ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.7.4

臨床的安全性の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 有害事象の解析 21
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 122
2.7.4.3 臨床検査値の評価 122
2.7.4.3.1 臨床検査値異常 122
2.7.4.3.2 重要な臨床検査値異常 130
2.7.4.3.3 血液学的検査及び血液生化学検査における臨床検査値の推移 132
2.7.4.3.4 尿検査の推移 132
2.7.4.4 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 133
2.7.4.4.1 バイタルサイン 133
2.7.4.4.2 バイタルサインの推移 136
2.7.4.4.3 12 誘導心電図 136
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 140
2.7.4.5.1 内因性要因 140
2.7.4.5.2 外因的要因 142
2.7.4.5.3 薬物相互作用 142
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 143
2.7.4.5.5 過量投与 143
2.7.4.5.6 薬物乱用 143
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 143
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 143
2.7.4.6 市販後データ 148
2.7.4.7 付録 149
2.7.4.8 参考文献 195

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3000	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（5.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有 1 枚（10.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有 1 枚（16.00cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有 1 枚（21.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有 1 枚（26.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有

略号	省略していない表現又は定義
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine; 2-oxoglutarate aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate; 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride：クロール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DA	dopamine agonist：ドパミンアゴニスト
eCL_{CR}	Cockcroft-Gault の式より算出される推定クレアチニンクリアランス
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
K	Kalium（Potassium）：カリウム
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
L-DOPA	levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	Natrium（Sodium）：ナトリウム
PT	preferred term：基本語
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
SOC	system organ class：器官別大分類
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale：パーキンソン病統一スケール

用語の定義一覧

用語	定義
JP-01 試験	健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－ （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-01）
JP-02 試験	健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-02）
JP-03 試験	パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-03）
JP-04 試験	L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-04）
JP-05 試験	L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-05）
JP-06 試験	L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-06）
JP-07 試験	パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-07）
JP-R05 試験	健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-R05）

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性に関する治験及び情報源の外観

HP-3000 の安全性に関する治験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。また、これらの安全性に関する治験の要約を付録　表 2.7.4.7-1 及び付録　表 2.7.4.7-2 に示した。

HP-3000 の安全性に関する治験は、国内で実施した健康成人を対象とした 3 試験（JP-01 試験、JP-02 試験及び JP-R05 試験）及びパーキンソン病患者を対象とした 5 試験（JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験）であった。

パーキンソン病患者を対象とした 5 試験のうち、JP-03 試験及び JP-07 試験は L-DOPA 併用又は非併用患者、JP-04 試験及び JP-06 試験は L-DOPA 併用患者、JP-05 試験は L-DOPA 非併用患者を対象とした。

JP-03 試験は非盲検による固定 3 用量の 7 日間投与試験、JP-04 試験及び JP-05 試験はプラセボを対照とした二重盲検による用量漸増の 16 週間投与比較試験、JP-06 試験はプラセボ及びロピニロール塩酸塩徐放錠を対照とした二重盲検による用量漸増の 16 週間投与比較試験、JP-07 試験は非盲検による用量漸増の 52 週間長期投与試験であった。

各試験の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した総括報告書に示した。

なお、安全性に関する治験で使用した治験薬は「2.7.1.1.2 製剤処方及び製造方法」に記載した。

表 2.7.4.1-1　安全性に関する治験の一覧

対象		治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	資料番号
健康成人		HP-3000-JP-01	JP-01 試験	非盲検	5.3.3.1-1
		HP-3000-JP-02	JP-02 試験	非盲検	5.3.3.1-2
		HP-3000-JP-R05	JP-R05 試験	非盲検	5.3.3.1-3
パーキンソン病患者	L-DOPA 併用又は L-DOPA 非併用	HP-3000-JP-03	JP-03 試験	非盲検	5.3.3.2-1
	L-DOPA 併用	HP-3000-JP-04	JP-04 試験	ランダム化二重盲検並行群間比較	5.3.5.1-1
	L-DOPA 非併用	HP-3000-JP-05	JP-05 試験	ランダム化二重盲検並行群間比較	5.3.5.1-2
	L-DOPA 併用	HP-3000-JP-06	JP-06 試験	ランダム化二重盲検並行群間比較	5.3.5.1-3
	L-DOPA 併用又は L-DOPA 非併用	HP-3000-JP-07	JP-07 試験	非盲検非対照	5.3.5.2-1

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法

本項では、パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における臨床的安全性の評価方法を示した。健康成人を対象とした臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

安全性の評価項目は、以下のとおりとした。

- 有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- バイタルサイン［体温（JP-03 試験のみ）、血圧（臥位、立位 1 分、立位 3 分）、脈拍数（臥位、立位 1 分、立位 3 分）］
- 12 誘導心電図
- コロンビア自殺評価スケール（JP-06 試験、JP-07 試験のみ）

(1) 有害事象

治験薬が投与された患者に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾病を有害事象と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。ただし、治験薬の効果が認められない等により発現した対象疾患の悪化や定期的に繰り返されている症状（例えば月経痛、肩こり、パソコン等の使用による目の疲れ）が同程度であった場合は、有害事象として取り扱わないこととした。

各試験における有害事象の評価時期は、JP-03 試験では治験期間中（治験薬投与開始から後観察終了時の調査・検査終了まで）、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、治験薬投与開始から治験薬投与終了時（漸減期を含む）の調査・検査終了までとした。なお、いずれの試験においても、評価期間以降の自覚症状及び他覚所見については、治験薬との因果関係が否定できないものを有害事象として評価した。

1) 重症度

有害事象のうち、自覚症状及び他覚所見については、以下の 3 段階で評価した。

軽　度：通常の活動に支障をきたさない程度
中等度：通常の活動に支障をきたす程度
高　度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

2) グレード

有害事象のうち、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動については、CTCAE Ver.4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して 4 段階（Grade 1～4）で評価した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

3) 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の 4 段階で評価した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用とした。

明らかに関連あり　　：臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
おそらく関連あり　　：臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
関連あるかもしれない：臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用治療等他の要因が推定される場合

関連なし　　：臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用薬、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、以下の 6 つの基準のいずれかに該当する有害事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は重大な障害、機能不全に陥るもの
- 先天性異常をきたすもの
- その他の重大な医学的事象（例えば上記 5 つの基準に至らないように処置を必要とする有害事象）

(3) 重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外で、以下に該当する事象をその他の重要な有害事象とした。

- 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（重症度が「高度」）
- 治験薬投与の中止
- 重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった有害事象（治療の有無が「あり」かつ重症度が「高度」）

(4) 使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）を用いた。各試験の総括報告書、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」、本臨床概要及び「2.5.5 安全性の概括評価」で有害事象の標準化に用いた MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-2 に示した。また、本臨床概要において有害事象発現状況を試験間で比較検討する場合には、一部で統一用語として MedDRA/J Ver[redacted] を用いた。

なお、有害事象の集計では特に断りのない限り、基本語（PT）を用いた。また、有害事象の器官別の集計では器官別大分類（SOC）を用いた。

表 2.7.4.1-2　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における有害事象の辞書

試験名	第 5 部（総括報告書）、2.7.6 項、2.7.4 項及び 2.5.5 項で使用した有害事象の辞書
JP-03 試験	MedDRA/J Ver[redacted]
JP-04 試験	MedDRA/J Ver[redacted]
JP-05 試験	MedDRA/J Ver[redacted]
JP-06 試験	MedDRA/J Ver[redacted]
JP-07 試験	MedDRA/J Ver[redacted]

(5) 臨床検査

1) 検査項目

臨床検査項目を表 2.7.4.1-3 に示した。全ての臨床検査は、JP-03 試験では実施医療機関、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では臨床検査の集中測定機関にて測定した。

表 2.7.4.1-3 パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における臨床検査項目一覧

試験名	検査区分	検査項目
JP-03 試験 JP-04 試験 JP-05 試験 JP-06 試験 JP-07 試験	血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）
	血液生化学検査	総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、総蛋白、BUN、尿酸、クレアチニン、総コレステロール、CK、Na、Cl、K
	尿検査	定性：ブドウ糖、蛋白、潜血

2) ベースライン

臨床検査値のベースライン値は、いずれの試験においても投与開始前の検査値とした。

3) 投与後の測定時期

治験薬投与後の臨床検査の実施時期は、JP-03 試験では投与開始 4、8、11 日目又は中止時、JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験では投与開始後 2、4、8、12、16 週又は中止時、JP-07 試験では投与開始後 2、4、8、12、16、24、32、40、48、52 週又は中止時とした。

4) 異常変動の定義

JP-03 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、検査項目ごとにベースラインの検査値と比較し、基準値内から基準値外又は基準値外から基準値外（増悪）の変動が認められた場合、患者背景、検査値の生理学的変動、関連する検査値の変動等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、検査項目ごとにベースラインの検査値と比較し、以下の判定基準に従って異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

(a) 変動係数の比較的大きいとされている項目（総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、ALP、BUN）

- 基準範囲内→異常値
  後値が、基準上限値の 120%以上となった場合、異常変動とする。
- 異常値→異常値（増悪）
  後値が、ベースライン値の 200%以上となった場合、異常変動とする。

(b) (a) 以外の項目

- 基準範囲内→異常値
  後値が、ベースライン値の 120%以上又は 80%以下となった場合、異常変動とする。なお、尿検査（定性）については、2 段階以上の変動を異常変動とする。
- 異常値→異常値（増悪）
  後値が、ベースライン値の 200%以上又は 50%以下となった場合、異常変動とする。なお、尿検査（定性）については、2 段階以上の変動を異常変動とする。

(6) バイタルサイン

1) 測定項目

バイタルサインの測定項目は、JP-03 試験では体温、血圧及び脈拍数、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、血圧及び脈拍数を測定した。なお、血圧及び脈拍数については臥位、立位 1 分及び立位 3 分をそれぞれ測定した。

2) ベースライン

バイタルサイン（体温、臥位血圧、臥位脈拍数）のベースライン値は、いずれの試験においても投与開始前の測定値とした。

3) 投与後の測定時期

治験薬投与後のバイタルサインの実施時期は、JP-03 試験では投与開始 4、8、11 日目又は中止時、JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験では投与開始後 2、4、8、12、16 週又は中止時、JP-07 試験では投与開始後 2、4、8、12、16、24、32、40、48、52 週又は中止時とした。

4) 異常変動の定義

- 立位血圧

治験責任医師又は治験分担医師は、立位血圧が臥位血圧と比較して収縮期血圧で 20mmHg 以上又は拡張期血圧で 10mmHg 以上の変動が認められた場合 [1)]、異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

- 体温（JP-03 試験のみ）、臥位血圧及び臥位脈拍数

JP-03 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、検査項目ごとにベースラインの測定値と比較し、基準値内から基準値外又は基準値外から基準値外（増悪）の変動が認められた場合、患者背景、測定値の生理学的変動、関連する測定値の変動等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、ベースラインの測定値と比較し異常変動の有無を総合的に判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

- 立位脈拍数

異常変動の有無の判定は実施しなかった。

(7) 12 誘導心電図検査

1) 実施項目

いずれの試験においても安静時の 12 誘導心電図検査を実施した。

2) ベースライン

12 誘導心電図のベースラインは、いずれの試験においても投与開始前の検査データとした。

3) 投与後の実施時期

治験薬投与後の 12 誘導心電図の実施時期は、JP-03 試験では投与開始 4、8、11 日目又は中止時、JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験では投与開始後 2、4、8、12、16 週又は中止時、JP-07 試験では投与開始後 2、4、8、12、16、24、32、40、48、52 週又は中止時とした。

4) 異常変動の定義

JP-03 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、患者背景、検査データの生理学的変動から総合的に判断し「正常」又は「異常」の判定を行った。治験薬投与後に「正常」から「異常」に変動した場合には異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、ベースラインの検査データと比較し異常変動の有無を総合的に判定した。異常変動と判定された場合は有害事象として取り扱った。

(8) 肝機能障害の基準

本基準は人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において、投与開始前の臨床検査値及び合併症データを使用して、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）の「肝臓」［PT（プロトロンビン時間）及び「症状等」の右季肋部痛を除く］のグレードに基づき肝機能障害を分類した。

JP-04 試験及び JP-05 試験では、グレード 2 以上を肝機能障害「あり」とした。一部の臨床検査値に欠測があり、かつ肝機能障害「あり」に分類されなかった症例は、欠測として取り扱った。

JP-06 試験及び JP-07 試験では、上述のグレード分類を使用して集計した。グレード 1 以上に該当しないものはグレード 0 とした。同一患者が複数のグレードに評価された場合は、最も重いグレードに分類した。また、一部の臨床検査値に欠測があった場合は、判定可能なデータを使用して肝機能障害を分類した。

なお、試験間で比較検討する場合には、JP-06 試験及び JP-07 試験の分類に統一した。

(9) 腎機能障害の基準

本基準は人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において、Cockcroft-Gault の式を用いて血清中クレアチニン値より算出されるクレアチニンクリアランス（eCL_{CR}）を指標に、腎機能を表 2.7.4.1-4 に従い分類した。

eCL_{CR}（mL/min）＝（140 － 年齢）× 体重 /（72 × Scr）（女性の場合は × 0.85）

Scr：血清中クレアチニン値（mg/dL）

表 2.7.4.1-4 腎機能分類

分類 a)	eCL_{CR}（mL/min）
正常者	$90 \leqq eCL_{CR}$
軽度腎機能低下	$60 \leqq eCL_{CR} < 90$
中等度腎機能低下	$30 \leqq eCL_{CR} < 60$
高度腎機能低下	$eCL_{CR} < 30$

a: FDA のドラフトガイダンス [2)]に基づき、分類した。なお、Severe decrease in GFR 及び End Stage Renal Disease（ESRD）をあわせて高度腎機能低下とした。

(10) CYP1A2 阻害薬併用の有無の基準

本基準は人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において、以下の薬剤を治験薬投与期間に併用していた患者を CYP1A2 阻害薬併用「あり」とした。ただし、全身性の作用を目的としていない外用剤、注射剤（リドカインの局所麻酔等）等は除外した。

なお、試験間で比較検討する場合には、JP-06 試験及び JP-07 試験の分類に統一した。

CYP1A2 阻害薬とした薬剤：

フルボキサミン、フラフィリン、シプロフロキサシン、メトキサレン、エノキサシン、メキシレチン、経口避妊薬（ドロスピレノン・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール、デソゲストレル・エチニルエストラジオール、エストラジオール・レボノルゲストレル、クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール、ノルエチステロン・メストラノール）、アシクロビル、アロプリノール、カフェイン、シメチジン、ジスルフィラム、ファモチジン、ノルフロキサシン、プロパフェノン、プロプラノロール、テルビナフィン、チクロピジン、ベラパミル、クロピドグレル（JP-04 試験及び JP-05 試験のみ）、フルタミド、フェナセチン、テオフィリン、アミオダロン、イミプラミン、エメダスチン、オランザピン、カルバマゼピン、カルベジロール、クロザピン、クロミプラミン、ゾルピデム、トラニラスト、ニルバジピン、ヒドララジン、ピモベンダン、フルオキセチン、ミアンセリン、ミルナシプラン、リドカイン、リルゾール、レボフロキサシン

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の解析

(1) 安全性の解析対象集団

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象集団の定義は、いずれの試験も治験薬が 1 回でも投与された症例とした。各試験の安全性解析対象集団を表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.1-6 に示した。

表 2.7.4.1-5 JP-03 試験における安全性解析対象集団

試験名	対象	HP-3000 6.8mg 群	HP-3000 13.5mg 群	HP-3000 20.3mg 群	合計
JP-03 試験	L-DOPA 併用	4	4	4	12
	L-DOPA 非併用	4	4	4	12
	計	8	8	8	24

例数

表 2.7.4.1-6 JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における安全性解析対象集団

試験名	対象	HP-3000 群	プラセボ群	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	合計
JP-04 試験	L-DOPA 併用	179	90		269
JP-05 試験	L-DOPA 非併用	140	70		210
JP-06 試験	L-DOPA 併用	226	127	229	582
JP-07 試験	L-DOPA 併用	96			96
	L-DOPA 非併用	103			103
	計	199			199

例数

(2) 有害事象の集計

同一患者で複数の有害事象が発現した場合、発現例数は 1 例と集計した。なお、重症度が異なる場合には、最も重い重症度で 1 例として集計した。初回発現時投与量別の集計では、各投与量の解析対象例数（at risk）は当該投与量が投与された患者のうち当該投与量よりも低い投与量で当該事象（PT）が発現していない例数とした。JP-07 試験の発現時期ごとの集計では、同一患者で同一有害事象が複数の時期に発現した場合には、最も早い発現時期で 1 例として集計した。

また、SOC 又は PT 別の集計においても上述と同様に集計した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 健康成人を対象とした試験における曝露状況

健康成人を対象とした JP-01 試験、JP-02 試験及び JP-R05 試験の安全性解析対象集団における 1 日投与量及び曝露の状況を表 2.7.4.1-7 に示した。

JP-01 試験では、15 例を対象に HP-3000 4.8mg を 5 部位（胸部、腹部、側腹部、大腿部、上腕部）5 期クロスオーバー法により 24 時間単回投与した。側腹部では、被験者の体調不良により 2 例が治験薬を投与されなかったため、13 例に投与した。

JP-02 試験では、12 例を対象に 3 剤 3 期クロスオーバー試験とし、HP-3000 1.2mg 及び HP-3000 4.8mg は 24 時間胸部に単回投与、対照薬のロピニロール塩酸塩錠 0.25mg は 1 回食後に経口投与した。HP-3000 1.2mg 投与期終了後 1 例が治験を中止したため、HP-3000 4.8mg 及びロピニロール塩酸塩錠 0.25mg は 11 例に投与した。また、単回投与とは別の被験者 12 例を対象に、HP-3000 4.8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した。このうち 1 例が 5 回目の治験薬投与期間中に治験を中止した。

JP-R05 試験では、20 例を対象に HP-3000 8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、その後 HP-3000 16mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、漸減期に 1 日間 HP-3000 8mg を単回投与した。

表 2.7.4.1-7 健康成人を対象とした臨床試験における 1 日投与量及び曝露（安全性解析対象集団）

試験名	投与期間	1 日投与量				
		HP-3000 1.2mg	HP-3000 4.8mg	HP-3000 8mg	HP-3000 16mg	ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg
JP-01 試験	24 時間単回		15[a)]			
JP-02 試験	24 時間単回	12	11			11
	7 日間反復		12[b)]			
JP-R05 試験	7 日間反復			20	20	
	漸減 1 日間			20		

例数

a: 側腹部では 13 例

b: うち 1 例が 5 回目の治験薬投与期間中に中止

2.7.4.1.2.2 パーキンソン病患者を対象とした試験における曝露状況

パーキンソン病患者を対象とした JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の安全性解析対象集団における治験薬の使用及び曝露の状況を記載した。

JP-03 試験における 1 日投与量及び曝露の状況を表 2.7.4.1-8 に示した。

JP-03 試験では、HP-3000 6.8mg、HP-3000 13.5mg 及び HP-3000 20.3mg をそれぞれ 8 例に 1 日 1 回 7 日間投与した。このうち、HP-3000 13.5mg 群で 1 例が 5 日目に、HP-3000 20.3mg 群で 1 例が 3 日目に中止となった。

表 2.7.4.1-8　JP-03 試験における 1 日投与量及び曝露（安全性解析対象集団）

対象患者	投与期間	1 日投与量		
		HP-3000 6.8mg	HP-3000 13.5mg	HP-3000 20.3mg
L-DOPA 併用	7 日間反復	4	4[a)]	4
L-DOPA 非併用	7 日間反復	4	4	4[b)]
計		8	8[a)]	8[b)]

例数
a: うち 1 例が 5 日目に中止
b: うち 1 例が 3 日目に中止

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における最頻投与量別の投与期間を表 2.7.4.1-9 に、最頻投与量による投与量の記述統計量を表 2.7.4.1-10 に示した。

JP-04 試験では、HP-3000 群の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 104.1 ± 22.1d、最頻投与量別の投与期間は最大投与量である 54.0mg で 111.6 ± 3.2d であった。最頻投与量（各患者の最頻投与量を用いた投与量の平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 44.85 ± 12.80mg であった。

JP-05 試験では、HP-3000 群の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 105.1 ± 22.4d、最頻投与量別の投与期間は最大投与量である 54.0mg で 111.3 ± 4.2d であった。最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は 48.80 ± 10.77mg であった。

JP-06 試験では、HP-3000 群の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 96.2 ± 31.6d、最頻投与量別の投与期間は最大投与量である 64mg で 112.2 ± 2.0d であった。最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は 46.4 ± 18.7mg であった。

JP-07 試験では、HP-3000 群の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は L-DOPA 併用が 319.1 ± 106.9d、L-DOPA 非併用が 319.3 ± 98.5d（以下同順）、最頻投与量別の投与期間は最大投与量である 64mg で 332.2 ± 94.3d、335.7 ± 79.4d であった。最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は L-DOPA 併用が 47.1 ± 17.5mg、L-DOPA 非併用が 47.8 ± 17.4mg であった。

表 2.7.4.1-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における最頻投与量別の投与期間（安全性解析対象集団）

試験名	対象患者	投与群	最頻投与量 (mg)	例数	投与期間、d		投与期間（週）、n (%)						
					平均値	標準偏差	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～
JP-04 試験	L-DOPA 併用	HP-3000 群	全体	179	104.1	22.1	4 (2.2)	2 (1.1)	5 (2.8)	11 (6.1)	157 (87.7)	-	-
			6.8	4	14.5	10.2	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
			13.5	2	14.0	0.0	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
			20.3	8	90.1	30.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	5 (62.5)	-	-
			27.0	17	101.2	21.5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (17.6)	13 (76.5)	-	-
			33.8	16	96.9	26.0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	12 (75.0)	-	-
			40.5	20	105.3	13.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	17 (85.0)	-	-
			47.3	7	105.7	12.1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	6 (85.7)	-	-
			54.0	105	111.6	3.2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	104 (99.0)	-	-
		プラセボ群	全体	90	102.4	24.6	0 (0.0)	4 (4.4)	7 (7.8)	2 (2.2)	77 (85.6)	-	-
JP-05 試験	L-DOPA 非併用	HP-3000 群	全体	140	105.1	22.4	3 (2.1)	2 (1.4)	4 (2.9)	4 (2.9)	127 (90.7)	-	-
			6.8	3	5 3	2.1	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
			13.5	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			20.3	5	60.0	46.5	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	-	-
			27.0	4	99.3	28.9	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	-	-
			33.8	6	89.2	34.7	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (66.7)	-	-
			40.5	10	103.7	19.7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	8 (80.0)	-	-
			47.3	8	106.8	15.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	7 (87.5)	-	-
			54.0	104	111.3	4.2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	103 (99.0)	-	-
		プラセボ群	全体	70	102.2	24.5	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (8.6)	2 (2.9)	60 (85.7)	-	-

Confidential

表 2.7.4.1-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における最頻投与量別の投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

試験名	対象患者	投与群	最頻投与量 (mg)	例数	投与期間、d		投与期間（週）、n (%)						
					平均値	標準偏差	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～
JP-06 試験	L-DOPA 併用	HP-3000 群	全体	226	96.2	31.6	10 (4.4)	9 (4.0)	18 (8.0)	10 (4.4)	179 (79.2)	-	-
			8	13	24.6	39.3	10 (76 9)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	-	-
			16	5	74.2	39.6	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	-	-
			24	34	76.9	38.7	0 (0.0)	7 (20.6)	7 (20.6)	2 (5.9)	18 (52.9)	-	-
			32	24	79.3	31.7	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (41.7)	2 (8.3)	12 (50.0)	-	-
			40	21	105.8	13.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	19 (90.5)	-	-
			48	18	105.1	14.6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	15 (83.3)	-	-
			56	12	109.2	4.6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	-	-
			64	99	112.2	2.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	99 (100.0)	-	-
		プラセボ群	全体	127	98.3	26.5	0 (0.0)	5 (3.9)	12 (9.4)	9 (7.1)	101 (79.5)	-	-
		ロピニロール塩酸塩徐放錠群	全体	229	95.3	32.7	12 (5.2)	10 (4.4)	16 (7.0)	11 (4.8)	180 (78.6)	-	-
			2	16	38.1	47.2	9 (56.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	4 (25.0)	-	-
			4	17	58.3	43.7	3 (17.6)	4 (23.5)	3 (17.6)	1 (5.9)	6 (35.3)	-	-
			6	31	77.9	36.5	0 (0.0)	4 (12.9)	8 (25.8)	4 (12.9)	15 (48.4)	-	-
			8	23	90.7	27.1	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (17.4)	15 (65.2)	-	-
			10	24	109.3	11.5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	23 (95.8)	-	-
			12	20	109.3	8.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	19 (95.0)	-	-
			14	11	110.2	4.8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	-	-
			16	87	111.4	1.9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (100.0)	-	-

Confidential

表 2.7.4.1-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における最頻投与量別の投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

試験名	対象患者	投与群	最頻投与量 (mg)	例数	投与期間、d		投与期間（週）、n (%)						
					平均値	標準偏差	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～
JP-07 試験	L-DOPA 併用	HP-3000 群	全体	96	319.1	106.9	3 (3.1)	3 (3.1)	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.2)	81 (84.4)
			8	5	206.8	179.3	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)
			16	4	365.8	3.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
			24	9	289.2	119.9	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	6 (66.7)
			32	6	361.5	3.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)
			40	12	275.7	159.3	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (75.0)
			48	14	342.0	82.4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (92.9)
			56	11	330.9	67.1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	9 (81.8)
			64	35	332.2	94.3	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	31 (88.6)
	L-DOPA 非併用	HP-3000 群	全体	103	319.3	98.5	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	3 (2.9)	4 (3.9)	87 (84.5)
			8	1	14.0	-	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			16	9	341.4	53.6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	8 (88.9)
			24	9	238.9	140.5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	5 (55.6)
			32	10	306.8	124.2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (80.0)
			40	11	310.8	127.1	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	9 (81.8)
			48	9	332.2	61.2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	8 (88.9)
			56	11	339.8	61.7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	10 (90.9)
			64	43	335.7	79.4	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	39 (90.7)

統合解析報告書表 10.2.1-1 より作成

表 2.7.4.1-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における最頻投与量の記述統計量（安全性解析対象集団）

試験名	対象患者	投与群	例数	投与量（mg）				
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
JP-04 試験	L-DOPA 併用	HP-3000 群	179	44.85	12.80	6.8	54.00	54.0
JP-05 試験	L-DOPA 非併用	HP-3000 群	140	48.80	10.77	6.8	54.00	54.0
JP-06 試験	L-DOPA 併用	HP-3000 群	226	46.4	18.7	8	48.0	64
		ロピニロール塩酸塩徐放錠群	229	10.9	4.9	2	12.0	16
JP-07 試験	L-DOPA 併用	HP-3000 群	96	47.1	17.5	8	48.0	64
	L-DOPA 非併用	HP-3000 群	103	47.8	17.4	8	56.0	64

JP-04 試験総括報告書表 11.3-4、JP-05 試験総括報告書表 11.3-4、JP-06 試験総括報告書表 11.3-4、JP-07 試験総括報告書表 11.3-3 より作成

Confidential

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 治験対象集団の人口統計学的特性

本項では、パーキンソン病患者を対象とした JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的特性を記載した。

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-11～表 2.7.4.1-15 に示した。また、JP-03 試験の L-DOPA 併用／非併用別の人口統計学的特性を付録表 2.7.4.7-3 に示した。

