を考慮すると、TVP-1012/CCT-002 試験では、本剤 1 mg を 26 週間投与する被験者として 115 例の集積が見込まれた。 以上より、本治験と TVP-1012/CCT-002 試験を併せて、本剤 1 mg を 26 週間投与する被験者として 300 例、52 週間投与する被験者として 160 例の集積が見込まれた。

表 2.7.6.26-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>本剤 1 mg 錠を 1 日 1 回 52 週間、朝食前又は朝食後に経口投与した。治験期間を通じて一定の用法で投与した。

レボドパ配合剤は、観察期開始時から治験期間を通して原則として一定の用法・用量で投与した。治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合はレボドパ配合剤の用法・用量の変更を可としたが、レボドパ配合剤の中止は不可とした。レボドパ配合剤は、各治験実施施設の通常診療で用いる薬剤を使用した。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">時期</th><th colspan="2">観察期</th><th colspan="8">治療期</th></tr>
<tr><th>-2 週</th><th>0 週</th><th>3 週</th><th>6 週</th><th>10 週</th><th>18 週</th><th>26 週</th><th>34 週</th><th>42 週</th><th>52 週／中止時 [a]</th></tr>
<tr><td>VISIT 番号</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr>
<tr><td>基準日 [b]（Day）</td><td>-15</td><td>-1</td><td>21</td><td>42</td><td>70</td><td>126</td><td>182</td><td>238</td><td>294</td><td>364</td></tr>
<tr><td>許容範囲 [b]（Day）</td><td>-22～-15</td><td>-8～-1</td><td>14～28</td><td>35～49</td><td>63～77</td><td>119～133</td><td>175～189</td><td>231～245</td><td>287～301</td><td>357～371</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X [c]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>人口統計学的データ・既往歴・前治療薬</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>皮膚検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>レボドパの使用調査</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>合併症</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査 [d]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>患者日誌の交付 [e]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>患者日誌の回収／評価 [e]</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>MDS-UPDRS</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>QOL 調査</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>認知機能検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>投与タイミングの記録</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬の服薬状況</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬の処方</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>PTE／有害事象 [f]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
a. 治験薬投与開始後、治療期 52 週の来院前に中止した場合は、治療期 52 週と同様の検査・観察・評価を可能な限り投与中止 7 日以内（最終投与日を 0 日とする）に実施した
b. 治験薬投与開始日を Day1、その前日を Day-1 として起算した
c. 併用禁止薬のウォッシュアウトを含むすべての治験手順に先立ち、同意を取得した
d. 可能な限り 8 時間以上の絶食下で測定した。妊娠する可能性のある女性の場合は妊娠検査も実施した
e. Wearing off 現象がみられる被験者のみ実施した
f. 治験薬投与前は PTE、投与後は有害事象を収集した</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>1. 主要評価項目
有害事象

2. 副次評価項目
臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重、Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale（MDS-UPDRS）Part II 合計スコア、MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び 1 日あたりの平均オフ時間（各来院前 7 日間の平均値）

3. その他の評価項目
MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、MDS-UPDRS Part I 合計スコア、MDS-UPDRS Part IV 合計スコア、MDS-UPDRS 項目別スコア、Parkinson's Disease Questionnaire-39（PDQ-39）Summary Index 及びドメイン別スコア並びにレボドパの 1 日投与量</td></tr>
</table>