表 2.7.6.26-13　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 1)	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 65 歳	161 cm 54.8 kg	[redacted] (117)	幻視	[redacted] (104)	[redacted] (58)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 2) ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	緑内障 胃食道逆流性疾患 背部痛	Sinemet Trihexyphenidyl hydrochloride Amantadine Hydrochloride Pramipexole Dihydrochloride Duotrav Omeprazole Dimeticone Flurbiprofen	無	有	治験薬内服開始時から、原疾患による軽い幻視が夜間に出現していたが、治験治療期15週目頃から幻視の症状が増悪したため、薬剤調整を含めて緊急入院となった。その原因は併用薬のシンメトレル、ミラペックス等も考えられるが、治験薬との因果関係は否定できないと判断。また治験薬投与と合理的な時間的なつながりがあること、治験薬の既知の反応パターンにあてはまることから、関連あるかもしれないと判断した。	本剤の投与開始時にパーキンソン病に伴う軽い幻視が存在し、本剤投与開始約3ヵ月半後に幻視が悪化し、薬剤調整目的にて入院となった症例である。原疾患の症状の自然経過の可能性も考えられるものの、アマンタジン塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩、及び本剤の投与中止から数日後に幻視が軽快しており、これらの薬剤との関連も考えられる。

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/7/27 治験薬投与14年前※から右手の震えが出現し他院A受診し、頭部、頸部MRI施行するも異常なく、治験薬投与12年前※から右足の動かしづらさ出現、他院B受診し当院紹介され治験薬投与11年前※6月29日神経内科受診しパーキンソニズムが疑われ精査。頭部MRI（軽度、前頭・頭頂葉萎縮及び血管周囲腔の拡大）、脳血流SPECT（両側前頭葉・右視床・左側頭葉の分布低下）、脳波（異常なし）実施しパーキンソン病と判断し、カベルゴリン2 mgから開始し症状はYahr Iで安定。治験薬投与10年前※5月に右上肢の振戦が増悪し、カベルゴリン3 mgへ増量。1ヵ月後、振戦改善せず、ビ・シフロール2 mg × 2に変更。翌月も改善せずビ・シフロール8 mg × 4へ変更。治験薬投与9年前※6月頃からふらつきあり、ビ・シフロール2 mg × 3へ減量した。治験薬投与7年前※9月から右上肢振戦が増悪、アーテン2 mg追加し改善。治験薬投与5年前※6月歩幅が狭くなったため塩酸アマンタジン100 mg × 2を追加。治験薬投与4年前※12月の脳波では9-10 Hzのα波主体、発作なしであった。治験薬投与3年前※4月姿勢が以前よりやや前傾となり、8月に歩幅が以前より狭くなったためビ・シフロールからミラペックス2.25 mg × 1に変更した。振戦は改善しYahr IIの状態であった。治験薬投与前年※8月に姿勢が以前より前傾となったためミラペックスを1.875 mgに減量した。12月前傾姿勢が強くレボドパ（メネシット配合錠）100 mg開始した。 同年※ 3月から幻視が出現するようになり、前傾姿勢は増悪傾向であった。この時点での頭部MRIは血管障害性変化なく、治験薬投与11年前※に比して大脳萎縮の進行が認められた。5月に前傾姿勢が進行したためミラペックスを1.5 mgに減量、メネシット配合錠を200 mgに増量した。7月の時点でYahr 2.5となり、メネシット配合錠を300 mgへ増量した。内服薬の調整において本治験対象者として適格と判断し、同年※ 7月27日に治験参加について同意説明実施。 同年※/9/10 治験参加の文書同意取得しスクリーニング検査実施（Yahr II）。 同年※/9/25 治験薬開始前日来院時の所見は軽い幻視（人影）が夜間あり、振戦なし、前傾姿勢あり、右側屈あり、Yahr II。治験薬処方となる。 [redacted]/9/26 治験薬内服開始（本剤1 mg、メネシット配合錠100 mg × 3、アーテン2 mg、シンメトレル100 mg × 2、ミラペックス1.5 mg）。 翌年※/1/15 治験薬投与10週目来院時まで症状変化なく経過していたが、1/14幻視悪化していると主治医に連絡あり翌日規定外来院。1月7日から夜間目覚めたときの幻視（人影）が以前より明確に見えるようになったとのこと。他症状変化なし。夕方のシンメトレル100 mgを中止し、様子観察として帰宅。 翌年※/1/20 幻視に対して怒鳴ったり等の異常行動あり。家族での対応が困難となり薬剤調整目的にて緊急入院となる。心電図、胸部X線、頭部CT施行し異常なし。バイタルサイン安定。補液（ソルデム1　500 mL）開始。 翌年※/1/21 抗パーキンソン病薬に関して、メネシット配合錠100 mg × 3、アーテン2 mgは継続とし、本剤1 mg、シンメトレル100 mg × 2、ミラペックス1.5 mgを中止とし、ビ・シフロール0.5 mgを開始。 翌年※/1/25 幻視は減ったが夕方から夜間に人が見えるのは変わらないとのこと。他症状変化なし。幻視軽減傾向にて退院可能と判断。退院となる。退院時処方（メネシット配合錠100 mg × 3、アーテン2 mg、ビ・シフロール0.5 mg）。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過（続き）	翌年※/2/5 幻視の悪化はなく、人影が見えるのは減っている。そのため軽快と判断した。 退院後、1/28～ビ・シフロールは中止している。 翌年※/3/4 幻視あるも、人影が見えるのはなくなった。本事象は、回復と判断した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

表 2.7.6.26-13　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 1)	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 女性 68 歳	140 cm 41.5 kg	[redacted] (74)	仙骨骨折	[redacted] (31)	[redacted] (119)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 2) ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	高血圧 骨粗鬆症 変形性脊椎症	Madopar Amantadine Hydrochloride Trihexyphenidyl hydrochloride Propranolol hydrochloride Pramipexole Dihydrochloride Clonazepam Candesartan cilexetil Alfacalcidol Aspartate calcium Risedronate Sodium Mecobalamin Etizolam Elcatonin Unspecified herbal	無	有	骨折の原因である転倒はパーキンソン病に付随する症状の 1 つであり治験薬使用によるものではない。 よって、治験薬との因果関係はないと判断した。	被験者は骨粗鬆症を合併しており、また骨折の原因となった転倒は、パーキンソン病の症状に伴う事象であることから、治験薬との関連はないと考える。

1) 0 週の値
2) 重篤な有害事象発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象のために使用した併用薬がある場合は除く）
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を、消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	同年※/8/13 同意取得。 [redacted]9/8 治験薬投与開始（本剤 1 日 1 回 1 mg）。 同年※/10/8 移動中に転倒し臀部を打撲し、痛みが継続したため他院 A 整形外科を受診。 2 回腰椎 X 線撮影をするも異常なしとの判断に至った。臀部の痛みに対してセレコックス錠とレバミピドが処方された。 同年※/10/13 痛みが消失しないため、当院を緊急受診。 胸腹部 CT にて仙骨骨折があり、安静・臥位での保存的加療が必要との判断に至った。 当院整形外科満床のため他院 B に転院し入院となった。 また、神経内科主治医の治験継続可能との判断により治験薬投与は継続となった。 同年※/11/18 被験者から当院通院が困難であり治験中止希望の連絡あり。当院主治医と入院先主治医とで電話相談をした結果、治験中止については正式な文書を持って治験薬服用中止の指示を出したいとの入院先主治医見解を受けて、治験中止のレターを FAX と郵送で提出した。 同年※/11/20 郵送した治験中止のレターが他院 B に届き、 同年※ 11 月 20 日付で治験中止となった。 治験薬最終服薬日は 同年※ 11 月 20 日となった。 翌年※/2/4 被験者から他院 B を昨日退院された旨確認。 他院 B 主治医から仙骨骨折が回復しているとの見解を得たこと、疼痛も消失し退院後のギブス装着や薬剤使用もないことを被験者から確認した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

表 2.7.6.26-13　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]

被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重 1)	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 女性 70 歳	142 cm 42.1 kg	[redacted] (368)	耳鳴	[redacted] (4)	[redacted] (2)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				交通事故	[redacted] (350)	[redacted] (1)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復
				創傷	[redacted] (350)	[redacted] (46)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				脊椎圧迫骨折	[redacted] (350)	[redacted] (46)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 2) ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
無	無	Sinemet Pramipexole Dihydrochloride Senna alexandrina Rotigotine Betamethasone butyrate propionate	無	無	＜創傷＞＜脊椎圧迫骨折＞ 脇見運転した（運転中、助手席に置いていた荷物が下に落ちた際よそ見をした）ことによる、偶発的な事故のため、治験薬との因果関係は両事象とも関連なしとする。	＜創傷＞＜脊椎圧迫骨折＞ 当該事象は、被験者の脇見運転による偶発的な事故にて発現しているため、本治験薬との因果関係はないと考える。 因果関係：関連なし

1) 0 週の値

2) 重篤な有害事象「創傷」及び「脊椎圧迫骨折」発現日までに使用していた併用薬（重篤な有害事象「創傷」及び「脊椎圧迫骨折」のために使用した併用薬がある場合は除く）

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

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

総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.1 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	＜創傷＞＜脊椎圧迫骨折＞ 同年※/8/31 同意取得。 [redacted]9/15 治験薬投与開始。 翌年※/8/29 翌年※/8/29 脇見運転による交通事故にて入院となった。口唇挫創に対し創傷処理（デブリ縫合）を施行した。（生食 500 mL と局所麻酔としてカルボカインアンプル注 1% 5 mL 使用） 第一腰椎圧迫骨折に対しては保存的治療とした。（コルセット装備） 翌年※/9/1 被験者の家族から当院へ電話連絡あり。 翌年※/8/29 に交通事故に遭い他院入院されたことを確認した。 翌年※/9/8 病状軽快の判断で他院退院となった旨、電話連絡あり。 入院中（翌年※/8/30～翌年※/9/7）、治験薬は未服薬であったことを確認した。 翌年※/9/16 当院来院され口唇挫創と第一腰椎圧迫骨折の軽快を当院で確認し、治験を終了した。 翌年※/10/13 当院来院され、口唇挫創と第一腰椎圧迫骨折の回復を当院で確認した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

iii）他の重要な有害事象

重要な有害事象について治験実施計画書で規定しなかったため、治験薬投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.26-14 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 21.2%（47/222 例）であった。治験薬投与中止に至った有害事象は、食欲減退及び起立性低血圧が各 1.8%（4/222 例）、ジスキネジア及び幻覚が各 1.4%（3/222 例）、倦怠感、転倒、大腿骨骨折、脱水、パーキンソニズム及び失神が各 0.9%（2/222 例）、並びに心房細動、回転性めまい、イレウス、嘔吐、活動性低下、末梢性浮腫、発熱、細菌感染、肺炎、腎盂腎炎、大腿骨頚部骨折、仙骨骨折、腰椎骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、関節痛、甲状腺癌、片頭痛、傾眠、異常行動、不安、幻視、パニック障害、精神症状、褥瘡性潰瘍、大動脈解離及び高血圧が各 0.5%（1/222 例）であった。治験薬投与中止に至った有害事象のうち、程度が高度の有害事象は、大腿骨骨折 2 例、並びにイレウス、嘔吐、倦怠感、細菌感染、大腿骨頚部骨折、腰椎骨折、幻覚及び大動脈解離が各 1 例であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬投与中止に至った有害事象の転帰は、褥瘡性潰瘍 1 例は未回復であり、その他はいずれも軽快又は回復であった。

表 2.7.6.26-14　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 女性 66 歳	[redacted] (279)	脊椎圧迫骨折	[redacted] (270)	[redacted] (69)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 65 歳	[redacted] (98)	ジスキネジア	[redacted] (85)	[redacted] (32)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 67 歳	[redacted] (217)	異常行動	[redacted] (217)	[redacted] (37)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 68 歳	[redacted] (43)	腎盂腎炎	[redacted] (43)	[redacted] (13)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 73 歳	[redacted] (79)	起立性低血圧	[redacted] (65)	[redacted] (34)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 78 歳	[redacted] (68)	大腿骨頚部骨折	[redacted] (63)	[redacted] (138)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 56 歳	[redacted] (124)	精神症状	[redacted] (73)	[redacted] (110)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 74 歳	[redacted] (293)	発熱	[redacted] (285)	[redacted] (100)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

表 2.7.6.26-14　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）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 79 歳	[redacted] (40)	甲状腺癌	[redacted] (34)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
[redacted]	日本人 女性 72 歳	[redacted] (77)	起立性低血圧	[redacted] (51)	[redacted] (34)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
			失神	[redacted] (76)	[redacted] (1)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 72 歳	[redacted] (100)	食欲減退	[redacted] (93)	[redacted] (56)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 66 歳	[redacted] (26)	パーキンソニズム	[redacted] (3)	[redacted] (25)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 67 歳	[redacted] (167)	起立性低血圧	[redacted] (45)	[redacted] (138)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 77 歳	[redacted] (61)	嘔吐	[redacted] (32)	[redacted] (42)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 70 歳	[redacted] (3)	パーキンソニズム	[redacted] (2)	[redacted] (9)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

表 2.7.6.26-14　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）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 女性 76 歳	[redacted] (119)	転倒	[redacted] (119)	[redacted] (1)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
			大腿骨骨折	[redacted] (119)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
[redacted]	日本人 男性 72 歳	[redacted] (170)	転倒	[redacted] (162)	[redacted] (8)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 56 歳	[redacted] (21)	高血圧	[redacted] (21)	[redacted] (43)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 79 歳	[redacted] (86)	肋骨骨折	[redacted] (83)	[redacted] (48)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			脱水	[redacted] (86)	[redacted] (9)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 77 歳	[redacted] (126)	心房細動	[redacted] (126)	[redacted] (8)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 68 歳	[redacted] (113)	イレウス	[redacted] (113)	[redacted] (12)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 73 歳	[redacted] (153)	関節痛	[redacted] (98)	[redacted] (64)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

表 2.7.6.26-14　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）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 58 歳	[redacted] (152)	腰椎骨折	[redacted] (111)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
[redacted]	日本人 男性 78 歳	[redacted] (119)	倦怠感	[redacted] (70)	[redacted] (91)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 79 歳	[redacted] (152)	失神	[redacted] (72)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	軽快
[redacted]	日本人 男性 63 歳	[redacted] (71)	幻覚	[redacted] (30)	継続中	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	軽快
[redacted]	日本人 女性 75 歳	[redacted] (43)	肺炎	[redacted] (41)	継続中	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
[redacted]	日本人 女性 75 歳	[redacted] (129)	パニック障害	[redacted] (49)	[redacted] (107)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (70)	[redacted] (86)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
			食欲減退	[redacted] (101)	[redacted] (55)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
			脱水	[redacted] (108)	[redacted] (48)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

表 2.7.6.26-14　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）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 77 歳	[redacted] (20)	細菌感染	[redacted] (16)	[redacted] (29)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 74 歳	[redacted] (343)	褥瘡性潰瘍	[redacted] (186)	継続中	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
[redacted]	日本人 女性 61 歳	[redacted] (38)	片頭痛	[redacted] (35)	[redacted] (10)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
			ジスキネジア	[redacted] (36)	[redacted] (14)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 77 歳	[redacted] (293)	食欲減退	[redacted] (175)	[redacted] (133)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 73 歳	[redacted] (77)	活動性低下	[redacted] (69)	[redacted] (103)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 73 歳	[redacted] (36)	回転性めまい	[redacted] (30)	[redacted] (118)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 73 歳	[redacted] (211)	大動脈解離	[redacted] (210)	[redacted] (34)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 78 歳	[redacted] (25)	幻覚	[redacted] (25)	[redacted] (11)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