JP-03 試験では、性別は HP-3000 6.8mg 群及び HP-3000 13.5mg 群では「女性」、HP-3000 20.3mg 群では「男性」の割合が高かった。年齢は他の投与群に比べ HP-3000 20.3mg 群で「65 歳～」の割合が高かった。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、性別は JP-04 試験のプラセボ群及び JP-07 試験の L-DOPA 併用で「女性」の割合が高かった。年齢、身長、体重、肝機能障害の有無、eCL_{CR} 及び CYP1A2 阻害薬の有無は、いずれの試験も大きな差はみられなかった。

表 2.7.4.1-11 JP-03 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	投与群		
		HP-3000 6.8mg 群 (N = 8)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 8)
性別、n (%)	男性	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (62.5)
	女性	6 (75.0)	6 (75.0)	3 (37.5)
年齢 a)（歳）、n (%)	< 65	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)
	65～	4 (50.0)	5 (62.5)	7 (87.5)
年齢 a)、歳	例数	8	8	8
	平均値	65.3	68.1	68.0
	標準偏差	6.4	6 9	6.4
	中央値	65.0	69.5	69.0
	最小値	55	58	54
	最大値	75	77	74
身長、cm	例数	8	8	8
	平均値	153.14	153.66	161.91
	標準偏差	10.18	5 97	6 30
	中央値	151.95	153.95	161.80
	最小値	141.8	146.0	154.0
	最大値	168.9	163.6	172.0
体重、kg	例数	8	8	8
	平均値	54.13	53.26	60.38
	標準偏差	10.43	8 19	12.22
	中央値	52.00	54.00	59.30
	最小値	43.8	40.5	39.5
	最大値	69.7	61.7	80.6

a: 治験薬投与開始日の年齢とした。

JP-03 試験総括報告書表 14.1.3-2 を一部改変

表 2.7.4.1-12　JP-04 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3000 群 (N = 179)	プラセボ群 (N = 90)
性別、n (%)	男性	94 (52.5)	31 (34.4)
	女性	85 (47.5)	59 (65.6)
年齢（歳）、n (%)	< 65	43 (24.0)	19 (21.1)
	65～< 75	94 (52.5)	52 (57.8)
	75～	42 (23.5)	19 (21.1)
年齢、歳	例数	179	90
	平均値	68.6	68.8
	標準偏差	7.6	7.0
	中央値	70.0	69.5
	最小値	39	44
	最大値	80	79
身長、cm	例数	179	90
	平均値	157.81	155.40
	標準偏差	9.63	10.20
	中央値	157.30	154.15
	最小値	130.4	122.5
	最大値	185.0	175.6
体重（kg）、n (%)	30～< 40	15 (8.4)	9 (10.0)
	40～< 50	40 (22.3)	24 (26.7)
	50～< 60	51 (28.5)	34 (37.8)
	60～< 70	51 (28.5)	14 (15.6)
	70～< 80	18 (10.1)	7 (7.8)
	80～< 90	3 (1.7)	2 (2.2)
	90～< 100	1 (0.6)	0 (0.0)
体重、kg	例数	179	90
	平均値	56.52	54.26
	標準偏差	11.45	11.18
	中央値	56.00	53.15
	最小値	33.8	33.3
	最大値	93.1	85.5
肝機能障害の有無、n (%)	なし	178 (99.4)	88 (97.8)
	あり	1 (0.6)	2 (2.2)
eCL_{CR}（mL/min）、n (%)	90～	33 (18.4)	16 (17.8)
	60～< 90	103 (57.5)	49 (54.4)
	30～< 60	42 (23.5)	25 (27.8)
	< 30	1 (0.6)	0 (0.0)
CYP1A2 阻害薬、n (%)	なし	126 (70.4)	72 (80.0)
	あり	53 (29.6)	18 (20.0)

JP-04 試験総括報告書表 14.1.3-2 を一部改変

表 2.7.4.1-13　JP-05 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3000 群 (N = 140)	プラセボ群 (N = 70)
性別、n (%)	男性	60 (42.9)	34 (48.6)
	女性	80 (57.1)	36 (51.4)
年齢（歳）、n (%)	< 65	49 (35.0)	18 (25.7)
	65～< 75	62 (44.3)	39 (55.7)
	75～	29 (20.7)	13 (18.6)
年齢、歳	例数	140	70
	平均値	65.8	67.8
	標準偏差	9.6	7.9
	中央値	67.5	69.0
	最小値	34	49
	最大値	79	79
身長、cm	例数	140	70
	平均値	158.29	158.13
	標準偏差	9.30	9.02
	中央値	158.00	157.50
	最小値	137.1	138.0
	最大値	182.4	174 3
体重（kg）、n (%)	30～< 40	8 (5.7)	2 (2.9)
	40～< 50	38 (27.1)	26 (37 1)
	50～< 60	50 (35.7)	20 (28.6)
	60～< 70	27 (19.3)	11 (15.7)
	70～< 80	14 (10.0)	10 (14 3)
	80～< 90	3 (2.1)	1 (1.4)
	90～< 100	0 (0.0)	0 (0.0)
体重、kg	例数	140	70
	平均値	55.80	55.25
	標準偏差	11.31	11.16
	中央値	54.10	53.35
	最小値	30.0	36.7
	最大値	86.0	81.4
肝機能障害の有無、n (%)	なし	137 (97.9)	69 (98.6)
	あり	1 (0.7)	1 (1.4)
eCL_{CR}（mL/min）、n (%)	90～	30 (21.4)	13 (18.6)
	60～< 90	79 (56.4)	38 (54 3)
	30～< 60	31 (22.1)	19 (27 1)
	< 30	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP1A2 阻害薬、n (%)	なし	110 (78.6)	56 (80.0)
	あり	30 (21.4)	14 (20.0)

JP-05 試験総括報告書表 14.1.3-2 を一部改変

表 2.7.4.1-14　JP-06 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	投与群		
		HP-3000 群 (N = 226)	プラセボ群 (N = 127)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229)
性別、n (%)	男性	112 (49.6)	61 (48.0)	98 (42.8)
	女性	114 (50.4)	66 (52.0)	131 (57.2)
年齢（歳）、n (%)	< 65	47 (20.8)	29 (22.8)	56 (24 5)
	65～< 75	115 (50.9)	71 (55.9)	120 (52.4)
	75～	64 (28.3)	27 (21.3)	53 (23 1)
年齢、歳	例数	226	127	229
	平均値	69.0	68.2	69.1
	標準偏差	8.2	7.6	7.1
	中央値	71.0	69.0	70.0
	最小値,	40	43	31
	最大値	79	79	79
身長、cm	例数	226	127	229
	平均値	157.97	156.78	157.62
	標準偏差	9.30	9.27	9.91
	中央値	157.95	156.50	157.00
	最小値	125.8	137.5	134.0
	最大値	184.7	176.2	186 2
体重（kg）、n (%)	< 50	58 (25.7)	36 (28.3)	75 (32.8)
	50～< 70	135 (59.7)	72 (56.7)	130 (56.8)
	70～	33 (14.6)	19 (15.0)	24 (10 5)
体重、kg	例数	226	127	229
	平均値	57.67	57.59	55.85
	標準偏差	11.72	11.65	10.72
	中央値	56.50	56.90	54.80
	最小値	32.3	36.3	34.7
	最大値	97.5	94.9	100.0
肝機能障害、n (%)	グレード 0	210 (92.9)	116 (91.3)	218 (95.2)
	グレード 1	10 (4.4)	10 (7.9)	8 (3.5)
	グレード 2	6 (2.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eCL_{CR} (mL/min)、n (%)	90～	47 (20.8)	29 (22.8)	43 (18.8)
	60～< 90	130 (57.5)	60 (47.2)	129 (56.3)
	30～< 60	48 (21.2)	38 (29.9)	57 (24 9)
	< 30	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP1A2 阻害薬、n (%)	なし	184 (81.4)	104 (81.9)	181 (79.0)
	あり	42 (18.6)	23 (18.1)	48 (21.0)

JP-06 試験総括報告書表 14.1.4-3 を一部改変

表 2.7.4.1-15　JP-07 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	全体 (N = 199)	L-DOPA 併用 (N = 96)	L-DOPA 非併用 (N = 103)	L-DOPA 併用（DA 使用） (N = 50)	L-DOPA 併用（DA 未使用） (N = 46)	L-DOPA 非併用（DA 使用） (N = 49)	L-DOPA 非併用（DA 未使用） (N = 54)
性別、n (%)	男性	79 (39.7)	35 (36.5)	44 (42.7)	17 (34.0)	18 (39.1)	21 (42.9)	23 (42.6)
	女性	120 (60.3)	61 (63.5)	59 (57.3)	33 (66.0)	28 (60.9)	28 (57.1)	31 (57.4)
年齢 (歳) 、n (%)	< 65	78 (39.2)	35 (36.5)	43 (41.7)	26 (52.0)	9 (19.6)	24 (49.0)	19 (35.2)
	65～< 75	101 (50.8)	49 (51.0)	52 (50.5)	18 (36.0)	31 (67.4)	22 (44.9)	30 (55.6)
	75～	20 (10.1)	12 (12.5)	8 (7.8)	6 (12.0)	6 (13.0)	3 (6.1)	5 (9.3)
年齢、歳	例数	199	96	103	50	46	49	54
	平均値	65.6	65.8	65.5	63.6	68.1	64.6	66.3
	標準偏差	7.6	8.2	7.0	8.4	7.3	7.3	6.6
	中央値	66.0	67.0	66.0	64.0	69.5	65.0	66.0
	最小値	36	38	36	41	38	36	47
	最大値	79	79	79	79	79	78	79
身長、cm	例数	199	96	103	50	46	49	54
	平均値	158.16	157.15	159.11	157.13	157.17	159.73	158.54
	標準偏差	8.91	9.17	8.59	8.87	9.59	8.85	8.38
	中央値	157.30	156.10	157.60	156.70	155.80	157.60	157.75
	最小値	138.4	138.4	139.0	138.4	140.2	144.0	139.0
	最大値	179.0	178.2	179.0	172.5	178.2	179.0	176.0
体重 (kg) 、n (%)	< 50	46 (23.1)	24 (25.0)	22 (21.4)	11 (22.0)	13 (28.3)	9 (18.4)	13 (24.1)
	50～< 70	124 (62.3)	60 (62.5)	64 (62.1)	32 (64.0)	28 (60.9)	30 (61.2)	34 (63.0)
	70～	29 (14.6)	12 (12.5)	17 (16.5)	7 (14.0)	5 (10.9)	10 (20.4)	7 (13.0)
体重、kg	例数	199	96	103	50	46	49	54
	平均値	57.72	56.26	59.07	56.76	55.73	60.73	57.56
	標準偏差	10.71	10.29	10.97	10.08	10.60	11.12	10.70
	中央値	55.50	54.20	58.20	55.05	53.30	60.20	55.00
	最小値	37.7	37.7	38.0	37.7	37.7	40.0	38.0
	最大値	95.7	87.1	95.7	86.6	87.1	95.7	81.0
肝機能障害、n (%)	グレード 0	182 (91.5)	84 (87.5)	98 (95.1)	45 (90.0)	39 (84.8)	46 (93.9)	52 (96.3)
	グレード 1	14 (7.0)	10 (10.4)	4 (3.9)	5 (10.0)	5 (10.9)	3 (6.1)	1 (1.9)
	グレード 2	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.9)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eCL_{CR}（mL/min）、n (%)	90～	50 (25.1)	24 (25.0)	26 (25.2)	17 (34.0)	7 (15.2)	14 (28.6)	12 (22.2)
	60～< 90	121 (60.8)	61 (63.5)	60 (58.3)	29 (58.0)	32 (69.6)	29 (59.2)	31 (57.4)
	30～< 60	28 (14.1)	11 (11.5)	17 (16.5)	4 (8.0)	7 (15.2)	6 (12.2)	11 (20.4)
	< 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP1A2 阻害薬、n (%)	なし	140 (70.4)	69 (71.9)	71 (68.9)	34 (68.0)	35 (76.1)	34 (69.4)	37 (68.5)
	あり	59 (29.6)	27 (28.1)	32 (31.1)	16 (32.0)	11 (23.9)	15 (30.6)	17 (31.5)

JP-07 試験総括報告書表 14.1.4-4 を一部改変

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項では、パーキンソン病患者を対象とした JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の結果を記載した。

(1) 有害事象の要約

1) JP-03 試験：非盲検試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-03 試験では、L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性から本剤の初回投与量を検討した。また、その際の薬物動態及び有効性を検討した。

JP-03 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に、L-DOPA 併用／非併用別の有害事象の内訳を付録 表 2.7.4.7-4 に示した。

有害事象発現率は、HP-3000 6.8mg 群 50.0%（4/8 例）、HP-3000 13.5mg 群 87.5%（7/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 87.5%（7/8 例）であった。死亡例はいずれの投与群もみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象発現率は 20.3mg 群 12.5%（1/8 例）であった。

表 2.7.4.2-1 JP-03 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		HP-3000 6.8mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 8) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	4 (50.0)	7 (87.5)	7 (87.5)
	治験薬投与部位の有害事象	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)
	臨床検査値の異常変動	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (62.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	3 (37.5)	5 (62.5)	7 (87.5)
	治験薬投与部位の有害事象	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)
	臨床検査値の異常変動	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (50.0)
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)

JP-03 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-2、表 14.3.2a、表 14.3.2b 及び表 14.3.2c より作成

2) JP-04 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-04 試験では、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 又はプラセボを任意漸増法により 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与し、URDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量により HP-3000 プラセボを対照に有効性を検討した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。

JP-04 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

有害事象発現率は HP-3000 群 88.8%（159/179 例）、プラセボ群 77.8%（70/90 例）であった。死亡例はいずれの投与群もみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象発現率は HP-3000 群 2.2%（4/179 例）、プラセボ群 5.6%（5/90 例）であった。

表 2.7.4.2-2　JP-04 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)
有害事象 （因果関係を問わない）	全ての有害事象	159 (88.8)	70 (77.8)
	治験薬投与部位の有害事象	33 (18.4)	12 (13.3)
	臨床検査値の異常変動	69 (38.5)	27 (30.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （副作用）	全ての有害事象	112 (62.6)	40 (44.4)
	治験薬投与部位の有害事象	32 (17.9)	12 (13.3)
	臨床検査値の異常変動	35 (19.6)	9 (10.0)
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		4 (2.2)	5 (5.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象		14 (7.8)	5 (5.6)

JP-04 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-4、表 14.3.2a、表 12.3-1 及び表 12.3-3、統合解析報告書表 12.3.2.1-1 より作成

3)　JP-05 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 非併用）

JP-05 試験では、L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 又はプラセボを任意漸増法により 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与し、URDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量により HP-3000 プラセボを対照に有効性を検討した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。

JP-05 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

有害事象発現率は HP-3000 群 89.3%（125/140 例）、プラセボ群 81.4%（57/70 例）であった。死亡例はいずれの投与群もみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象発現率は HP-3000 群 5.0%（7/140 例）、プラセボ群 1.4%（1/70 例）であった。

表 2.7.4.2-3　JP-05 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)
有害事象 （因果関係を問わない）	全ての有害事象	125 (89.3)	57 (81.4)
	治験薬投与部位の有害事象	28 (20.0)	6 (8.6)
	臨床検査値の異常変動	53 (37.9)	27 (38.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （副作用）	全ての有害事象	88 (62.9)	27 (38.6)
	治験薬投与部位の有害事象	28 (20.0)	6 (8.6)
	臨床検査値の異常変動	22 (15.7)	6 (8.6)
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		7 (5.0)	1 (1.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象		6 (4.3)	2 (2.9)

JP-05 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-4、表 14.3.2a、表 12.3-1 及び表 12.3-3、統合解析報告書表 12.3.2.1-1 より作成

4)　JP-06 試験：プラセボ及び実薬対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-06 試験では、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000、ロピニロール塩酸塩徐放錠又はプラセボを任意漸増法により 1 日 1 回 16 週間反復投与し、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を指標に HP-3000 の有効性（プラセボに対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠に対する非劣性）を検証した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。

JP-06 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象発現率は HP-3000 群 72.6%（164/226 例）、プラセボ群 61.4%（78/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 76.4%（175/229 例）であった。死亡例は HP-3000 群で 2 例みられた。死亡以外の重篤な有害事象発現率は HP-3000 群 4.0%（9/226 例）、プラセボ群 1.6%（2/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 3.9%（9/229 例）であった。

表 2.7.4.2-4　JP-06 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		HP-3000 群 (N = 226) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	164 (72.6)	78 (61.4)	175 (76.4)
	治験薬投与部位の有害事象	32 (14.2)	12 (9.4)	20 (8.7)
	臨床検査値の異常変動	39 (17.3)	16 (12.6)	30 (13.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	122 (54.0)	49 (38.6)	128 (55.9)
	治験薬投与部位の有害事象	32 (14.2)	12 (9.4)	20 (8.7)
	臨床検査値の異常変動	17 (7.5)	5 (3.9)	11 (4.8)
死亡		2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		9 (4.0)	2 (1.6)	9 (3.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象		13 (5.8)	4 (3.1)	9 (3.9)

JP-06 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-2、表 14.3.2a、表 12.3-1、表 12.3-2 及び表 14.3.4-5 より作成

5)　JP-07 試験：長期投与試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-07 試験では、L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象に、任意漸増法により HP-3000 8～64mg の用量における 1 日 1 回反復長期投与時（治験薬投与期間として 52 週間）の安全性及び有効性を検討した。また、HP-3000 の定常状態における血漿中薬物濃度を確認した。

JP-07 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-5 に示した。

有害事象発現率は 93.0%（185/199 例）であった。死亡例はみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象発現率は 7.5%（15/199 例）であった。

表 2.7.4.2-5　JP-07 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	185 (93.0)	90 (93.8)	95 (92.2)
	治験薬投与部位の有害事象	63 (31.7)	32 (33.3)	31 (30.1)
	臨床検査値の異常変動	52 (26.1)	27 (28.1)	25 (24.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	144 (72.4)	73 (76.0)	71 (68.9)
	治験薬投与部位の有害事象	63 (31.7)	32 (33.3)	31 (30.1)
	臨床検査値の異常変動	21 (10.6)	8 (8.3)	13 (12.6)
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		15 (7.5)	7 (7.3)	8 (7.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象		15 (7.5)	8 (8.3)	7 (6.8)

JP-07 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-3、表 14.3.2a、表 12.3-1、表 12.3-2 及び表 14.3.4-5 より作成

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 事象別有害事象

(1) JP-03 試験：非盲検試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-03 試験において、いずれかの投与群で発現例 2 例以上の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.4.2-6 に、いずれかの投与群で発現例 2 例以上の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の L-DOPA 併用／非併用別の発現率を付録　表 2.7.4.7-5 に示した。

有害事象発現率は、HP-3000 6.8mg 群 50.0%（4/8 例）、HP-3000 13.5mg 群 87.5%（7/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 87.5%（7/8 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 6.8mg 群 37.5%（3/8 例）、HP-3000 13.5mg 群 62.5%（5/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 87.5%（7/8 例）であった。

いずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象は、便秘［HP-3000 6.8mg 群 0.0%（0/8 例）、HP-3000 13.5mg 群 37.5%（3/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 12.5%（1/8 例）、以下同順］、適用部位紅斑［0.0%（0/8 例）、37.5%（3/8 例）、12.5%（1/8 例）］、総蛋白減少［0.0%（0/8 例）、12.5%（1/8 例）、37.5%（3/8 例）］、傾眠［12.5%（1/8 例）、12.5%（1/8 例）、37.5%（3/8 例）］であった。HP-3000 6.8mg 群でみられた事象は傾眠のみであったが、HP-3000 13.5mg 群及び HP-3000 20.3mg 群では全ての事象の発現がみられた。いずれかの投与群で 3 例以上発現した因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑［HP-3000 6.8mg 群 0.0%（0/8 例）、HP-3000 13. 5mg 群 37.5%（3/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 12.5%（1/8 例）、以下同順］、傾眠［12.5%（1/8 例）、12.5%（1/8 例）、37.5%（3/8 例）］であった。

3 例以上発現した有害事象の L-DOPA 併用、非併用別の発現例数の内訳は、HP-3000 13.5mg 群では便秘（L-DOPA 併用 2 例、L-DOPA 非併用 1 例、以下同順）、適用部位紅斑（1 例、2 例）、HP-3000 20.3mg 群では総蛋白減少（2 例、1 例）、傾眠（3 例、0 例）であった。3 例以上発現した因果関係が否定できない有害事象の L-DOPA 併用、非併用別の発現例数の内訳は、HP-3000 13.5mg 群では適用部位紅斑（L-DOPA 併用 1 例、L-DOPA 非併用 2 例、以下同順）、HP-3000 20.3mg 群では傾眠（3 例、0 例）であった。

表 2.7.4.2-6　JP-03 試験のいずれかの投与群で発現例 2 例以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	HP-3000 6.8mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 20.3mg (N = 8) n (%)	HP-3000 6.8mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 8) n (%)
有害事象	4 (50.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	7 (87.5)
胃腸障害						
便秘	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (12.5)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
神経系障害						
傾眠	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-03 試験総括報告書表 12.2-1 及び表 12.2-2 より作成

(2)　JP-04 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-04 試験において、いずれかの投与群で 2%以上の発現がみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.4.2-7 に示した。

有害事象発現率は、HP-3000 群 88.8%（159/179 例）、プラセボ群 77.8%（70/90 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 群 62.6%（112/179 例）、プラセボ群 44.4%（40/90 例）であった。

HP-3000 群で発現率 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 16.8%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.6%、適用部位紅斑 14.5%、適用部位そう痒感、起立血圧低下が各 12.3%、血中乳酸脱水素酵素増加 11.2%、傾眠 9.5%、悪心、ジスキネジーが各 7.8%、幻覚 6.7%、便秘 6.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛が各 5.0%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（HP-3000 群 15.6%、プラセボ群 5.6%、以下同順）、適用部位紅斑（14.5%、8.9%）、起立血圧低下（12.3%、4.4%）、傾眠（9.5%、3.3%）、ジスキネジー（7.8%、2.2%）、幻覚（6.7%、1.1%）であった。

HP-3000 群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑 14.0%、適用部位そう痒感 12.3%、起立血圧低下 11.7%、傾眠 8.4%、ジスキネジー7.8%、血中乳酸脱水素酵素増加、悪心、幻覚が各 6.7%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.1%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑（HP-3000 群 14.0%、プラセボ群 8.9%、以下同順）、起立血圧低下（11.7%、4.4%）、傾

眠（8.4%、3.3%）、ジスキネジー（7.8%、2.2%）、幻覚（6.7%、1.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.1%、1.1%）であった。

表 2.7.4.2-7　JP-04 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)
有害事象	159 (88.8)	70 (77.8)	112 (62.6)	40 (44.4)
心臓障害				
心室性期外収縮	2 (1.1)	2 (2.2)	1 (0.6)	2 (2.2)
胃腸障害				
悪心	14 (7.8)	4 (4.4)	12 (6.7)	3 (3.3)
便秘	11 (6.1)	6 (6.7)	8 (4.5)	3 (3.3)
腹部不快感	8 (4.5)	1 (1.1)	4 (2.2)	0 (0.0)
嘔吐	5 (2.8)	5 (5.6)	3 (1.7)	4 (4.4)
下痢	2 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	26 (14.5)	8 (8.9)	25 (14.0)	8 (8.9)
適用部位そう痒感	22 (12.3)	8 (8.9)	22 (12.3)	8 (8.9)
倦怠感	2 (1.1)	2 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.1)
異常感	1 (0.6)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	30 (16.8)	12 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	8 (4.5)	4 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	5 (2.8)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (15.6)	5 (5.6)	11 (6 1)	1 (1.1)
起立血圧低下	22 (12.3)	4 (4.4)	21 (11.7)	4 (4.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	20 (11.2)	9 (10.0)	12 (6.7)	3 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.0)	2 (2.2)	7 (3.9)	1 (1.1)
リンパ球百分率減少	7 (3.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	3 (3.3)	6 (3.4)	2 (2.2)
好酸球百分率増加	6 (3.4)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.1)
血中尿素増加	5 (2.8)	1 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
尿中血陽性	5 (2.8)	3 (3.3)	2 (1.1)	0 (0.0)
好中球百分率増加	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	3 (1.7)	2 (2.2)	1 (0.6)	2 (2.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.1)
白血球数増加	2 (1.1)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	7 (3.9)	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	9 (5.0)	3 (3.3)	1 (0.6)	2 (2.2)
関節痛	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-7　JP-04 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)
有害事象	159 (88.8)	70 (77.8)	112 (62.6)	40 (44.4)
神経系障害				
傾眠	17 (9.5)	3 (3.3)	15 (8.4)	3 (3.3)
ジスキネジー	14 (7.8)	2 (2.2)	14 (7.8)	2 (2.2)
浮動性めまい	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)
頭痛	5 (2.8)	1 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
体位性めまい	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
精神障害				
幻覚	12 (6.7)	1 (1.1)	12 (6.7)	1 (1.1)
幻視	4 (2.2)	4 (4.4)	4 (2.2)	3 (3.3)
不眠症	3 (1.7)	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.2)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1 (0.6)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害				
起立性低血圧	5 (2.8)	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (1.1)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-04 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

(3)　JP-05 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 非併用）

JP-05 試験において、いずれかの投与群で 2%以上の発現がみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.4.2-8 に示した。

有害事象発現率は、HP-3000 群 89.3%（125/140 例）、プラセボ群 81.4%（57/70 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 群 62.9%（88/140 例）、プラセボ群 38.6%（27/70 例）であった。

HP-3000 群で発現率 5%以上の有害事象は、悪心 19.3%、傾眠 15.7%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.0%、鼻咽頭炎 14.3%、便秘、適用部位紅斑が各 13.6%、適用部位そう痒感 12.1%、血中乳酸脱水素酵素増加 8.6%、嘔吐 6.4%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、悪心（HP-3000 群 19.3%、プラセボ群 4.3%、以下同順）、傾眠（15.7%、7.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15.0%、4.3%）、便秘（13.6%、2.9%）、適用部位紅斑（13.6%、4.3%）、適用部位そう痒感（12.1%、2.9%）であった。

HP-3000 群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、悪心 17.1%、傾眠、適用部位紅斑が各 13.6%、適用部位そう痒感 12.1%、便秘 7.9%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.0%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、悪心（HP-3000 群 17.1%、プラセボ群 1.4%、以下同順）、傾眠（13.6%、7.1%）、適用部位紅斑（13.6%、4.3%）、適用部位そう痒感（12.1%、2.9%）、便秘（7.9%、1.4%）であった。

表 2.7.4.2-8　JP-05 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)
有害事象	125 (89.3)	57 (81.4)	88 (62.9)	27 (38.6)
心臓障害				
上室性期外収縮	6 (4.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害				
悪心	27 (19.3)	3 (4.3)	24 (17.1)	1 (1.4)
便秘	19 (13.6)	2 (2.9)	11 (7.9)	1 (1.4)
嘔吐	9 (6.4)	2 (2.9)	5 (3.6)	1 (1.4)
下痢	4 (2.9)	2 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)
腹部不快感	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
腹部膨満	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	19 (13.6)	3 (4.3)	19 (13.6)	3 (4.3)
適用部位そう痒感	17 (12.1)	2 (2.9)	17 (12.1)	2 (2.9)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	20 (14.3)	9 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	3 (2.1)	2 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	4 (2.9)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
転倒	2 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21 (15.0)	3 (4.3)	7 (5.0)	1 (1.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	12 (8.6)	7 (10.0)	6 (4.3)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	6 (4.3)	3 (4.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
尿中血陽性	6 (4.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
好中球百分率増加	6 (4.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	6 (4.3)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
起立血圧低下	6 (4.3)	3 (4.3)	5 (3.6)	2 (2.9)
リンパ球百分率減少	5 (3.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	2 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.7)	2 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	5 (7.1)	1 (0.7)	2 (2.9)
白血球数減少	1 (0.7)	2 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	1 (0.7)	3 (4.3)	1 (0.7)	1 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	6 (4.3)	2 (2.9)	4 (2.9)	2 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	5 (3.6)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
四肢痛	3 (2.1)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (1.4)	3 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
神経系障害				
傾眠	22 (15.7)	5 (7.1)	19 (13.6)	5 (7.1)
体位性めまい	5 (3.6)	1 (1.4)	5 (3.6)	1 (1.4)
浮動性めまい	4 (2.9)	2 (2.9)	3 (2.1)	1 (1.4)
頭痛	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
ジストニー	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (2.9)

表 2.7.4.2-8　JP-05 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)
有害事象	125 (89.3)	57 (81.4)	88 (62.9)	27 (38.6)
精神障害				
幻覚	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
幻視	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
不眠症	3 (2.1)	1 (1.4)	3 (2.1)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
血管障害				
高血圧	1 (0.7)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
JP-05 試験総括報告書表 12 2-1 を一部改変

(4)　JP-06 試験：プラセボ及び実薬対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-06 試験において、いずれかの投与群で 2%以上の発現がみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.4.2-9 に示した。

有害事象発現率は、HP-3000 群 72.6%（164/226 例）、プラセボ群 61.4%（78/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 76.4%（175/229 例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は、HP-3000 群 54.0%（122/226 例）、プラセボ群 38.6%（49/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 55.9%（128/229 例）であった。

HP-3000 群で発現率が 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 10.2%、傾眠 9.7%、悪心 9.3%、上咽頭炎 8.8%、適用部位そう痒感 8.0%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジスキネジアが各 6.6%、便秘 6.2%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑（HP-3000 群 10.2%、プラセボ群 4.7%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 5.7%、以下同順）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.6%、0.8%、4.8%）、ジスキネジア（6.6%、1.6%、7.9%）であった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上低かった有害事象は、悪心（HP-3000 群 9.3%、プラセボ群 6.3%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 14.8%）であった。

HP-3000 群で発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑 10.2%、傾眠 9.7%、悪心 8.8%、適用部位そう痒感 8.0%、ジスキネジア 6.6%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑（HP-3000 群 10.2%、プラセボ群 4.7%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 5.7%、以下同順）、ジスキネジア（6.6%、1.6%、7.4%）であった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象及び 5%以上低かった因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-9　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)
有害事象	164 (72.6)	78 (61.4)	175 (76.4)	122 (54.0)	49 (38.6)	128 (55.9)
胃腸障害						
悪心	21 (9.3)	8 (6.3)	34 (14.8)	20 (8.8)	7 (5.5)	28 (12 2)
便秘	14 (6.2)	2 (1.6)	13 (5.7)	10 (4.4)	2 (1.6)	9 (3.9)
腹部不快感	4 (1.8)	1 (0.8)	6 (2.6)	2 (0.9)	1 (0.8)	5 (2.2)
嘔吐	2 (0.9)	2 (1.6)	9 (3.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	8 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	23 (10.2)	6 (4.7)	13 (5.7)	23 (10.2)	6 (4.7)	13 (5.7)
適用部位そう痒感	18 (8.0)	10 (7.9)	10 (4.4)	18 (8.0)	10 (7.9)	10 (4.4)
倦怠感	3 (1.3)	3 (2.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (1.6)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	20 (8.8)	10 (7.9)	20 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	8 (3.5)	6 (4.7)	8 (3.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
擦過傷	5 (2.2)	3 (2.4)	8 (3.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
転倒	4 (1.8)	5 (3.9)	7 (3.1)	2 (0.9)	2 (1.6)	5 (2.2)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (6.6)	1 (0.8)	11 (4.8)	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.7)
尿中血陽性	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (2.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	6 (2.7)	5 (3.9)	6 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.9)
尿中蛋白陽性	5 (2.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)
白血球数増加	4 (1.8)	3 (2.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
起立血圧低下	2 (0.9)	1 (0.8)	7 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (1.7)
代謝および栄養障害						
食欲減退	6 (2.7)	3 (2.4)	10 (4.4)	5 (2.2)	2 (1.6)	7 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	6 (2.7)	3 (2.4)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
神経系障害						
傾眠	22 (9.7)	10 (7.9)	19 (8.3)	22 (9.7)	9 (7.1)	18 (7.9)
ジスキネジア	15 (6.6)	2 (1.6)	18 (7.9)	15 (6.6)	2 (1.6)	17 (7.4)
浮動性めまい	3 (1.3)	2 (1.6)	8 (3.5)	2 (0.9)	2 (1.6)	6 (2.6)
精神障害						
幻視	8 (3.5)	1 (0.8)	15 (6.6)	8 (3.5)	1 (0.8)	15 (6.6)
譫妄	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害						
起立性低血圧	7 (3.1)	4 (3.1)	9 (3.9)	5 (2.2)	4 (3.1)	8 (3.5)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-06 試験総括報告書表 14 3 1-2 を一部改変

(5) JP-07 試験：長期投与試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-07 試験において、2%以上の発現がみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.4.2-10 に示した。

有害事象発現率は93.0%（185/199例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は72.4%（144/199例）であった。

発現率5%以上の有害事象は、適用部位紅斑26.6%、鼻咽頭炎22.1%、適用部位そう痒感21.1%、傾眠13.6%、悪心12.6%、便秘10.1%、背部痛8.5%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8.0%、浮動性めまい7.5%、ジスキネジア7.0%、挫傷5.5%であった。また、発現率5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑26.6%、適用部位そう痒感21.1%、傾眠13.1%、悪心11.1%、便秘8.0%、ジスキネジア7.0%、浮動性めまい5.0%であった。

L-DOPA 併用、非併用別の有害事象発現率は、L-DOPA 併用では93.8%（90/96例）、L-DOPA 非併用では92.2%（95/103例）、因果関係が否定できない有害事象発現率はL-DOPA 併用では76.0%（73/96例）、L-DOPA 非併用では68.9%（71/103例）であった。

L-DOPA 併用では、発現率5%以上の有害事象は、適用部位紅斑27.1%、適用部位そう痒感、鼻咽頭炎が各22.9%、ジスキネジア14.6%、悪心11.5%、背部痛、傾眠が各9.4%、不眠症6.3%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球百分率増加、尿中蛋白陽性、起立性低血圧が各5.2%であった。また、発現率5%以上の因果関係が否定できない有害事象は適用部位紅斑27.1%、適用部位そう痒感22.9%、ジスキネジア14.6%、悪心、傾眠が各9.4%、起立性低血圧5.2%であった。

L-DOPA 非併用では、発現率が5%以上の有害事象は、適用部位紅斑26.2%、鼻咽頭炎21.4%、適用部位そう痒感19.4%、傾眠17.5%、便秘15.5%、悪心13.6%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまいが各10.7%、挫傷、背部痛が各7.8%、幻覚5.8%であった。また、発現率5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑26.2%、適用部位そう痒感19.4%、傾眠16.5%、悪心、便秘が各12.6%、浮動性めまい7.8%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、幻覚が各5.8%であった。

L-DOPA 併用と非併用で、発現率に5%以上の差がみられた有害事象は、便秘（L-DOPA 併用4.2%、L-DOPA 非併用15.5%、以下同順）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.2%、10.7%）、尿中蛋白陽性（5.2%、0.0%）、傾眠（9.4%、17.5%）、浮動性めまい（4.2%、10.7%）、ジスキネジア（14.6%、0.0%）であった。

表 2.7.4.2-10　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)
有害事象	185 (93.0)	90 (93.8)	95 (92.2)	144 (72.4)	73 (76.0)	71 (68.9)
心臓障害						
心室性期外収縮	5 (2.5)	1 (1.0)	4 (3.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
眼障害						
結膜出血	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害						
悪心	25 (12.6)	11 (11.5)	14 (13.6)	22 (11.1)	9 (9.4)	13 (12.6)
便秘	20 (10.1)	4 (4.2)	16 (15.5)	16 (8.0)	3 (3.1)	13 (12.6)
下痢	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
齲歯	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	53 (26.6)	26 (27.1)	27 (26.2)	53 (26.6)	26 (27.1)	27 (26.2)
適用部位そう痒感	42 (21.1)	22 (22.9)	20 (19.4)	42 (21.1)	22 (22.9)	20 (19.4)
倦怠感	9 (4.5)	4 (4.2)	5 (4.9)	5 (2.5)	3 (3.1)	2 (1.9)
末梢性浮腫	7 (3.5)	2 (2.1)	5 (4.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)
口渇	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	44 (22.1)	22 (22.9)	22 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	5 (2.5)	0 (0.0)	5 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	5 (2.5)	4 (4.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	11 (5.5)	3 (3.1)	8 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	6 (3.0)	4 (4.2)	2 (1.9)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
節足動物刺傷	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (8.0)	5 (5.2)	11 (10.7)	8 (4.0)	2 (2.1)	6 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.0)	4 (4.2)	4 (3.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.5)	4 (4.2)	3 (2.9)	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (3.5)	3 (3.1)	4 (3.9)	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.5)	4 (4.2)	3 (2.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)
尿中ブドウ糖陽性	7 (3.5)	4 (4.2)	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)
好中球百分率増加	6 (3.0)	5 (5.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立血圧低下	6 (3.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (3.9)
血中尿素増加	5 (2.5)	4 (4.2)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
白血球数増加	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
尿中蛋白陽性	5 (2.5)	5 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.5)	4 (4.2)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
リンパ球百分率減少	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	7 (3.5)	3 (3.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	17 (8.5)	9 (9.4)	8 (7.8)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)
筋肉痛	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)

表 2.7.4.2-10　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)
有害事象	185 (93.0)	90 (93.8)	95 (92.2)	144 (72.4)	73 (76.0)	71 (68.9)
神経系障害						
傾眠	27 (13.6)	9 (9.4)	18 (17.5)	26 (13.1)	9 (9.4)	17 (16.5)
浮動性めまい	15 (7.5)	4 (4.2)	11 (10.7)	10 (5.0)	2 (2.1)	8 (7.8)
ジスキネジア	14 (7.0)	14 (14.6)	0 (0.0)	14 (7.0)	14 (14.6)	0 (0.0)
体位性めまい	7 (3.5)	4 (4.2)	3 (2.9)	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)
頭痛	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
精神障害						
幻覚	9 (4.5)	3 (3.1)	6 (5.8)	9 (4.5)	3 (3.1)	6 (5.8)
幻視	9 (4.5)	4 (4.2)	5 (4.9)	9 (4.5)	4 (4.2)	5 (4.9)
不眠症	8 (4.0)	6 (6.3)	2 (1.9)	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	6 (3.0)	4 (4.2)	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
上気道の炎症	5 (2.5)	3 (3.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
色素沈着障害	5 (2.5)	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	3 (3.1)	2 (1.9)
そう痒症	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害						
起立性低血圧	7 (3.5)	5 (5.2)	2 (1.9)	6 (3.0)	5 (5.2)	1 (1.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-07 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

2.7.4.2.1.1.2 漸増試験における発現時用量別有害事象

治験薬の投与を任意漸増法で行った JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験について、発現時投与量別の有害事象について以下に示した。

初回発現時投与量別の有害事象発現率は、各投与量の解析対象例数（at risk）は当該投与量が投与された患者のうち当該投与量よりも低い投与量で当該事象（PT）が発現していない例数とした。

(1)　JP-04 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-04 試験において、HP-3000 群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-11 に示した。

HP-3000 群の初回発現時投与量別の有害事象発現率は、6.8mg が 8.4%（15/179 例）、13.5mg が 26.2%（43/164 例）、20.3mg が 13.3%（16/120 例）、27.0mg が 26.2%（27/103 例）、33.8mg が 26.7%（20/75 例）、40.5mg が 44.4%（24/54 例）、47.3mg が 20.7%（6/29 例）、54.0mg が 34.8%（8/23 例）であった。40.5mg 投与時に最も有害事象発現率が高く、用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった。

事象別の有害事象発現率においても、用量に依存して有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、初回投与量である 6.8mg で、他の投与量に比べ発現率が高い有害事象もみられなかった。

表 2.7.4.2-11　JP-04 試験の HP-3000 群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない															
投与群	HP-3000 群															
初回発現時投与量（mg）	6.8		13.5		20.3		27.0		33.8		40.5		47.3		54.0	
有害事象	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)
	179	15 (8.4)	164	43 (26.2)	120	16 (13.3)	103	27 (26.2)	75	20 (26.7)	54	24 (44.4)	29	6 (20.7)	23	8 (34.8)
胃腸障害																
悪心	179	2 (1.1)	175	1 (0.6)	171	1 (0.6)	164	3 (1.8)	147	4 (2.7)	130	2 (1.5)	114	1 (0.9)	104	0 (0.0)
便秘	179	0 (0.0)	177	2 (1.1)	172	1 (0.6)	165	1 (0.6)	148	4 (2.7)	129	2 (1.6)	111	0 (0.0)	103	1 (1.0)
腹部不快感	179	1 (0.6)	176	0 (0.0)	173	2 (1.2)	165	1 (0.6)	149	1 (0.7)	134	2 (1.5)	115	0 (0.0)	107	1 (0.9)
嘔吐	179	1 (0.6)	176	1 (0.6)	172	0 (0.0)	167	0 (0.0)	150	0 (0.0)	135	0 (0.0)	117	1 (0.9)	108	2 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位紅斑	179	1 (0.6)	176	3 (1.7)	170	1 (0.6)	163	2 (1.2)	145	5 (3.4)	128	5 (3.9)	107	5 (4.7)	94	4 (4.3)
適用部位そう痒感	179	0 (0.0)	177	2 (1.1)	172	4 (2.3)	163	0 (0.0)	147	5 (3.4)	130	3 (2.3)	111	3 (2.7)	101	5 (5.0)
感染症および寄生虫症																
鼻咽頭炎	179	2 (1.1)	175	2 (1.1)	170	5 (2.9)	161	2 (1.2)	145	5 (3.4)	128	5 (3.9)	107	1 (0.9)	98	8 (8.2)
傷害、中毒および処置合併症																
挫傷	179	1 (0.6)	176	0 (0.0)	173	1 (0.6)	167	2 (1.2)	148	2 (1.4)	132	0 (0.0)	114	2 (1.8)	105	0 (0.0)
擦過傷	179	1 (0.6)	176	0 (0.0)	173	0 (0.0)	167	1 (0.6)	149	0 (0.0)	134	2 (1.5)	114	0 (0.0)	107	1 (0.9)
臨床検査																
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	179	0 (0.0)	177	4 (2.3)	170	0 (0.0)	164	7 (4.3)	143	2 (1.4)	129	8 (6.2)	105	0 (0.0)	99	7 (7.1)
起立血圧低下	179	0 (0.0)	177	9 (5.1)	165	1 (0.6)	159	4 (2.5)	140	0 (0.0)	127	4 (3.1)	105	0 (0.0)	98	4 (4.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	179	0 (0.0)	177	5 (2.8)	169	0 (0.0)	164	4 (2.4)	145	1 (0.7)	131	6 (4.6)	108	0 (0.0)	100	4 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	179	1 (0.6)	176	1 (0.6)	172	1 (0.6)	166	1 (0.6)	149	1 (0.7)	134	1 (0.7)	116	0 (0.0)	107	3 (2.8)
リンパ球百分率減少	179	0 (0.0)	177	1 (0.6)	173	0 (0.0)	167	2 (1.2)	149	0 (0.0)	135	2 (1.5)	116	0 (0.0)	107	2 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	179	0 (0.0)	177	1 (0.6)	173	1 (0.6)	167	0 (0.0)	150	1 (0.7)	135	1 (0.7)	116	0 (0.0)	107	2 (1.9)
好酸球百分率増加	179	0 (0.0)	177	1 (0.6)	173	0 (0.0)	168	3 (1.8)	149	1 (0.7)	134	1 (0.7)	116	0 (0.0)	107	0 (0.0)
血中尿素増加	179	0 (0.0)	177	0 (0.0)	174	0 (0.0)	168	1 (0.6)	151	1 (0.7)	136	2 (1.5)	116	0 (0.0)	108	1 (0.9)
尿中血陽性	179	0 (0.0)	177	1 (0.6)	173	0 (0.0)	168	1 (0.6)	150	0 (0.0)	135	1 (0.7)	116	0 (0.0)	107	2 (1.9)
好中球百分率増加	179	0 (0.0)	177	1 (0.6)	173	1 (0.6)	166	0 (0.0)	149	0 (0.0)	135	1 (0.7)	116	0 (0.0)	107	1 (0.9)
代謝および栄養障害																
食欲減退	179	0 (0.0)	177	3 (1.7)	171	2 (1.2)	164	0 (0.0)	148	0 (0.0)	135	1 (0.7)	116	1 (0.9)	107	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害																
背部痛	179	1 (0.6)	176	1 (0.6)	172	0 (0.0)	166	0 (0.0)	150	1 (0.7)	134	3 (2.2)	114	1 (0.9)	104	2 (1.9)

Confidential

表 2.7.4.2-11　JP-04 試験の HP-3000 群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
（続き）

因果関係	因果関係を問わない															
投与群	HP-3000 群															
初回発現時投与量（mg）	6.8		13.5		20.3		27.0		33.8		40.5		47.3		54.0	
有害事象	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)
	179	15 (8.4)	164	43 (26.2)	120	16 (13.3)	103	27 (26.2)	75	20 (26.7)	54	24 (44.4)	29	6 (20.7)	23	8 (34.8)
神経系障害																
傾眠	179	2 (1.1)	176	0 (0.0)	173	5 (2.9)	163	2 (1.2)	145	1 (0.7)	132	4 (3.0)	112	2 (1.8)	103	1 (1.0)
ジスキネジー	179	0 (0.0)	177	1 (0.6)	173	1 (0.6)	166	1 (0.6)	149	4 (2.7)	132	3 (2.3)	116	1 (0.9)	106	3 (2.8)
浮動性めまい	179	0 (0.0)	177	0 (0.0)	174	0 (0.0)	168	0 (0.0)	151	2 (1.3)	134	1 (0.7)	117	2 (1.7)	107	0 (0.0)
頭痛	179	0 (0.0)	177	0 (0.0)	174	2 (1.1)	166	0 (0.0)	149	1 (0.7)	134	1 (0.7)	115	1 (0.9)	105	0 (0.0)
体位性めまい	179	0 (0.0)	177	1 (0.6)	173	0 (0.0)	167	0 (0.0)	150	1 (0.7)	134	0 (0.0)	116	1 (0.9)	107	1 (0.9)
精神障害																
幻覚	179	1 (0.6)	176	2 (1.1)	171	1 (0.6)	166	2 (1.2)	150	2 (1.3)	134	2 (1.5)	116	1 (0.9)	106	1 (0.9)
幻視	179	0 (0.0)	177	0 (0.0)	174	0 (0.0)	168	1 (0.6)	151	0 (0.0)	136	0 (0.0)	118	3 (2.5)	107	0 (0.0)
血管障害																
起立性低血圧	179	0 (0.0)	177	0 (0.0)	174	0 (0.0)	168	2 (1.2)	149	0 (0.0)	134	2 (1.5)	116	0 (0.0)	107	1 (0.9)

HP-3000 群の初回発現時投与量別の有害事象発現率は、当該投与量未満で有害事象が発現していない患者における当該投与量の有害事象発現率とした。

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-04 試験総括報告書表 14.3.1-3 を一部改変

Confidential

(2) JP-05 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 非併用）

JP-05 試験において、HP-3000 群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-12 に示した。

HP-3000 群の初回発現時投与量別の有害事象発現率は、6.8mg が 16.4%（23/140 例）、13.5mg が 29.8%（34/114 例）、20.3mg が 18.8%（15/80 例）、27.0mg が 33.8%（22/65 例）、33.8mg が 18.6%（8/43 例）、40.5mg が 41.2%（14/34 例）、47.3mg が 21.1%（4/19 例）、54.0mg が 33.3%（5/15 例）であった。40.5mg 投与時に有害事象発現率が最も高く、用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった。

事象別の有害事象発現率においても、用量に依存して有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

初回投与量である 6.8mg で、他の投与量に比べ発現率が高い有害事象は悪心 5.7%であったが、悪心は 20.3mg で 4.7%、33.8mg で 5.1%発現しており、初回投与時に発現率が高くなる明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-12　JP-05 試験の HP-3000 群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない															
投与群	HP-3000 群															
初回発現時投与量（mg）	6.8		13.5		20.3		27.0		33.8		40.5		47.3		54.0	
有害事象	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)
	140	23 (16.4)	114	34 (29.8)	80	15 (18.8)	65	22 (33.8)	43	8 (18.6)	34	14 (41.2)	19	4 (21.1)	15	5 (33.3)
心臓障害																
上室性期外収縮	140	0 (0.0)	137	3 (2.2)	134	1 (0.7)	130	1 (0.8)	127	0 (0.0)	123	0 (0.0)	115	0 (0.0)	106	1 (0.9)
胃腸障害																
悪心	140	8 (5.7)	129	1 (0.8)	128	6 (4.7)	119	0 (0.0)	117	6 (5.1)	108	2 (1.9)	99	1 (1.0)	91	3 (3.3)
便秘	140	2 (1.4)	135	1 (0.7)	134	3 (2.2)	128	3 (2.3)	122	6 (4.9)	112	2 (1.8)	104	0 (0.0)	96	2 (2.1)
嘔吐	140	3 (2.1)	134	0 (0.0)	134	3 (2.2)	129	0 (0.0)	127	1 (0.8)	121	0 (0.0)	113	0 (0.0)	104	2 (1.9)
下痢	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	1 (0.7)	133	1 (0.8)	129	1 (0.8)	123	0 (0.0)	115	0 (0.0)	106	1 (0.9)
腹部不快感	140	0 (0.0)	137	1 (0.7)	136	0 (0.0)	133	0 (0.0)	130	1 (0.8)	125	1 (0.8)	116	0 (0.0)	107	0 (0.0)
腹部膨満	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	1 (0.7)	133	2 (1.5)	128	0 (0.0)	123	0 (0.0)	115	0 (0.0)	106	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位紅斑	140	5 (3.6)	132	2 (1.5)	130	1 (0.8)	126	1 (0.8)	124	3 (2.4)	116	3 (2.6)	106	2 (1.9)	95	2 (2.1)
適用部位そう痒感	140	2 (1.4)	135	2 (1.5)	133	1 (0.8)	130	3 (2.3)	124	3 (2.4)	116	2 (1.7)	107	4 (3.7)	95	0 (0.0)
感染症および寄生虫症																
鼻咽頭炎	140	0 (0.0)	137	2 (1.5)	135	2 (1.5)	130	1 (0.8)	127	5 (3.9)	118	5 (4.2)	105	1 (1.0)	96	4 (4.2)
気管支炎	140	0 (0.0)	137	1 (0.7)	136	0 (0.0)	133	1 (0.8)	129	1 (0.8)	123	0 (0.0)	115	0 (0.0)	106	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症																
挫傷	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	0 (0.0)	134	1 (0.7)	130	1 (0.8)	125	1 (0.8)	116	0 (0.0)	108	1 (0.9)
臨床検査																
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	140	0 (0.0)	137	6 (4.4)	131	0 (0.0)	128	5 (3.9)	120	1 (0.8)	114	4 (3.5)	104	0 (0.0)	96	5 (5.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	140	0 (0.0)	137	5 (3.6)	132	2 (1.5)	127	2 (1.6)	122	0 (0.0)	118	1 (0.8)	110	0 (0.0)	101	2 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性	140	0 (0.0)	137	1 (0.7)	136	0 (0.0)	134	1 (0.7)	130	1 (0.8)	125	1 (0.8)	116	0 (0.0)	107	2 (1.9)
尿中血陽性	140	1 (0.7)	136	2 (1.5)	134	0 (0.0)	131	0 (0.0)	128	0 (0.0)	123	1 (0.8)	115	0 (0.0)	106	2 (1.9)
好中球百分率増加	140	0 (0.0)	137	3 (2.2)	134	0 (0.0)	131	1 (0.8)	127	0 (0.0)	122	2 (1.6)	112	0 (0.0)	104	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	140	1 (0.7)	136	1 (0.7)	135	0 (0.0)	132	1 (0.8)	128	0 (0.0)	123	1 (0.8)	114	0 (0.0)	105	2 (1.9)
起立血圧低下	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	0 (0.0)	134	4 (3.0)	127	0 (0.0)	122	1 (0.8)	113	0 (0.0)	104	1 (1.0)
リンパ球百分率減少	140	0 (0.0)	137	3 (2.2)	134	0 (0.0)	131	1 (0.8)	127	0 (0.0)	122	0 (0.0)	114	0 (0.0)	105	1 (1.0)
代謝および栄養障害																
食欲減退	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	0 (0.0)	134	2 (1.5)	129	0 (0.0)	124	2 (1.6)	114	2 (1.8)	105	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害																
背部痛	140	0 (0.0)	137	2 (1.5)	135	1 (0.7)	131	0 (0.0)	128	1 (0.8)	122	0 (0.0)	115	0 (0.0)	106	1 (0.9)
四肢痛	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	2 (1.5)	133	0 (0.0)	130	0 (0.0)	125	0 (0.0)	117	0 (0.0)	108	1 (0.9)

Confidential

表 2.7.4.2-12　JP-05 試験の HP-3000 群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
（続き）

因果関係	因果関係を問わない															
投与群	HP-3000 群															
初回発現時投与量（mg）	6.8		13.5		20.3		27.0		33.8		40.5		47.3		54.0	
有害事象	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)	at risk	例数(%)
	140	23 (16.4)	114	34 (29.8)	80	15 (18.8)	65	22 (33.8)	43	8 (18.6)	34	14 (41.2)	19	4 (21.1)	15	5 (33 3)
神経系障害																
傾眠	140	3 (2.1)	134	1 (0.7)	133	2 (1.5)	128	4 (3.1)	121	3 (2.5)	114	5 (4.4)	105	1 (1.0)	97	3 (3.1)
体位性めまい	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	0 (0.0)	134	1 (0.7)	130	0 (0.0)	126	2 (1.6)	116	0 (0.0)	107	2 (1.9)
浮動性めまい	140	0 (0.0)	137	1 (0.7)	136	1 (0.7)	132	2 (1.5)	127	0 (0.0)	123	0 (0.0)	115	0 (0.0)	106	0 (0.0)
頭痛	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	1 (0.7)	133	1 (0.8)	129	1 (0.8)	124	0 (0.0)	116	0 (0.0)	107	0 (0.0)
精神障害																
幻覚	140	0 (0.0)	137	1 (0.7)	136	0 (0.0)	133	0 (0.0)	130	0 (0.0)	125	1 (0.8)	116	1 (0.9)	108	0 (0.0)
幻視	140	0 (0.0)	137	1 (0.7)	136	0 (0.0)	133	1 (0.8)	129	0 (0.0)	125	1 (0.8)	116	0 (0.0)	108	0 (0.0)
不眠症	140	0 (0.0)	137	0 (0.0)	137	1 (0.7)	133	0 (0.0)	130	0 (0.0)	125	0 (0.0)	117	1 (0.9)	107	1 (0.9)

HP-3000 群の初回発現時投与量別の有害事象発現率は、当該投与量未満で有害事象が初回発現していない患者における当該投与量の有害事象発現率とした。

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-05 試験総括報告書表 14.3.1-3 を一部改変

Confidential

(3) JP-06 試験：プラセボ及び実薬対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-06 試験において、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-13 に、最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-14 に示した。