表 2.7.6.26-14　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）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 78 歳	[redacted] (182)	幻覚	[redacted] (119)	[redacted] (183)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 70 歳	[redacted] (254)	大腿骨骨折	[redacted] (254)	[redacted] (44)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 70 歳	[redacted] (98)	ジスキネジア	[redacted] (8)	[redacted] (103)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 57 歳	[redacted] (175)	傾眠	[redacted] (49)	[redacted] (211)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 78 歳	[redacted] (61)	食欲減退	[redacted] (53)	[redacted] (39)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 75 歳	[redacted] (85)	末梢性浮腫	[redacted] (32)	継続中	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	軽快
[redacted]	日本人 男性 72 歳	[redacted] (125)	不安	[redacted] (118)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	軽快
[redacted]	日本人 女性 63 歳	[redacted] (78)	起立性低血圧	[redacted] (49)	[redacted] (90)	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

表 2.7.6.26-14　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）

被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （発現後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 男性 65 歳	[redacted] (117)	幻視	[redacted] (104)	[redacted] (58)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 女性 68 歳	[redacted] (74)	仙骨骨折	[redacted] (31)	[redacted] (119)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	日本人 男性 73 歳	[redacted] (4)	倦怠感	[redacted] (1)	[redacted] (4)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復

事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
有害事象発現日（投与後日数）は治験薬投与開始日を 1 日として起算、有害事象消失日（発現後日数）は有害事象発現日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3.4.2 及び症例一覧表（5.3.7.1-6）から引用

⑤ 臨床検査

血液生化学検査について、いずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.2%（7/222 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.8%（4/222 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 1.4%（3/222 例）並びに血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿酸増加及び肝機能検査値上昇が各 0.5%（1/222 例）であった。程度はいずれも軽度であった。重篤な有害事象はみられなかった。治験薬投与中止に至った有害事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例であった。

血液学的検査について、いずれの項目も、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。

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

尿検査について、いずれの項目も、異常変動を示した割合は低く、特に問題となる変化はみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」のうち尿検査に関連した有害事象は、尿中ケトン体陽性 0.5%（1/222 例）であった。程度は軽度であった。重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

⑥ バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

i) バイタルサイン

器官別大分類が「臨床検査」及び「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象は、起立性低血圧 5.4%（12/222 例）、高血圧 3.2%（7/222 例）、血圧上昇 1.4%（3/222 例）、並びに血圧低下及び低血圧が各 0.9%（2/222 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は起立性低血圧 0.5%（1/222 例）であった。程度は中等度であり、転帰は回復であった。治験薬投与中止に至った有害事象は、起立性低血圧 1.8%（4/222 例）及び高血圧 0.5%（1/222 例）であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。転帰はいずれも回復であった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の平均値について、治療期のいずれの評価時点においても低下がみられた。

その他、バイタルサインについて、投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

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

治療期全体を通しての MAV の頻度集計を表 2.7.6.26-15 に示した。

体温について、37.7°C 超の被験者の割合及び 35.6°C 未満の被験者の割合はそれぞれ 1.8%（4/221 例）及び 18.1%（40/221 例）であった。

収縮期血圧について、180 mmHg 超の被験者の割合及び 90 mmHg 未満の被験者の割合はそれぞれ 2.7%（6/221 例）及び 14.9%（33/221 例）であった。

拡張期血圧について、100 mmHg 超の被験者の割合及び 50 mmHg 未満の被験者の割合はそれぞれ 2.7%（6/221 例）及び 14.0%（31/221 例）であった。

脈拍数について、120 bpm 超の被験者の割合及び 45 bpm 未満の被験者の割合はそれぞれ 0.0%（0/221 例）及び 0.5%（1/221 例）であった。

収縮期血圧の MAV に該当した被験者において、器官別大分類が「臨床検査」及び「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象は、起立性低血圧 5 例、高血圧 3 例並びに血圧上昇及び低血圧が各 1 例であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

拡張期血圧の MAV に該当した被験者において、器官別大分類が「臨床検査」及び「血管障害」のうちバイタルサインに関連した有害事象は、起立性低血圧 3 例、高血圧 3 例及び低血圧 1 例であった。程度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.26-15　治療期全体における MAV の頻度集計

	本剤 1 mg n=222
体温	
37.7°C 超	4/221 (1.8)
35.6°C 未満	40/221 (18.1)
収縮期血圧	
180 mmHg 超	6/221 (2.7)
90 mmHg 未満	33/221 (14.9)
拡張期血圧	
100 mmHg 超	6/221 (2.7)
50 mmHg 未満	31/221 (14.0)
脈拍数	
120 bpm 超	0/221 (0.0)
45 bpm 未満	1/221 (0.5)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数 (%)
総括報告書（5.3.5.2-1）15.3 項 Table 3.3.2.1.3 から引用

ii）心電図

観察期の心電図が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、治験薬投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は 4 例であった。このうち 3 例は有害事象が報告された。1 例は心房細動及び脱水、1 例は心房細動、並びに 1 例は上室性期外収縮及び肝機能異常が報告された。治験薬との因果関係について、肝機能異常は「多分関連あり」、その他はいずれも「関連あるかもしれない」と判定された。程度はいずれも軽度又は中等度であった。また、器官別大分類が「臨床検査」のうち心電図に関連した有害事象はみられなかった。

各心電図パラメータについて、投与前後差の平均値は小さく、異常変動を示した割合も低く、特に問題となる変化はみられなかった。

iii）体重

器官別大分類が「臨床検査」のうち体重に関連した有害事象は、体重減少 0.5%（1/222 例）であった。程度は中等度であった。重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

体重の投与前後差の平均値は小さく、特に問題となる変化はみられなかった。

（3）結論

日本人のパーキンソン病患者を対象として、レボドパ併用下で本剤 1 mg を 52 週間長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。

日本人のパーキンソン病患者を対象として、レボドパ併用下で本剤 1 mg を 52 週間長期投与したときの安全性に大きな問題はなかった。

有効性について、パーキンソン病の運動症状の指標として MDS-UPDRS Part III 合計スコアを検討したところ、治療期 6 週から治療期 52 週までのすべての評価時点で低下がみられた。また、日常生活で経験する運動症状の側面の指標として MDS-UPDRS Part II 合計スコアを検討したところ、治療期 52 週（LOCF）では低下がみられなかったものの、治療期 6 週から治療期 52 週までの評価時点で低下がみられた。Wearing off 現象の発現を有するパーキンソン病患者を対象に 1 日あたりの平均オフ時間についてもあわせて検討したところ、1 日あたりの平均オフ時間の低下がみられた。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表2.7.6.27-1に示した。

表2.7.6.27-1　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/dayを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、非盲検
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-1012/135試験を完了した被験者 2. 継続基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 · 治験責任医師により、パーキンソン病の症状を安定させるため本剤投与が必要と判断された者 · 二重盲検期（TVP-1012/135試験）の投与6ヵ月時の身体所見、皮膚検査、臨床検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる異常がみられず、6ヵ月の投与を完了した者 · TVP-1012/135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臨床的に問題となる有害事象がみられず、忍容性が確認された者 · TVP-1012/135試験（6ヵ月の投与）を中止していない者
計画被験者数及び設定根拠	TVP-1012/135試験として最大450例とし、TVP-1012/135試験を完了した310例のうち254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錠を1日1回、朝食の30分以上前に8オンスの水で経口投与した。投与期間は12ヵ月以上。

表 2.7.6.27-1　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 No.</th><th>Continuation Baseline</th><th>Every 3 Months (Every Scheduled Visit) (+/-14days)</th><th>Every 6 Months (Every other scheduled visit) (+/-14days)</th><th>Every 12 Months (Every 4th scheduled visit) (+/-14days)</th><th>Discontinuation After TVP-1012/135 Month 6 (+/-14days)</th></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></tr>
<tr><td>身体所見／神経学的検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X[1]</td><td>X</td><td>X[1]</td><td>X[1]</td><td>X[1]</td></tr>
<tr><td>皮膚検査</td><td>X[3]</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></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X[2]</td><td></td><td>X</td><td>X[2]</td><td>X[2]</td></tr>
<tr><td>治験中止／完了</td><td></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><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></tr>
<tr><td>有害事象（Follow-up）</td><td></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><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬処方</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>服薬遵守状況</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
1. 体重を含む
2. 妊娠する可能性のある女性については、Baseline/Month 0、12 ヵ月ごと及び中止時の妊娠検査（血清 β-HCG）を含む
3. Month 6 visit 後 3 ヵ月経過した場合
</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>1. 安全性
・有害事象
・身体所見及び神経学的検査
・皮膚検査
・心電図
・臨床検査
・バイタルサイン

2. 忍容性
・非盲検期（12 ヵ月以上）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>
<tr><td>解析方法</td><td>1. 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。
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、治験薬との関連が明白な場合。
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。</td></tr>
<tr><td>代表施設名及び施設数</td><td>[redacted]（治験責任医師：[redacted]　他
計 46 施設（米国：39 施設、カナダ：7 施設）</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr>
</table>

（2）試験成績

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 2.7.6.27-1 に示した。

254 例が本治験に組み入れられた。治験完了例は 130 例（51.2%）であった。治験中止例のうち、有害事象による中止例は 35 例であった。

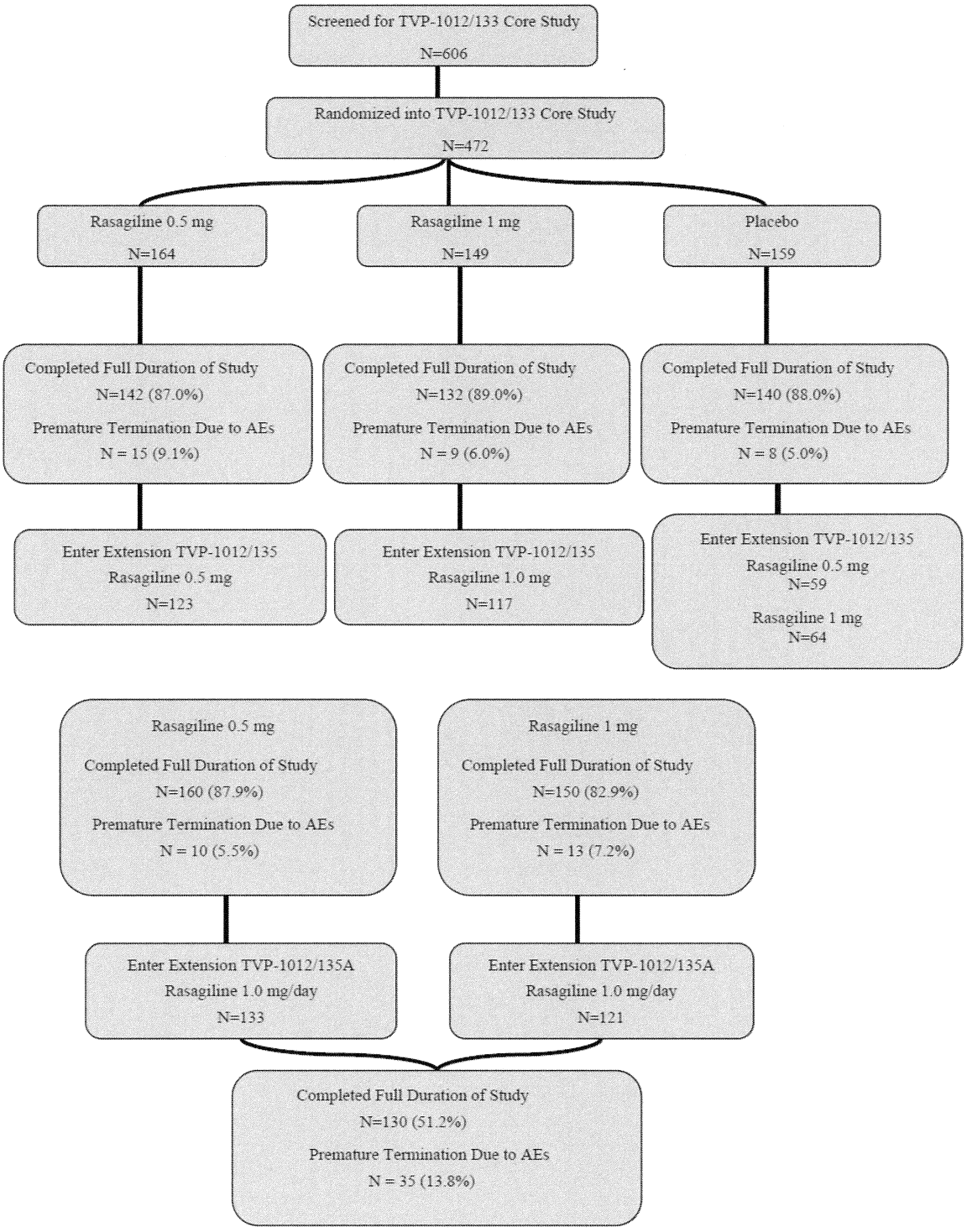


図 2.7.6.27-1　被験者の内訳

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 254 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663.3人・年であった。

② 有害事象の概要

有害事象の発現頻度は、94.9%（241/254例）3610件であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、49.2%（125/254例）371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、13.4%（34/254例）であった。

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表2.7.6.27-2に示した。

発現頻度が2%以上の有害事象は、転倒31.5%（80/254例）、尿路感染20.9%（53/254例）、ジスキネジー19.7%（50/254例）、便秘及び関節痛が各19.3%（49/254例）、末梢性浮腫18.5%（47/254例）、不眠症18.1%（46/254例）、背部痛16.9%（43/254例）、浮動性めまい14.2%（36/254例）、うつ病及び幻覚が各13.4%（34/254例）、悪心、鼻咽頭炎及び起立性低血圧が各11.8%（30/254例）、パーキンソン病10.2%（26/254例）、四肢痛9.4%（24/254例）、疲労及び筋痙縮が各9.1%（23/254例）、不安8.7%（22/254例）、上気道感染、挫傷、体重減少、頭痛、感覚鈍麻、傾眠及び錯乱状態が各7.5%（19/254例）、呼吸困難及び低血圧が各7.1%（18/254例）、下痢、基底細胞癌、日光性角化症及び高血圧が各6.7%（17/254例）、頚部痛6.3%（16/254例）、気管支炎、筋骨格痛、骨関節炎、尿失禁及び多汗症が各5.9%（15/254例）、肺炎及び失神が各5.5%（14/254例）、嘔吐、限局性感染、肋骨骨折、記憶障害、錯感覚及び頻尿が各5.1%（13/254例）、白内障、胸痛、歯膿瘍、皮膚裂傷及び発疹が各4.7%（12/254例）、貧血、副鼻腔炎、脱水、関節炎、異常な夢、血尿、尿意切迫及び深部脳刺激が各4.3%（11/254例）、複視及び脂漏性角化症が各3.9%（10/254例）、眼乾燥、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、擦過傷、高コレステロール血症、滑液包炎、筋痛、骨粗鬆症、悪夢、咳嗽及び咽喉頭疼痛が各3.5%（9/254例）、腹痛、無力症、足骨折、処置による疼痛、関節腫脹、平衡障害、ジストニー、すくみ現象、妄想症、レム睡眠異常、勃起不全及び抜歯が各3.1%（8/254例）、心房細動、股関節部骨折、外傷後疼痛、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、認知障害、幻視及び精神病性障害が各2.8%（7/254例）、霧視、齲歯、憩室、口内乾燥、鼠径ヘルニア、蜂巣炎、足部白癬、背部損傷、手骨折、手首関節骨折、血圧上昇、白血球数減少、食欲減退、椎間板突出、筋骨格系胸痛、肩回旋筋腱板症候群、オンオフ現象、下肢静止不能症候群、坐骨神経痛、振戦、尿閉、皮膚炎、紅斑、脂漏性皮膚炎及び白内障手術が各2.4%（6/254例）、徐脈、冠動脈疾患、視覚障害、消化不良、流涎過多、薬物過敏症、インフルエンザ、爪真菌症、歯感染、関節脱臼、四肢損傷、交通事故、血中ブドウ糖増加、平均赤血球容積増加、尿検査異常、側腹部痛、椎間板変性症、筋力低下、腱炎、メラノサイト性母斑、前立腺癌、末梢性ニューロパシー、錯覚、病的賭博、夜間頻尿、良性前立腺肥大症、前立腺腫大、鼻閉、接触性皮膚炎、湿疹、網状皮斑、皮膚病変及び皮膚潰瘍が各2.0%（5/254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 1 mg 群での発現頻度は、便秘 19.3%（49/254 例）、悪心 11.8%（30/254 例）、下痢 6.7%（17/254 例）、口内乾燥 2.4%（6/254 例）、嘔吐 5.1%（13/254 例）、鼻咽頭炎 11.8%（30/254 例）、体重減少 7.5%（19/254 例）、関節痛 19.3%（49/254 例）、平衡障害 3.1%（8/254 例）、ジスキネジー19.7%（50/254 例）、傾眠 7.5%（19/254 例）、呼吸困難 7.1%（18/254 例）、起立性低血圧 11.8%（30/254 例）であった。

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
全有害事象	3610	241	94.9
血液およびリンパ系障害	27	21	8.3
貧血	13	11	4.3
大球性貧血	3	3	1.2
自己免疫性血小板減少症	1	1	0.4
播種性血管内凝固	1	1	0.4
好酸球増加症	1	1	0.4
赤血球減少症	1	1	0.4
出血性貧血	1	1	0.4
肺門リンパ節腫脹	1	1	0.4
白血球増加症	1	1	0.4
赤血球増加症	2	1	0.4
血小板減少症	1	1	0.4
白血球障害	1	1	0.4
心臓障害	77	47	18.5
狭心症	5	3	1.2
不安定狭心症	1	1	0.4
大動脈弁疾患	1	1	0.4
混合性大動脈弁疾患	1	1	0.4
大動脈弁閉鎖不全症	1	1	0.4
不整脈	1	1	0.4
冠動脈硬化症	1	1	0.4
心房細動	10	7	2.8
第一度房室ブロック	2	2	0.8
徐脈	5	5	2.0
脚ブロック	1	1	0.4
右脚ブロック	5	4	1.6
心停止	2	2	0.8
心不全	1	1	0.4
うっ血性心不全	3	3	1.2
心拡大	1	1	0.4
心筋症	1	1	0.4
冠動脈疾患	7	5	2.0
チアノーゼ	1	1	0.4
心臓弁狭窄	1	1	0.4
高血圧性心疾患	1	1	0.4
左室肥大	3	3	1.2
僧帽弁閉鎖不全症	1	1	0.4
心筋梗塞	4	3	1.2
動悸	3	3	1.2
洞性徐脈	3	3	1.2
上室性期外収縮	4	4	1.6
上室性頻脈	1	1	0.4
頻脈	3	3	1.2
三尖弁閉鎖不全症	1	1	0.4
心室性期外収縮	1	1	0.4
心室細動	1	1	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害	2	2	0.8
汗孔角化症	1	1	0.4
幽門狭窄	1	1	0.4

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
耳および迷路障害	19	16	6.3
耳垢栓塞	2	2	0.8
難聴	1	1	0.4
両耳難聴	1	1	0.4
耳閉	1	1	0.4
耳の障害	1	1	0.4
耳痛	1	1	0.4
聴力低下	2	2	0.8
中耳滲出液	1	1	0.4
耳鳴	4	4	1.6
回転性めまい	5	4	1.6
内分泌障害	4	4	1.6
甲状腺機能低下症	4	4	1.6
眼障害	75	47	18.5
両眼球運動障害	1	1	0.4
白内障	14	12	4.7
霰粒腫	1	1	0.4
結膜炎	5	4	1.6
糖尿病性網膜症	1	1	0.4
複視	13	10	3.9
眼乾燥	10	9	3.5
眼のアレルギー	2	1	0.4
眼瞼下垂	1	1	0.4
緑内障	2	1	0.4
角膜炎	1	1	0.4
流涙増加	1	1	0.4
黄斑変性	1	1	0.4
黄斑円孔	1	1	0.4
黄斑症	2	2	0.8
近視	1	1	0.4
夜盲	1	1	0.4
光視症	1	1	0.4
網膜裂孔	2	2	0.8
暗点	1	1	0.4
霧視	6	6	2.4
視覚障害	5	5	2.0
硝子体剥離	2	1	0.4
胃腸障害	287	119	46.9
腹部不快感	4	4	1.6
腹部膨満	1	1	0.4
腹痛	14	8	3.1
下腹部痛	3	3	1.2
上腹部痛	5	4	1.6
バレット食道	1	1	0.4
大腸炎	1	1	0.4
結腸ポリープ	2	2	0.8
便秘	59	49	19.3
クローン病	1	1	0.4
齲歯	10	6	2.4
下痢	22	17	6.7

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
胃腸障害（続き）			
憩室	8	6	2.4
腸憩室	1	1	0.4
口内乾燥	6	6	2.4
十二指腸潰瘍	1	1	0.4
消化不良	8	5	2.0
嚥下障害	10	9	3.5
心窩部不快感	1	1	0.4
便失禁	2	2	0.8
鼓腸	4	4	1.6
胃潰瘍	1	1	0.4
胃炎	2	2	0.8
胃腸出血	1	1	0.4
胃腸の炎症	1	1	0.4
胃食道逆流性疾患	9	9	3.5
血便排泄	1	1	0.4
痔出血	1	1	0.4
痔核	3	3	1.2
裂孔ヘルニア	3	3	1.2
胃酸過多	2	1	0.4
鼠径ヘルニア	9	6	2.4
腸閉塞	4	4	1.6
口唇腫脹	1	1	0.4
弛緩歯	1	1	0.4
下部消化管出血	1	1	0.4
悪心	42	30	11.8
食道閉塞症	1	1	0.4
口腔咽頭プラーク	1	1	0.4
消化性潰瘍	1	1	0.4
腹膜炎	1	1	0.4
直腸出血	1	1	0.4
吐き戻し	2	1	0.4
後腹膜血腫	2	1	0.4
流涎過多	5	5	2.0
小腸閉塞	1	1	0.4
胃不快感	4	4	1.6
舌腫脹	1	1	0.4
舌潰瘍	2	1	0.4
埋伏歯	1	1	0.4
臍ヘルニア	2	2	0.8
嘔吐	16	13	5.1
全身障害および投与局所様態	162	91	35.8
有害事象	1	1	0.4
適用部位刺激感	2	1	0.4
無力症	9	8	3.1
突出痛	1	1	0.4
胸部不快感	4	3	1.2
胸痛	14	12	4.7
悪寒	1	1	0.4
嚢胞	4	2	0.8

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
全身障害および投与局所様態（続き）			
不快感	1	1	0.4
疲労	26	23	9.1
異常感	2	2	0.8
歩行障害	3	3	1.2
全身性浮腫	1	1	0.4
重力性浮腫	2	1	0.4
ヘルニア	1	1	0.4
易刺激性	1	1	0.4
倦怠感	1	1	0.4
腫瘤	1	1	0.4
非心臓性胸痛	3	2	0.8
浮腫	1	1	0.4
末梢性浮腫	62	47	18.5
疼痛	8	4	1.6
末梢冷感	3	2	0.8
圧痕浮腫	4	4	1.6
発熱	4	4	1.6
分泌物分泌	1	1	0.4
温度変化不耐症	1	1	0.4
肝胆道系障害	10	8	3.1
胆道仙痛	1	1	0.4
胆石症	4	4	1.6
肝嚢胞	1	1	0.4
肝病変	2	2	0.8
脂肪肝	1	1	0.4
高ビリルビン血症	1	1	0.4
免疫系障害	12	10	3.9
ワクチンアレルギー	1	1	0.4
薬物過敏症	6	5	2.0
季節性アレルギー	5	4	1.6
感染症および寄生虫症	373	144	56.7
膿瘍	1	1	0.4
四肢膿瘍	1	1	0.4
腋窩カンジダ症	1	1	0.4
細菌尿	2	2	0.8
体部白癬	2	2	0.8
気管支拡張症	1	1	0.4
気管支炎	16	15	5.9
カンジダ症	2	1	0.4
蜂巣炎	10	6	2.4
膀胱炎	4	4	1.6
皮膚糸状菌症	1	1	0.4
医療機器関連感染	2	1	0.4
耳感染	3	2	0.8
蓄膿	1	1	0.4
毛包炎	3	3	1.2
真菌感染	3	3	1.2
皮膚真菌感染	3	2	0.8
せつ	1	1	0.4
胃腸炎	3	2	0.8

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
感染症および寄生虫症（続き）			
ウイルス性胃腸炎	2	2	0.8
陰部ヘルペス	1	1	0.4
歯肉膿瘍	1	1	0.4
歯肉感染	2	2	0.8
ヘリコバクター感染	1	1	0.4
単純ヘルペス	3	1	0.4
帯状疱疹	5	3	1.2
麦粒腫	2	2	0.8
切開部位感染	4	1	0.4
感染性腱膜瘤	1	1	0.4
感染性嚢腫	1	1	0.4
インフルエンザ	5	5	2.0
迷路炎	1	1	0.4
大葉性肺炎	2	2	0.8
限局性感染	16	13	5.1
下気道感染	2	2	0.8
ライム病	1	1	0.4
筋膿瘍	1	1	0.4
鼻咽頭炎	40	30	11.8
爪真菌症	7	5	2.0
口腔カンジダ症	1	1	0.4
口腔ヘルペス	1	1	0.4
口腔感染	1	1	0.4
骨髄炎	1	1	0.4
外耳炎	2	1	0.4
中耳炎	1	1	0.4
咽頭炎	1	1	0.4
肺炎	19	14	5.5
処置後感染	1	1	0.4
術後創感染	2	2	0.8
前立腺感染	1	1	0.4
化膿性分泌物	1	1	0.4
鼻炎	4	3	1.2
敗血症	3	3	1.2
副鼻腔炎	17	11	4.3
皮膚カンジダ	1	1	0.4
ブドウ球菌感染	2	2	0.8
ブドウ球菌性敗血症	1	1	0.4
ブドウ球菌皮膚感染	1	1	0.4
縫合糸膿瘍	1	1	0.4
股部白癬	1	1	0.4
足部白癬	7	6	2.4
癜風	1	1	0.4
歯膿瘍	13	12	4.7
歯感染	5	5	2.0
上気道感染	25	19	7.5
尿路感染	88	53	20.9
尿路性敗血症	1	1	0.4
細菌性膣炎	1	1	0.4
ウイルス性上気道感染	8	4	1.6

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
感染症および寄生虫症（続き）			
外陰腟真菌感染	1	1	0.4
創傷感染	2	2	0.8
傷害、中毒および処置合併症	418	127	50.0
偶発的過量投与	1	1	0.4
術後貧血	1	1	0.4
動物による引っかき傷	1	1	0.4
足関節部骨折	1	1	0.4
節足動物咬傷	1	1	0.4
石綿肺症	1	1	0.4
背部損傷	6	6	2.4
一酸化炭素中毒	1	1	0.4
軟骨損傷	2	1	0.4
白内障手術合併症	1	1	0.4
鎖骨骨折	2	1	0.4
脳振盪	2	2	0.8
術後錯乱	1	1	0.4
挫傷	23	19	7.5
角膜擦過傷	2	1	0.4
医療機器破損	1	1	0.4
医療機器不具合	1	1	0.4
耳部損傷	1	1	0.4
擦過傷	10	9	3.5
顔面骨骨折	1	1	0.4
転倒	164	80	31.5
大腿骨頚部骨折	1	1	0.4
大腿骨骨折	2	2	0.8
腓骨骨折	2	1	0.4
足骨折	9	8	3.1
前腕骨折	1	1	0.4
骨折	1	1	0.4
仙骨骨折	1	1	0.4
手骨折	7	6	2.4
股関節部骨折	16	7	2.8
上腕骨骨折	1	1	0.4
腸骨骨折	1	1	0.4
損傷	2	2	0.8
角膜損傷	1	1	0.4
関節脱臼	5	5	2.0
関節損傷	4	4	1.6
関節捻挫	4	3	1.2
裂傷	2	2	0.8
靱帯断裂	1	1	0.4
四肢損傷	6	5	2.0
腰椎骨折	2	2	0.8
医療機器合併症	1	1	0.4
半月板障害	2	2	0.8
多発性骨折	1	1	0.4
多発性外傷	1	1	0.4
筋損傷	1	1	0.4
筋挫傷	4	3	1.2

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
傷害、中毒および処置合併症（続き）			
骨盤骨折	4	3	1.2
眼窩周囲血腫	2	2	0.8
外傷性気胸	1	1	0.4
外傷後疼痛	8	7	2.8
処置による疼痛	8	8	3.1
処置後局所反応	1	1	0.4
恥骨枝骨折	1	1	0.4
肋骨骨折	17	13	5.1
交通事故	7	5	2.0
肩甲骨骨折	3	3	1.2
引っかき傷	1	1	0.4
骨格損傷	2	2	0.8
皮膚裂傷	23	12	4.7
脊椎圧迫骨折	6	3	1.2
胸骨骨折	3	3	1.2
硬膜下出血	1	1	0.4
熱傷	4	3	1.2
胸椎骨折	2	1	0.4
歯牙破折	2	2	0.8
歯牙損傷	1	1	0.4
外傷性血腫	1	1	0.4
上肢骨折	4	4	1.6
創傷	2	2	0.8
創腐敗	1	1	0.4
手首関節骨折	10	6	2.4
臨床検査	160	88	34.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.4
尿中細菌検出	2	2	0.8
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	0.8
血中ビリルビン増加	3	3	1.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	1	0.4
血中クレアチニン増加	3	2	0.8
血中ブドウ糖減少	2	2	0.8
血中ブドウ糖増加	6	5	2.0
血中鉄減少	2	2	0.8
血中乳酸脱水素酵素増加	2	2	0.8
血中マグネシウム減少	1	1	0.4
血中リン減少	1	1	0.4
血中カリウム増加	1	1	0.4
血圧上昇	9	6	2.4
起立血圧低下	1	1	0.4
血中テストステロン減少	2	2	0.8
血中トリグリセリド増加	1	1	0.4
血中尿素増加	4	4	1.6
尿中血陽性	3	3	1.2
心雑音	4	3	1.2
結腸内視鏡検査	1	1	0.4
尿中結晶陽性	1	1	0.4
尿培養陽性	1	1	0.4

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
臨床検査（続き）			
膀胱鏡検査	1	1	0.4
心電図異常	1	1	0.4
心電図変化	1	1	0.4
心電図ＰＲ短縮	1	1	0.4
心電図ＳＴ部分異常	2	2	0.8
心電図ＳＴ部分下降	1	1	0.4
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1	1	0.4
心電図異常Ｔ波	2	2	0.8
フィブリンＤダイマー増加	1	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	0.8
ヘマトクリット減少	4	4	1.6
ヘマトクリット増加	1	1	0.4
ヘモグロビン減少	1	1	0.4
心拍数増加	3	3	1.2
心拍数不整	2	2	0.8
ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	1	1	0.4
肝酵素上昇	2	2	0.8
眼圧上昇	2	2	0.8
リンパ球数減少	1	1	0.4
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1	1	0.4
平均赤血球ヘモグロビン増加	2	2	0.8
平均赤血球容積増加	5	5	2.0
単球数減少	1	1	0.4
尿中亜硝酸塩陽性	2	1	0.4
潜血陽性	1	1	0.4
足脈拍減少	1	1	0.4
血小板数増加	1	1	0.4
総蛋白増加	1	1	0.4
尿中蛋白陽性	1	1	0.4
赤血球数減少	4	4	1.6
尿比重増加	1	1	0.4
尿検査異常	6	5	2.0
尿中ビリルビン増加	1	1	0.4
尿中ケトン体陽性	3	3	1.2
振動検査異常	2	2	0.8
ビタミンＢ１２減少	1	1	0.4
体重減少	25	19	7.5
体重増加	4	4	1.6
白血球数減少	6	6	2.4
白血球数増加	2	2	0.8
尿中白血球陽性	3	2	0.8
代謝および栄養障害	49	40	15.7
カルシウム欠乏	2	1	0.4
食欲減退	7	6	2.4
脱水	11	11	4.3
糖尿病	1	1	0.4
異脂肪血症	1	1	0.4
耐糖能障害	1	1	0.4
痛風	1	1	0.4
高コレステロール血症	9	9	3.5