HP-3000 群の初回発現時投与量別の有害事象発現率は、8mg が 10.6%（24/226 例）、16mg が 9.7%（19/195 例）、24mg が 25.3%（44/174 例）、32mg が 24.4%（30/123 例）、40mg が 15.1%（13/86 例）、48mg が 20.0%（14/70 例）、56mg が 13.2%（7/53 例）、64mg が 20.9%（9/43 例）であった。24mg 投与時に最も有害事象発現率が高く、用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった。

事象別の有害事象発現率においても、用量に依存して有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、初回投与量である 8mg で、他の投与量に比べ発現率が高い有害事象もみられなかった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群で初回発現時投与量別の有害事象発現率は 2mg が 18.8%（43/229 例）、4mg が 11.5%（21/183 例）、6mg が 25.2%（39/155 例）、8mg が 19.6%（21/107 例）、10mg が 28.8%（23/80 例）、12mg が 23.5%（12/51 例）、14mg が 21.1%（8/38 例）、16mg が 23.3%（7/30 例）であり、10mg 投与時に最も有害事象発現率が高かった。

HP-3000 群で最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率は 8mg が 41.7%（5/12 例）、16mg が 60.0%（3/5 例）、24mg が 73.1%（19/26 例）、32mg が 75.9%（22/29 例）、40mg が 85.0%（17/20 例）、48mg が 85.7%（18/21 例）、56mg が 72.7%（8/11 例）、64mg が 70.6%（72/102 例）であった。

48mg 投与が最も有害事象発現率が高く、用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群で最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率は 2mg が 76.9%（10/13 例）、4mg が 62.5%（10/16 例）、6mg が 69.0%（20/29 例）、8mg が 73.9%（17/23 例）、10mg が 75.0%（18/24 例）、12mg が 95.5%（21/22 例）、14mg が 100.0%（12/12 例）、16mg が 74.4%（67/90 例）であった。

表 2.7.4.2-13　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3000 群							
	初回発現時投与量 [a]（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	24 / 226 (10.6)	19 / 195 (9.7)	44 / 174 (25.3)	30 / 123 (24.4)	13 / 86 (15.1)	14 / 70 (20.0)	7 / 53 (13.2)	9 / 43 (20.9)
胃腸障害								
悪心	4 / 226 (1.8)	3 / 211 (1.4)	7 / 206 (3.4)	2 / 177 (1.1)	2 / 150 (1 3)	1 / 132 (0.8)	0 / 112 (0.0)	2 / 98 (2.0)
便秘	3 / 226 (1.3)	1 / 211 (0.5)	4 / 208 (1.9)	2 / 181 (1.1)	0 / 154 (0.0)	1 / 134 (0.7)	1 / 113 (0.9)	1 / 98 (1.0)
腹部不快感	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	3 / 212 (1.4)	1 / 188 (0.5)	0 / 161 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 120 (0.0)	0 / 105 (0.0)
嘔吐	0 / 226 (0.0)	1 / 214 (0.5)	0 / 211 (0.0)	0 / 187 (0.0)	0 / 160 (0.0)	0 / 139 (0.0)	1 / 120 (0.8)	0 / 104 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	3 / 226 (1.3)	3 / 212 (1.4)	3 / 207 (1.4)	3 / 180 (1.7)	1 / 152 (0.7)	2 / 134 (1.5)	7 / 114 (6.1)	0 / 94 (0.0)
適用部位そう痒感	1 / 226 (0.4)	2 / 214 (0.9)	3 / 210 (1.4)	2 / 183 (1.1)	3 / 155 (1 9)	1 / 134 (0.7)	5 / 114 (4.4)	1 / 96 (1.0)
倦怠感	1 / 226 (0.4)	0 / 213 (0.0)	0 / 211 (0.0)	0 / 187 (0.0)	0 / 160 (0.0)	1 / 139 (0.7)	1 / 119 (0.8)	0 / 105 (0.0)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	5 / 212 (2.4)	6 / 185 (3.2)	3 / 153 (2.0)	2 / 131 (1.5)	0 / 111 (0.0)	3 / 98 (3 1)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	2 / 226 (0.9)	0 / 212 (0.0)	2 / 210 (1.0)	1 / 185 (0.5)	2 / 157 (1 3)	0 / 134 (0.0)	1 / 117 (0.9)	0 / 101 (0.0)
擦過傷	1 / 226 (0.4)	0 / 213 (0.0)	1 / 211 (0.5)	1 / 186 (0.5)	0 / 158 (0.0)	1 / 137 (0.7)	0 / 116 (0.0)	0 / 101 (0.0)
転倒	1 / 226 (0.4)	0 / 213 (0.0)	0 / 211 (0.0)	2 / 187 (1.1)	0 / 158 (0.0)	0 / 138 (0.0)	0 / 119 (0.0)	0 / 104 (0.0)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	3 / 212 (1.4)	5 / 187 (2.7)	1 / 156 (0.6)	2 / 135 (1.5)	0 / 114 (0.0)	4 / 100 (4.0)
尿中血陽性	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	1 / 212 (0.5)	1 / 188 (0.5)	1 / 160 (0.6)	3 / 139 (2.2)	0 / 118 (0.0)	1 / 103 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	1 / 212 (0.5)	3 / 188 (1.6)	0 / 160 (0.0)	1 / 139 (0.7)	0 / 119 (0.0)	1 / 104 (1.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	3 / 212 (1.4)	0 / 186 (0.0)	0 / 160 (0.0)	1 / 139 (0.7)	0 / 118 (0.0)	1 / 103 (1.0)
尿中蛋白陽性	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	1 / 212 (0.5)	0 / 188 (0.0)	1 / 161 (0.6)	2 / 140 (1.4)	0 / 120 (0.0)	1 / 105 (1.0)
白血球数増加	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	1 / 212 (0.5)	0 / 188 (0.0)	1 / 161 (0.6)	1 / 139 (0.7)	0 / 119 (0.0)	1 / 104 (1.0)
起立血圧低下	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	2 / 212 (0.9)	0 / 187 (0.0)	0 / 160 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 120 (0.0)	0 / 105 (0.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 / 226 (0.0)	2 / 214 (0.9)	1 / 210 (0.5)	0 / 186 (0.0)	1 / 159 (0.6)	0 / 137 (0.0)	2 / 118 (1.7)	0 / 101 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 / 226 (0.0)	1 / 214 (0.5)	2 / 211 (0.9)	1 / 186 (0.5)	0 / 160 (0.0)	0 / 140 (0.0)	1 / 120 (0.8)	0 / 104 (0.0)

表 2.7.4.2-13　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3000 群							
	初回発現時投与量 [a]（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	24 / 226 (10.6)	19 / 195 (9.7)	44 / 174 (25.3)	30 / 123 (24.4)	13 / 86 (15.1)	14 / 70 (20.0)	7 / 53 (13.2)	9 / 43 (20.9)
神経系障害								
傾眠	2 / 226 (0.9)	3 / 213 (1.4)	4 / 208 (1.9)	5 / 182 (2.7)	5 / 154 (3 2)	3 / 135 (2.2)	0 / 114 (0.0)	0 / 100 (0.0)
ジスキネジア	1 / 226 (0.4)	0 / 214 (0.0)	3 / 212 (1.4)	2 / 186 (1.1)	4 / 160 (2 5)	3 / 139 (2.2)	0 / 117 (0.0)	2 / 104 (1.9)
浮動性めまい	0 / 226 (0.0)	1 / 214 (0.5)	1 / 211 (0.5)	0 / 187 (0.0)	0 / 160 (0.0)	1 / 139 (0.7)	0 / 120 (0.0)	0 / 105 (0.0)
精神障害								
幻視	0 / 226 (0.0)	1 / 214 (0.5)	1 / 211 (0.5)	2 / 187 (1.1)	3 / 158 (1 9)	1 / 137 (0.7)	0 / 118 (0.0)	0 / 103 (0.0)
譫妄	0 / 226 (0.0)	0 / 214 (0.0)	0 / 212 (0.0)	2 / 188 (1.1)	1 / 160 (0.6)	1 / 139 (0.7)	1 / 119 (0.8)	0 / 104 (0.0)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 226 (0.0)	1 / 214 (0.5)	1 / 211 (0.5)	0 / 187 (0.0)	3 / 160 (1 9)	0 / 138 (0.0)	0 / 119 (0.0)	2 / 104 (1.9)

Confidential

表 2.7.4.2-13　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群							
	初回発現時投与量 [a]（mg）							
	2	4	6	8	10	12	14	16
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	43 / 229 (18.8)	21 / 183 (11.5)	39 / 155 (25.2)	21 / 107 (19.6)	23 / 80 (28.8)	12 / 51 (23.5)	8 / 38 (21.1)	7 / 30 (23.3)
胃腸障害								
悪心	11 / 229 (4.8)	5 / 211 (2.4)	4 / 194 (2.1)	2 / 166 (1.2)	3 / 145 (2 1)	3 / 118 (2.5)	3 / 98 (3.1)	3 / 81 (3.7)
便秘	3 / 229 (1.3)	1 / 216 (0.5)	3 / 200 (1.5)	2 / 172 (1.2)	2 / 150 (1 3)	1 / 125 (0.8)	1 / 106 (0.9)	0 / 89 (0.0)
腹部不快感	3 / 229 (1.3)	1 / 216 (0.5)	0 / 200 (0.0)	0 / 172 (0.0)	1 / 152 (0.7)	0 / 127 (0.0)	0 / 107 (0.0)	0 / 90 (0.0)
嘔吐	7 / 229 (3.1)	0 / 214 (0.0)	1 / 199 (0.5)	0 / 171 (0.0)	0 / 149 (0.0)	1 / 124 (0.8)	0 / 104 (0.0)	0 / 88 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	0 / 229 (0.0)	2 / 219 (0.9)	1 / 203 (0.5)	2 / 174 (1.1)	3 / 150 (2.0)	2 / 122 (1.6)	2 / 103 (1.9)	1 / 87 (1 1)
適用部位そう痒感	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	2 / 204 (1.0)	3 / 175 (1.7)	2 / 150 (1 3)	1 / 124 (0.8)	1 / 105 (1.0)	1 / 88 (1 1)
倦怠感	1 / 229 (0.4)	0 / 218 (0.0)	0 / 203 (0.0)	1 / 175 (0.6)	1 / 153 (0.7)	0 / 127 (0.0)	0 / 107 (0.0)	0 / 91 (0.0)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	2 / 229 (0.9)	1 / 217 (0.5)	5 / 202 (2.5)	3 / 171 (1.8)	4 / 146 (2.7)	3 / 120 (2.5)	1 / 100 (1.0)	0 / 84 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	1 / 229 (0.4)	0 / 218 (0.0)	2 / 203 (1.0)	3 / 174 (1.7)	1 / 150 (0.7)	1 / 124 (0.8)	0 / 105 (0.0)	0 / 88 (0.0)
擦過傷	1 / 229 (0.4)	0 / 218 (0.0)	1 / 203 (0.5)	1 / 174 (0.6)	1 / 151 (0.7)	2 / 125 (1.6)	0 / 104 (0.0)	1 / 89 (1 1)
転倒	2 / 229 (0.9)	0 / 217 (0.0)	1 / 202 (0.5)	0 / 174 (0.0)	1 / 152 (0.7)	2 / 126 (1.6)	0 / 106 (0.0)	0 / 90 (0.0)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	3 / 204 (1.5)	1 / 174 (0.6)	3 / 152 (2.0)	4 / 128 (3.1)	0 / 106 (0.0)	0 / 89 (0.0)
尿中血陽性	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	0 / 204 (0.0)	0 / 176 (0.0)	0 / 154 (0.0)	0 / 129 (0.0)	0 / 109 (0.0)	0 / 92 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	0 / 204 (0.0)	0 / 176 (0.0)	0 / 154 (0.0)	0 / 129 (0.0)	0 / 109 (0.0)	0 / 92 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	2 / 204 (1.0)	3 / 175 (1.7)	0 / 151 (0.0)	1 / 127 (0.8)	0 / 107 (0.0)	0 / 90 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	0 / 204 (0.0)	0 / 176 (0.0)	0 / 154 (0.0)	0 / 129 (0.0)	0 / 109 (0.0)	0 / 92 (0.0)
白血球数増加	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	0 / 204 (0.0)	3 / 176 (1.7)	0 / 151 (0.0)	0 / 126 (0.0)	0 / 106 (0.0)	0 / 89 (0.0)
起立血圧低下	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	5 / 204 (2.5)	0 / 173 (0.0)	0 / 151 (0.0)	0 / 126 (0.0)	0 / 106 (0.0)	2 / 90 (2 2)
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 / 229 (0.4)	1 / 219 (0.5)	1 / 204 (0.5)	4 / 175 (2.3)	3 / 151 (2.0)	0 / 126 (0.0)	0 / 107 (0.0)	0 / 91 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	1 / 229 (0.4)	0 / 218 (0.0)	0 / 203 (0.0)	0 / 175 (0.0)	3 / 153 (2.0)	0 / 126 (0.0)	2 / 107 (1.9)	1 / 89 (1 1)

Confidential

表 2.7.4.2-13　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群							
	初回発現時投与量 [a)]（mg）							
	2	4	6	8	10	12	14	16
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	43 / 229 (18.8)	21 / 183 (11.5)	39 / 155 (25.2)	21 / 107 (19.6)	23 / 80 (28.8)	12 / 51 (23.5)	8 / 38 (21.1)	7 / 30 (23.3)
神経系障害								
傾眠	5 / 229 (2.2)	3 / 214 (1.4)	4 / 198 (2.0)	0 / 168 (0.0)	4 / 148 (2.7)	2 / 123 (1.6)	0 / 105 (0.0)	1 / 91 (1 1)
ジスキネジア	0 / 229 (0.0)	3 / 219 (1.4)	3 / 203 (1.5)	4 / 175 (2.3)	3 / 150 (2.0)	2 / 124 (1.6)	1 / 105 (1.0)	2 / 89 (2 2)
浮動性めまい	1 / 229 (0.4)	1 / 219 (0.5)	0 / 203 (0.0)	1 / 175 (0.6)	2 / 152 (1 3)	2 / 126 (1.6)	0 / 105 (0.0)	1 / 89 (1 1)
精神障害								
幻視	1 / 229 (0.4)	4 / 219 (1.8)	3 / 201 (1.5)	1 / 172 (0.6)	3 / 151 (2.0)	0 / 127 (0.0)	1 / 107 (0.9)	2 / 90 (2 2)
譫妄	0 / 229 (0.0)	1 / 219 (0.5)	1 / 203 (0.5)	0 / 175 (0.0)	0 / 153 (0.0)	0 / 128 (0.0)	0 / 108 (0.0)	0 / 91 (0.0)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 229 (0.0)	0 / 219 (0.0)	5 / 204 (2.5)	0 / 174 (0.0)	2 / 152 (1 3)	0 / 127 (0.0)	0 / 107 (0.0)	2 / 90 (2 2)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

各投与量の解析対象例数（at risk）は当該投与量が投与された患者のうち当該投与量よりも低い投与量で当該事象（PT）が発現していない例数とした。

a: HP-3000 はロピニロール塩酸塩として、ロピニロール塩酸塩徐放錠はロピニロールとして換算した。また、プラセボは HP-3000 相当の投与量として集計した。

JP-06 試験総括報告書表 14.3.1-6 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.2-14　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3000 群							
	最終評価時点の 1 日投与量 [a)]（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	12	5	26	29	20	21	11	102
有害事象	5 (41.7)	3 (60.0)	19 (73.1)	22 (75.9)	17 (85.0)	18 (85.7)	8 (72.7)	72 (70.6)
胃腸障害								
悪心	1 (8.3)	1 (20.0)	1 (3.8)	2 (6.9)	5 (25.0)	2 (9.5)	1 (9.1)	8 (7.8)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (6.9)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	9 (8.8)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	2 (10.0)	3 (14.3)	3 (27.3)	10 (9.8)
適用部位そう痒感	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (18.2)	8 (7.8)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.4)	3 (15.0)	3 (14.3)	2 (18.2)	9 (8.8)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	4 (3.9)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.9)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (2.0)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	9 (8.8)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	3 (2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (2.0)
起立血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.4)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)

Confidential

表 2.7.4.2-14　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3000 群							
	最終評価時点の 1 日投与量 [a)]（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	12	5	26	29	20	21	11	102
有害事象	5 (41.7)	3 (60.0)	19 (73.1)	22 (75.9)	17 (85.0)	18 (85.7)	8 (72.7)	72 (70.6)
神経系障害								
傾眠	1 (8.3)	2 (40.0)	1 (3.8)	5 (17.2)	7 (35.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	5 (4.9)
ジスキネジア	1 (8.3)	1 (20.0)	3 (11.5)	3 (10.3)	2 (10.0)	1 (4.8)	2 (18.2)	2 (2.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害								
幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (6.9)	1 (5.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (2.0)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
血管障害								
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)

Confidential

表 2.7.4.2-14　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群							
	最終評価時点の 1 日投与量[a)]（mg）							
	2	4	6	8	10	12	14	16
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	13	16	29	23	24	22	12	90
有害事象	10 (76 9)	10 (62.5)	20 (69.0)	17 (73.9)	18 (75.0)	21 (95.5)	12 (100.0)	67 (74.4)
胃腸障害								
悪心	6 (46 2)	2 (12.5)	3 (10.3)	2 (8.7)	2 (8.3)	4 (18.2)	1 (8.3)	14 (15.6)
便秘	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (6.9)	2 (8.7)	2 (8.3)	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (3.3)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (4.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
嘔吐	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (8.3)	4 (4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	4 (18.2)	1 (8.3)	6 (6.7)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (9.1)	0 (0.0)	5 (5.6)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (8.7)	1 (4.2)	3 (13.6)	4 (33.3)	7 (7.8)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.3)	1 (4.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	4 (4.4)
擦過傷	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (8.3)	4 (4.4)
転倒	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.5)	1 (8.3)	2 (2.2)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	4 (16.7)	2 (9.1)	0 (0.0)	3 (3.3)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	1 (4.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
起立血圧低下	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	4 (4.4)
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (3.4)	3 (13.0)	1 (4.2)	1 (4.5)	1 (8.3)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (9.1)	0 (0.0)	4 (4.4)

Confidential

表 2.7.4.2-14　JP-06 試験のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群							
	最終評価時点の 1 日投与量[a)]（mg）							
	2	4	6	8	10	12	14	16
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	13	16	29	23	24	22	12	90
有害事象	10 (76 9)	10 (62.5)	20 (69.0)	17 (73.9)	18 (75.0)	21 (95.5)	12 (100.0)	67 (74.4)
神経系障害								
傾眠	1 (7.7)	2 (12.5)	2 (6.9)	3 (13.0)	2 (8.3)	6 (27.3)	2 (16.7)	1 (1.1)
ジスキネジア	0 (0.0)	2 (12.5)	4 (13.8)	0 (0.0)	3 (12.5)	4 (18.2)	0 (0.0)	5 (5.6)
浮動性めまい	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (8.3)	3 (3.3)
精神障害								
幻視	1 (7.7)	3 (18.8)	2 (6.9)	2 (8.7)	2 (8.3)	1 (4.5)	1 (8.3)	3 (3.3)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害								
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (3.3)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

a: HP-3000 はロピニロール塩酸塩として、ロピニロール塩酸塩徐放錠はロピニロールとして換算した。また、プラセボは HP-3000 相当の投与量として集計した。

JP-06 試験総括報告書表 14.3.1-7 を一部改変

Confidential

(4) JP-07 試験：長期投与試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-07 試験において、発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-15 に、最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-16 に示した。

対象患者全体では、初回発現時投与量別の有害事象発現率は、8mg が 14.3%（16/112 例）、16mg が 11.8%（13/110 例）、24mg が 22.5%（27/120 例）、32mg が 25.2%（28/111 例）、40mg が 22.2%（22/99 例）、48mg が 20.3%（16/79 例）、56mg が 27.9%（17/61 例）、64mg が 88.5%（46/52 例）（以下同順）であった。

L-DOPA 併用では、9.8%（5/51 例）、14.0%（7/50 例）、25.0%（13/52 例）、26.5%（13/49 例）、20.8%（10/48 例）、19.5%（8/41 例）、27.3%（9/33 例）、89.3%（25/28 例）、L-DOPA 非併用では、18.0%（11/61 例）、10.0%（6/60 例）、20.6%（14/68 例）、24.2%（15/62 例）、23.5%（12/51 例）、21.1%（8/38 例）、28.6%（8/28 例）、87.5%（21/24 例）であった。

対象患者全体では、最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率は、8mg が 100.0%（3/3 例）、16mg が 91.7%（11/12 例）、24mg が 94.7%（18/19 例）、32mg が 100.0%（16/16 例）、40mg が 91.3%（21/23 例）、48mg が 88.9%（24/27 例）、56mg が 96.0%（24/25 例）、64mg が 91.9%（68/74 例）（以下同順）であった。

L-DOPA 併用では、100.0%（3/3 例）、100.0%（5/5 例）、100.0%（10/10 例）、100.0%（5/5 例）、90.9%（10/11 例）、93.8%（15/16 例）、92.9%（13/14 例）、90.6%（29/32 例）、L-DOPA 非併用では、0.0%（0/0 例）、85.7%（6/7 例）、88.9%（8/9 例）、100.0%（11/11 例）、91.7%（11/12 例）、81.8%（9/11 例）、100.0%（11/11 例）、92.9%（39/42 例）であった。

初回発現時投与量別の有害事象発現率において、他の投与量に比べ最大用量である 64mg で発現率が高い傾向がみられた。これは、当該試験が任意漸増法による長期投与試験であり、他の投与量では安全性に問題がなく臨床的改善が期待できる場合は増量したのに対し、最大用量である 64mg では維持投与され、この期間に新たに発現した有害事象が全て初回発現の有害事象としてカウントされたためと考えられた。最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率では 64mg と他の投与量とで発現率に違いはなく、用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、事象別の有害事象発現率においても、用量に依存して有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	全体							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	16 / 112 (14.3)	13 / 110 (11.8)	27 / 120 (22.5)	28 / 111 (25.2)	22 / 99 (22.2)	16 / 79 (20.3)	17 / 61 (27.9)	46 / 52 (88.5)
心臓障害								
心室性期外収縮	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	0 / 146 (0.0)	0 / 146 (0.0)	1 / 121 (0.8)	0 / 97 (0.0)	3 / 90 (3 3)
眼障害								
結膜出血	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	1 / 147 (0.7)	0 / 122 (0.0)	1 / 99 (1.0)	2 / 91 (2 2)
胃腸障害								
悪心	1 / 112 (0.9)	1 / 123 (0.8)	10 / 138 (7.2)	4 / 138 (2.9)	2 / 137 (1 5)	2 / 115 (1.7)	1 / 93 (1.1)	4 / 88 (4 5)
便秘	0 / 112 (0.0)	2 / 124 (1.6)	2 / 140 (1.4)	4 / 145 (2.8)	1 / 142 (0.7)	5 / 119 (4.2)	1 / 94 (1.1)	5 / 86 (5.8)
下痢	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	0 / 147 (0.0)	3 / 122 (2.5)	0 / 99 (0.0)	3 / 92 (3 3)
齲歯	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	1 / 147 (0.7)	1 / 146 (0.7)	0 / 122 (0.0)	0 / 99 (0.0)	2 / 92 (2 2)
口内炎	0 / 112 (0.0)	1 / 124 (0.8)	0 / 139 (0.0)	0 / 146 (0.0)	1 / 146 (0.7)	0 / 122 (0.0)	1 / 99 (1.0)	1 / 91 (1 1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	5 / 112 (4.5)	3 / 121 (2.5)	3 / 137 (2.2)	7 / 144 (4.9)	7 / 139 (5.0)	6 / 113 (5.3)	4 / 92 (4.3)	18 / 84 (21.4)
適用部位そう痒感	4 / 112 (3.6)	3 / 121 (2.5)	3 / 136 (2.2)	3 / 144 (2.1)	3 / 142 (2 1)	7 / 118 (5.9)	4 / 95 (4.2)	15 / 86 (17.4)
倦怠感	1 / 112 (0.9)	0 / 123 (0.0)	1 / 139 (0.7)	2 / 145 (1.4)	1 / 145 (0.7)	0 / 120 (0.0)	2 / 98 (2.0)	2 / 90 (2 2)
末梢性浮腫	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	0 / 146 (0.0)	1 / 146 (0.7)	2 / 121 (1.7)	1 / 98 (1.0)	1 / 90 (1 1)
口渇	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	2 / 140 (1.4)	0 / 145 (0.0)	1 / 145 (0.7)	0 / 120 (0.0)	0 / 98 (0.0)	1 / 92 (1 1)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	2 / 112 (1.8)	2 / 122 (1.6)	6 / 137 (4.4)	2 / 141 (1.4)	4 / 141 (2.8)	6 / 117 (5.1)	6 / 92 (6.5)	16 / 84 (19.0)
膀胱炎	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	1 / 147 (0.7)	0 / 146 (0.0)	0 / 121 (0.0)	1 / 98 (1.0)	3 / 91 (3 3)
歯周炎	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	0 / 147 (0.0)	1 / 122 (0.8)	1 / 99 (1.0)	3 / 91 (3 3)
気管支炎	0 / 112 (0.0)	1 / 124 (0.8)	0 / 139 (0.0)	0 / 147 (0.0)	0 / 147 (0.0)	0 / 122 (0.0)	1 / 99 (1.0)	2 / 92 (2 2)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	1 / 112 (0.9)	0 / 123 (0.0)	2 / 139 (1.4)	0 / 146 (0.0)	1 / 146 (0.7)	2 / 121 (1.7)	1 / 97 (1.0)	4 / 90 (4.4)
転倒	0 / 112 (0.0)	1 / 124 (0.8)	1 / 139 (0.7)	0 / 146 (0.0)	1 / 147 (0.7)	2 / 122 (1.6)	0 / 98 (0.0)	1 / 91 (1 1)
節足動物刺傷	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	0 / 146 (0.0)	1 / 146 (0.7)	1 / 121 (0.8)	0 / 97 (0.0)	2 / 90 (2 2)
脊椎圧迫骨折	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	2 / 147 (1.4)	0 / 121 (0.0)	0 / 99 (0.0)	2 / 92 (2 2)