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
代謝および栄養障害（続き）			
高血糖	2	1	0.4
高カリウム血症	1	1	0.4
高脂血症	1	1	0.4
低カルシウム血症	1	1	0.4
低血糖症	3	3	1.2
低カリウム血症	3	3	1.2
低マグネシウム血症	1	1	0.4
低ナトリウム血症	1	1	0.4
鉄欠乏	1	1	0.4
栄養障害	1	1	0.4
２型糖尿病	1	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	449	152	59.8
後天性鉤爪趾	2	2	0.8
関節痛	71	49	19.3
関節炎	16	11	4.3
関節障害	1	1	0.4
背部痛	59	43	16.9
骨障害	1	1	0.4
バニオン	1	1	0.4
滑液包炎	11	9	3.5
頚椎脊椎管狭窄症	1	1	0.4
肋軟骨炎	1	1	0.4
外骨腫	1	1	0.4
側腹部痛	6	5	2.0
足変形	2	2	0.8
骨折による偽関節	1	1	0.4
痛風性関節炎	1	1	0.4
肢径部痛	3	3	1.2
椎間板変性症	6	5	2.0
椎間板障害	1	1	0.4
椎間板突出	8	6	2.4
関節滲出液	1	1	0.4
関節運動範囲減少	1	1	0.4
関節腫脹	12	8	3.1
四肢不快感	3	2	0.8
腰部脊椎管狭窄	4	4	1.6
筋萎縮	2	2	0.8
筋肥大	1	1	0.4
筋痙縮	38	23	9.1
筋緊張	2	2	0.8
筋力低下	6	5	2.0
筋骨格系胸痛	8	6	2.4
筋骨格不快感	5	4	1.6
筋骨格痛	22	15	5.9
筋骨格硬直	3	3	1.2
筋痛	12	9	3.5
頚部腫瘤	1	1	0.4
頚部痛	20	16	6.3
骨関節炎	15	15	5.9
骨壊死	2	2	0.8

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害（続き）			
骨減少症	2	2	0.8
骨粗鬆症	9	9	3.5
四肢痛	39	24	9.4
顎痛	1	1	0.4
病的骨折	1	1	0.4
関節周囲炎	2	2	0.8
足底筋膜炎	2	2	0.8
横紋筋融解	3	3	1.2
肩回旋筋腱板症候群	11	6	2.4
側弯症	2	2	0.8
脊柱管狭窄症	3	2	0.8
変形性脊椎炎	4	3	1.2
滑液嚢腫	5	4	1.6
滑膜炎	1	1	0.4
全身性エリテマトーデス	3	1	0.4
腱炎	5	5	2.0
斜頚	1	1	0.4
弾発指	4	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）	105	61	24.0
アクロコルドン	1	1	0.4
基底細胞癌	25	17	6.7
膀胱癌	1	1	0.4
転移性骨癌	1	1	0.4
乳癌	1	1	0.4
結腸癌	3	2	0.8
異形成母斑症候群	1	1	0.4
黒子	1	1	0.4
口唇の悪性新生物、病期不明	1	1	0.4
脂肪腫	2	2	0.8
肺腺癌	1	1	0.4
転移性肺癌	2	2	0.8
肺新生物	1	1	0.4
悪性黒色腫	3	3	1.2
メラノサイト性母斑	9	5	2.0
髄膜腫	1	1	0.4
転移	1	1	0.4
皮膚の新生物	1	1	0.4
神経線維腫	1	1	0.4
非ホジキンリンパ腫	1	1	0.4
肺非小細胞癌	1	1	0.4
乳頭様甲状腺癌	2	1	0.4
前立腺癌	6	5	2.0
腎細胞癌、病期不明	2	2	0.8
脂漏性角化症	13	10	3.9
皮膚乳頭腫	5	3	1.2
扁平上皮癌	7	7	2.8
皮膚有棘細胞癌	9	7	2.8
甲状腺新生物	1	1	0.4
子宮平滑筋腫	1	1	0.4

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
神経系障害	444	159	62.6
健忘	4	4	1.6
抗コリン作動性症候群	1	1	0.4
運動失調	2	1	0.4
自律神経失調	1	1	0.4
平衡障害	10	8	3.1
腕神経叢障害	1	1	0.4
運動緩慢	1	1	0.4
脳幹梗塞	1	1	0.4
灼熱感	2	2	0.8
手根管症候群	6	4	1.6
脳出血	1	1	0.4
脳虚血	1	1	0.4
脳血管発作	1	1	0.4
認知障害	8	7	2.8
痙攣	1	1	0.4
協調運動異常	1	1	0.4
認知症	2	2	0.8
糖尿病性ニューロパシー	1	1	0.4
注意力障害	2	2	0.8
浮動性めまい	51	36	14.2
体位性めまい	5	4	1.6
異常感覚	1	1	0.4
構語障害	3	2	0.8
ジスキネジー	68	50	19.7
不全失語症	1	1	0.4
ジストニー	11	8	3.1
すくみ現象	9	8	3.1
頭痛	26	19	7.5
片麻痺	1	1	0.4
知覚過敏	2	2	0.8
感覚鈍麻	27	19	7.5
運動低下	1	1	0.4
反射減弱	2	2	0.8
嗅覚減退	1	1	0.4
嗜眠	2	2	0.8
レルミット徴候	1	1	0.4
意識消失	4	4	1.6
固有感覚の欠如	3	2	0.8
腰髄神経根障害	5	4	1.6
記憶障害	17	13	5.1
片頭痛	1	1	0.4
単神経障害	1	1	0.4
ミエロパシー	1	1	0.4
神経圧迫	2	2	0.8
神経根圧迫	1	1	0.4
神経痛	1	1	0.4
末梢性ニューロパシー	6	5	2.0
オンオフ現象	7	6	2.4
振動覚消失	3	3	1.2
錯感覚	17	13	5.1

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
神経系障害（続き）			
パーキンソン病	34	26	10.2
嗅覚錯誤	1	1	0.4
多発ニューロパシー	2	1	0.4
失神寸前の状態	1	1	0.4
精神運動亢進	2	2	0.8
神経根痛	2	2	0.8
神経根障害	1	1	0.4
呼吸器ジスキネジー	1	1	0.4
下肢静止不能症候群	6	6	2.4
坐骨神経痛	6	6	2.4
感覚消失	1	1	0.4
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	2	0.8
傾眠	26	19	7.5
会話障害	3	3	1.2
脊髄性跛行症	1	1	0.4
失神	14	14	5.5
中毒性脳症	1	1	0.4
一過性脳虚血発作	3	3	1.2
振戦	9	6	2.4
精神障害	352	140	55.1
異常行動	3	3	1.2
異常な夢	12	11	4.3
急性精神病	3	2	0.8
激越	4	3	1.2
怒り	2	2	0.8
不安	28	22	8.7
無感情	1	1	0.4
精神緩慢	1	1	0.4
錯乱状態	25	19	7.5
転換性障害	1	1	0.4
泣き	1	1	0.4
譫妄	3	3	1.2
妄想	4	4	1.6
抑うつ気分	2	2	0.8
うつ病	40	34	13.4
失見当識	2	2	0.8
気分変調性障害	2	1	0.4
早朝覚醒	1	1	0.4
情動障害	1	1	0.4
幻覚	58	34	13.4
幻嗅	2	1	0.4
幻視	8	7	2.8
性欲過剰	1	1	0.4
錯覚	7	5	2.0
衝動行為	1	1	0.4
初期不眠症	3	2	0.8
不眠症	59	46	18.1
間欠性爆発性障害	1	1	0.4
リビドー減退	1	1	0.4
リビドー亢進	2	2	0.8

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
精神障害（続き）			
大うつ病	1	1	0.4
精神状態変化	1	1	0.4
中期不眠症	3	3	1.2
気分変動	1	1	0.4
悪夢	13	9	3.5
強迫性障害	2	2	0.8
パニック発作	3	2	0.8
妄想症	8	8	3.1
病的賭博	7	5	2.0
精神病性障害	10	7	2.8
身体疾患による精神病性障害	1	1	0.4
レム睡眠異常	12	8	3.1
落ち着きのなさ	4	1	0.4
季節性感情障害	1	1	0.4
睡眠障害	3	3	1.2
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1	1	0.4
ストレス	2	2	0.8
腎および尿路障害	117	66	26.0
急性腎前性腎不全	1	1	0.4
膀胱痙縮	2	2	0.8
膀胱結石	2	1	0.4
尿管結石	1	1	0.4
尿道結石	1	1	0.4
着色尿	2	1	0.4
糖尿病性腎症	1	1	0.4
排尿困難	6	4	1.6
遺尿	1	1	0.4
血尿	13	11	4.3
水腎症	1	1	0.4
緊張性膀胱	1	1	0.4
失禁	4	4	1.6
ケトン尿	1	1	0.4
白血球尿	1	1	0.4
排尿異常	2	1	0.4
尿意切迫	11	11	4.3
腎結石症	7	4	1.6
神経因性膀胱	1	1	0.4
夜間頻尿	5	5	2.0
頻尿	14	13	5.1
多尿	1	1	0.4
蛋白尿	1	1	0.4
腎動脈狭窄症	1	1	0.4
腎不全	4	4	1.6
急性腎不全	2	2	0.8
腎腫瘤	1	1	0.4
尿道狭窄	1	1	0.4
切迫性尿失禁	1	1	0.4
尿失禁	18	15	5.9
尿閉	7	6	2.4
尿異常	2	2	0.8

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
生殖系および乳房障害	40	29	11.4
無月経	1	1	0.4
萎縮性外陰腟炎	1	1	0.4
良性前立腺肥大症	6	5	2.0
乳房嚢胞	1	1	0.4
子宮頚部上皮異形成	1	1	0.4
精巣上体障害	1	1	0.4
精巣上体炎	1	1	0.4
勃起不全	8	8	3.1
線維嚢胞性乳腺疾患	1	1	0.4
月経過多	3	1	0.4
卵巣腫瘤	1	1	0.4
骨盤痛	2	1	0.4
陰茎障害	1	1	0.4
閉経後出血	2	1	0.4
前立腺炎	1	1	0.4
前立腺腫大	6	5	2.0
陰嚢障害	1	1	0.4
性機能不全	1	1	0.4
子宮ポリープ	1	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	111	63	24.8
喘息	1	1	0.4
無気肺	2	2	0.8
息詰まり	2	2	0.8
慢性閉塞性肺疾患	1	1	0.4
咳嗽	13	9	3.5
発声障害	1	1	0.4
呼吸困難	22	18	7.1
労作性呼吸困難	1	1	0.4
肺気腫	2	2	0.8
鼻出血	2	2	0.8
過換気	1	1	0.4
低換気	2	2	0.8
低酸素症	1	1	0.4
上気道分泌増加	1	1	0.4
肺障害	1	1	0.4
鼻閉	6	5	2.0
鼻部不快感	1	1	0.4
副鼻腔分泌過多	2	2	0.8
咽喉頭疼痛	9	9	3.5
胸水	1	1	0.4
胸膜線維症	1	1	0.4
嚥下性肺炎	5	2	0.8
気胸	3	2	0.8
湿性咳嗽	1	1	0.4
肺うっ血	1	1	0.4
肺塞栓症	2	2	0.8
肺肉芽腫	1	1	0.4
肺門腫瘤	1	1	0.4
肺腫瘤	2	2	0.8

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）			
ラ音	3	3	1.2
呼吸停止	1	1	0.4
呼吸抑制	1	1	0.4
呼吸不全	1	1	0.4
気道うっ血	1	1	0.4
拘束性肺疾患	1	1	0.4
鼻漏	1	1	0.4
副鼻腔うっ血	4	4	1.6
睡眠時無呼吸症候群	3	2	0.8
いびき	2	1	0.4
頻呼吸	2	2	0.8
喘鳴	2	2	0.8
皮膚および皮下組織障害	151	87	34.3
日光性角化症	25	17	6.7
脱毛症	2	2	0.8
水疱	1	1	0.4
血性水疱	1	1	0.4
褥瘡性潰瘍	5	3	1.2
皮膚炎	7	6	2.4
接触性皮膚炎	5	5	2.0
剥脱性皮膚炎	1	1	0.4
皮膚乾燥	3	3	1.2
斑状出血	1	1	0.4
湿疹	5	5	2.0
紅斑	7	6	2.4
環状肉芽腫	2	1	0.4
多汗症	16	15	5.9
過角化	2	2	0.8
間擦疹	2	2	0.8
網状皮斑	6	5	2.0
爪破損	1	1	0.4
そう痒症	4	4	1.6
全身性そう痒症	1	1	0.4
発疹	14	12	4.7
全身性皮疹	2	2	0.8
斑状皮疹	6	4	1.6
酒さ	2	2	0.8
脂漏性皮膚炎	7	6	2.4
皮膚変色	3	3	1.2
皮膚亀裂	1	1	0.4
皮膚肥厚	1	1	0.4
皮膚病変	5	5	2.0
皮膚浮腫	1	1	0.4
皮膚潰瘍	5	5	2.0
うっ滞性皮膚炎	3	3	1.2
毛細血管拡張症	1	1	0.4
蕁麻疹	2	2	0.8
尋常性白斑	1	1	0.4
外科および内科処置	61	47	18.5
アクロコルドン切除	1	1	0.4

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 Table6 から引用

表 2.7.6.27-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
外科および内科処置（続き）			
バニオン手術	1	1	0.4
手根管除圧	1	1	0.4
白内障手術	7	6	2.4
胆嚢切除	1	1	0.4
深部脳刺激	12	11	4.3
歯科インプラント埋込み	2	2	0.8
歯科補てつ物装着	1	1	0.4
眼瞼手術	1	1	0.4
指切断	2	2	0.8
子宮摘出	2	2	0.8
鼡径部ヘルニア修復	2	2	0.8
椎間板手術	1	1	0.4
膝関節形成	1	1	0.4
医療機器埋込み	1	1	0.4
医療機器除去	1	1	0.4
淡蒼球切裁	1	1	0.4
腎結石除去	2	1	0.4
両側卵管卵巣摘除	1	1	0.4
副鼻腔手術	2	2	0.8
皮膚新生物切除	1	1	0.4
脊髄除圧	1	1	0.4
腱手術	1	1	0.4
足指手術	2	2	0.8
抜歯	10	8	3.1
経尿道的前立腺摘除	1	1	0.4
精管切除	1	1	0.4
智歯抜歯	1	1	0.4
血管障害	105	66	26.0
大動脈硬化症	2	2	0.8
大動脈障害	1	1	0.4
血圧変動	1	1	0.4
深部静脈血栓症	6	4	1.6
潮紅	1	1	0.4
血腫	2	2	0.8
ほてり	3	3	1.2
高血圧	21	17	6.7
低血圧	24	18	7.1
起立性低血圧	42	30	11.8
末梢血管障害	1	1	0.4
静脈うっ血	1	1	0.4

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 Table6 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 2.7.6.27-3 に示した。

非盲検期間中の死亡例は 9 例であった。治験薬との因果関係はいずれも「多分関連なし」又は「関連なし」と判定された。

表 2.7.6.27-3　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	[redacted]	男性 67 歳	冠動脈硬化症	[redacted]	[redacted] (587)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
			心不全	[redacted]	[redacted] (587)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	男性 79 歳	脳血管発作	[redacted]	[redacted] (1455)	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	肺炎	[redacted]	[redacted] (1447)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
	[redacted]	女性 74 歳	心停止	[redacted]	[redacted] (883)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
			呼吸停止	[redacted]	[redacted] (883)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
	[redacted]	男性 84 歳	腸閉塞	[redacted]	[redacted] (1793)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
	[redacted]	女性 78 歳	心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (1547)	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 69 歳	一酸化炭素中毒	[redacted]	[redacted] (701)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	女性 68 歳	転移性肺癌	[redacted]	[redacted] (1227)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	女性 51 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (528)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
			脳出血	[redacted]	[redacted] (528)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
			片麻痺	[redacted]	[redacted] (528)	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 2.7.6.27-4 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.27-5 に示した。

非盲検期間の重篤な有害事象の発現頻度は、49.2%（125/254 例）371 件であった。非盲検期間全体で発現頻度の高かった重篤な有害事象は転倒であった。

表 2.7.6.27-4　重篤な有害事象の発現頻度

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
全有害事象	371	125	49.2
血液およびリンパ系障害	6	3	1.2
貧血	3	2	0.8
播種性血管内凝固	1	1	0.4
白血球増加症	1	1	0.4
血小板減少症	1	1	0.4
心臓障害	30	19	7.5
狭心症	2	2	0.8
冠動脈硬化症	1	1	0.4
心房細動	6	5	2.0
徐脈	1	1	0.4
心停止	2	2	0.8
心不全	1	1	0.4
うっ血性心不全	3	3	1.2
心筋症	1	1	0.4
冠動脈疾患	7	5	2.0
心筋梗塞	4	3	1.2
動悸	1	1	0.4
心室細動	1	1	0.4
胃腸障害	19	15	5.9
腹痛	1	1	0.4
便秘	1	1	0.4
下痢	1	1	0.4
憩室	1	1	0.4
嚥下障害	1	1	0.4
胃腸出血	1	1	0.4
鼠径ヘルニア	1	1	0.4
腸閉塞	4	4	1.6
下部消化管出血	1	1	0.4
悪心	1	1	0.4
腹膜炎	1	1	0.4
後腹膜血腫	1	1	0.4
小腸閉塞	1	1	0.4
臍ヘルニア	1	1	0.4
嘔吐	2	2	0.8
全身障害および投与局所様態	9	8	3.1
無力症	1	1	0.4
突出痛	1	1	0.4
胸痛	1	1	0.4
非心臓性胸痛	3	2	0.8
末梢性浮腫	1	1	0.4
疼痛	1	1	0.4
発熱	1	1	0.4
肝胆道系障害	1	1	0.4
胆石症	1	1	0.4
免疫系障害	1	1	0.4
薬物過敏症	1	1	0.4
感染症および寄生虫症	36	24	9.4
四肢膿瘍	1	1	0.4
気管支炎	1	1	0.4

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 Table14 から引用

表 2.7.6.27-4　重篤な有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
感染症および寄生虫症（続き）			
蜂巣炎	1	1	0.4
医療機器関連感染	2	1	0.4
蓄膿	1	1	0.4
大葉性肺炎	2	2	0.8
限局性感染	5	4	1.6
骨髄炎	1	1	0.4
肺炎	10	8	3.1
処置後感染	1	1	0.4
術後創感染	1	1	0.4
敗血症	3	3	1.2
ブドウ球菌性敗血症	1	1	0.4
尿路感染	4	4	1.6
尿路性敗血症	1	1	0.4
創傷感染	1	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	80	39	15.4
背部損傷	1	1	0.4
一酸化炭素中毒	1	1	0.4
軟骨損傷	1	1	0.4
鎖骨骨折	2	1	0.4
脳振盪	1	1	0.4
挫傷	1	1	0.4
医療機器不具合	1	1	0.4
転倒	30	23	9.1
大腿骨頚部骨折	1	1	0.4
大腿骨骨折	1	1	0.4
前腕骨折	1	1	0.4
仙骨骨折	1	1	0.4
手骨折	2	1	0.4
股関節部骨折	9	7	2.8
上腕骨骨折	1	1	0.4
関節脱臼	1	1	0.4
腰椎骨折	1	1	0.4
外傷性気胸	1	1	0.4
恥骨枝骨折	1	1	0.4
肋骨骨折	6	5	2.0
交通事故	4	2	0.8
肩甲骨骨折	1	1	0.4
皮膚裂傷	1	1	0.4
脊椎圧迫骨折	3	3	1.2
胸骨骨折	1	1	0.4
硬膜下出血	1	1	0.4
上肢骨折	2	2	0.8
手首関節骨折	3	2	0.8
代謝および栄養障害	8	5	2.0
脱水	4	4	1.6
低血糖症	1	1	0.4
低カリウム血症	1	1	0.4
低ナトリウム血症	1	1	0.4
栄養障害	1	1	0.4

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 Table14 から引用

表 2.7.6.27-4　重篤な有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害	39	28	11.0
関節痛	2	1	0.4
関節炎	2	2	0.8
背部痛	1	1	0.4
骨折による偽関節	1	1	0.4
椎間板変性症	1	1	0.4
椎間板障害	1	1	0.4
椎間板突出	4	3	1.2
腰部脊椎管狭窄	2	2	0.8
頚部痛	4	2	0.8
骨関節炎	6	6	2.4
骨壊死	2	2	0.8
四肢痛	4	3	1.2
病的骨折	1	1	0.4
横紋筋融解	1	1	0.4
肩回旋筋腱板症候群	4	2	0.8
変形性脊椎炎	2	2	0.8
滑液嚢腫	1	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）	24	17	6.7
転移性骨癌	1	1	0.4
乳癌	1	1	0.4
結腸癌	3	2	0.8
肺腺癌	1	1	0.4
転移性肺癌	2	2	0.8
肺新生物	1	1	0.4
悪性黒色腫	3	3	1.2
転移	1	1	0.4
非ホジキンリンパ腫	1	1	0.4
肺非小細胞癌	1	1	0.4
乳頭様甲状腺癌	2	1	0.4
前立腺癌	5	5	2.0
腎細胞癌、病期不明	2	2	0.8
神経系障害	43	36	14.2
抗コリン作動性症候群	1	1	0.4
平衡障害	1	1	0.4
脳幹梗塞	1	1	0.4
脳出血	1	1	0.4
脳血管発作	1	1	0.4
痙攣	1	1	0.4
ジスキネジー	1	1	0.4
頭痛	1	1	0.4
片麻痺	1	1	0.4
運動低下	1	1	0.4
意識消失	3	3	1.2
ミエロパシー	1	1	0.4
神経根圧迫	1	1	0.4
パーキンソン病	19	17	6.7
多発ニューロパシー	1	1	0.4
失神寸前の状態	1	1	0.4

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 Table14 から引用

表 2.7.6.27-4　重篤な有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=254)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
神経系障害（続き）			
下肢静止不能症候群	1	1	0.4
失神	5	5	2.0
一過性脳虚血発作	1	1	0.4
精神障害	22	17	6.7
急性精神病	2	2	0.8
錯乱状態	2	2	0.8
転換性障害	1	1	0.4
譫妄	2	2	0.8
うつ病	1	1	0.4
幻覚	3	3	1.2
大うつ病	1	1	0.4
精神状態変化	1	1	0.4
妄想症	1	1	0.4
精神病性障害	7	6	2.4
身体疾患による精神病性障害	1	1	0.4
腎および尿路障害	6	5	2.0
尿管結石	1	1	0.4
尿道結石	1	1	0.4
腎結石症	1	1	0.4
急性腎不全	1	1	0.4
尿閉	2	2	0.8
生殖系および乳房障害	4	4	1.6
良性前立腺肥大症	3	3	1.2
月経過多	1	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	9	3.5
呼吸困難	2	2	0.8
低酸素症	1	1	0.4
嚥下性肺炎	3	2	0.8
気胸	3	2	0.8
肺うっ血	1	1	0.4
肺塞栓症	2	2	0.8
呼吸停止	1	1	0.4
呼吸不全	1	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	3	1	0.4
褥瘡性潰瘍	3	1	0.4
外科および内科処置	15	13	5.1
深部脳刺激	8	7	2.8
子宮摘出	1	1	0.4
鼠径部ヘルニア修復	1	1	0.4
椎間板手術	1	1	0.4
膝関節形成	1	1	0.4
医療機器除去	1	1	0.4
脊髄除圧	1	1	0.4
経尿道的前立腺摘除	1	1	0.4
血管障害	11	8	3.1
大動脈障害	1	1	0.4
深部静脈血栓症	5	3	1.2
血腫	1	1	0.4
低血圧	3	3	1.2
末梢血管障害	1	1	0.4

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 Table14 から引用

表 2.7.6.27-5　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	[redacted]	男性 69 歳	変形性脊椎炎	[redacted]	[redacted] (431)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			便秘	[redacted]	[redacted] (1064)	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 78 歳	心房細動	[redacted]	[redacted] (935)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			うっ血性心不全	[redacted]	[redacted] (935)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			冠動脈疾患	[redacted]	[redacted] (935)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1110)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 50 歳	深部脳刺激	[redacted]	[redacted] (1544)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 58 歳	深部脳刺激	[redacted]	[redacted] (868)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 78 歳	気管支炎	[redacted]	[redacted] (803)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			脊椎圧迫骨折	[redacted]	[redacted] (988)	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 63 歳	冠動脈疾患	[redacted]	[redacted] (466)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			冠動脈疾患	[redacted]	[redacted] (466)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 77 歳	白血球増加症	[redacted]	[redacted] (608)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			非心臓性胸痛	[redacted]	[redacted] (608)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	後遺症あり
			背部損傷	[redacted]	[redacted] (608)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	後遺症あり
			転倒	[redacted]	[redacted] (608)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	後遺症あり
			低酸素症	[redacted]	[redacted] (608)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			肺うっ血	[redacted]	[redacted] (608)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			低カリウム血症	[redacted]	[redacted] (609)	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 56 歳	骨関節炎	[redacted]	[redacted] (534)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			疼痛	[redacted]	[redacted] (574)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			大腿骨頚部骨折	[redacted]	[redacted] (577)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 60 歳	腰部脊椎管狭窄	[redacted]	[redacted] (521)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			骨壊死	[redacted]	[redacted] (654)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 73 歳	非ホジキンリンパ腫	[redacted]	[redacted] (908)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	不明／追跡不能
			肺炎	[redacted]	[redacted] (915)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2）　Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.27-5　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(続き)	[redacted]	女性 74 歳	病的骨折	[redacted]	[redacted] (1152)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (1258)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			手骨折	[redacted]	[redacted] (1258)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			手骨折	[redacted]	[redacted] (1258)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
	[redacted]	女性 64 歳	下痢	[redacted]	[redacted] (1867)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
	[redacted]	男性 40 歳	関節脱臼	[redacted]	[redacted] (447)	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	浮動性めまい [2]	[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
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (666)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (670)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 82 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (416)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復
			手首関節骨折	[redacted]	[redacted] (416)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			手首関節骨折	[redacted]	[redacted] (416)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 54 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1599)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			上腕骨骨折	[redacted]	[redacted] (1599)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
2) 当該事象発現時点では Rasagiline 0.5 mg 投与
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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 69 歳	四肢痛	[redacted]	[redacted] (1006)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			下肢静止不能症候群	[redacted]	[redacted] (1006)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			四肢痛	[redacted]	[redacted] (1007)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 67 歳	冠動脈硬化症	[redacted]	[redacted] (587)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
			心不全	[redacted]	[redacted] (587)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	男性 72 歳	脳幹梗塞	[redacted]	[redacted] (231)	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
			大動脈障害	[redacted]	[redacted] (231)	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 67 歳	前立腺癌	[redacted]	[redacted] (798)	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	鼠径ヘルニア	[redacted]	[redacted] (969)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			良性前立腺肥大症	[redacted]	[redacted] (994)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 33 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (513)	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 74 歳	股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (498)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
			脊椎圧迫骨折	[redacted]	[redacted] (854)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
			背部痛	[redacted]	[redacted] (854)	多分関連なし	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 2.7.6.27-5　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(続き)	[redacted]	女性 62 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (615)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			肺炎	[redacted]	[redacted] (622)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復
			蓄膿	[redacted]	[redacted] (626)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			乳頭様甲状腺癌	[redacted]	[redacted] (844)	関連あるかも しれない	中等度	重篤	投与中断	回復
			乳頭様甲状腺癌	[redacted]	[redacted] (844)	関連あるかも しれない	中等度	重篤	投与中断	回復
			嚥下障害	[redacted]	[redacted] (1101)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			脱水	[redacted]	[redacted] (1101)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			栄養障害	[redacted]	[redacted] (1101)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			尿路感染	[redacted]	[redacted] (1108)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			譫妄	[redacted]	[redacted] (1108)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (1108)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			腹膜炎	[redacted]	[redacted] (1110)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			低ナトリウム血症	[redacted]	[redacted] (1110)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			肺新生物	[redacted]	[redacted] (1110)	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

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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 65 歳	嘔吐	[redacted]	[redacted] (915)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			失神寸前の状態	[redacted]	[redacted] (915)	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 48 歳	深部脳刺激	[redacted]	[redacted] (553)	関連なし	軽度	重篤	投与中断	未回復
			動悸	[redacted]	[redacted] (1033)	多分関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			胸痛	[redacted]	[redacted] (1033)	多分関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			椎間板突出	[redacted]	[redacted] (1531)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1638)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1678)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 69 歳	肺塞栓症	[redacted]	[redacted] (1107)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			深部静脈血栓症	[redacted]	[redacted] (1107)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			後腹膜血腫	[redacted]	[redacted] (1125)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			末梢性浮腫	[redacted]	[redacted] (1125)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			尿閉	[redacted]	[redacted] (1125)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			深部静脈血栓症	[redacted]	[redacted] (1125)	関連なし	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 53 歳	腹痛	[redacted]	[redacted] (720)	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] (720)	多分関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			嘔吐	[redacted]	[redacted] (720)	多分関連なし	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] (1252)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			頚部痛	[redacted]	[redacted] (1400)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			頭痛	[redacted]	[redacted] (1400)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			肩回旋筋腱板症候群	[redacted]	[redacted] (1560)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 50 歳	狭心症	[redacted]	[redacted] (585)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
	[redacted]	男性 69 歳	良性前立腺肥大症	[redacted]	[redacted] (927)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			骨関節炎	[redacted]	[redacted] (1432)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 70 歳	急性精神病	[redacted]	[redacted] (597)	関連あるかも しれない	高度	重篤	投与中断	回復
			転換性障害	[redacted]	[redacted] (911)	関連なし	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 60 歳	小腸閉塞	[redacted]	[redacted] (1020)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			敗血症	[redacted]	[redacted] (1020)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			脱水	[redacted]	[redacted] (1020)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			嚥下性肺炎	[redacted]	[redacted] (1020)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			嚥下性肺炎	[redacted]	[redacted] (1020)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			呼吸不全	[redacted]	[redacted] (1020)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			低血圧	[redacted]	[redacted] (1020)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 69 歳	肩回旋筋腱板症候群	[redacted]	[redacted] (707)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			肩回旋筋腱板症候群	[redacted]	[redacted] (707)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			肩回旋筋腱板症候群	[redacted]	[redacted] (707)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 68 歳	腎結石症	[redacted]	[redacted] (459)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			幻覚	[redacted]	[redacted] (1148)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 74 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (350)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			敗血症	[redacted]	[redacted] (350)	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 74 歳	軟骨損傷	[redacted]	[redacted] (616)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 78 歳	関節炎	[redacted]	[redacted] (1143)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 60 歳	限局性感染	[redacted]	[redacted] (394)	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 67 歳	悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (464)	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	腎細胞癌、病期不明	[redacted]	[redacted] (466)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			貧血	[redacted]	[redacted] (477)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			うっ血性心不全	[redacted]	[redacted] (477)	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	心房細動	[redacted]	[redacted] (549)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	未回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (549)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 68 歳	冠動脈疾患	[redacted]	[redacted] (587)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (1043)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (1043)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			意識消失	[redacted]	[redacted] (1043)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
	[redacted]	男性 65 歳	抗コリン作動性症候群	[redacted]	[redacted] (1892)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
			意識消失	[redacted]	[redacted] (1892)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 74 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (1142)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 67 歳	冠動脈疾患	[redacted]	[redacted] (821)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			失神	[redacted]	[redacted] (1203)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 54 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1663)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			上肢骨折	[redacted]	[redacted] (1663)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 68 歳	前立腺癌	[redacted]	[redacted] (1037)	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
			大うつ病	[redacted]	[redacted] (1858)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			妄想症	[redacted]	[redacted] (1859)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 79 歳	脳血管発作	[redacted]	[redacted] (1455)	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	肺炎	[redacted]	[redacted] (903)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (903)	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
			肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (907)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (945)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断	回復
			皮膚裂傷	[redacted]	[redacted] (945)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			失神	[redacted]	[redacted] (945)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断	回復
			肺炎	[redacted]	[redacted] (1447)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡

1) 「未回復」は治療中及び観察中の事象を含む
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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 65 歳	心房細動	[redacted]	[redacted] (786)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
			心房細動	[redacted]	[redacted] (786)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
			心筋症	[redacted]	[redacted] (786)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			呼吸困難	[redacted]	[redacted] (786)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中断	回復
			気胸	[redacted]	[redacted] (945)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			気胸	[redacted]	[redacted] (946)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			肺非小細胞癌	[redacted]	[redacted] (947)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			肺腺癌	[redacted]	[redacted] (972)	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 81 歳	尿路感染	[redacted]	[redacted] (1356)	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 54 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (838)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (838)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			外傷性気胸	[redacted]	[redacted] (838)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (838)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 48 歳	うつ病	[redacted]	[redacted] (649)	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2）　Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 74 歳	失神	[redacted]	[redacted] (758)	多分関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			低血圧	[redacted]	[redacted] (758)	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
			尿路感染	[redacted]	[redacted] (878)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			大葉性肺炎	[redacted]	[redacted] (881)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			心停止	[redacted]	[redacted] (883)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
			呼吸停止	[redacted]	[redacted] (883)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
	[redacted]	男性 79 歳	大腿骨骨折	[redacted]	[redacted] (412)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 48 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1107)	関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復
			医療機器関連感染	[redacted]	[redacted] (1144)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			医療機器関連感染	[redacted]	[redacted] (1144)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			深部脳刺激	[redacted]	[redacted] (1807)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 49 歳	椎間板障害	[redacted]	[redacted] (1352)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			変形性脊椎炎	[redacted]	[redacted] (1352)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			ミエロパシー	[redacted]	[redacted] (1352)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			椎間板突出	[redacted]	[redacted] (1827)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 54 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1289)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 61 歳	神経根圧迫	[redacted]	[redacted] (910)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			脊髄除圧	[redacted]	[redacted] (910)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 50 歳	尿管結石	[redacted]	[redacted] (652)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			尿道結石	[redacted]	[redacted] (1094)	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 84 歳	骨関節炎	[redacted]	[redacted] (626)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			狭心症	[redacted]	[redacted] (1113)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			冠動脈疾患	[redacted]	[redacted] (1122)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			冠動脈疾患	[redacted]	[redacted] (1163)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			腸閉塞	[redacted]	[redacted] (1793)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	死亡
	[redacted]	男性 64 歳	尿閉	[redacted]	[redacted] (1082)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1110)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			創傷感染	[redacted]	[redacted] (1159)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			限局性感染	[redacted]	[redacted] (1381)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1685)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 66 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (1617)	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 76 歳	前立腺癌	[redacted]	[redacted] (695)	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 77 歳	下部消化管出血	[redacted]	[redacted] (645)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (1046)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			錯乱状態	[redacted]	[redacted] (1087)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			痙攣	[redacted]	[redacted] (1747)	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 78 歳	無力症	[redacted]	[redacted] (949)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			錯乱状態	[redacted]	[redacted] (949)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			結腸癌	[redacted]	[redacted] (1439)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	不明／追跡不能
			結腸癌	[redacted]	[redacted] (1481)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			腸閉塞	[redacted]	[redacted] (1488)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (1547)	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 58 歳	深部脳刺激	[redacted]	[redacted] (583)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			深部脳刺激	[redacted]	[redacted] (583)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 69 歳	膝関節形成	[redacted]	[redacted] (534)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			経尿道的前立腺摘除	[redacted]	[redacted] (590)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
	[redacted]	女性 58 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (887)	関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復
	[redacted]	男性 72 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (872)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			呼吸困難	[redacted]	[redacted] (872)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (897)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			精神状態変化	[redacted]	[redacted] (1563)	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 61 歳	良性前立腺肥大症	[redacted]	[redacted] (1051)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	女性 70 歳	譫妄	[redacted]	[redacted] (981)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 58 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (679)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (679)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 55 歳	心停止	[redacted]	[redacted] (363)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			心室細動	[redacted]	[redacted] (363)	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 46 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1332)	関連なし	軽度	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 2.7.6.27-5　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(続き)	[redacted]	男性 66 歳	椎間板手術	[redacted]	[redacted] (291)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			限局性感染	[redacted]	[redacted] (902)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			限局性感染	[redacted]	[redacted] (902)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			蜂巣炎	[redacted]	[redacted] (926)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	女性 69 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (643)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			恥骨枝骨折	[redacted]	[redacted] (643)	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 70 歳	骨関節炎	[redacted]	[redacted] (1256)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 67 歳	心房細動	[redacted]	[redacted] (1012)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (1288)	多分関連あり	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (1288)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (1385)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (1385)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			医療機器不具合	[redacted]	[redacted] (1694)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			骨折による偽関節	[redacted]	[redacted] (1694)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 72 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1144)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (1144)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (1151)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			身体疾患による精神病性障害	[redacted]	[redacted] (1151)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (1730)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 64 歳	四肢痛	[redacted]	[redacted] (1242)	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 48 歳	前腕骨折	[redacted]	[redacted] (264)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
	[redacted]	男性 61 歳	骨壊死	[redacted]	[redacted] (573)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			深部静脈血栓症	[redacted]	[redacted] (596)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (934)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			仙骨骨折	[redacted]	[redacted] (1431)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			交通事故	[redacted]	[redacted] (1431)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			胸骨骨折	[redacted]	[redacted] (1431)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (1640)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 69 歳	骨関節炎	[redacted]	[redacted] (617)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			一酸化炭素中毒	[redacted]	[redacted] (701)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 68 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (798)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 73 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1209)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			意識消失	[redacted]	[redacted] (1209)	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 59 歳	肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (483)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (483)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			気胸	[redacted]	[redacted] (483)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			末梢血管障害	[redacted]	[redacted] (797)	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 69 歳	腰部脊椎管狭窄	[redacted]	[redacted] (289)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			術後創感染	[redacted]	[redacted] (368)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			処置後感染	[redacted]	[redacted] (410)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 57 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1204)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			硬膜下出血	[redacted]	[redacted] (1204)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 53 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1377)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			医療機器除去	[redacted]	[redacted] (1381)	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 62 歳	関節炎	[redacted]	[redacted] (1182)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			脊椎圧迫骨折	[redacted]	[redacted] (1631)	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	貧血	[redacted]	[redacted] (849)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			播種性血管内凝固	[redacted]	[redacted] (849)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			血小板減少症	[redacted]	[redacted] (849)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			ブドウ球菌性敗血症	[redacted]	[redacted] (849)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (851)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			脱水	[redacted]	[redacted] (854)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			低血糖症	[redacted]	[redacted] (854)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			横紋筋融解	[redacted]	[redacted] (854)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			急性腎不全	[redacted]	[redacted] (854)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			褥瘡性潰瘍	[redacted]	[redacted] (854)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			褥瘡性潰瘍	[redacted]	[redacted] (854)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			褥瘡性潰瘍	[redacted]	[redacted] (890)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			貧血	[redacted]	[redacted] (910)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			胃腸出血	[redacted]	[redacted] (910)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 72 歳	鼠径部ヘルニア修復	[redacted]	[redacted] (546)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			前立腺癌	[redacted]	[redacted] (608)	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 67 歳	胆石症	[redacted]	[redacted] (328)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			前立腺癌	[redacted]	[redacted] (365)	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
			徐脈	[redacted]	[redacted] (454)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			失神	[redacted]	[redacted] (454)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			急性精神病	[redacted]	[redacted] (566)	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	肺炎	[redacted]	[redacted] (1211)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (1219)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	該当せず
			転移性肺癌	[redacted]	[redacted] (1227)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	男性 63 歳	四肢痛	[redacted]	[redacted] (664)	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 44 歳	月経過多	[redacted]	[redacted] (721)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			子宮摘出	[redacted]	[redacted] (781)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 68 歳	憩室	[redacted]	[redacted] (949)	多分関連なし	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] (949)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			多発ニューロパシー	[redacted]	[redacted] (949)	多分関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	女性 65 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1241)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			平衡障害	[redacted]	[redacted] (1241)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1241)	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 63 歳	挫傷	[redacted]	[redacted] (733)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (733)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (862)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			骨関節炎	[redacted]	[redacted] (946)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (1319)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 63 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (976)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			手首関節骨折	[redacted]	[redacted] (976)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 51 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (528)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
			脳出血	[redacted]	[redacted] (528)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
			片麻痺	[redacted]	[redacted] (528)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	女性 60 歳	乳癌	[redacted]	[redacted] (1028)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 78 歳	鎖骨骨折	[redacted]	[redacted] (1189)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			鎖骨骨折	[redacted]	[redacted] (1189)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (1189)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			交通事故	[redacted]	[redacted] (1189)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			交通事故	[redacted]	[redacted] (1189)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			交通事故	[redacted]	[redacted] (1189)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			肩甲骨骨折	[redacted]	[redacted] (1189)	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	嚥下性肺炎	[redacted]	[redacted] (1209)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			腸閉塞	[redacted]	[redacted] (1420)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			敗血症	[redacted]	[redacted] (1429)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	女性 74 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (682)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (682)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			腰椎骨折	[redacted]	[redacted] (682)	関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復
			突出痛	[redacted]	[redacted] (773)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (862)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
			深部脳刺激	[redacted]	[redacted] (862)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 59 歳	深部脳刺激	[redacted]	[redacted] (1492)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 81 歳	骨髄炎	[redacted]	[redacted] (588)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			脳振盪	[redacted]	[redacted] (1454)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (1454)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 60 歳	滑液嚢腫	[redacted]	[redacted] (350)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (476)	多分関連なし	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 62 歳	肺塞栓症	[redacted]	[redacted] (1165)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			深部静脈血栓症	[redacted]	[redacted] (1165)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			深部静脈血栓症	[redacted]	[redacted] (1165)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			転倒	[redacted]	[redacted] (1452)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			血腫	[redacted]	[redacted] (1453)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 60 歳	椎間板変性症	[redacted]	[redacted] (1325)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 58 歳	ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (474)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (653)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 67 歳	尿路感染	[redacted]	[redacted] (779)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			尿路性敗血症	[redacted]	[redacted] (779)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			脱水	[redacted]	[redacted] (779)	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] (779)	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] (779)	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 70 歳	心房細動	[redacted]	[redacted] (172)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
			大葉性肺炎	[redacted]	[redacted] (172)	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 53 歳	四肢膿瘍	[redacted]	[redacted] (1326)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			薬物過敏症	[redacted]	[redacted] (1336)	関連なし	高度	重篤	投与中断	後遺症あり
	[redacted]	男性 63 歳	腸閉塞	[redacted]	[redacted] (866)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			臍ヘルニア	[redacted]	[redacted] (866)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			幻覚	[redacted]	[redacted] (868)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
	[redacted]	男性 63 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1345)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			上肢骨折	[redacted]	[redacted] (1345)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			発熱	[redacted]	[redacted] (1372)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			限局性感染	[redacted]	[redacted] (1429)	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 62 歳	結腸癌	[redacted]	[redacted] (1049)	多分関連なし	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.3 から引用

表 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 70 歳	心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (535)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			非心臓性胸痛	[redacted]	[redacted] (600)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			腎細胞癌、病期不明	[redacted]	[redacted] (1104)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (1108)	多分関連なし	軽度	重篤	投与中断	回復
			転移性骨癌	[redacted]	[redacted] (1197)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			転移性肺癌	[redacted]	[redacted] (1197)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	未回復
			肺炎	[redacted]	[redacted] (1379)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			非心臓性胸痛	[redacted]	[redacted] (1481)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			うっ血性心不全	[redacted]	[redacted] (1562)	多分関連なし	高度	重篤	投与量変更せず ／該当せず	回復
			転移	[redacted]	[redacted] (1562)	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 67 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (377)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (484)	関連なし	高度	重篤	投与中断	後遺症あり
	[redacted]	女性 51 歳	一過性脳虚血発作	[redacted]	[redacted] (377)	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 66 歳	椎間板突出	[redacted]	[redacted] (745)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			椎間板突出	[redacted]	[redacted] (745)	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 2.7.6.27-5　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（続き）	[redacted]	男性 61 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (631)	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 71 歳	関節痛	[redacted]	[redacted] (582)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (705)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
			関節痛	[redacted]	[redacted] (716)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (737)	多分関連なし	高度	重篤	投与中断	未回復
	[redacted]	男性 57 歳	頚部痛	[redacted]	[redacted] (529)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			頚部痛	[redacted]	[redacted] (630)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
			運動低下	[redacted]	[redacted] (630)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
			頚部痛	[redacted]	[redacted] (732)	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

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 2.7.6.27-6 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 2.7.6.27-7 に示した。

非盲検期間で治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、13.4%（34/254 例）であった。非盲検期間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、転倒、パーキンソン病、悪性黒色腫、幻覚及び精神病性障害であった。

表 2.7.6.27-6　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度

	本剤 1 mg (N=254)	
器官別大分類 基本語	例数	%
全有害事象	34	13.4
全身障害および投与局所様態	3	1.2
疲労	2	0.8
発熱	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	8	3.1
脳振盪	1	0.4
転倒	4	1.6
股関節部骨折	1	0.4
肋骨骨折	1	0.4
脊椎圧迫骨折	1	0.4
硬膜下出血	1	0.4
上肢骨折	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	1	0.4
背部痛	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）	7	2.8
乳癌	1	0.4
結腸癌	1	0.4
転移性肺癌	1	0.4
悪性黒色腫	3	1.2
腎細胞癌、病期不明	1	0.4
神経系障害	6	2.4
認知症	1	0.4
ジスキネジー	1	0.4
不全失語症	1	0.4
パーキンソン病	3	1.2
傾眠	1	0.4
精神障害	15	5.9
急性精神病	1	0.4
錯乱状態	1	0.4
転換性障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
妄想	1	0.4
うつ病	2	0.8
幻覚	3	1.2
幻嗅	1	0.4
間欠性爆発性障害	1	0.4
強迫性障害	1	0.4
パニック発作	1	0.4
妄想症	1	0.4
精神病性障害	4	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.4
呼吸困難	1	0.4
血管障害	1	0.4
血腫	1	0.4

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 Table18 から引用

表 2.7.6.27-7　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	[redacted]	男性 78 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (1110)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 71 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (670)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 82 歳	妄想	[redacted]	[redacted] (416)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 69 歳	疲労	[redacted]	[redacted] (550)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			不全失語症	[redacted]	[redacted] (581)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
			傾眠	[redacted]	[redacted] (581)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
			呼吸困難	[redacted]	[redacted] (611)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 73 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (639)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 67 歳	認知症	[redacted]	[redacted] (632)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			幻覚	[redacted]	[redacted] (666)	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 51 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1037)	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 82 歳	疲労	[redacted]	[redacted] (458)	多分関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 74 歳	脊椎圧迫骨折	[redacted]	[redacted] (854)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 70 歳	転換性障害	[redacted]	[redacted] (911)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 76 歳	背部痛	[redacted]	[redacted] (307)	関連なし	高度	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