Confidential

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	全体							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	16 / 112 (14.3)	13 / 110 (11.8)	27 / 120 (22.5)	28 / 111 (25.2)	22 / 99 (22.2)	16 / 79 (20.3)	17 / 61 (27.9)	46 / 52 (88.5)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	3 / 140 (2.1)	2 / 145 (1.4)	1 / 145 (0.7)	1 / 122 (0.8)	5 / 98 (5.1)	4 / 88 (4 5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 / 112 (0.9)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	0 / 147 (0.0)	0 / 147 (0.0)	2 / 122 (1.6)	1 / 97 (1.0)	3 / 89 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 / 112 (0.9)	1 / 124 (0.8)	1 / 139 (0.7)	0 / 146 (0.0)	0 / 146 (0.0)	0 / 121 (0.0)	1 / 99 (1.0)	3 / 91 (3 3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 / 112 (0.9)	1 / 124 (0.8)	1 / 139 (0.7)	0 / 147 (0.0)	0 / 147 (0.0)	1 / 122 (0.8)	1 / 98 (1.0)	2 / 91 (2 2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	2 / 140 (1.4)	0 / 146 (0.0)	1 / 146 (0.7)	0 / 121 (0.0)	1 / 98 (1.0)	3 / 90 (3 3)
尿中ブドウ糖陽性	1 / 112 (0.9)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	1 / 146 (0.7)	0 / 145 (0.0)	2 / 121 (1.7)	1 / 99 (1.0)	1 / 92 (1 1)
尿中血陽性	0 / 112 (0.0)	1 / 124 (0.8)	1 / 139 (0.7)	2 / 145 (1.4)	0 / 145 (0.0)	1 / 121 (0.8)	0 / 97 (0.0)	1 / 91 (1 1)
好中球百分率増加	1 / 112 (0.9)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	1 / 147 (0.7)	0 / 146 (0.0)	0 / 122 (0.0)	0 / 99 (0.0)	4 / 92 (4 3)
起立血圧低下	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	0 / 147 (0.0)	0 / 147 (0.0)	1 / 122 (0.8)	0 / 98 (0.0)	4 / 92 (4 3)
血中尿素増加	1 / 112 (0.9)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	2 / 147 (1.4)	1 / 122 (0.8)	0 / 99 (0.0)	1 / 92 (1 1)
白血球数増加	1 / 112 (0.9)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	0 / 147 (0.0)	1 / 147 (0.7)	0 / 122 (0.0)	0 / 99 (0.0)	2 / 92 (2 2)
尿中蛋白陽性	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	1 / 147 (0.7)	1 / 147 (0.7)	0 / 121 (0.0)	0 / 99 (0.0)	2 / 92 (2 2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 / 112 (0.9)	0 / 124 (0.0)	2 / 140 (1.4)	0 / 147 (0.0)	1 / 147 (0.7)	0 / 122 (0.0)	0 / 99 (0.0)	1 / 92 (1 1)
心電図 QT 延長	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	1 / 146 (0.7)	0 / 145 (0.0)	0 / 121 (0.0)	0 / 99 (0.0)	2 / 92 (2 2)
リンパ球百分率減少	1 / 112 (0.9)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	0 / 147 (0.0)	0 / 122 (0.0)	0 / 99 (0.0)	3 / 92 (3 3)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	2 / 140 (1.4)	2 / 145 (1.4)	1 / 144 (0.7)	0 / 119 (0.0)	1 / 96 (1.0)	1 / 89 (1 1)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	3 / 146 (2.1)	2 / 143 (1.4)	4 / 116 (3.4)	3 / 92 (3.3)	4 / 84 (4.8)
筋肉痛	0 / 112 (0.0)	1 / 124 (0.8)	0 / 140 (0.0)	2 / 147 (1.4)	0 / 147 (0.0)	0 / 122 (0.0)	0 / 99 (0.0)	3 / 92 (3 3)
関節痛	0 / 112 (0.0)	1 / 124 (0.8)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	1 / 147 (0.7)	1 / 121 (0.8)	0 / 99 (0.0)	1 / 92 (1 1)
四肢痛	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	0 / 146 (0.0)	0 / 146 (0.0)	0 / 121 (0.0)	1 / 98 (1.0)	2 / 90 (2 2)
神経系障害								
傾眠	5 / 112 (4.5)	1 / 119 (0.8)	2 / 134 (1.5)	6 / 142 (4.2)	4 / 142 (2.8)	2 / 116 (1.7)	3 / 95 (3.2)	4 / 87 (4.6)
浮動性めまい	1 / 112 (0.9)	1 / 123 (0.8)	3 / 138 (2.2)	1 / 143 (0.7)	3 / 145 (2 1)	3 / 121 (2.5)	1 / 99 (1.0)	2 / 91 (2 2)
ジスキネジア	1 / 112 (0.9)	2 / 124 (1.6)	2 / 140 (1.4)	2 / 145 (1.4)	1 / 144 (0.7)	1 / 122 (0.8)	2 / 99 (2.0)	3 / 90 (3 3)
体位性めまい	2 / 112 (1.8)	0 / 122 (0.0)	0 / 138 (0.0)	1 / 146 (0.7)	0 / 146 (0.0)	2 / 122 (1.6)	1 / 98 (1.0)	1 / 90 (1 1)
頭痛	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	1 / 146 (0.7)	0 / 145 (0.0)	0 / 120 (0.0)	0 / 97 (0.0)	2 / 90 (2 2)

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	全体							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	16 / 112 (14.3)	13 / 110 (11.8)	27 / 120 (22.5)	28 / 111 (25.2)	22 / 99 (22.2)	16 / 79 (20.3)	17 / 61 (27.9)	46 / 52 (88.5)
精神障害								
幻覚	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	1 / 147 (0.7)	1 / 147 (0.7)	1 / 122 (0.8)	2 / 98 (2.0)	3 / 90 (3 3)
幻視	0 / 112 (0.0)	1 / 124 (0.8)	0 / 139 (0.0)	2 / 146 (1.4)	3 / 146 (2 1)	1 / 122 (0.8)	0 / 98 (0.0)	2 / 91 (2 2)
不眠症	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	1 / 140 (0.7)	3 / 146 (2.1)	1 / 144 (0.7)	1 / 119 (0.8)	0 / 96 (0.0)	2 / 89 (2 2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1 / 112 (0.9)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	2 / 147 (1.4)	0 / 121 (0.0)	0 / 99 (0.0)	3 / 92 (3 3)
上気道の炎症	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	0 / 147 (0.0)	3 / 147 (2.0)	0 / 121 (0.0)	0 / 99 (0.0)	2 / 92 (2 2)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	1 / 147 (0.7)	0 / 146 (0.0)	1 / 121 (0.8)	1 / 98 (1.0)	3 / 90 (3 3)
色素沈着障害	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	2 / 140 (1.4)	0 / 146 (0.0)	2 / 146 (1.4)	0 / 119 (0.0)	0 / 97 (0.0)	1 / 91 (1 1)
そう痒症	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	0 / 140 (0.0)	1 / 147 (0.7)	1 / 146 (0.7)	1 / 121 (0.8)	0 / 98 (0.0)	1 / 91 (1 1)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 112 (0.0)	0 / 124 (0.0)	3 / 140 (2.1)	0 / 145 (0.0)	1 / 146 (0.7)	0 / 120 (0.0)	1 / 98 (1.0)	2 / 90 (2 2)

Confidential

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 併用 初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	5 / 51 (9.8)	7 / 50 (14.0)	13 / 52 (25.0)	13 / 49 (26.5)	10 / 48 (20.8)	8 / 41 (19.5)	9 / 33 (27.3)	25 / 28 (89.3)
心臓障害								
心室性期外収縮	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 45 (0.0)	0 / 42 (0.0)
眼障害								
結膜出血	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	1 / 46 (2.2)	2 / 42 (4.8)
胃腸障害								
悪心	0 / 51 (0.0)	1 / 53 (1.9)	6 / 57 (10.5)	1 / 59 (1.7)	0 / 64 (0.0)	1 / 58 (1.7)	1 / 44 (2.3)	1 / 41 (2.4)
便秘	0 / 51 (0.0)	1 / 53 (1.9)	0 / 58 (0.0)	1 / 64 (1.6)	0 / 68 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 45 (0.0)	1 / 42 (2.4)
下痢	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	2 / 61 (3 3)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
齲歯	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	1 / 69 (1.4)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
口内炎	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	1 / 46 (2.2)	1 / 42 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	3 / 51 (5.9)	2 / 52 (3.8)	1 / 58 (1.7)	3 / 64 (4.7)	5 / 67 (7.5)	3 / 57 (5 3)	1 / 44 (2.3)	8 / 41 (19.5)
適用部位そう痒感	2 / 51 (3.9)	2 / 52 (3.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 64 (1.6)	2 / 69 (2.9)	5 / 60 (8 3)	1 / 45 (2.2)	8 / 41 (19.5)
倦怠感	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	1 / 63 (1.6)	0 / 68 (0.0)	0 / 60 (0.0)	2 / 45 (4.4)	0 / 41 (0.0)
末梢性浮腫	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 46 (2.2)	0 / 42 (0.0)
口渇	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 63 (0.0)	0 / 68 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 43 (0.0)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	2 / 51 (3.9)	1 / 51 (2.0)	3 / 56 (5.4)	0 / 59 (0.0)	3 / 66 (4.5)	3 / 58 (5 2)	3 / 42 (7.1)	7 / 38 (18.4)
膀胱炎	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 43 (0.0)
歯周炎	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 46 (2.2)	2 / 42 (4.8)
気管支炎	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 63 (0.0)	0 / 68 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 45 (0.0)	2 / 43 (4.7)
転倒	0 / 51 (0.0)	1 / 53 (1.9)	0 / 57 (0.0)	0 / 63 (0.0)	1 / 69 (1.4)	1 / 61 (1.6)	0 / 45 (0.0)	1 / 42 (2.4)
節足動物刺傷	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	2 / 43 (4.7)
脊椎圧迫骨折	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	1 / 69 (1.4)	0 / 60 (0.0)	0 / 46 (0.0)	2 / 43 (4.7)

Confidential

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 併用 初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	5 / 51 (9.8)	7 / 50 (14.0)	13 / 52 (25.0)	13 / 49 (26.5)	10 / 48 (20.8)	8 / 41 (19.5)	9 / 33 (27.3)	25 / 28 (89.3)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	1 / 69 (1.4)	0 / 61 (0.0)	1 / 46 (2.2)	3 / 42 (7 1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 45 (0.0)	1 / 42 (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 / 51 (2.0)	1 / 53 (1.9)	1 / 57 (1.8)	0 / 63 (0.0)	0 / 68 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	2 / 58 (3.4)	0 / 63 (0.0)	0 / 68 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	2 / 43 (4.7)
尿中ブドウ糖陽性	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 63 (0.0)	0 / 68 (0.0)	1 / 60 (1.7)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
尿中血陽性	0 / 51 (0.0)	1 / 53 (1.9)	0 / 57 (0.0)	2 / 63 (3.2)	0 / 68 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 43 (0.0)
好中球百分率増加	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	1 / 64 (1.6)	0 / 68 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	3 / 43 (7.0)
起立血圧低下	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 43 (0.0)
血中尿素増加	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	1 / 69 (1.4)	1 / 61 (1.6)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
白血球数増加	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	1 / 69 (1.4)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 43 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	1 / 64 (1.6)	1 / 69 (1.4)	0 / 60 (0.0)	0 / 46 (0.0)	2 / 43 (4.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 64 (0.0)	1 / 69 (1.4)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
心電図 QT 延長	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 63 (0.0)	0 / 68 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 43 (0.0)
リンパ球百分率減少	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	2 / 43 (4.7)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	1 / 63 (1.6)	1 / 67 (1.5)	0 / 59 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 41 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	1 / 63 (1.6)	1 / 67 (1.5)	1 / 58 (1.7)	2 / 44 (4.5)	3 / 40 (7 5)
筋肉痛	0 / 51 (0.0)	1 / 53 (1.9)	0 / 58 (0.0)	1 / 64 (1.6)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
関節痛	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
四肢痛	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	1 / 46 (2.2)	1 / 42 (2.4)
神経系障害								
傾眠	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	3 / 64 (4.7)	2 / 68 (2.9)	1 / 59 (1.7)	0 / 45 (0.0)	2 / 42 (4.8)
浮動性めまい	0 / 51 (0.0)	1 / 53 (1.9)	1 / 57 (1.8)	0 / 62 (0.0)	0 / 67 (0.0)	1 / 60 (1.7)	1 / 46 (2.2)	0 / 42 (0.0)
ジスキネジア	1 / 51 (2.0)	2 / 53 (3.8)	2 / 58 (3.4)	2 / 62 (3.2)	1 / 66 (1.5)	1 / 61 (1.6)	2 / 46 (4.3)	3 / 41 (7 3)
体位性めまい	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	1 / 64 (1.6)	0 / 69 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 46 (2.2)	1 / 42 (2.4)
頭痛	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	1 / 63 (1.6)	0 / 67 (0.0)	0 / 59 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 41 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	L-DOPA 併用							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	5 / 51 (9.8)	7 / 50 (14.0)	13 / 52 (25.0)	13 / 49 (26.5)	10 / 48 (20.8)	8 / 41 (19.5)	9 / 33 (27.3)	25 / 28 (89.3)
精神障害								
幻覚	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	1 / 64 (1.6)	0 / 69 (0.0)	0 / 61 (0.0)	1 / 46 (2.2)	1 / 42 (2.4)
幻視	0 / 51 (0.0)	1 / 53 (1.9)	0 / 57 (0.0)	1 / 63 (1.6)	1 / 68 (1.5)	0 / 61 (0.0)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
不眠症	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	2 / 63 (3.2)	1 / 67 (1.5)	1 / 59 (1.7)	0 / 44 (0.0)	1 / 41 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1 / 51 (2.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	1 / 69 (1.4)	0 / 60 (0.0)	0 / 46 (0.0)	2 / 43 (4.7)
上気道の炎症	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	2 / 69 (2.9)	0 / 60 (0.0)	0 / 46 (0.0)	1 / 43 (2 3)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	0 / 64 (0.0)	0 / 69 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 46 (0.0)	2 / 43 (4.7)
色素沈着障害	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	2 / 58 (3.4)	0 / 63 (0.0)	1 / 68 (1.5)	0 / 59 (0.0)	0 / 45 (0.0)	0 / 43 (0.0)
そう痒症	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 58 (0.0)	1 / 64 (1.6)	1 / 68 (1.5)	0 / 60 (0.0)	0 / 45 (0.0)	0 / 42 (0.0)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 51 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 58 (1.7)	0 / 63 (0.0)	1 / 69 (1.4)	0 / 60 (0.0)	1 / 46 (2.2)	2 / 42 (4.8)

Confidential

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 非併用 初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	11 / 61 (18.0)	6 / 60 (10.0)	14 / 68 (20.6)	15 / 62 (24.2)	12 / 51 (23.5)	8 / 38 (21.1)	8 / 28 (28.6)	21 / 24 (87.5)
心臓障害								
心室性期外収縮	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 82 (0.0)	0 / 77 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 52 (0.0)	3 / 48 (6 3)
眼障害								
結膜出血	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)
胃腸障害								
悪心	1 / 61 (1.6)	0 / 70 (0.0)	4 / 81 (4.9)	3 / 79 (3.8)	2 / 73 (2.7)	1 / 57 (1.8)	0 / 49 (0.0)	3 / 47 (6.4)
便秘	0 / 61 (0.0)	1 / 71 (1.4)	2 / 82 (2.4)	3 / 81 (3.7)	1 / 74 (1.4)	4 / 58 (6 9)	1 / 49 (2.0)	4 / 44 (9 1)
下痢	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 53 (0.0)	2 / 49 (4 1)
齲歯	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 83 (1.2)	0 / 77 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 49 (2.0)
口内炎	0 / 61 (0.0)	1 / 71 (1.4)	0 / 81 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 77 (1.3)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	2 / 61 (3.3)	1 / 69 (1.4)	2 / 79 (2.5)	4 / 80 (5.0)	2 / 72 (2.8)	3 / 56 (5.4)	3 / 48 (6.3)	10 / 43 (23.3)
適用部位そう痒感	2 / 61 (3.3)	1 / 69 (1.4)	2 / 79 (2.5)	2 / 80 (2.5)	1 / 73 (1.4)	2 / 58 (3.4)	3 / 50 (6.0)	7 / 45 (15.6)
倦怠感	1 / 61 (1.6)	0 / 70 (0.0)	0 / 81 (0.0)	1 / 82 (1.2)	1 / 77 (1.3)	0 / 60 (0.0)	0 / 53 (0.0)	2 / 49 (4 1)
末梢性浮腫	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 82 (0.0)	1 / 77 (1.3)	1 / 60 (1.7)	0 / 52 (0.0)	1 / 48 (2 1)
口渇	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 82 (0.0)	1 / 77 (1.3)	0 / 60 (0.0)	0 / 52 (0.0)	1 / 49 (2.0)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	0 / 61 (0.0)	1 / 71 (1.4)	3 / 81 (3.7)	2 / 82 (2.4)	1 / 75 (1.3)	3 / 59 (5 1)	3 / 50 (6.0)	9 / 46 (19.6)
膀胱炎	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 83 (1.2)	0 / 77 (0.0)	0 / 60 (0.0)	1 / 52 (1.9)	3 / 48 (6 3)
歯周炎	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 49 (2.0)
気管支炎	0 / 61 (0.0)	1 / 71 (1.4)	0 / 81 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	1 / 53 (1.9)	1 / 49 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	1 / 61 (1.6)	0 / 70 (0.0)	1 / 81 (1.2)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	2 / 61 (3 3)	1 / 52 (1.9)	2 / 47 (4 3)
転倒	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)
節足動物刺傷	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 82 (0.0)	1 / 77 (1.3)	1 / 60 (1.7)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 非併用 初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	11 / 61 (18.0)	6 / 60 (10.0)	14 / 68 (20.6)	15 / 62 (24.2)	12 / 51 (23.5)	8 / 38 (21.1)	8 / 28 (28.6)	21 / 24 (87.5)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	3 / 82 (3.7)	2 / 81 (2.5)	0 / 76 (0.0)	1 / 61 (1.6)	4 / 52 (7.7)	1 / 46 (2 2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 52 (1.9)	2 / 47 (4 3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	1 / 53 (1.9)	2 / 48 (4 2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 / 61 (0.0)	1 / 71 (1.4)	0 / 81 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 52 (1.9)	1 / 48 (2 1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	0 / 60 (0.0)	1 / 52 (1.9)	1 / 47 (2 1)
尿中ブドウ糖陽性	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 83 (1.2)	0 / 77 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 53 (1.9)	0 / 49 (0.0)
尿中血陽性	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 82 (0.0)	0 / 77 (0.0)	1 / 60 (1.7)	0 / 51 (0.0)	1 / 48 (2 1)
好中球百分率増加	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 49 (2.0)
起立血圧低下	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 52 (0.0)	4 / 49 (8 2)
血中尿素増加	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)
白血球数増加	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	2 / 49 (4 1)
尿中蛋白陽性	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)
心電図 QT 延長	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 83 (1.2)	0 / 77 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	2 / 49 (4 1)
リンパ球百分率減少	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 49 (2.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	1 / 82 (1.2)	0 / 77 (0.0)	0 / 60 (0.0)	1 / 52 (1.9)	1 / 48 (2 1)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	2 / 83 (2.4)	1 / 76 (1.3)	3 / 58 (5 2)	1 / 48 (2.1)	1 / 44 (2 3)
筋肉痛	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 83 (1.2)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	2 / 49 (4 1)
関節痛	0 / 61 (0.0)	1 / 71 (1.4)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	0 / 60 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)
四肢痛	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 82 (0.0)	0 / 77 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 52 (0.0)	1 / 48 (2 1)
神経系障害								
傾眠	5 / 61 (8.2)	1 / 66 (1.5)	1 / 76 (1.3)	3 / 78 (3.8)	2 / 74 (2.7)	1 / 57 (1.8)	3 / 50 (6.0)	2 / 45 (4.4)
浮動性めまい	1 / 61 (1.6)	0 / 70 (0.0)	2 / 81 (2.5)	1 / 81 (1.2)	3 / 78 (3.8)	2 / 61 (3 3)	0 / 53 (0.0)	2 / 49 (4 1)
ジスキネジア	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	0 / 49 (0.0)
体位性めまい	2 / 61 (3.3)	0 / 69 (0.0)	0 / 80 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 77 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 52 (0.0)	0 / 48 (0.0)
頭痛	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	2 / 49 (4 1)

Confidential

表 2.7.4.2-15　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	L-DOPA 非併用							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	11 / 61 (18.0)	6 / 60 (10.0)	14 / 68 (20.6)	15 / 62 (24.2)	12 / 51 (23.5)	8 / 38 (21.1)	8 / 28 (28.6)	21 / 24 (87.5)
精神障害								
幻覚	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	1 / 82 (1.2)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	1 / 61 (1.6)	1 / 52 (1.9)	2 / 48 (4 2)
幻視	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 83 (1.2)	2 / 78 (2.6)	1 / 61 (1.6)	0 / 52 (0.0)	1 / 48 (2 1)
不眠症	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 83 (1.2)	0 / 77 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 52 (0.0)	1 / 48 (2 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 49 (2.0)
上気道の炎症	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	0 / 61 (0.0)	0 / 53 (0.0)	1 / 49 (2.0)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	1 / 83 (1.2)	0 / 77 (0.0)	0 / 60 (0.0)	1 / 52 (1.9)	1 / 47 (2 1)
色素沈着障害	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	1 / 78 (1.3)	0 / 60 (0.0)	0 / 52 (0.0)	1 / 48 (2 1)
そう痒症	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	0 / 82 (0.0)	0 / 83 (0.0)	0 / 78 (0.0)	1 / 61 (1.6)	0 / 53 (0.0)	1 / 49 (2.0)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 61 (0.0)	0 / 71 (0.0)	2 / 82 (2.4)	0 / 82 (0.0)	0 / 77 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 52 (0.0)	0 / 48 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

各投与量の解析対象例数（at risk）は当該投与量が投与された患者のうち当該投与量よりも低い投与量で当該事象（PT）が発現していない例数とした。

JP-07 試験総括報告書表 14.3.1-7 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	全体							
	最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	3	12	19	16	23	27	25	74
有害事象	3 (100.0)	11 (91.7)	18 (94.7)	16 (100.0)	21 (91 3)	24 (88.9)	24 (96.0)	68 (91.9)
心臓障害								
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.8)
眼障害								
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
胃腸障害								
悪心	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (15.8)	5 (31.3)	1 (4.3)	5 (18.5)	3 (12.0)	6 (8.1)
便秘	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (8.7)	4 (14.8)	0 (0.0)	10 (13.5)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.8)	1 (4.0)	1 (1.4)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	3 (100.0)	4 (33.3)	3 (15.8)	3 (18.8)	4 (17.4)	9 (33.3)	7 (28.0)	20 (27.0)
適用部位そう痒感	2 (66.7)	1 (8.3)	5 (26.3)	2 (12.5)	3 (13.0)	7 (25.9)	5 (20.0)	17 (23.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (4.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (11.1)	1 (4.0)	2 (2.7)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	1 (33.3)	1 (8.3)	5 (26.3)	1 (6.3)	3 (13.0)	6 (22.2)	6 (24.0)	21 (28.4)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (4.0)	3 (4.1)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	3 (4.1)
気管支炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (7.4)	1 (4.0)	5 (6.8)
転倒	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (4.1)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	全体							
	最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	3	12	19	16	23	27	25	74
有害事象	3 (100.0)	11 (91.7)	18 (94.7)	16 (100.0)	21 (91 3)	24 (88.9)	24 (96.0)	68 (91.9)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (10.5)	2 (12.5)	1 (4.3)	0 (0.0)	4 (16.0)	6 (8.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (4.0)	4 (5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	4 (5.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	1 (8.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.8)
尿中ブドウ糖陽性	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (7.4)	1 (4.0)	1 (1.4)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (4.0)	1 (1.4)
好中球百分率増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.4)
起立血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (4.0)	2 (2.7)
血中尿素増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.4)
白血球数増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
リンパ球百分率減少	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (11.1)	2 (8.0)	10 (13.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
関節痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (4.1)
神経系障害								
傾眠	0 (0.0)	3 (25.0)	5 (26.3)	3 (18.8)	3 (13.0)	4 (14.8)	3 (12.0)	6 (8.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (15.8)	1 (6.3)	4 (17.4)	4 (14.8)	1 (4.0)	1 (1.4)
ジスキネジア	2 (66.7)	3 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (8.7)	2 (7.4)	2 (8.0)	2 (2.7)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (4.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.4)

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	全体							
	最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	3	12	19	16	23	27	25	74
有害事象	3 (100.0)	11 (91.7)	18 (94.7)	16 (100.0)	21 (91 3)	24 (88.9)	24 (96.0)	68 (91.9)
精神障害								
幻覚	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	4 (16.0)	0 (0.0)
幻視	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)	3 (18.8)	1 (4.3)	1 (3.7)	1 (4.0)	1 (1.4)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (4.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	3 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (2.7)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	5 (6.8)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (4.0)	2 (2.7)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
血管障害								
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (4.1)

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 併用 最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	3	5	10	5	11	16	14	32
有害事象	3 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	10 (90 9)	15 (93.8)	13 (92.9)	29 (90.6)
心臓障害								
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
眼障害								
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
胃腸障害								
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (7.1)	2 (6.3)
便秘	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	3 (100.0)	3 (60.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	5 (31.3)	3 (21.4)	8 (25.0)
適用部位そう痒感	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	5 (31.3)	2 (14.3)	8 (25.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (3.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	4 (25.0)	2 (14.3)	10 (31.3)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (6.3)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (6.3)
転倒	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.1)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	L-DOPA 併用							
	最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	3	5	10	5	11	16	14	32
有害事象	3 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	10 (90 9)	15 (93.8)	13 (92.9)	29 (90.6)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (9.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
尿中ブドウ糖陽性	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
起立血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
白血球数増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (7.1)	5 (15.6)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.1)
神経系障害								
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (6.3)	1 (7.1)	2 (6.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	2 (66.7)	3 (60.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (18.2)	2 (12.5)	2 (14.3)	2 (6.3)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	L-DOPA 併用							
	最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	3	5	10	5	11	16	14	32
有害事象	3 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	10 (90 9)	15 (93.8)	13 (92.9)	29 (90.6)
精神障害								
幻覚	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)
幻視	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.1)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
血管障害								
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (6.3)

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 非併用 最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	0	7	9	11	12	11	11	42
有害事象	0 (0.0)	6 (85.7)	8 (88.9)	11 (100.0)	11 (91.7)	9 (81.8)	11 (100.0)	39 (92.9)
心臓障害								
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.5)
眼障害								
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害								
悪心	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (8.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	4 (9.5)
便秘	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (8.3)	4 (36.4)	0 (0.0)	8 (19.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (2.4)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	3 (27.3)	2 (16.7)	4 (36.4)	4 (36.4)	12 (28.6)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (18.2)	2 (16.7)	2 (18.2)	3 (27.3)	9 (21.4)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (4.8)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (4.8)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (18.2)	4 (36.4)	11 (26.2)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (7.1)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
気管支炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	3 (7.1)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	L-DOPA 非併用							
	最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	0	7	9	11	12	11	11	42
有害事象	0 (0.0)	6 (85.7)	8 (88.9)	11 (100.0)	11 (91.7)	9 (81.8)	11 (100.0)	39 (92.9)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (22.2)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.1)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (2.4)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
起立血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (4.8)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (11.9)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
関節痛	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
神経系障害								
傾眠	0 (0.0)	3 (42.9)	1 (11.1)	3 (27.3)	2 (16.7)	3 (27.3)	2 (18.2)	4 (9.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (9.1)	3 (25.0)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (2.4)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)

Confidential

表 2.7.4.2-16　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	L-DOPA 非併用							
	最終評価時点の 1 日投与量（mg）							
	8 n (%)	16 n (%)	24 n (%)	32 n (%)	40 n (%)	48 n (%)	56 n (%)	64 n (%)
例数	0	7	9	11	12	11	11	42
有害事象	0 (0.0)	6 (85.7)	8 (88.9)	11 (100.0)	11 (91.7)	9 (81.8)	11 (100.0)	39 (92.9)
精神障害								
幻覚	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0.0)
幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (8.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.1)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害								
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-07 試験総括報告書表 14 3 1-8 を一部改変

Confidential

2.7.4.2.1.1.3 長期投与試験における発現時期別有害事象

長期投与試験である JP-07 試験において、発現率 2%以上の有害事象について発現時期別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-17 に示した。

対象患者全体では、発現時期別の有害事象発現率は、「2～< 4 週」が 24.9%（49/197 例）で最も高く、以降は低下し、「36～< 52 週」では 5.4%（9/168 例）、「52 週～」0.0%（0/110 例）であった。

L-DOPA 併用では、「2～< 4 週」が 23.4%（22/94 例）で最も高く、以降は低下し、「36～< 52 週」では 4.9%（4/81 例）、「52 週～」0.0%（0/54 例）であった。

L-DOPA 非併用では、「2～< 4 週」が 26.2%（27/103 例）で最も高く、以降は低下し、「36～< 52 週」では 5.7%（5/87 例）、「52 週～」0.0%（0/56 例）であった。

L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、投与期間が長くなることで発現率が高くなる傾向はみられなかった。

対象患者全体で発現率 5%以上の有害事象のうち、悪心及び傾眠の発現時期別の発現率は、悪心が「< 2 週」2.5%、「2～< 4 週」4.6%、「4～< 8 週」1.0%、「8～< 12 週」2.7%、「12～< 24 週」1.7%、「24～< 36 週」0.0%、「36～< 52 週」0.6%、「52 週～」0.0%（以下同順）、傾眠が 4.0%、3.6%、2.1%、1.1%、1.1%、1.1%、1.2%、0.0%であった。

悪心は「2～< 4 週」4.6%、傾眠は「< 2 週」4.0%で発現率が最も高く、早期に発現率が高い傾向がみられたが、いずれも 5%未満の発現率であった。

その他の有害事象は投与期間による発現率への影響はみられなかった。

L-DOPA 併用で発現率 5%以上の有害事象のうち、悪心及び傾眠の発現時期別の発現率は、悪心が「< 2 週」4.2%、「2～< 4 週」3.2%、「4～< 8 週」1.1%、「8～< 12 週」2.2%、「12～< 24 週」1.2%、「24～< 36 週」0.0%、「36～< 52 週」0.0%、「52 週～」0.0%（以下同順）、傾眠が 2.1%、3.2%、2.2%、0.0%、1.2%、1.2%、0.0%、0.0%であった。

L-DOPA 非併用で発現率 5%以上の有害事象のうち、悪心及び傾眠の発現時期別の発現率は、悪心が「< 2 週」1.0%、「2～< 4 週」5.8%、「4～< 8 週」1.0%、「8～< 12 週」3.0%、「12～< 24 週」2.1%、「24～< 36 週」0.0%、「36～< 52 週」1.1%、「52 週～」0.0%（以下同順）、傾眠が 5.8%、3.9%、2.0%、2.0%、1.1%、1.1%、2.3%、0.0%であった。

傾眠は L-DOPA 併用に比べ、L-DOPA 非併用でより早期に発現がみられた。

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない								
	全体								
	発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	199	199	197	191	188	181	178	168	110
有害事象	185 (93.0)	40 (20.1)	49 (24 9)	27 (14.1)	22 (11.7)	21 (11.6)	17 (9.6)	9 (5.4)	0 (0.0)
心臓障害									
心室性期外収縮	5 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害									
結膜出血	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害									
悪心	25 (12.6)	5 (2.5)	9 (4.6)	2 (1.0)	5 (2.7)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
便秘	20 (10.1)	0 (0.0)	6 (3.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	7 (3.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
下痢	6 (3.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
齲歯	4 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
口内炎	4 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態									
適用部位紅斑	53 (26.6)	5 (2.5)	3 (1.5)	7 (3.7)	8 (4.3)	11 (6.1)	14 (7.9)	4 (2.4)	1 (0.9)
適用部位そう痒感	42 (21.1)	4 (2.0)	1 (0.5)	4 (2.1)	9 (4.8)	11 (6.1)	10 (5.6)	3 (1.8)	0 (0.0)
倦怠感	9 (4.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	7 (3.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
口渇	4 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	44 (22.1)	3 (1.5)	6 (3.0)	4 (2.1)	5 (2.7)	7 (3.9)	8 (4.5)	11 (6.5)	0 (0.0)
膀胱炎	5 (2.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
歯周炎	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)
気管支炎	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症									
挫傷	11 (5.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	4 (2.4)	0 (0.0)
転倒	6 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
節足動物刺傷	5 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない								
	全体								
	発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	199	199	197	191	188	181	178	168	110
有害事象	185 (93.0)	40 (20.1)	49 (24 9)	27 (14.1)	22 (11.7)	21 (11.6)	17 (9.6)	9 (5.4)	0 (0.0)
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.6)	5 (2.8)	3 (1.7)	2 (1.2)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	7 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)
尿中血陽性	6 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.9)
好中球百分率増加	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.8)	0 (0.0)
起立血圧低下	6 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中尿素増加	5 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (1.2)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	5 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	4 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
リンパ球百分率減少	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害									
食欲減退	7 (3.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	17 (8.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (2.1)	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (2.8)	2 (1.2)	0 (0.0)
筋肉痛	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.2)	0 (0.0)
関節痛	4 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
四肢痛	4 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害									
傾眠	27 (13.6)	8 (4.0)	7 (3.6)	4 (2.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	15 (7.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)
ジスキネジア	14 (7.0)	1 (0.5)	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
体位性めまい	7 (3.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない								
	全体								
	発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	199	199	197	191	188	181	178	168	110
有害事象	185 (93.0)	40 (20.1)	49 (24 9)	27 (14.1)	22 (11.7)	21 (11.6)	17 (9.6)	9 (5.4)	0 (0.0)
精神障害									
幻覚	9 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.8)	0 (0.0)
幻視	9 (4.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
不眠症	8 (4.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害									
湿疹	6 (3.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)
色素沈着障害	5 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
そう痒症	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害									
起立性低血圧	7 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 併用 発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	96	96	94	90	89	86	86	81	54
有害事象	90 (93.8)	17 (17.7)	22 (23.4)	15 (16.7)	9 (10.1)	14 (16.3)	9 (10.5)	4 (4.9)	0 (0.0)
心臓障害									
心室性期外収縮	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害									
結膜出血	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害									
悪心	11 (11.5)	4 (4.2)	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	3 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.9)
齲歯	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
口内炎	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態									
適用部位紅斑	26 (27.1)	1 (1.0)	3 (3.2)	4 (4.4)	6 (6.7)	5 (5.8)	5 (5.8)	2 (2.5)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	22 (22.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.3)	5 (5.6)	6 (7.0)	5 (5.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
倦怠感	4 (4.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	22 (22.9)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (4.7)	8 (9.9)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	4 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症									
挫傷	3 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
転倒	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
節足動物刺傷	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 併用 発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	96	96	94	90	89	86	86	81	54
有害事象	90 (93.8)	17 (17.7)	22 (23.4)	15 (16.7)	9 (10.1)	14 (16.3)	9 (10.5)	4 (4.9)	0 (0.0)
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
尿中血陽性	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.9)
好中球百分率増加	5 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
起立血圧低下	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	4 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	5 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害									
食欲減退	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	9 (9.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.2)	0 (0.0)
筋肉痛	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
関節痛	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害									
傾眠	9 (9.4)	2 (2.1)	3 (3.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	4 (4.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ジスキネジア	14 (14.6)	1 (1.0)	5 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.8)	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
体位性めまい	4 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない								
	L-DOPA 併用								
	発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	96	96	94	90	89	86	86	81	54
有害事象	90 (93.8)	17 (17.7)	22 (23.4)	15 (16.7)	9 (10.1)	14 (16.3)	9 (10.5)	4 (4.9)	0 (0.0)
精神障害									
幻覚	3 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
幻視	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	6 (6.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	4 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害									
湿疹	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
色素沈着障害	3 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害									
起立性低血圧	5 (5.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 非併用 発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	103	103	103	101	99	95	92	87	56
有害事象	95 (92.2)	23 (22.3)	27 (26 2)	12 (11.9)	13 (13.1)	7 (7.4)	8 (8.7)	5 (5.7)	0 (0.0)
心臓障害									
心室性期外収縮	4 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.8)
眼障害									
結膜出血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害									
悪心	14 (13.6)	1 (1.0)	6 (5.8)	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
便秘	16 (15.5)	0 (0.0)	5 (4.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	6 (6.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
下痢	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態									
適用部位紅斑	27 (26.2)	4 (3.9)	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	6 (6.3)	9 (9.8)	2 (2.3)	1 (1.8)
適用部位そう痒感	20 (19.4)	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	5 (5.3)	5 (5.4)	2 (2.3)	0 (0.0)
倦怠感	5 (4.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
末梢性浮腫	5 (4.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.8)
口渇	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	22 (21.4)	1 (1.0)	4 (3.9)	2 (2.0)	4 (4.0)	4 (4.2)	4 (4.3)	3 (3.4)	0 (0.0)
膀胱炎	5 (4.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
歯周炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症									
挫傷	8 (7.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.4)	0 (0.0)
転倒	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない								
	L-DOPA 非併用								
	発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	103	103	103	101	99	95	92	87	56
有害事象	95 (92.2)	23 (22.3)	27 (26 2)	12 (11.9)	13 (13.1)	7 (7.4)	8 (8.7)	5 (5.7)	0 (0.0)
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中血陽性	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
好中球百分率増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
起立血圧低下	5 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
リンパ球百分率減少	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害									
食欲減退	4 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	8 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋肉痛	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
関節痛	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
四肢痛	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害									
傾眠	18 (17.5)	6 (5.8)	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	11 (10.7)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.8)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	3 (2.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-17　JP-07 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない								
	L-DOPA 非併用								
	発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	103	103	103	101	99	95	92	87	56
有害事象	95 (92.2)	23 (22.3)	27 (26 2)	12 (11.9)	13 (13.1)	7 (7.4)	8 (8.7)	5 (5.7)	0 (0.0)
精神障害									
幻覚	6 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)
幻視	5 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
不眠症	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害									
湿疹	3 (2.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
そう痒症	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
血管障害									
起立性低血圧	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-07 試験総括報告書表 14.3.1-4 を一部改変

Confidential

2.7.4.2.1.1.4 ドパミンアゴニスト使用／未使用の検討

長期投与試験である JP-07 試験では、試験開始前にドパミンアゴニスト（DA）を使用していた患者も対象として試験を実施したため、DA 使用／未使用患者別による有害事象を検討した。

(1) DA 使用／未使用患者別有害事象

JP-07 試験において、DA 使用又は未使用で発現率 2%以上の有害事象発現率を表 2.7.4.2-18 に示した。

DA 使用では、有害事象発現率は 91.9%（91/99 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 66.7%（66/99 例）であった。

発現率 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 26.3%、鼻咽頭炎 22.2%、適用部位そう痒感 21.2%、傾眠 11.1%、便秘、背部痛が各 9.1%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまいが各 8.1%、倦怠感、挫傷、ジスキネジアが各 7.1%、悪心、下痢が各 5.1%であった。

DA 未使用では、有害事象発現率は 94.0%（94/100 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 78.0%（78/100 例）であった。

発現率 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 27.0%、鼻咽頭炎 22.0%、適用部位そう痒感 21.0%、悪心 20.0%、傾眠 16.0%、便秘 11.0%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、背部痛が各 8.0%、浮動性めまい、ジスキネジア、幻覚が各 7.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、幻視が各 6.0%、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、食欲減退、体位性めまい、起立性低血圧が各 5.0%であった。

DA 使用と未使用で有害事象発現率に 5%以上の差がみられた有害事象は、悪心（DA 使用 5.1%、DA 未使用 20.0%、以下同順）、倦怠感（7.1%、2.0%）、幻覚（2.0%、7.0%）であった。

表 2.7.4.2-18 JP-07 試験の DA 使用又は未使用で発現率 2%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体 (N = 199) n (%)	DA 使用 (N = 99) n (%)	DA 未使用 (N = 100) n (%)	全体 (N = 199) n (%)	DA 使用 (N = 99) n (%)	DA 未使用 (N = 100) n (%)
有害事象	185 (93.0)	91 (91.9)	94 (94.0)	144 (72.4)	66 (66.7)	78 (78.0)
心臓障害						
心室性期外収縮	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
心房細動	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
眼障害						
結膜出血	4 (2.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害						
悪心	25 (12.6)	5 (5.1)	20 (20.0)	22 (11.1)	5 (5.1)	17 (17.0)
便秘	20 (10.1)	9 (9.1)	11 (11.0)	16 (8.0)	7 (7.1)	9 (9.0)
下痢	6 (3.0)	5 (5.1)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
齲歯	4 (2.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	4 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

表 2.7.4.2-18　JP-07 試験の DA 使用又は未使用で発現率 2%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体 (N = 199) n (%)	DA 使用 (N = 99) n (%)	DA 未使用 (N = 100) n (%)	全体 (N = 199) n (%)	DA 使用 (N = 99) n (%)	DA 未使用 (N = 100) n (%)
有害事象	185 (93.0)	91 (91.9)	94 (94.0)	144 (72.4)	66 (66.7)	78 (78.0)
嘔吐	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)
上腹部痛	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	53 (26.6)	26 (26.3)	27 (27.0)	53 (26.6)	26 (26.3)	27 (27.0)
適用部位そう痒感	42 (21.1)	21 (21.2)	21 (21.0)	42 (21.1)	21 (21.2)	21 (21.0)
倦怠感	9 (4.5)	7 (7.1)	2 (2.0)	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)
末梢性浮腫	7 (3.5)	3 (3.0)	4 (4.0)	6 (3.0)	3 (3.0)	3 (3.0)
口渇	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
適用部位刺激感	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)
異常感	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	44 (22.1)	22 (22.2)	22 (22.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	5 (2.5)	4 (4.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	5 (2.5)	4 (4.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	4 (2.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
帯状疱疹	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (1.5)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
結膜炎	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型マイコバクテリア感染	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	11 (5.5)	7 (7.1)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	6 (3.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
節足動物刺傷	5 (2.5)	4 (4.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
凍瘡	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
裂傷	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
熱傷	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (8.0)	8 (8.1)	8 (8.0)	8 (4.0)	5 (5.1)	3 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.0)	2 (2.0)	6 (6.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.5)	4 (4.0)	3 (3.0)	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (3.5)	2 (2.0)	5 (5.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.5)	4 (4.0)	3 (3.0)	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)
尿中ブドウ糖陽性	7 (3.5)	2 (2.0)	5 (5.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿中血陽性	6 (3.0)	1 (1.0)	5 (5.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)
好中球百分率増加	6 (3.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立血圧低下	6 (3.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	4 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
血中尿素増加	5 (2.5)	2 (2.0)	3 (3.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
白血球数増加	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
尿中蛋白陽性	5 (2.5)	1 (1.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.5)	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
心電図 QT 延長	4 (2.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

表 2.7.4.2-18　JP-07 試験の DA 使用又は未使用で発現率 2%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体 (N = 199) n (%)	DA 使用 (N = 99) n (%)	DA 未使用 (N = 100) n (%)	全体 (N = 199) n (%)	DA 使用 (N = 99) n (%)	DA 未使用 (N = 100) n (%)
有害事象	185 (93.0)	91 (91.9)	94 (94.0)	144 (72.4)	66 (66.7)	78 (78.0)
リンパ球百分率減少	4 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
血圧上昇	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)
抱合ビリルビン増加	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
白血球数減少	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
血小板数増加	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	7 (3.5)	2 (2.0)	5 (5.0)	6 (3.0)	2 (2.0)	4 (4.0)
糖尿病	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	17 (8.5)	9 (9.1)	8 (8.0)	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)
筋肉痛	6 (3.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	4 (2.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	4 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)
筋骨格痛	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）						
肝転移	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害						
傾眠	27 (13.6)	11 (11.1)	16 (16.0)	26 (13.1)	10 (10.1)	16 (16.0)
浮動性めまい	15 (7.5)	8 (8.1)	7 (7.0)	10 (5.0)	6 (6.1)	4 (4.0)
ジスキネジア	14 (7.0)	7 (7.1)	7 (7.0)	14 (7.0)	7 (7.1)	7 (7.0)
体位性めまい	7 (3.5)	2 (2.0)	5 (5.0)	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
頭痛	4 (2.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
感覚鈍麻	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
坐骨神経痛	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害						
幻覚	9 (4.5)	2 (2.0)	7 (7.0)	9 (4.5)	2 (2.0)	7 (7.0)
幻視	9 (4.5)	3 (3.0)	6 (6.0)	9 (4.5)	3 (3.0)	6 (6.0)
不眠症	8 (4.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.0)
幻聴	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
腎および尿路障害						
頻尿	3 (1.5)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	6 (3.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	6 (3.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
色素沈着障害	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)
そう痒症	4 (2.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害						
起立性低血圧	7 (3.5)	2 (2.0)	5 (5.0)	6 (3.0)	2 (2.0)	4 (4.0)
高血圧	3 (1.5)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-07 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

(2) DA 未使用患者における発現時期別及び発現時用量別有害事象

第 III 相比較試験では L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした試験を実施していないことから、DA 未使用の L-DOPA 非併用パーキンソン病患者における HP-3000 8mg 投与からの安全性を確認するため、JP-07 試験の DA 未使用患者を対象に、L-DOPA 併用、非併用別に発現時期別の有害事象及び初回発現時投与量別の有害事象について検討した。

JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）における発現率 5%以上の発現時期別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.4.2-19 に示した。また、DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）における発現率 5%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.4.2-20 に示した。

DA 未使用患者における発現時期別の有害事象発現率は、L-DOPA 併用では「< 2 週」15.2%（7/46 例）、「2～< 4 週」32.6%（15/46 例）であり、以降は低下し、「36～< 52 週」では 7.5%（3/40 例）、「52 週～」0.0%（0/32 例）であった。L-DOPA 非併用では「< 2 週」24.1%（13/54 例）、「2～< 4 週」29.6%（16/54 例）であり、以降は低下し、「36～< 52 週」では 0.0%（0/44 例）、「52 週～」0.0%（0/35 例）であった。

DA 未使用患者において、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、投与期間が長くなることで発現率が高くなる傾向はみられなかった。

L-DOPA 併用で発現率 5%以上の有害事象のうち、悪心及び傾眠の発現時期別の発現率は、悪心が「< 2 週」2.2%、「2～< 4 週」6.5%、「4～< 8 週」2.3%、「8～< 12 週」2.3%、「12～< 24 週」2.3%、「24～< 36 週」0.0%、「36～< 52 週」0.0%、「52 週～」0.0%（以下同順）、傾眠が 0.0%、4.3%、4.5%、0.0%、2.3%、2.3%、0.0%、0.0%であった。

L-DOPA 非併用で発現率 5%以上の有害事象のうち、悪心及び傾眠の発現時期別の発現率は、悪心が「< 2 週」1.9%、「2～< 4 週」9.3%、「4～< 8 週」1.9%、「8～< 12 週」5.7%、「12～< 24 週」4.0%、「24～< 36 週」0.0%、「36～< 52 週」2.3%、「52 週～」0.0%（以下同順）、傾眠が 9.3%、3.7%、1.9%、1.9%、0.0%、0.0%、2.3%、0.0%であった。

DA 未使用患者において、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、悪心及び傾眠は早期に発現率が高い傾向がみられ、傾眠は L-DOPA 併用に比べ、L-DOPA 非併用でより早期に発現がみられた。

その他の有害事象は投与期間による発現率への影響はみられなかった。

DA 未使用患者における初回発現時投与量別の有害事象発現率は、L-DOPA 併用では、8mg が 8.7%（4/46 例）、16mg が 16.7%（7/42 例）、24mg が 28.6%（10/35 例）、32mg が 36.0%（9/25 例）、40mg が 18.8%（3/16 例）、48mg が 30.8%（4/13 例）、56mg が 55.6%（5/9 例）、64mg が 100.0%（3/3 例）（以下同順）、L-DOPA 非併用では、18.5%（10/54 例）、9.1%（4/44 例）、25.6%（10/39 例）、31.0%（9/29 例）、25.0%（5/20 例）、0.0%（0/14 例）、25.0%（3/12 例）、88.9%（8/9 例）であった。

表 2.7.4.2-19　JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）で発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない L-DOPA 併用（DA 未使用） 発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	46	46	46	44	43	43	43	40	32
有害事象	45 (97.8)	7 (15.2)	15 (32.6)	8 (18.2)	5 (11.6)	5 (11.6)	2 (4.7)	3 (7.5)	0 (0.0)
胃腸障害									
悪心	7 (15.2)	1 (2.2)	3 (6.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態									
適用部位紅斑	16 (34.8)	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (6.8)	3 (7.0)	3 (7.0)	3 (7.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	14 (30.4)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	4 (9.3)	4 (9.3)	3 (7.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	13 (28.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.7)	3 (7.5)	0 (0.0)
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.7)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.5)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害									
食欲減退	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	4 (8.7)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	1 (2.5)	0 (0.0)
神経系障害									
傾眠	6 (13.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	7 (15.2)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害									
幻覚	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.5)	0 (0.0)
幻視	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害									
起立性低血圧	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-19　JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）で発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない								
	L-DOPA 非併用（DA 未使用）								
	発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	54	54	54	53	53	50	47	44	35
有害事象	49 (90.7)	13 (24.1)	16 (29.6)	4 (7.5)	7 (13.2)	5 (10.0)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害									
悪心	13 (24.1)	1 (1.9)	5 (9.3)	1 (1.9)	3 (5.7)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
便秘	9 (16.7)	0 (0.0)	3 (5.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (6.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態									
適用部位紅斑	11 (20.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (4.0)	5 (10.6)	0 (0.0)	1 (2.9)
適用部位そう痒感	7 (13.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	9 (16.7)	0 (0.0)	2 (3.7)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (2.0)	2 (4.3)	1 (2.3)	0 (0.0)
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
尿中血陽性	3 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害									
食欲減退	3 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	4 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害									
傾眠	10 (18.5)	5 (9.3)	2 (3.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (9.3)	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	3 (5.6)	2 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害									
幻覚	4 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.3)	0 (0.0)
幻視	4 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
血管障害									
起立性低血圧	2 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-19　JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）で発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない								
	L-DOPA 併用（DA 未使用）								
	発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	46	46	46	44	43	43	43	40	32
有害事象	39 (84.8)	3 (6.5)	11 (23.9)	8 (18.2)	5 (11.6)	7 (16.3)	3 (7.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
胃腸障害									
悪心	5 (10.9)	1 (2.2)	3 (6.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態									
適用部位紅斑	16 (34.8)	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (6.8)	3 (7.0)	3 (7.0)	3 (7.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	14 (30.4)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	4 (9.3)	4 (9.3)	3 (7.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害									
食欲減退	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害									
傾眠	6 (13.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	7 (15.2)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害									
幻覚	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.5)	0 (0.0)
幻視	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害									
起立性低血圧	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-19　JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）で発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない L-DOPA 非併用（DA 未使用） 発現時期（週）								
	合計	< 2	2～< 4	4～< 8	8～< 12	12～< 24	24～< 36	36～< 52	52～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	54	54	54	53	53	50	47	44	35
有害事象	39 (72.2)	9 (16.7)	12 (22.2)	3 (5.7)	5 (9.4)	6 (12.0)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害									
悪心	12 (22.2)	1 (1.9)	5 (9.3)	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
便秘	8 (14.8)	0 (0.0)	2 (3.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (6.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態									
適用部位紅斑	11 (20.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (4.0)	5 (10.6)	0 (0.0)	1 (2.9)
適用部位そう痒感	7 (13.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害									
食欲減退	3 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害									
傾眠	10 (18.5)	5 (9.3)	2 (3.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (5.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
精神障害									
幻覚	4 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.3)	0 (0.0)
幻視	4 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
血管障害									
起立性低血圧	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-07 試験総括報告書表 14.3.1-4 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.2-20　JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）で発現率 5%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	L-DOPA 併用（DA 未使用）							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	4 / 46 (8.7)	7 / 42 (16.7)	10 / 35 (28.6)	9 / 25 (36.0)	3 / 16 (18.8)	4 / 13 (30.8)	5 / 9 (55.6)	3 / 3 (100.0)
胃腸障害								
悪心	0 / 46 (0.0)	1 / 44 (2.3)	4 / 39 (10.3)	0 / 34 (0.0)	0 / 28 (0.0)	1 / 26 (3.8)	0 / 16 (0.0)	1 / 13 (7.7)
便秘	0 / 46 (0.0)	1 / 44 (2.3)	0 / 40 (0.0)	1 / 37 (2.7)	0 / 30 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	3 / 46 (6.5)	2 / 43 (4.7)	1 / 40 (2.5)	1 / 37 (2.7)	2 / 31 (6.5)	2 / 25 (8.0)	1 / 16 (6.3)	4 / 12 (33.3)
適用部位そう痒感	1 / 46 (2.2)	2 / 44 (4.5)	1 / 40 (2.5)	1 / 37 (2.7)	0 / 31 (0.0)	4 / 27 (14.8)	1 / 16 (6.3)	4 / 12 (33.3)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	2 / 46 (4.3)	1 / 42 (2.4)	3 / 38 (7.9)	0 / 32 (0.0)	2 / 28 (7.1)	2 / 24 (8 3)	1 / 13 (7.7)	2 / 10 (20.0)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	1 / 13 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 / 46 (2.2)	0 / 44 (0.0)	1 / 40 (2.5)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	1 / 27 (3.7)	0 / 15 (0.0)	1 / 12 (8 3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 / 46 (2.2)	0 / 44 (0.0)	1 / 40 (2.5)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	1 / 13 (7.7)
尿中ブドウ糖陽性	1 / 46 (2.2)	0 / 44 (0.0)	1 / 40 (2.5)	0 / 36 (0.0)	0 / 30 (0.0)	1 / 26 (3.8)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
尿中血陽性	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	2 / 37 (5.4)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 37 (2.7)	1 / 30 (3.3)	0 / 26 (0.0)	0 / 15 (0.0)	0 / 12 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	1 / 40 (2.5)	1 / 36 (2.8)	0 / 29 (0.0)	1 / 25 (4.0)	0 / 15 (0.0)	1 / 12 (8 3)
神経系障害								
傾眠	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	3 / 37 (8.1)	1 / 30 (3.3)	1 / 26 (3.8)	0 / 16 (0.0)	1 / 13 (7.7)
浮動性めまい	0 / 46 (0.0)	1 / 44 (2.3)	0 / 39 (0.0)	0 / 36 (0.0)	0 / 30 (0.0)	1 / 26 (3.8)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
ジスキネジア	1 / 46 (2.2)	2 / 44 (4.5)	1 / 40 (2.5)	2 / 36 (5.6)	0 / 29 (0.0)	0 / 27 (0.0)	1 / 16 (6.3)	0 / 12 (0.0)
体位性めまい	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 37 (2.7)	0 / 31 (0.0)	1 / 27 (3.7)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
精神障害								
幻覚	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 37 (2.7)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	1 / 16 (6.3)	1 / 12 (8 3)
幻視	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 37 (2.7)	1 / 31 (3.2)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	1 / 40 (2.5)	0 / 36 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	1 / 16 (6.3)	1 / 12 (8 3)