表 2.7.6.27-7　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 （続き）	[redacted]	男性 67 歳	悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (464)	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	腎細胞癌、病期不明	[redacted]	[redacted] (466)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 64 歳	譫妄	[redacted]	[redacted] (536)	関連なし	高度	非重篤	投与中止	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (549)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			股関節部骨折	[redacted]	[redacted] (554)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 55 歳	筋萎縮	[redacted]	[redacted] (366)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
			体重減少	[redacted]	[redacted] (366)	多分関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 51 歳	妄想症	[redacted]	[redacted] (728)	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 72 歳	悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (1730)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 59 歳	間欠性爆発性障害	[redacted]	[redacted] (875)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			うつ病	[redacted]	[redacted] (905)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			強迫性障害	[redacted]	[redacted] (905)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (905)	関連あるかもしれない	高度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 76 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (706)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.5 から引用

表 2.7.6.27-7　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（続き）	[redacted]	男性 61 歳	悪性黒色腫	[redacted]	[redacted] (1640)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 82 歳	錯乱状態	[redacted]	[redacted] (474)	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 57 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1204)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			硬膜下出血	[redacted]	[redacted] (1204)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 67 歳	急性精神病	[redacted]	[redacted] (566)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 51 歳	パーキンソン病	[redacted]	[redacted] (484)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 68 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (1219)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	該当せず
			転移性肺癌	[redacted]	[redacted] (1227)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
	[redacted]	男性 70 歳	ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (655)	多分関連あり	高度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 70 歳	幻覚	[redacted]	[redacted] (220)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	未回復
			パニック発作	[redacted]	[redacted] (220)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
	[redacted]	女性 60 歳	乳癌	[redacted]	[redacted] (1028)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 81 歳	脳振盪	[redacted]	[redacted] (1454)	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			肋骨骨折	[redacted]	[redacted] (1454)	関連なし	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） Appendix 6.2.5 から引用

表 2.7.6.27-7　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（続き）	[redacted]	男性 60 歳	幻嗅	[redacted]	[redacted] (434)	多分関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (476)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
			幻嗅	[redacted]	[redacted] (479)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
			精神病性障害	[redacted]	[redacted] (479)	多分関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	男性 62 歳	転倒	[redacted]	[redacted] (1452)	多分関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
			血腫	[redacted]	[redacted] (1453)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 58 歳	精神病性障害	[redacted]	[redacted] (653)	多分関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	女性 61 歳	うつ病	[redacted]	[redacted] (1315)	関連なし	高度	非重篤	投与量変更せず／該当せず	未回復
	[redacted]	男性 63 歳	上肢骨折	[redacted]	[redacted] (1345)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			発熱	[redacted]	[redacted] (1372)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	[redacted]	男性 62 歳	結腸癌	[redacted]	[redacted] (1049)	多分関連なし	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-1012/133,135 & 135A（5.3.5.2-2） 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本剤1 mgを1日1回長期投与したときの安全性を検討したところ、本剤の投与期間延長（TVP-1012/133試験、TVP-1012/135試験及びTVP-1012/135A試験を合わせて最長4年以上）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。

2.7.6.28 第3相継続長期投与試験／海外（TVP-1012/124試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表2.7.6.28-1に示した。

表 2.7.6.28-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の目的	TVP-1012/123試験を完了した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を非盲検にて最大48ヵ月（フランス及びポルトガルでは最大72ヵ月）継続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 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-1012/123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) TVP-1012/123試験を完了した者 (2) 閉経後、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) 本治験の同意の意思があり、同意取得可能な者 本治験は24ヵ月継続投与する計画としていたが、治験実施計画書を改訂のうえ、さらに24ヵ月延長することとし、選択基準を以下のとおり改訂した（本治験の治験実施計画書改訂版1）。 (1) さらに24ヵ月延長し、計48ヵ月となる本治験に参加する意思のある者 (2) 同意の意思があり、新たに同意取得可能な者 なお、フランス及びポルトガルのみ治験実施計画書を以下のとおり改訂した（治験実施計画書改訂版2）。 (1) 本剤が承認されるまで、又はTVP-1012/123試験と合わせて72ヵ月継続して参加する意思のある者 (2) 本治験の同意の意思があり、新たに同意取得可能な者 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) TVP-1012/123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 (2) TVP-1012/123試験を中止した者 (3) 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若しくは不安定な病状又は術後状態である者 (4) 黒色腫の合併症又は既往歴がある者 なお、フランス及びポルトガルのみ治験実施計画書を以下のとおり改訂した（治験実施計画書改訂版2）。 (1) 48ヵ月の間に本治験を中止した者
計画被験者数及び設定根拠	最初の24ヵ月：最大100例 最初の24ヵ月を完了し、48ヵ月まで継続する被験者として最大20例（治験実施計画書改訂版1） 最初の48ヵ月を完了し、72ヵ月まで継続する被験者として最大7例（治験実施計画書改訂版2、フランス及びポルトガルのみ）
投与方法・投与量及び投与期間	本剤1 mg錠を、1日1回、朝食30分前に経口投与した。本剤の用量は、1 mgから0.5 mgに減量可とした。レボドパ又は他の抗パーキンソン病薬の用量は、治験期間中制限なく調整可能とした。治験開始後最初の1ヵ月は、電話連絡により用量調整したが、必要に応じて来院を要請することとした。

表 2.7.6.28-1　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	

Visit	Month 0/ Baseline	Month 3[1]	Month 6	Month 9	Month 12
同意取得	X				
選択基準／除外基準の確認	X				
バイタルサイン	X	X	X	X	X
身体所見	X				X
臨床検査[2]	X[2]		X		X
心電図	X				X
皮膚検査	X				X
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
服薬遵守状況（治験薬）	X	X	X	X	X
治験薬処方	X	X	X	X	X
Signature Form	X	X	X	X	X
治験中止／完了					
有害事象のフォローアップ					

Visit	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24 又は中止時	Unscheduled Visit[3]
同意取得					
選択基準／除外基準の確認					
バイタルサイン	X	X	X	X	X
身体所見				X	X
臨床検査[2]		X		X[2]	X
心電図				X	
皮膚検査				X	
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
服薬遵守状況（治験薬）	X	X	X	X	
治験薬処方	X	X	X	X	X
Signature Form	X	X	X	X	X
治験中止／完了				X	X
有害事象のフォローアップ				X	

1 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 規定来院外では、バイタルサイン以外は任意とする

表 2.7.6.28-1　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（続き）	＜治験実施計画書改訂版 1＞

Visit	Month 24	Month 27	Month 30	Month 33	Month 36
同意取得	X				
選択基準／除外基準の確認	X				
バイタルサイン	X	X	X	X	X
身体所見	X				X
臨床検査	X		X		X
心電図	X				X
皮膚検査	X				X
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
服薬遵守状況（治験薬）	X	X	X	X	X
治験薬処方	X	X	X	X	X
Signature Form	X	X	X	X	X
治験中止／完了					
有害事象のフォローアップ					

Visit	Month 39	Month 42	Month 45	Month 48 又は 中止時	Unscheduled Visit[2]
同意取得					
選択基準／除外基準の確認					
バイタルサイン	X	X	X	X	X
身体所見				X	X
臨床検査		X		X[1]	X
心電図				X	X
皮膚検査				X	
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
服薬遵守状況（治験薬）	X	X	X		X
治験薬処方	X	X	X	X	X
Signature Form	X	X	X	X	X
治験中止／完了				X	
有害事象のフォローアップ				X	

1 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
2 規定来院外では、バイタルサイン以外は任意とする

表 2.7.6.28-1　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（続き）	＜治験実施計画書改訂版 2、フランス及びポルトガルのみ＞

Visit	Month 48	Month 51	Month 54	Month 57	Month 60
同意取得	X				
選択基準／除外基準の確認	X				
バイタルサイン	X	X	X	X	X
身体所見	X				X
臨床検査	X		X		X
心電図	X				X
皮膚検査	X				X
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
服薬遵守状況（治験薬）	X	X	X	X	X
治験薬処方	X	X	X	X	X
Signature Form	X	X	X	X	X
治験中止／完了					
有害事象のフォローアップ					

Visit	Month 63	Month 66	Month 69	Month 72 又は 中止時	Unscheduled Visit[2]
同意取得					
選択基準／除外基準の確認					
バイタルサイン	X	X	X	X	X
身体所見				X	X
臨床検査		X		X1	X
心電図				X	X
皮膚検査				X	
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
服薬遵守状況（治験薬）	X	X	X		X
治験薬処方	X	X	X	X	X
Signature Form	X	X	X	X	X
治験中止／完了				X	
有害事象のフォローアップ				X	

1 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
2 規定来院外では、バイタルサイン以外は任意とする

表 2.7.6.28-1　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. 安全性 有害事象、身体検査、心電図、臨床検査、バイタルサイン及び皮膚検査
解析方法	1. 安全性の解析 本治験では、MedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 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 9 施設
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

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 2.7.6.28-1 に示した。

23 例（TVP-1012/123 試験を完了した被験者の 5.5%）が本治験に組み入れられた。

治験完了例は 11 例であった。治験中止例のうち、有害事象による中止例は 2 例であった。

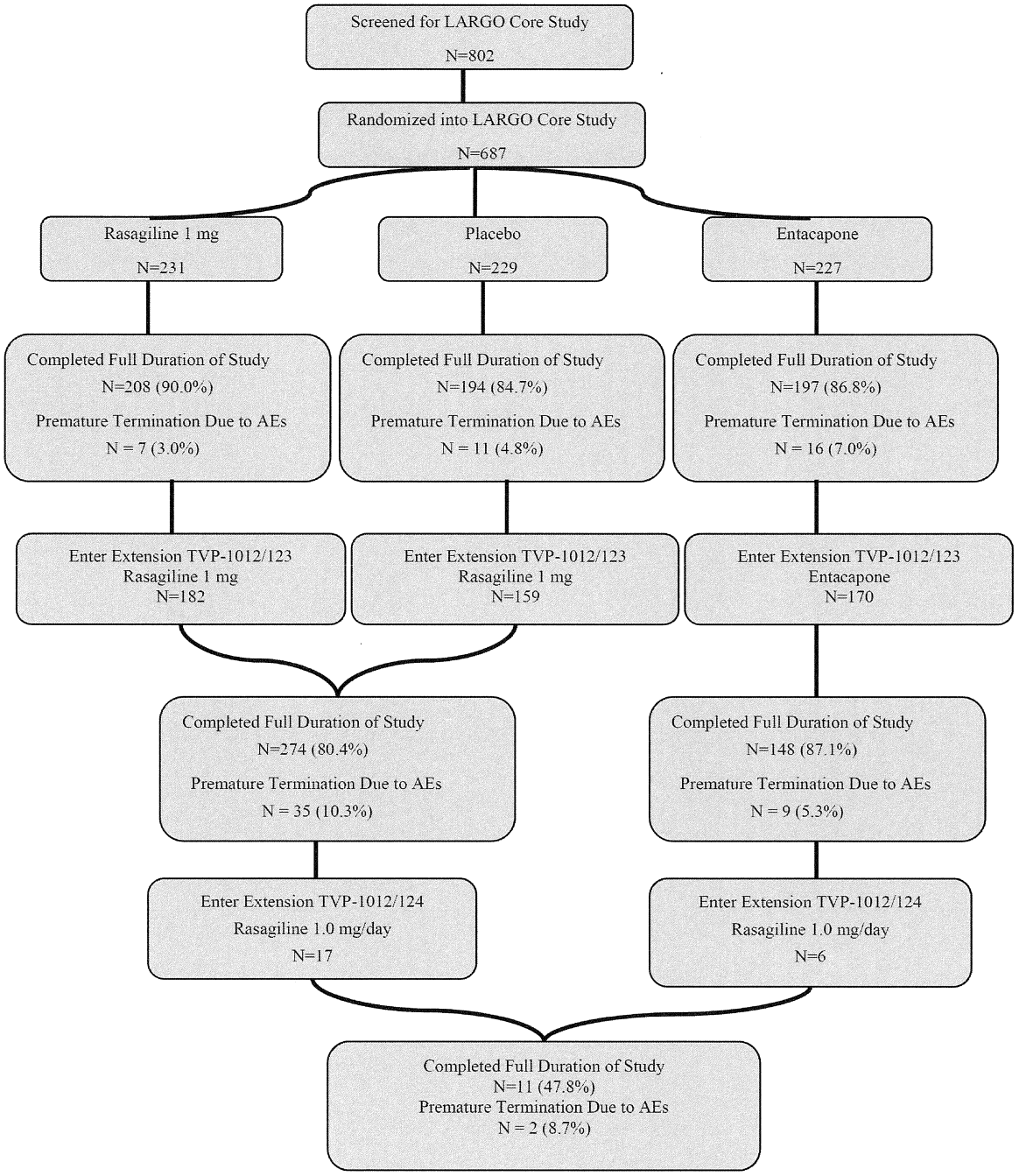


図 2.7.6.28-1　被験者の内訳

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 23 例を対象とした。

2）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

本剤の総曝露量は 59 人・年であった。

② 有害事象の概要

有害事象の発現頻度は、87.0%（20/23 例）97 件であった。

死亡例は 2 例であった。重篤な有害事象の発現頻度は、34.8%（8/23 例）16 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、8.7%（2/23 例）であった。

③ 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.28-2 に示した。

2 例以上に発現した有害事象は、ジスキネジー26.1%（6/23 例）、転倒 17.4%（4/23 例）、起立性低血圧 13.0%（3/23 例）、インフルエンザ、肺炎、四肢痛、坐骨神経痛、幻視、高血圧及び低血圧が各 8.7%（2/23 例）であった。

表 2.7.6.28-2　有害事象の発現頻度

	本剤 1 mg (N=23)		
器官別大分類 　基本語	件数	例数	%
全有害事象	97	20	87.0
血液およびリンパ系障害	1	1	4.3
リンパ節症	1	1	4.3
心臓障害	5	3	13.0
大動脈弁狭窄	2	1	4.3
完全房室ブロック	1	1	4.3
第一度房室ブロック	1	1	4.3
心筋梗塞	1	1	4.3
耳および迷路障害	1	1	4.3
耳鳴	1	1	4.3
眼障害	1	1	4.3
霰粒腫	1	1	4.3
胃腸障害	7	6	26.1
大腸炎	1	1	4.3
結腸ポリープ	1	1	4.3
下痢	1	1	4.3
腸憩室	1	1	4.3
口内乾燥	1	1	4.3
鼡径ヘルニア	1	1	4.3
悪心	1	1	4.3
全身障害および投与局所様態	1	1	4.3
末梢性浮腫	1	1	4.3
感染症および寄生虫症	11	10	43.5
細菌尿	1	1	4.3
気管支炎	1	1	4.3
丹毒	1	1	4.3
胃腸炎	1	1	4.3
インフルエンザ	2	2	8.7
肺炎	2	2	8.7
副鼻腔炎	1	1	4.3
股部白癬	1	1	4.3
尿路感染	1	1	4.3
傷害、中毒および処置合併症	10	5	21.7
転倒	6	4	17.4
関節損傷	1	1	4.3
骨盤骨折	1	1	4.3
処置後血腫	1	1	4.3
外傷後疼痛	1	1	4.3
臨床検査	8	1	4.3
血圧上昇	8	1	4.3
筋骨格系および結合組織障害	6	6	26.1
関節痛	1	1	4.3
筋骨格痛	1	1	4.3
筋痛	1	1	4.3
頚部痛	1	1	4.3
四肢痛	2	2	8.7
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）	5	4	17.4
結膜の良性新生物	1	1	4.3
甲状腺の良性新生物	1	1	4.3
唾液腺の良性新生物	1	1	4.3
脈絡膜母斑	1	1	4.3