Confidential

表 2.7.4.2-20　JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）で発現率 5%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	L-DOPA 非併用（DA 未使用）							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	10 / 54 (18.5)	4 / 44 (9.1)	10 / 39 (25.6)	9 / 29 (31.0)	5 / 20 (25.0)	0 / 14 (0.0)	3 / 12 (25.0)	8 / 9 (88 9)
胃腸障害								
悪心	1 / 54 (1.9)	0 / 53 (0.0)	4 / 50 (8.0)	3 / 43 (7.0)	2 / 35 (5.7)	0 / 26 (0.0)	0 / 24 (0.0)	3 / 20 (15.0)
便秘	0 / 54 (0.0)	1 / 54 (1.9)	2 / 51 (3.9)	2 / 45 (4.4)	1 / 37 (2.7)	0 / 27 (0.0)	1 / 25 (4.0)	2 / 18 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	2 / 54 (3.7)	1 / 52 (1.9)	1 / 48 (2.1)	2 / 45 (4.4)	0 / 37 (0.0)	0 / 28 (0.0)	1 / 26 (3.8)	4 / 20 (20.0)
適用部位そう痒感	2 / 54 (3.7)	0 / 52 (0.0)	1 / 49 (2.0)	1 / 45 (2.2)	0 / 37 (0.0)	0 / 28 (0.0)	1 / 26 (3.8)	2 / 20 (10.0)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	0 / 54 (0.0)	1 / 54 (1.9)	1 / 50 (2.0)	2 / 47 (4.3)	0 / 38 (0.0)	1 / 29 (3.4)	1 / 26 (3.8)	3 / 21 (14.3)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	2 / 51 (3.9)	1 / 45 (2.2)	0 / 39 (0.0)	0 / 30 (0.0)	4 / 28 (14.3)	0 / 19 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 30 (3 3)	1 / 27 (3.7)	0 / 20 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 / 54 (0.0)	1 / 54 (1.9)	0 / 50 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 30 (0.0)	1 / 28 (3.6)	0 / 21 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	1 / 47 (2.1)	0 / 39 (0.0)	0 / 30 (0.0)	1 / 28 (3.6)	0 / 22 (0.0)
尿中血陽性	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	1 / 51 (2.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 39 (0.0)	1 / 29 (3.4)	0 / 26 (0.0)	1 / 21 (4.8)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	1 / 51 (2.0)	1 / 46 (2.2)	0 / 39 (0.0)	0 / 29 (0.0)	0 / 27 (0.0)	1 / 22 (4 5)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	1 / 47 (2.1)	0 / 39 (0.0)	1 / 29 (3.4)	1 / 26 (3.8)	1 / 20 (5.0)
神経系障害								
傾眠	4 / 54 (7.4)	1 / 50 (2.0)	1 / 46 (2.2)	2 / 43 (4.7)	1 / 37 (2.7)	0 / 27 (0.0)	0 / 25 (0.0)	1 / 21 (4.8)
浮動性めまい	1 / 54 (1.9)	0 / 53 (0.0)	2 / 50 (4.0)	1 / 45 (2.2)	1 / 40 (2.5)	0 / 30 (0.0)	0 / 28 (0.0)	0 / 22 (0.0)
ジスキネジア	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 30 (0.0)	0 / 28 (0.0)	0 / 22 (0.0)
体位性めまい	2 / 54 (3.7)	0 / 52 (0.0)	0 / 49 (0.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 39 (0.0)	1 / 30 (3 3)	0 / 27 (0.0)	0 / 21 (0.0)
精神障害								
幻覚	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	1 / 51 (2.0)	0 / 47 (0.0)	1 / 40 (2.5)	1 / 30 (3 3)	1 / 27 (3.7)	0 / 21 (0.0)
幻視	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	1 / 47 (2.1)	1 / 40 (2.5)	1 / 30 (3 3)	0 / 27 (0.0)	1 / 21 (4.8)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	2 / 51 (3.9)	0 / 46 (0.0)	0 / 39 (0.0)	0 / 29 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 21 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-20　JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）で発現率 5%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	L-DOPA 併用（DA 未使用）							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	2 / 46 (4.3)	6 / 44 (13.6)	8 / 38 (21.1)	7 / 29 (24.1)	1 / 21 (4.8)	4 / 20 (20.0)	4 / 15 (26.7)	7 / 9 (77.8)
胃腸障害								
悪心	0 / 46 (0.0)	1 / 44 (2.3)	4 / 39 (10.3)	0 / 34 (0.0)	0 / 28 (0.0)	0 / 26 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
便秘	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 37 (2.7)	0 / 30 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	3 / 46 (6.5)	2 / 43 (4.7)	1 / 40 (2.5)	1 / 37 (2.7)	2 / 31 (6.5)	2 / 25 (8.0)	1 / 16 (6.3)	4 / 12 (33.3)
適用部位そう痒感	1 / 46 (2.2)	2 / 44 (4.5)	1 / 40 (2.5)	1 / 37 (2.7)	0 / 31 (0.0)	4 / 27 (14.8)	1 / 16 (6.3)	4 / 12 (33.3)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	1 / 27 (3.7)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
尿中血陽性	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	1 / 31 (3.2)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	1 / 13 (7.7)
神経系障害								
傾眠	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	3 / 37 (8.1)	1 / 30 (3.3)	1 / 26 (3.8)	0 / 16 (0.0)	1 / 13 (7.7)
浮動性めまい	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	1 / 27 (3.7)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
ジスキネジア	1 / 46 (2.2)	2 / 44 (4.5)	1 / 40 (2.5)	2 / 36 (5.6)	0 / 29 (0.0)	0 / 27 (0.0)	1 / 16 (6.3)	0 / 12 (0.0)
体位性めまい	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 37 (0.0)	0 / 31 (0.0)	1 / 27 (3.7)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
精神障害								
幻覚	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 37 (2.7)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	1 / 16 (6.3)	1 / 12 (8 3)
幻視	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 37 (2.7)	1 / 31 (3.2)	0 / 27 (0.0)	0 / 16 (0.0)	0 / 13 (0.0)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 46 (0.0)	0 / 44 (0.0)	1 / 40 (2.5)	0 / 36 (0.0)	0 / 31 (0.0)	0 / 27 (0.0)	1 / 16 (6.3)	1 / 12 (8 3)

Confidential

表 2.7.4.2-20　JP-07 試験の DA 未使用患者（L-DOPA 併用／非併用別）で発現率 5%以上の有害事象における初回発現時投与量別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	L-DOPA 非併用（DA 未使用）							
	初回発現時投与量（mg）							
	8	16	24	32	40	48	56	64
	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)	n / at risk (%)
有害事象	8 / 54 (14.8)	2 / 46 (4.3)	10 / 42 (23.8)	6 / 32 (18.8)	4 / 24 (16.7)	0 / 17 (0.0)	2 / 15 (13.3)	7 / 12 (58.3)
胃腸障害								
悪心	1 / 54 (1.9)	0 / 53 (0.0)	4 / 50 (8.0)	2 / 43 (4.7)	2 / 35 (5.7)	0 / 26 (0.0)	0 / 24 (0.0)	3 / 20 (15.0)
便秘	0 / 54 (0.0)	1 / 54 (1.9)	2 / 51 (3.9)	1 / 45 (2.2)	1 / 37 (2.7)	0 / 27 (0.0)	1 / 25 (4.0)	2 / 18 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	2 / 54 (3.7)	1 / 52 (1.9)	1 / 48 (2.1)	2 / 45 (4.4)	0 / 37 (0.0)	0 / 28 (0.0)	1 / 26 (3.8)	4 / 20 (20.0)
適用部位そう痒感	2 / 54 (3.7)	0 / 52 (0.0)	1 / 49 (2.0)	1 / 45 (2.2)	0 / 37 (0.0)	0 / 28 (0.0)	1 / 26 (3.8)	2 / 20 (10.0)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 30 (0.0)	0 / 28 (0.0)	0 / 22 (0.0)
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	1 / 51 (2.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 39 (0.0)	0 / 30 (0.0)	2 / 28 (7.1)	0 / 20 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 30 (0.0)	1 / 28 (3.6)	0 / 21 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 / 54 (0.0)	1 / 54 (1.9)	0 / 50 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 30 (0.0)	1 / 28 (3.6)	0 / 21 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 30 (0.0)	0 / 28 (0.0)	0 / 22 (0.0)
尿中血陽性	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 30 (3 3)	0 / 27 (0.0)	1 / 21 (4.8)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	1 / 51 (2.0)	1 / 46 (2.2)	0 / 39 (0.0)	0 / 29 (0.0)	0 / 27 (0.0)	1 / 22 (4 5)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 30 (3 3)	0 / 27 (0.0)	0 / 21 (0.0)
神経系障害								
傾眠	4 / 54 (7.4)	1 / 50 (2.0)	1 / 46 (2.2)	2 / 43 (4.7)	1 / 37 (2.7)	0 / 27 (0.0)	0 / 25 (0.0)	1 / 21 (4.8)
浮動性めまい	1 / 54 (1.9)	0 / 53 (0.0)	1 / 50 (2.0)	1 / 46 (2.2)	0 / 40 (0.0)	0 / 30 (0.0)	0 / 28 (0.0)	0 / 22 (0.0)
ジスキネジア	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 30 (0.0)	0 / 28 (0.0)	0 / 22 (0.0)
体位性めまい	1 / 54 (1.9)	0 / 53 (0.0)	0 / 50 (0.0)	0 / 47 (0.0)	0 / 40 (0.0)	1 / 30 (3 3)	0 / 27 (0.0)	0 / 21 (0.0)
精神障害								
幻覚	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	1 / 51 (2.0)	0 / 47 (0.0)	1 / 40 (2.5)	1 / 30 (3 3)	1 / 27 (3.7)	0 / 21 (0.0)
幻視	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	0 / 51 (0.0)	1 / 47 (2.1)	1 / 40 (2.5)	1 / 30 (3 3)	0 / 27 (0.0)	1 / 21 (4.8)
血管障害								
起立性低血圧	0 / 54 (0.0)	0 / 54 (0.0)	1 / 51 (2.0)	0 / 46 (0.0)	0 / 39 (0.0)	0 / 29 (0.0)	0 / 27 (0.0)	0 / 21 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

各投与量の解析対象例数（at risk）は当該投与量が投与された患者のうち当該投与量よりも低い投与量で当該事象（PT）が発現していない例数とした。

JP-07 試験総括報告書表 14.3.1-7 を一部改変

Confidential

(3) DA 使用患者における早期発現有害事象

DA から HP-3000 への切替えによる有害事象の早期発現を検討するため、DA 使用患者における治験薬投与開始 7 日後までの有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.4.2-21 に示した。

DA 使用患者における治験薬投与開始 7 日後までの有害事象発現率は 14.1%（14/99 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 11.1%（11/99 例）であった。L-DOPA 併用、非併用別では、L-DOPA 併用で有害事象発現率 14.0%（7/50 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率 14.0%（7/50 例）（以下同順）、L-DOPA 非併用で 14.3%（7/49 例）、8.2%（4/49 例）であった。

発現率 2%以上の有害事象は、傾眠 3.0%、悪心、適用部位紅斑、適用部位そう痒感が各 2.0%であった。いずれも因果関係が否定できない有害事象であった。L-DOPA 併用、非併用別では、傾眠は（L-DOPA 併用 4.0%、非併用 2.0%、以下同順）、悪心（4.0%、0.0%）、適用部位紅斑（0.0%、4.1%）、適用部位そう痒感（2.0%、2.0%）であった。

他の DA から HP-3000 に切り替えたことで有害事象発現率が特に高くなることはなかった。

表 2.7.4.2-21 DA 使用患者における治験薬投与開始 7 日後までの有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	DA 使用 (N = 99) n (%)	L-DOPA 併用 (DA 使用) (N = 50) n (%)	L-DOPA 非併用(DA 使用) (N = 49) n (%)	DA 使用 (N = 99) n (%)	L-DOPA 併用 (DA 使用) (N = 50) n (%)	L-DOPA 非併用(DA 使用) (N = 49) n (%)
治験薬投与開始 7 日後までの有害事象	14 (14.1)	7 (14.0)	7 (14.3)	11 (11.1)	7 (14.0)	4 (8.2)
胃腸障害	2 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
悪心	2 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.0)	2 (4.0)	2 (4.1)	4 (4.0)	2 (4.0)	2 (4.1)
適用部位紅斑	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.1)
適用部位そう痒感	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
適用部位刺激感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
浮腫	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
各種物質毒性	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
神経系障害	6 (6.1)	4 (8.0)	2 (4.1)	6 (6.1)	4 (8.0)	2 (4.1)
傾眠	3 (3.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (3.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
浮動性めまい	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
味覚異常	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
精神障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-07 試験総括報告書表 12.2-2 から引用

2.7.4.2.1.2 死亡

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-07 試験では死亡例はみられなかった。

JP-06 試験では死亡例が 2 例みられ、その内訳は HP-3000 群で急性心筋梗塞、胃腸出血の各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

JP-06 試験における死亡例の一覧を表 2.7.4.2-22 に示した。JP-06 試験における死亡例の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.4.2-22 JP-06 試験における死亡例の一覧

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名 b)	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日 c) (日目)	持続期間 d) (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-06 試験	HP-3000	併用	576 組 5 番	61 歳 女性	急性心筋梗塞	－	64	重篤	高度	111	1	その他（死亡）	関連なし	中止
			725 組 2 番	74 歳 男性	胃腸出血	－	56	重篤	高度	82	2	その他（死亡）	関連なし	中止

a: 治験薬投与開始日 - 生年月日

b: MedDRA/J Ver[redacted]

c: 治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 ＋1 日）

d: 発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 ＋1 日）

JP-06 試験総括報告書表 14.3.2a を一部改変

2.7.4.2.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において発現した、死亡以外の重篤な有害事象について試験ごとに示した。また、試験ごとの死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-27 に示した。各試験における重篤な有害事象の個別症例の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

(1) JP-03 試験：非盲検試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-03 試験では、死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3000 20.3mg 群（L-DOPA 非併用）に譫妄が 1 例みられた。治験薬投与中止後に発現した事象であるが、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) JP-04 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-04 試験における死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4.2-23 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、HP-3000 群 2.2%（4/179 例）、プラセボ群 5.6%（5/90 例）であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、HP-3000 群で網膜剥離、腸閉塞、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、横紋筋融解症、胃癌、意識変容状態、深部静脈血栓症が各 1 例、プラセボ群で肺炎、上腕骨骨折、乳癌、意識消失、譫妄が各 1 例であった。

このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、横紋筋融解症、意識変容状態、深部静脈血栓症、プラセボ群の譫妄であった。

表 2.7.4.2-23　JP-04 試験における死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない HP-3000 群 (N = 179)		 プラセボ群 (N = 90)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
死亡以外の重篤な有害事象	4 (2.2)	7	5 (5.6)	5
眼障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
網膜剥離	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
腸閉塞	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
肺炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
上腕骨骨折	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
臨床検査	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
横紋筋融解症	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1	1 (1.1)	1
胃癌	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
乳癌	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
神経系障害	1 (0.6)	1	1 (1.1)	1
意識変容状態	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
意識消失	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
精神障害	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
譫妄	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
血管障害	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
深部静脈血栓症	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]
JP-04 試験総括報告書表 12.3-1 を一部改変

(3)　JP-05 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 非併用）

JP-05 試験における死亡以外の重篤な有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-24 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、HP-3000 群 5.0%（7/140 例）、プラセボ群 1.4%（1/70 例）であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、HP-3000 群で脊椎圧迫骨折が 2 例、十二指腸潰瘍、大腿骨頚部骨折、ヘモグロビン減少、胆管癌、膀胱新生物、喘息が各 1 例、プラセボ群で機械的イレウスが 1 例であった。

このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群の大腿骨頚部骨折、胆管癌であった。

表 2.7.4.2-24　JP-05 試験における死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			
	HP-3000 群 (N = 140)		プラセボ群 (N = 70)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
死亡以外の重篤な有害事象	7 (5.0)	8	1 (1.4)	1
胃腸障害	1 (0.7)	1	1 (1.4)	1
十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1	0 (0.0)	0
機械的イレウス	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.1)	3	0 (0.0)	0
脊椎圧迫骨折	2 (1.4)	2	0 (0.0)	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.7)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	1 (0.7)	1	0 (0.0)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	1	0 (0.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.4)	2	0 (0.0)	0
胆管癌	1 (0.7)	1	0 (0.0)	0
膀胱新生物	1 (0.7)	1	0 (0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1	0 (0.0)	0
喘息	1 (0.7)	1	0 (0.0)	0

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]
JP-05 試験総括報告書表 12.3-1 を一部改変

(4)　JP-06 試験：プラセボ及び実薬対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-06 試験における死亡以外の重篤な有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-25 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、HP-3000 群で 4.0%（9/226 例）、プラセボ群で 1.6%（2/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 3.9%（9/229 例）であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、HP-3000 群で肺炎が 3 例、胃潰瘍、胆嚢炎、硬膜下血腫、胃癌、譫妄、妄想が各 1 例、プラセボ群で 2 型糖尿病、振戦が各 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で脊椎圧迫骨折が 3 例、大腿骨頚部骨折、橈骨骨折、くも膜下出血、慢性リンパ性白血病、水頭症、一過性脳虚血発作、妄想、幻視が各 1 例であった。

このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群の肺炎 2 例、胃潰瘍、譫妄、妄想、プラセボ群の振戦、ロピニロール塩酸塩徐放錠群の脊椎圧迫骨折 3 例、妄想、幻視であった。

なお、GCP 不遵守例のため安全性解析対象集団から除外した症例のうち、死亡以外の重篤な有害事象として、HP-3000 群で鼠径ヘルニア 1 例がみられた。

表 2.7.4.2-25　JP-06 試験における死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	HP-3000 群 (N = 226)		プラセボ群 (N = 127)		ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229)	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象	9	9 (4.0)	2	2 (1.6)	11	9 (3.9)
胃腸障害						
胃潰瘍	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
肝胆道系障害						
胆嚢炎	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
肺炎	3	3 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
硬膜下血腫	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
橈骨骨折	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (1.3)
くも膜下出血	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
代謝および栄養障害						
2 型糖尿病	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
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）						
胃癌	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
慢性リンパ性白血病	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
神経系障害						
水頭症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
振戦	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
精神障害						
譫妄	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
妄想	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
幻視	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

JP-06 試験総括報告書表 12.3-1 から引用

(5)　JP-07 試験：長期投与試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-07 試験における死亡以外の重篤な有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-26 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、対象患者全体では 7.5%（15/199 例）であり、そのうち L-DOPA 併用では 7.3%（7/96 例）、L-DOPA 非併用では 7.8%（8/103 例）であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、対象患者全体では、大動脈弁狭窄、腹痛、直腸脱、急性胆嚢炎、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、肺炎、鎖骨骨折、大腿骨頚部骨折、膀胱癌、胃癌、肝転移、甲状腺癌、肝細胞癌、出血性脳梗塞、運動障害、パーキンソン歩行、頭部下垂症候群が各 1 例であった。

L-DOPA 併用では、腹痛、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、肺炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、運動障害、頭部下垂症候群が各 1 例みられ、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、胃癌、頭部下垂症候群であった。

L-DOPA 非併用では、大動脈弁狭窄、直腸脱、急性胆嚢炎、鎖骨骨折、大腿骨頚部骨折、甲状腺癌、肝細胞癌、出血性脳梗塞、パーキンソン歩行が各 1 例みられ、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、パーキンソン歩行であった。

表 2.7.4.2-26　JP-07 試験における死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	全体 (N = 199)		L-DOPA 併用 (N = 96)		L-DOPA 非併用 (N = 103)	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象	18	15 (7 5)	9	7 (7.3)	9	8 (7.8)
心臓障害						
大動脈弁狭窄	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
胃腸障害						
腹痛	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)
直腸脱	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
肝胆道系障害						
急性胆嚢炎	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
感染症および寄生虫症						
脳膿瘍	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)
細菌性髄膜炎	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)
肺炎	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
鎖骨骨折	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
大腿骨頚部骨折	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
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）						
膀胱癌	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)
胃癌	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)
肝転移	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)
甲状腺癌	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
肝細胞癌	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
神経系障害						
出血性脳梗塞	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
運動障害	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)
パーキンソン歩行	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)
頭部下垂症候群	1	1 (0.5)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

JP-07 試験総括報告書表 12.3-1 から引用

表 2.7.4.2-27　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名 b)	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日 c) (日目)	持続期間 d) (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-03 試験	HP-3000 20.3mg	非併用	3000-03-023	73 歳 男性	譫妄	－	20.3	重篤	高度	3 日 6 時間 13 分後	79 日 12 時間 22 分	消失	関連あるかもしれない	投与期間外のため処置なし
JP-04 試験	HP-3000	併用	16 組 3 番	54 歳 男性	深部静脈血栓症	－	40.5	重篤	高度	87	61	消失	関連あるかもしれない	中止
					意識変容状態	－	40.5	重篤	高度	87	23	消失	関連あるかもしれない	中止
					横紋筋融解症	－	40.5	重篤	高度	87	61	消失	関連あるかもしれない	中止
					血中クレアチンホスホキナーゼ増加	－	40.5	重篤	高度	87	10	消失	関連あるかもしれない	中止
			29 組 2 番	78 歳 男性	腸閉塞	－	47.3	重篤	中等度	65	12	消失	関連なし	継続
			35 組 6 番	73 歳 男性	胃癌	－	33.8	重篤	高度	29	42	不変	関連なし	中止
			51 組 6 番	65 歳 女性	網膜剥離	－	54.0	重篤	高度	94	33	消失	関連なし	継続
	プラセボ	併用	23 組 3 番	66 歳 女性	乳癌	－	－	重篤	高度	50	11	不変	関連なし	中止
			23 組 5 番	75 歳 男性	肺炎	－	－	重篤	高度	69	16	消失	関連なし	用量維持
			26 組 2 番	75 歳 女性	譫妄	－	－	重篤	高度	56	138	消失	おそらく関連あり	中止
			52 組 2 番	75 歳 女性	上腕骨骨折	－	－	重篤	中等度	32	19	消失	関連なし	中止
			53 組 4 番	70 歳 男性	意識消失	－	－	重篤	高度	26	1	消失	関連なし	継続

Confidential

表 2.7.4.2-27　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧（続き）

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢[a] 性別	有害事象（PT）名[b]	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日[c] (日目)	持続期間[d] (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-05 試験	HP-3000	非併用	109 組 4 番	65 歳 男性	喘息	－	54.0	重篤	高度	114	42	消失	関連なし	継続
			111 組 5 番	74 歳 女性	脊椎圧迫骨折	－	47.3	重篤	高度	63	63	軽快	関連なし	中止
			124 組 1 番	68 歳 男性	膀胱新生物	－	40.5	重篤	高度	48	37	消失	関連なし	継続
			124 組 5 番	72 歳 男性	脊椎圧迫骨折	－	47.3	重篤	高度	72	49	軽快	関連なし	継続
			128 組 2 番	78 歳 男性	ヘモグロビン減少	－	33.8	重篤	高度	36	79	軽快	関連なし	継続
					十二指腸潰瘍	－	33.8	重篤	中等度	36	86	軽快	関連なし	継続
			133 組 2 番	77 歳 女性	大腿骨頚部骨折	－	54.0	重篤	高度	87	6	消失	関連あるかもしれない	中止
			162 組 5 番	77 歳 男性	胆管癌	－	47.3	重篤	中等度	99	66	消失	関連あるかもしれない	中止
	プラセボ	非併用	158 組 2 番	79 歳 男性	機械的イレウス	－	－	重篤	高度	46	13	消失	関連なし	中止
JP-06 試験	HP-3000	併用	031 組 1 番	76 歳 男性	肺炎	－	32	重篤	高度	82	18	消失	関連あるかもしれない	継続
			072 組 4 番	71 歳 女性	肺炎	－	32	重篤	高度	35	46	消失	関連あるかもしれない	中止
			523 組 1 番	71 歳 女性	胃潰瘍	－	32	重篤	中等度	37	30	軽快	おそらく関連あり	継続
			534 組 4 番	65 歳 男性	胆嚢炎	－	40	重篤	高度	47	18	消失	関連なし	継続
			704 組 1 番	76 歳 男性	鼠径ヘルニア	－	16	重篤	中等度	23	7	消失	関連なし	継続
			762 組 1 番	78 歳 女性	肺炎	－	32	重篤	高度	49	9	消失	関連なし	継続
			768 組 4 番	48 歳 男性	妄想	－	24	重篤	高度	24	114	消失	関連あるかもしれない	中止
			781 組 2 番	73 歳 男性	胃癌	－	40	重篤	軽度	137	29	その他 (不明)	関連なし	投与期間外のため処置なし
			786 組 4 番	76 歳 男性	譫妄	－	56	重篤	中等度	71	277	軽快	おそらく関連あり	中止
			788 組 1 番	76 歳 女性	硬膜下血腫	－	24	重篤	高度	50	76	軽快	関連なし	中止

Confidential

表 2.7.4.2-27　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧（続き）

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢[a] 性別	有害事象（PT）名[b]	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日[c] (日目)	持続期間[d] (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-06 試験	プラセボ	併用	551 組 4 番	79 歳 男性	振戦	－	－	重篤	中等度	45	3	消失	おそらく関連あり	減量
			775 組 4 番	59 歳 女性	2 型糖尿病	－	－	重篤	中等度	39	30	軽快	関連なし	中止
	ロピニロール塩酸塩徐放錠	併用	047 組 3 番	70 歳 男性	大腿骨頚部骨折	－	12	重篤	高度	57	63	消失	関連なし	中止
			072 組 1 番	73 歳 男性	脊椎圧迫骨折	－	8	重篤	高度	66	98	消失	おそらく関連あり	継続
			510 組 3 番	77 歳 男性	一過性脳虚血発作	－	6	重篤	軽度	17	18	軽快	関連なし	中止
			539 組 5 番	79 歳 女性	脊椎圧迫骨折	－	2	重篤	中等度	5	25	軽快	関連あるかもしれない	中止
			542 組 5 番	79 歳 女性	脊椎圧迫骨折	－	12	重篤	高度	71	57	軽快	関連あるかもしれない	中止
			554 組 1 番	79 歳 男性	橈骨骨折	－	6	重篤	中等度	15	107	消失	関連なし	継続
			568 組 4 番	79 歳 女性	幻視	－	6	重篤	中等度	25	75	消失	関連あるかもしれない	継続
					妄想	－	6	重篤	中等度	25	75	消失	関連あるかもしれない	継続
			733 組 2 番	79 歳 男性	慢性リンパ性白血病	－	10	重篤	中等度	57	67	不変	関連なし	中止
			751 組 3 番	71 歳 女性	くも膜下出血	－	6	重篤	高度	19	61	その他 (後遺症あり)	関連なし	中止
					水頭症	－	6	重篤	高度	21	59	その他 (後遺症あり)	関連なし	継続
JP-07 試験	－	併用 (DA 使用)	3000-07-28-04	71 歳 女性	肺炎	－	64	重篤	高度	185	13	消失	関連なし	継続
			3000-07-29-01	66 歳 男性	胃癌	－	56	重篤	軽度	264	87	消失	関連あるかもしれない	継続
			3000-07-61-01	64 歳 男性	腹痛	－	16	重篤	中等度	352	8	消失	関連なし	継続
			3000-07-72-05	51 歳 女性	頭部下垂症候群	－	64	重篤	高度	168	77	軽快	おそらく関連あり	中止

Confidential

表 2.7.4.2-27　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧（続き）

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名 b)	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日 c) (日目)	持続期間 d) (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-07 試験	－	併用 (DA 未使用)	3000-07-06-01	78 歳 女性	肝転移	－	24	重篤	高度	18	54	悪化	関連なし	中止
			3000-07-53-03	67 歳 男性	運動障害	－	8	重篤	高度	252	79	不変	関連なし	継続
					細菌性髄膜炎	－	8	重篤	高度	252	79	不変	関連なし	中止
					脳膿瘍	－	8	重篤	高度	252	79	不変	関連なし	中止
			3000-07-58-03	67 歳 男性	膀胱癌	－	24	重篤	中等度	118	31	消失	関連なし	中止
		非併用 (DA 使用)	3000-07-08-08	72 歳 男性	出血性脳梗塞	－	64	重篤	中等度	311	16	消失	関連なし	継続
			3000-07-54-04	77 歳 女性	急性胆嚢炎	－	48	重篤	高度	308	30	消失	関連なし	継続
			3000-07-58-05	78 歳 男性	大腿骨頚部骨折	－	64	重篤	中等度	65	85	消失	関連なし	継続
					パーキンソン歩行	－	64	重篤	中等度	250	113	軽快	関連あるかもしれない	継続
		非併用 (DA 未使用)	3000-07-08-03	77 歳 女性	直腸脱	－	64	重篤	中等度	283	33	消失	関連なし	継続
			3000-07-36-03	72 歳 女性	大動脈弁狭窄	－	24	重篤	高度	106	90	消失	関連なし	継続
			3000-07-44-01	60 歳 女性	甲状腺癌	－	16	重篤	軽度	15	2	不変	関連なし	中止
			3000-07-59-04	65 歳 男性	肝細胞癌	－	48	重篤	高度	327	38	消失	関連なし	継続
			3000-07-71-04	70 歳 男性	鎖骨骨折	－	64	重篤	中等度	371	48	軽快	関連なし	継続

a：治験薬投与開始日 - 生年月日
b：JP-03 試験；MedDRA/J Ver[redacted]
JP-04 試験；MedDRA/J Ver[redacted]
JP-05 試験；MedDRA/J Ver[redacted]
JP-06 試験；MedDRA/J Ver[redacted]
JP-07 試験；MedDRA/J Ver[redacted]
c：JP-03 試験；治験薬投与 1 日目を 1 日目とした日数、又は治験薬投与 1 日目投与時刻からの経過時間
JP-03 試験以外；治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 ＋1 日）
d：JP-03 試験；発現日を 1 日とした日数、又は発現日時からの経過時間
JP-03 試験以外；発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 ＋1 日）
JP-03 試験総括報告書表 14.3.2b、JP-04 試験総括報告書表 14.3.2b、JP-05 試験総括報告書表 14.3.2b、JP-06 試験総括報告書表 14.3.2b、JP-07 試験総括報告書表 14.3.2b より作成