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 Table3 から引用

表 2.7.6.28-2　有害事象の発現頻度（続き）

	本剤 1 mg (N=23)		
器官別大分類 基本語	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）（続き）			
膵癌	1	1	4.3
神経系障害	15	11	47.8
無動（症）	1	1	4.3
注意力障害	1	1	4.3
ジスキネジー	8	6	26.1
神経痛	1	1	4.3
下肢静止不能症候群	1	1	4.3
坐骨神経痛	2	2	8.7
一過性脳虚血発作	1	1	4.3
精神障害	5	4	17.4
不安	2	1	4.3
うつ病	1	1	4.3
幻視	2	2	8.7
腎および尿路障害	2	1	4.3
腎動脈狭窄症	2	1	4.3
生殖系および乳房障害	1	1	4.3
精巣嚢胞	1	1	4.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4.3
肺障害	1	1	4.3
皮膚および皮下組織障害	2	2	8.7
網状皮斑	1	1	4.3
脂漏性皮膚炎	1	1	4.3
外科および内科処置	3	2	8.7
白内障手術	2	1	4.3
抜歯	1	1	4.3
血管障害	12	8	34.8
大動脈狭窄	2	1	4.3
四肢動脈血栓症	1	1	4.3
高血圧	3	2	8.7
低血圧	2	2	8.7
起立性低血圧	3	3	13.0
収縮期高血圧	1	1	4.3

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 Table3 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 2.7.6.28-3 に示した。

死亡例は 2 例であり、死亡に至った有害事象は、1 例が心筋梗塞、残りの 1 例が膵癌であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。

表 2.7.6.28-3　死亡例一覧

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
[redacted]	女性 71 歳	心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (1320)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
[redacted]	女性 75 歳	膵癌	[redacted]	[redacted] (1833)	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-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　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 2.7.6.28-4 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.28-5 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、34.8%（8/23 例）16 件であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎及びジスキネジーが各 8.7%（2/23 例）であった。

表 2.7.6.28-4　重篤な有害事象の発現頻度

	本剤 1 mg (N=23)		
器官別大分類 基本語	件数	例数	%
全有害事象	16	8	34.8
心臓障害	3	3	13.0
大動脈弁狭窄	1	1	4.3
完全房室ブロック	1	1	4.3
心筋梗塞	1	1	4.3
胃腸障害	1	1	4.3
鼠径ヘルニア	1	1	4.3
感染症および寄生虫症	2	2	8.7
肺炎	2	2	8.7
傷害、中毒および処置合併症	1	1	4.3
骨盤骨折	1	1	4.3
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）	2	2	8.7
唾液腺の良性新生物	1	1	4.3
膵癌	1	1	4.3
神経系障害	3	3	13.0
ジスキネジー	2	2	8.7
一過性脳虚血発作	1	1	4.3
腎および尿路障害	1	1	4.3
腎動脈狭窄症	1	1	4.3
生殖系および乳房障害	1	1	4.3
精巣嚢胞	1	1	4.3
血管障害	2	2	8.7
大動脈狭窄	1	1	4.3
四肢動脈血栓症	1	1	4.3

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 Table7 から引用

表 2.7.6.28-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧

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
[redacted]	男性 64 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (291)	関連なし	軽度	重篤	投与中断	回復
[redacted]	女性 65 歳	肺炎	[redacted]	[redacted] (1561)	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復
[redacted]	女性 71 歳	唾液腺の良性新生物	[redacted]	[redacted] (617)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
		ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (1213)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
		心筋梗塞	[redacted]	[redacted] (1320)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
[redacted]	男性 42 歳	鼠径ヘルニア	[redacted]	[redacted] (443)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
		四肢動脈血栓症	[redacted]	[redacted] (1255)	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 75 歳	一過性脳虚血発作	[redacted]	[redacted] (1042)	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
		完全房室ブロック	[redacted]	[redacted] (1141)	多分関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
		膵癌	[redacted]	[redacted] (1833)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
[redacted]	男性 67 歳	腎動脈狭窄症	[redacted]	[redacted] (1567)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
		大動脈弁狭窄	[redacted]	[redacted] (1588)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復
		大動脈狭窄	[redacted]	[redacted] (1588)	関連なし	高度	重篤	投与中断	回復

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

表 2.7.6.28-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

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
[redacted]	男性 40 歳	精巣嚢胞	[redacted]	[redacted] (229)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復
		ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (525)	多分関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
[redacted]	女性 75 歳	骨盤骨折	[redacted]	[redacted] (484)	関連なし	高度	重篤	投与量変更せず／該当せず	回復

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]、Abbreviated Clinical Report for Studies TVP-1012/122,123 & 124（5.3.5.2-3）　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を表 2.7.6.28-6 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、8.7%（2/23 例）であった。治験薬投与中止に至った有害事象は、膵癌及びジスキネジーが各 4.3%（1/23 例）であった。

表 2.7.6.28-6　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧

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
[redacted]	女性 75 歳	膵癌	[redacted]	[redacted] (1833)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡
[redacted]	男性 40 歳	ジスキネジー	[redacted]	[redacted] (525)	多分関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復

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

2.7.6.29 第3相継続長期投与試験／国内（TVP-1012/OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.29-1 に示した。

表 2.7.6.29-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 日本人の早期パーキンソン病患者に TVP-1012（以下、本剤）1 mg を長期投与したときの安全性を検討する。 副目的： 日本人の早期パーキンソン病患者に本剤 1 mg 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、非盲検
治験の種類	第 3 相
対象	1. 対象 TVP-1012/CCT-001 試験（以下、先行試験）の 26 週間の治療期を完了した日本人の早期パーキンソン病患者 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 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) 先行試験を完了した者 (4) 先行試験において治験薬投与時の安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (5) 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) 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 (2) 本治験の治験薬投与開始前 90 日以内に 400 mL 以上の献血を行った者 (3) 併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な者 (4) 同意取得前、本治験期間中又は治験薬最終投与後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性 (5) 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 (6) 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： TVP-1012/OCT-001（以下、本治験）に継続参加する被験者数として、約 182 例 〔計画被験者数の設定根拠〕 先行試験では、無作為化される被験者数として 1 群あたり 120 例、計 240 例、主要評価項目〔治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量〕の評価可能被験者数として 1 群あたり 110 例、計 220 例と設定している。 本治験は、先行試験において 26 週間の治療期を完了した早期パーキンソン病患者を対象とした継続長期投与試験であることから、先行試験における脱落例等の発生を考慮し、本治験に継続参加する被験者数は約 182 例と推定した。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 1 mg を 1 日 1 回、朝食前又は朝食後（先行試験と同じタイミング）に投与した。

<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 rowspan="2">時期 [a]</th><th colspan="7">治療期</th></tr>
<tr><th>26 週</th><th>29 週</th><th>32 週</th><th>36 週</th><th>40 週</th><th>46 週</th><th>52 週／
中止時 [b]</th></tr>
<tr><td>VISIT 番号 [c]</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td></tr>
<tr><td>基準日 [d]（Day）</td><td>182</td><td>203</td><td>224</td><td>252</td><td>280</td><td>322</td><td>364</td></tr>
<tr><td>許容範囲 [d]（Day）</td><td>175～189</td><td>196～210</td><td>217～231</td><td>245～259</td><td>273～287</td><td>315～329</td><td>357～371</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X [e]</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></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X [f]</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 [f]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>体重</td><td>X [f]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X [f]</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 [f]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査 [g]</td><td>X [f]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X [f]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>MDS-UPDRS</td><td>X [f]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>QOL 調査</td><td>X [f]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬の服薬状況</td><td>X [f]</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>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象 [h]</td><td>X [f]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
a 来院週は先行試験の治療期開始から起算した。
b 本治験の治験薬投与開始後、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。
c VISIT 番号は先行試験からの連番とした。
d 先行試験の治療期用治験薬投与開始日を Day1 として起算した。
e 先行試験の治療期 26 週の検査・観察・評価を実施する前までに、同意を取得した。
f 先行試験の治療期 26 週の検査・観察・評価の結果を共通で使用した。
g 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。
h 有害事象の収集は、被験者への本治験の治験薬投与開始時点より開始し、治療期 52 週又は中止時まで継続して行った。なお、先行試験の最終検査後から本治験の治験薬投与開始前までに発現した有害事象は、先行試験の有害事象として収集した。また、先行試験から引き続き確認される有害事象は、本治験においても継続して観察した。</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、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア

3. その他の評価項目
· MDS-UPDRS Part I 合計スコア
· MDS-UPDRS Part II 合計スコア
· MDS-UPDRS Part III 合計スコア
· MDS-UPDRS Part IV 合計スコア
· MDS-UPDRS 振戦スコア
· MDS-UPDRS 無動・寡動スコア
· MDS-UPDRS 筋強剛スコア
· MDS-UPDRS 項目別スコア
· PDQ-39 Summary Index 及びドメイン別スコア</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
解析方法	1. 解析対象集団 本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の2種類の解析対象集団を設けた。安全性の解析の解析対象集団として用いる「安全性データの解析対象集団」は、「本剤を少なくとも1回以上投与された被験者」として定義した。 2. 欠測データの取扱い 各検査の評価欠測又は「解析上のデータハンドリング・ルール」及び統計解析計画書に従ってデータを取り扱った結果、採用されなかったデータについては、その評価についての検定や推定の際の解析対象から除くこととした。また、臨床検査値において、定量下限以下又は未満の値として報告された場合は0として取り扱い、定量上限以上又は超える値として報告された場合は定量上限値として取り扱うこととした。 3. 主要評価項目 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 有害事象はMedDRA/J ver.[redacted]を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。有害事象について、以下の解析を先行試験における群別に行った。 · すべての有害事象の頻度集計 · 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の頻度集計 · すべての有害事象の程度別頻度集計 · 治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の程度別頻度集計 · 治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の頻度集計 · 重篤な有害事象の頻度集計 · すべての有害事象の発現時期別頻度集計 注）有害事象の治験薬との因果関係については次のように分類・定義した。 多分関連あり（Probably） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連が十分に考えられる有害事象の場合 関連あるかもしれない（Possibly） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連が確実に否定できない有害事象の場合 多分関連なし（Unlikely） 評価時の医学的考察において、治験薬との関連がないと考えられる有害事象の場合 関連なし（Unrelated） 治験薬以外（疾患、環境等）が原因であることが明白な有害事象の場合 4. 副次評価項目 (1) 有効性 · MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアについて、各評価時点における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア及び治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、先行試験における群別に要約統計量（症例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値）及び平均値の両側95%CIを算出した。 (2) 安全性 · 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重は、計量値について、検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を評価時点ごとに先行試験の群別に算出した。また、検査値の個別推移図を先行試験の群別に作成した。計数値について、投与前後のシフトテーブルを先行試験の群別に作成した。
代表施設名 及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]） 他 68施設
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

解析は、先行試験と本治験のデータを併合し、原則として、本剤投与後のデータに基づいて行った。

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

本治験において同意取得された被験者の適格性を表 2.7.6.29-2 に示した。本治験へ移行した被験者の内訳を表 2.7.6.29-3 に示した。

先行試験を完了した 210 例のうち、本治験において同意取得された 198 例全例が本治験へ移行し、治験薬を投与された。

先行試験でプラセボに割り付けられた群（以下、PA 群）及び先行試験で本剤 1 mg に割り付けられた群（以下、AA 群）でそれぞれ 84 例及び 87 例の計 171 例が治験を完了し、それぞれ 11 例及び 16 例の計 27 例が治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した理由のうち、最も多かった理由は、いずれの群においても「自発的な中止」であった。

表 2.7.6.29-2　被験者の適格性

	例数 (%)
同意取得	198
本治験への移行の有無	
有	198 (100.0)
無	0 (0.0)

解析対象：本治験において同意取得された全例

表 2.7.6.29-3　被験者の内訳

	例数 (%)		
	PA 群 n=95	AA 群 n=103	計 n=198
本治験の治験薬の未投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本治験の治験薬の投与終了状態			
完了	84 (88.4)	87 (84.5)	171 (86.4)
中止	11 (11.6)	16 (15.5)	27 (13.6)
中止理由 [1)]			
Pretreatment Event/有害事象	2 (18.2)	3 (18.8)	5 (18.5)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	6 (54.5)	8 (50.0)	14 (51.9)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	2 (18.2)	5 (31.3)	7 (25.9)
その他	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.7)

解析対象：本治験へ移行した全例

1) 中止となった例数を分母として割合を算出

② 解析したデータセット

212 例が最大の解析対象集団及び安全性データの解析対象集団に採用された。

なお、有効性の副次評価項目であるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアについて、先行試験の治療期用治験薬投与後のデータに基づく検討を実施するため、「TVP-1012/CCT-001試験において無作為化され、TVP-1012/CCT-001試験における治療期用治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」（最大の解析対象集団2）として計243例を対象とした解析を行った。

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2.7.6.29-4に示した。

年齢の平均値（標準偏差、以下同様）はPA群で65.4（9.13）歳及びAA群で67.4（8.99）歳であった。性別の割合はPA群で男性44.2%、女性55.8%及びAA群で男性45.3%、女性54.7%であった。BMIの平均値はPA群で22.28（2.798）kg/m^2及びAA群で22.78（3.303）kg/m^2であった。喫煙歴が「一度も喫煙経験がありません」、「現在喫煙者です」及び「過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません」の被験者の割合は、PA群でそれぞれ58.9%、7.4%及び33.7%、並びにAA群でそれぞれ53.8%、4.3%及び41.9%であった。治験薬の投与タイミングが「朝食前」及び「朝食後」の被験者の割合は、PA群でそれぞれ50.5%及び49.5%、並びにAA群でそれぞれ50.4%及び49.6%であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値はPA群で1.52（1.223）年及びAA群で1.97（1.981）年であった。改訂Hoehn & Yahrの重症度分類の平均値は、PA群で2.13（0.627）及びAA群で2.18（0.628）であった。TVP-1012（以下、本剤）投与前のMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの平均値は、PA群で33.0（15.86）及びAA群で34.4（16.95）であった。

表 2.7.6.29-4　人口統計学的及び他の基準値の特性

	PA 群 n=95	AA 群 n=117
年齢（歳）	65.4 (9.13)	67.4 (8.99)
65 歳未満	35 (36.8)	39 (33.3)
65 歳以上	60 (63.2)	78 (66.7)
性別		
男性	42 (44.2)	53 (45.3)
女性	53 (55.8)	64 (54.7)
身長（cm）	159.2 (9.28)	158.9 (8.87)
体重（kg）	56.68 (9.773)	57.91 (11.803)
BMI（kg/m^2）	22.28 (2.798)	22.78 (3.303)
喫煙歴		
一度も喫煙経験がありません	56 (58.9)	63 (53.8)
現在喫煙者です	7 (7.4)	5 (4.3)
過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません	32 (33.7)	49 (41.9)
治験薬の投与タイミング		
朝食前	48 (50.5)	59 (50.4)
朝食後	47 (49.5)	58 (49.6)
パーキンソン病の罹病期間（年）	1.52 (1.223)	1.97 (1.981)
1.5 年未満	55 (57.9)	57 (48.7)
1.5 年以上	40 (42.1)	60 (51.3)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類	2.13 (0.627)	2.18 (0.628)
2.0 未満	15 (15.8)	18 (15.4)
2.0 以上 3.0 未満	58 (61.1)	65 (55.6)
3.0 以上	22 (23.2)	34 (29.1)
MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア（本剤投与前）	33.0 (15.86)	34.4 (16.95)

解析対象：安全性データの解析対象集団
平均値 (SD)
年齢、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類の区分、性別、喫煙歴並びに治験薬の投与タイミングは例数 (%)

2）有効性の評価

① 副次評価項目

i）本剤投与後のデータに基づく検討

MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量（本剤投与終了時）を表 2.7.6.29-5 に、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の経時的推移を図 2.7.6.29-1 に示した。

ベースラインの MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 33.0 及び 34.4 であった。

本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量〔本剤投与終了時－ベースライン（本剤投与前）〕の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ-2.8（両側 95%CI：-4.05, -1.59）及び-2.8（両側 95%CI：-4.57, -1.01）であった。

各評価時点における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の平均値は、いずれの群においてもすべての評価時点で低下がみられた。