Confidential

2.7.4.2.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において発現した、重篤な有害事象を含めた治験薬の投与中止に至った有害事象について試験ごとに示した。また、試験ごとの治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-32 に示した。

(1) JP-03 試験：非盲検試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-03 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、HP-3000 20.3mg 群で嘔吐が 1 例みられた。

(2) JP-04 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-28 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3000 群 7.8%（14/179 例）、プラセボ群 5.6%（5/90 例）であった。発現した事象は、HP-3000 群では、幻覚 1.7%（3/179 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジストニーが各 1.1%（2/179 例）、悪心、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位腫脹、脊椎圧迫骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、横紋筋融解症、頚変形、体幹前屈症、胃癌、意識変容状態、深部静脈血栓症が各 0.6%（1/179 例）、プラセボ群では、骨髄浮腫、軟骨損傷、上腕骨骨折、半月板変性、乳癌、譫妄、うつ病が各 1.1%（1/90 例）であった。

表 2.7.4.2-28 JP-04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない	
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (7.8)	5 (5.6)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.1)
骨髄浮腫	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害	1 (0.6)	0 (0.0)
悪心	1 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0 (0.0)
適用部位紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	1 (0.6)	0 (0.0)
適用部位腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	2 (2.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	0 (0.0)
軟骨損傷	0 (0.0)	1 (1.1)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (1.1)
臨床検査	3 (1.7)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.7)	1 (1.1)
横紋筋融解症	1 (0.6)	0 (0.0)
頚変形	1 (0.6)	0 (0.0)
体幹前屈症	1 (0.6)	0 (0.0)
半月板変性	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.4.2-28　JP-04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない	
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (7.8)	5 (5.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1 (1.1)
胃癌	1 (0.6)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	1 (1.1)
神経系障害	3 (1.7)	0 (0.0)
ジストニー	2 (1.1)	0 (0.0)
意識変容状態	1 (0.6)	0 (0.0)
精神障害	3 (1.7)	2 (2.2)
幻覚	3 (1.7)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	1 (1.1)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

JP-04 試験総括報告書表 12.3-3 を一部改変

(3)　JP-05 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 非併用）

JP-05 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-29 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3000 群 4.3%（6/140 例）、プラセボ群 2.9%（2/70 例）であった。発現した事象は、HP-3000 群では、視力低下、発熱、大腿骨頚部骨折、脊椎圧迫骨折、胆管癌、起立性低血圧が各 0.7%（1/140 例）、プラセボ群では、機械的イレウス、ジストニーが各 1.4%（1/70 例）であった。

表 2.7.4.2-29　JP-05 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない	
	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (4.3)	2 (2.9)
眼障害	1 (0.7)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.4)
機械的イレウス	0 (0.0)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	0 (0.0)
発熱	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (0.7)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (0.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0 (0.0)
胆管癌	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.4)
ジストニー	0 (0.0)	1 (1.4)
血管障害	1 (0.7)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (0.7)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

JP-05 試験総括報告書表 12.3-3 を一部改変

(4) JP-06 試験：プラセボ及び実薬対照比較試験（L-DOPA 併用）

JP-06 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-30 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3000 群で 5.8%（13/226 例）、プラセボ群で 3.1%（4/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 3.9%（9/229 例）であった。発現した事象は、HP-3000 群で譫妄が 1.3%（3/226 例）、急性心筋梗塞、胃腸出血、適用部位皮膚炎、無力症、顔面浮腫、肺炎、硬膜下血腫、脊柱後弯症、ジスキネジア、妄想、幻覚、幻視が各 0.4%（1/226 例）、プラセボ群で悪心、2 型糖尿病、ジストニア、傾眠が各 0.8%（1/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で嘔吐、脊椎圧迫骨折が各 0.9%（2/229 例）、大腿骨頚部骨折、くも膜下出血、慢性リンパ性白血病、一過性脳虚血発作、幻視が各 0.4%（1/229 例）であった。

表 2.7.4.2-30 JP-06 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		
	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (5.8)	4 (3.1)	9 (3.9)
心臓障害			
急性心筋梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
胃腸出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症			
肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症			
硬膜下血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害			
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
脊柱後弯症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）			
慢性リンパ性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害			
ジスキネジア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニア	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害			
譫妄	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻視	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

JP-06 試験総括報告書表 12.3-2 から引用

(5) JP-07 試験：長期投与試験（L-DOPA 併用又は非併用）

JP-07 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-31 に示した。

対象患者全体では、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 7.5%（15/199 例）であった。発現した事象は、脊柱後弯症 1.0%（2/199 例）、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、顔面浮腫、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、甲状腺癌、ジスキネジア、嗅覚錯誤、頭部下垂症候群、幻覚、幻視、全身性皮疹、全身性そう痒症が各 0.5%（1/199 例）であった。

L-DOPA 併用での発現率は 8.3%（8/96 例）であり、発現した事象は、顔面浮腫、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、ジスキネジア、頭部下垂症候群、幻視が各 1.0%（1/96 例）であった。

L-DOPA 非併用での発現率は 6.8%（7/103 例）であり、発現した事象は、脊柱後弯症 1.9%（2/103 例）、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、甲状腺癌、嗅覚錯誤、幻覚、全身性皮疹、全身性そう痒症が各 1.0%（1/103 例）であった。

表 2.7.4.2-31 JP-07 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		
	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	15 (7.5)	8 (8.3)	7 (6.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
適用部位そう痒感	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
顔面浮腫	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症			
脳膿瘍	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
細菌性髄膜炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
脊柱後弯症	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
膀胱癌	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
胃癌	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
肝転移	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
甲状腺癌	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
神経系障害			
ジスキネジア	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
頭部下垂症候群	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
精神障害			
幻覚	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
幻視	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
全身性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
全身性そう痒症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

JP-07 試験総括報告書表 12.3-2 から引用

表 2.7.4.2-32　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名 b)	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日 c) (日目)	持続期間 d) (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-03 試験	HP-3000 20.3mg	非併用	3000-03-023	73 歳 男性	嘔吐	－	20.3	非重篤	中等度	4 時間 9 分後	2 日 16 時間 36 分	消失	明らかに関連あり	中止
JP-04 試験	HP-3000	併用	16 組 3 番	54 歳 男性	深部静脈血栓症	－	40.5	重篤	高度	87	61	消失	関連あるかもしれない	中止
					意識変容状態	－	40.5	重篤	高度	87	23	消失	関連あるかもしれない	中止
					横紋筋融解症	－	40.5	重篤	高度	87	61	消失	関連あるかもしれない	中止
					血中クレアチンホスホキナーゼ増加	－	40.5	重篤	高度	87	10	消失	関連あるかもしれない	中止
			24 組 2 番	73 歳 女性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	－	47.3	非重篤	高度	57	148	消失	関連あるかもしれない	中止
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	－	47.3	非重篤	高度	57	176	消失	関連あるかもしれない	中止
			28 組 2 番	76 歳 男性	幻覚	－	20.3	非重篤	軽度	28	43	消失	おそらく関連あり	中止
			30 組 1 番	75 歳 女性	適用部位紅斑	腹部	47.3	非重篤	中等度	57	51	消失	明らかに関連あり	中止
					適用部位そう痒感	腹部	54.0	非重篤	中等度	73	21	消失	明らかに関連あり	中止
					適用部位腫脹	腹部	54.0	非重篤	中等度	73	13	消失	明らかに関連あり	中止
			30 組 5 番	75 歳 女性	頚変形	－	33.8	非重篤	軽度	37	21	消失	明らかに関連あり	中止
			32 組 1 番	73 歳 男性	幻覚	－	20.3	非重篤	軽度	32	40	消失	おそらく関連あり	中止
			32 組 4 番	68 歳 男性	ジストニー	－	6.8	非重篤	軽度	1	1	消失	明らかに関連あり	中止
			33 組 2 番	65 歳 男性	ジストニー	－	47.3	非重篤	中等度	63	65	不変	おそらく関連あり	中止
			33 組 4 番	74 歳 男性	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	－	47.3	非重篤	中等度	57	59	消失	おそらく関連あり	中止
			35 組 6 番	73 歳 男性	胃癌	－	33.8	重篤	高度	29	42	不変	関連なし	中止
			37 組 3 番	58 歳 女性	体幹前屈症	－	27.0	非重篤	中等度	58	77	軽快	関連あるかもしれない	中止
			45 組 5 番	71 歳 女性	幻覚	－	13.5	非重篤	軽度	8	106	消失	おそらく関連あり	中止
			48 組 2 番	77 歳 男性	脊椎圧迫骨折	－	47.3	非重篤	中等度	67	42	不変	関連なし	中止

Confidential

表 2.7.4.2-32　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（続き）

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名 b)	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日 c) (日目)	持続期間 d) (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-04 試験	プラセボ	併用	19 組 3 番	65 歳 女性	軟骨損傷	－	－	非重篤	中等度	71	22	消失	関連なし	中止
					骨髄浮腫	－	－	非重篤	中等度	71	22	消失	関連なし	中止
					半月板変性	－	－	非重篤	中等度	71	22	消失	関連なし	中止
			23 組 3 番	66 歳 女性	乳癌	－	－	重篤	高度	50	11	不変	関連なし	中止
			26 組 2 番	75 歳 女性	譫妄	－	－	重篤	高度	56	138	消失	おそらく関連あり	中止
			48 組 5 番	67 歳 女性	うつ病	－	－	非重篤	中等度	62	108	軽快	関連なし	中止
			52 組 2 番	75 歳 女性	上腕骨骨折	－	－	重篤	中等度	32	19	消失	関連なし	中止
JP-05 試験	HP-3000	非併用	111 組 5 番	74 歳 女性	脊椎圧迫骨折	－	47.3	重篤	高度	63	63	軽快	関連なし	中止
			133 組 2 番	77 歳 女性	大腿骨頚部骨折	－	54.0	重篤	高度	87	6	消失	関連あるかもしれない	中止
			149 組 3 番	71 歳 女性	発熱	－	6.8	非重篤	軽度	4	27	消失	関連あるかもしれない	中止
			154 組 3 番	55 歳 男性	視力低下	－	20.3	非重篤	軽度	13	23	軽快	おそらく関連あり	中止
			162 組 5 番	77 歳 男性	胆管癌	－	47.3	重篤	中等度	99	66	消失	関連あるかもしれない	中止
	プラセボ	非併用	129 組 6 番	50 歳 女性	ジストニー	－	－	非重篤	軽度	47	40	消失	おそらく関連あり	中止
			158 組 2 番	79 歳 男性	機械的イレウス	－	－	重篤	高度	46	13	消失	関連なし	中止

Confidential

表 2.7.4.2-32　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（続き）

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名 b)	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日 c) (日目)	持続期間 d) (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-06 試験	HP-3000	併用	032 組 1 番	41 歳 男性	ジスキネジア	－	8	非重篤	軽度	3	13	消失	明らかに関連あり	中止
			072 組 4 番	71 歳 女性	肺炎	－	32	重篤	高度	35	46	消失	関連あるかもしれない	中止
			556 組 1 番	71 歳 女性	適用部位皮膚炎	胸部、大腿部、上腕部	16	非重篤	中等度	85	79	消失	明らかに関連あり	中止
			559 組 5 番	60 歳 男性	幻覚	－	32	非重篤	中等度	90	12	消失	おそらく関連あり	中止
					譫妄	－	32	非重篤	中等度	90	12	消失	おそらく関連あり	中止
			576 組 5 番	61 歳 女性	急性心筋梗塞	－	64	重篤	高度	111	1	その他 (死亡)	関連なし	中止
			588 組 3 番	73 歳 男性	譫妄	－	32	非重篤	中等度	30	5	消失	明らかに関連あり	中止
			724 組 1 番	49 歳 女性	脊柱後弯症	－	48	非重篤	軽度	57	36	消失	関連あるかもしれない	中止
					無力症	－	48	非重篤	軽度	57	36	消失	関連あるかもしれない	中止
			725 組 2 番	74 歳 男性	胃腸出血	－	56	重篤	高度	82	2	その他 (死亡)	関連なし	中止
			740 組 1 番	66 歳 男性	顔面浮腫	－	24	非重篤	軽度	15	64	軽快	関連あるかもしれない	中止
			768 組 4 番	48 歳 男性	妄想	－	24	重篤	高度	24	114	消失	関連あるかもしれない	中止
			782 組 4 番	69 歳 男性	幻視	－	32	非重篤	中等度	32	116	不変	おそらく関連あり	中止
			786 組 4 番	76 歳 男性	譫妄	－	56	重篤	中等度	71	277	軽快	おそらく関連あり	中止
			788 組 1 番	76 歳 女性	硬膜下血腫	－	24	重篤	高度	50	76	軽快	関連なし	中止
	プラセボ	併用	567 組 3 番	45 歳 男性	傾眠	－	－	非重篤	中等度	30	24	消失	明らかに関連あり	中止
			574 組 5 番	73 歳 女性	ジストニア	－	－	非重篤	軽度	87	83	消失	関連あるかもしれない	中止
			580 組 1 番	66 歳 女性	悪心	－	－	非重篤	中等度	47	83	消失	おそらく関連あり	中止
			775 組 4 番	59 歳 女性	2 型糖尿病	－	－	重篤	中等度	39	30	軽快	関連なし	中止

Confidential

表 2.7.4.2-32　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（続き）

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢[a] 性別	有害事象（PT）名[b]	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日[c] (日目)	持続期間[d] (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-06 試験	ロピニロール塩酸塩徐放錠	併用	047 組 3 番	70 歳 男性	大腿骨頚部骨折	－	12	重篤	高度	57	63	消失	関連なし	中止
			048 組 1 番	66 歳 女性	幻視	－	6	非重篤	中等度	24	61	消失	関連あるかもしれない	中止
			510 組 3 番	77 歳 男性	一過性脳虚血発作	－	6	重篤	軽度	17	18	軽快	関連なし	中止
			539 組 5 番	79 歳 女性	脊椎圧迫骨折	－	2	重篤	中等度	5	25	軽快	関連あるかもしれない	中止
			542 組 5 番	79 歳 女性	脊椎圧迫骨折	－	12	重篤	高度	71	57	軽快	関連あるかもしれない	中止
			548 組 4 番	69 歳 女性	嘔吐	－	2	非重篤	軽度	1	11	消失	明らかに関連あり	中止
			733 組 2 番	79 歳 男性	慢性リンパ性白血病	－	10	重篤	中等度	57	67	不変	関連なし	中止
			751 組 3 番	71 歳 女性	くも膜下出血	－	6	重篤	高度	19	61	その他 (後遺症あり)	関連なし	中止
			791 組 3 番	75 歳 女性	嘔吐	－	2	非重篤	中等度	1	2	消失	明らかに関連あり	中止
JP-07 試験	－	併用 (DA 使用)	3000-07-69-08	64 歳 男性	ジスキネジア	－	64	非重篤	高度	21	260	軽快	明らかに関連あり	中止
			3000-07-72-05	51 歳 女性	頭部下垂症候群	－	64	重篤	高度	168	77	軽快	おそらく関連あり	中止
		併用 (DA 未使用)	3000-07-06-01	78 歳 女性	肝転移	－	24	重篤	高度	18	54	悪化	関連なし	中止
			3000-07-32-02	71 歳 女性	幻視	－	32	非重篤	中等度	25	16	消失	明らかに関連あり	中止
			3000-07-53-03	67 歳 男性	細菌性髄膜炎	－	8	重篤	高度	252	79	不変	関連なし	中止
					脳膿瘍	－	8	重篤	高度	252	79	不変	関連なし	中止
			3000-07-58-03	67 歳 男性	膀胱癌	－	24	重篤	中等度	118	31	消失	関連なし	中止
			3000-07-61-05	71 歳 女性	顔面浮腫	－	16	非重篤	軽度	8	20	消失	おそらく関連あり	中止

Confidential

表 2.7.4.2-32　パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（続き）

試験名	投与群	L-DOPA 併用／非併用	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名 b)	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日 c) (日目)	持続期間 d) (日)	転帰	因果関係	治験薬の処置
JP-07 試験	—	非併用 (DA 使用)	3000-07-01-03	65 歳 男性	全身性そう痒症	—	24	非重篤	中等度	252	85	消失	関連あるかもしれない	中止
					全身性皮疹	—	24	非重篤	中等度	252	113	消失	関連あるかもしれない	中止
			3000-07-40-02	64 歳 女性	嗅覚錯誤	—	24	非重篤	軽度	1	161	消失	明らかに関連あり	中止
			3000-07-45-04	71 歳 女性	適用部位そう痒感	大腿部	48	非重篤	軽度	137	92	消失	明らかに関連あり	中止
					適用部位紅斑	大腿部	48	非重篤	軽度	137	92	消失	明らかに関連あり	中止
		非併用 (DA 未使用)	3000-07-01-04	65 歳 女性	脊柱後弯症	—	40	非重篤	中等度	36	195	不変	関連あるかもしれない	中止
			3000-07-31-04	72 歳 女性	幻覚	—	40	非重篤	中等度	39	33	消失	明らかに関連あり	中止
			3000-07-44-01	60 歳 女性	甲状腺癌	—	16	重篤	軽度	15	2	不変	関連なし	中止
			3000-07-57-01	68 歳 女性	脊柱後弯症	—	8	非重篤	中等度	5	137	不変	関連あるかもしれない	中止

a：治験薬投与開始日 - 生年月日
b：JP-03 試験；MedDRA/J Ver[redacted]
JP-04 試験；MedDRA/J Ver
JP-05 試験；MedDRA/J Ver
JP-06 試験；MedDRA/J Ver
JP-07 試験；MedDRA/J Ver
c：JP-03 試験；治験薬投与 1 日目を 1 日目とした日数、又は治験薬投与 1 日目投与時刻からの経過時間
JP-03 試験以外；治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 ＋1 日）
d：JP-03 試験；発現日を 1 日とした日数、又は発現日時からの経過時間
JP-03 試験以外；発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 ＋1 日）
JP-03 試験総括報告書表 14.3.2b 及び表 14.3.2c、JP-04 試験総括報告書表 14.3.2b 及び表 14.3 2c、JP-05 試験総括報告書表 14.3.2b 及び表 14.3.2c、JP-06 試験総括報告書表 14.3.2d、JP-07 試験総括報告書表 14.3.2d より作成

Confidential

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における有害事象について、器官別大分類（SOC）別の有害事象を検討した。

HP-3000 はドパミンアゴニストであることから、安全性において注目すべき有害事象として、突発的睡眠（PT）、「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象、「衝動制御障害」に関連する有害事象、悪性症候群（PT）について検討した。また、HP-3000 は皮膚に適用する貼付剤であることより、治験薬投与部位の皮膚症状に関連する有害事象を精査するため、治験薬投与部位に発現した有害事象について検討した。

なお、本項では、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験を対象とした。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の投与方法が任意漸増法であるのに対し、JP-03 試験は HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を固定用量とした試験であり高用量が初回から投与されるため、投与方法が異なることから本項の検討対象から除いた。

(1) パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における器官別大分類（SOC）別の有害事象

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における有害事象について、器官別大分類（SOC）別の有害事象を検討した。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の SOC 別の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率を表 2.7.4.2-33～表 2.7.4.2-36 に示した。

1) L-DOPA 併用比較試験

JP-04 試験において、HP-3000 群で 10%以上発現した SOC 別の有害事象は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」及び「精神障害」であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった SOC は、「胃腸障害」HP-3000 群 26.8%、プラセボ群 21.1%（以下同順）、「臨床検査」45.8%、34.4%及び「神経系障害」24.6%、12.2%であった。

JP-06 試験において、HP-3000 群で 10%以上発現した SOC 別の有害事象は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」及び「神経系障害」であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」HP-3000 群 18.6%、プラセボ群 13.4%であった。

2) L-DOPA 非併用比較試験

JP-05 試験において、HP-3000 群で 10%以上発現した SOC 別の有害事象は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった SOC は、「胃腸障害」HP-3000 群 40.0%、プラセボ群 17.1%（以下同順）、「一般・全身障害および投与部位の状態」24.3%、11.4%及び「神経系障害」22.9%、12.9%であった。

3) 長期投与試験

JP-07 試験において、10%以上発現した SOC 別の有害事象は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「精神障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。また、L-DOPA 併用、非併用別においても、10%以上発現した SOC 別の有害事象は同様であった。

L-DOPA 併用と非併用で、発現率に 5%以上の差がみられた SOC は、「胃腸障害」L-DOPA 併用 30.2%、L-DOPA 非併用 40.8%であった。

表 2.7.4.2-33 JP-04 試験における SOC 別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)
有害事象	159 (88.8)	70 (77.8)	112 (62.6)	40 (44.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	7 (3.9)	3 (3.3)	3 (1.7)	2 (2.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (1.7)	2 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.1)
内分泌障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	3 (1.7)	4 (4.4)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害	48 (26.8)	19 (21.1)	28 (15.6)	11 (12.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (21.2)	18 (20.0)	32 (17 9)	16 (17.8)
肝胆道系障害	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	34 (19.0)	16 (17.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	19 (10.6)	11 (12.2)	2 (1.1)	0 (0.0)
臨床検査	82 (45.8)	31 (34.4)	48 (26.8)	12 (13.3)
代謝および栄養障害	9 (5.0)	2 (2.2)	3 (1.7)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	20 (11.2)	12 (13.3)	6 (3.4)	3 (3.3)
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）	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	44 (24.6)	11 (12.2)	38 (21 2)	7 (7.8)
精神障害	25 (14.0)	10 (11.1)	23 (12.8)	6 (6.7)
腎および尿路障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.7)	2 (2.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (5.6)	7 (7.8)	2 (1.1)	2 (2.2)
血管障害	9 (5.0)	1 (1.1)	5 (2.8)	1 (1.1)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
JP-04 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

表 2.7.4.2-34　JP-05 試験における SOC 別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象
（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)
有害事象	125 (89.3)	57 (81.4)	88 (62.9)	27 (38.6)
心臓障害	10 (7 1)	4 (5.7)	3 (2.1)	2 (2.9)
耳および迷路障害	2 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	5 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	56 (40.0)	12 (17.1)	38 (27.1)	4 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (24.3)	8 (11.4)	32 (22.9)	7 (10.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	30 (21.4)	13 (18.6)	2 (1.4)	2 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	14 (10.0)	4 (5.7)	2 (1.4)	0 (0.0)
臨床検査	59 (42.1)	28 (40.0)	28 (20.0)	7 (10.0)
代謝および栄養障害	6 (4.3)	2 (2.9)	4 (2.9)	2 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	18 (12.9)	6 (8.6)	3 (2.1)	1 (1.4)
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）	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	32 (22.9)	9 (12 9)	24 (17.1)	9 (12.9)
精神障害	9 (6.4)	5 (7.1)	8 (5.7)	3 (4.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (5.0)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (7 1)	5 (7.1)	3 (2.1)	1 (1.4)
血管障害	3 (2.1)	4 (5.7)	2 (1.4)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-05 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

表 2.7.4.2-35　JP-06 試験における SOC 別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象
（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)
有害事象	164 (72.6)	78 (61.4)	175 (76.4)	122 (54.0)	49 (38.6)	128 (55.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	6 (2.7)	2 (1.6)	4 (1.7)	4 (1.8)	2 (1.6)	2 (0.9)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
胃腸障害	49 (21.7)	22 (17.3)	67 (29.3)	34 (15.0)	15 (11.8)	50 (21.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (18.6)	17 (13.4)	30 (13.1)	41 (18.1)	16 (12.6)	27 (11.8)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	30 (13.3)	16 (12.6)	31 (13.5)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	21 (9.3)	14 (11.0)	32 (14.0)	2 (0.9)	2 (1.6)	8 (3.5)
臨床検査	41 (18.1)	17 (13.4)	38 (16.6)	19 (8.4)	6 (4.7)	15 (6.6)
代謝および栄養障害	10 (4.4)	7 (5.5)	11 (4.8)	6 (2.7)	3 (2.4)	7 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	18 (8.0)	6 (4.7)	15 (6.6)	5 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
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）	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	46 (20.4)	20 (15.7)	55 (24.0)	44 (19.5)	17 (13.4)	43 (18.8)
精神障害	22 (9.7)	3 (2.4)	31 (13.5)	20 (8.8)	3 (2.4)	26 (11.4)
腎および尿路障害	3 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.2)	1 (0.8)	10 (4.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	16 (7.1)	11 (8.7)	16 (7.0)	7 (3.1)	3 (2.4)	5 (2.2)
血管障害	9 (4.0)	6 (4.7)	10 (4.4)	5 (2.2)	5 (3.9)	8 (3.5)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-06 試験総括報告書表 14.3.1-2 を一部改変

表 2.7.4.2-36　JP-07 試験における SOC 別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象
（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)
有害事象	185 (93.0)	90 (93.8)	95 (92.2)	144 (72.4)	73 (76.0)	71 (68.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	13 (6.5)	4 (4.2)	9 (8.7)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)
耳および迷路障害	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
眼障害	7 (3.5)	4 (4.2)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	71 (35.7)	29 (30.2)	42 (40.8)	43 (21.6)	16 (16.7)	27 (26.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	85 (42.7)	43 (44.8)	42 (40.8)	74 (37.2)	39 (40.6)	35 (34.0)
肝胆道系障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	75 (37.7)	36 (37.5)	39 (37.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	41 (20.6)	22 (22.9)	19 (18.4)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)
臨床検査	61 (30.7)	29 (30.2)	32 (31.1)	27 (13.6)	10 (10.4)	17 (16.5)
代謝および栄養障害	11 (5.5)	7 (7.3)	4 (3.9)	7 (3.5)	3 (3.1)	4 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害	43 (21.6)	21 (21.9)	22 (21.4)	12 (6.0)	4 (4.2)	8 (7.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	75 (37.7)	37 (38.5)	38 (36.9)	57 (28.6)	30 (31.3)	27 (26.2)
精神障害	31 (15.6)	17 (17.7)	14 (13.6)	25 (12.6)	13 (13.5)	12 (11.7)
腎および尿路障害	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (8.0)	6 (6.3)	10 (9.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	33 (16.6)	16 (16.7)	17 (16.5)	11 (5.5)	4 (4.2)	7 (6.8)
血管障害	10 (5.0)	8 (8.3)	2 (1.9)	9 (4.5)	7 (7.3)	2 (1.9)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-07 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

(2) ドパミンアゴニストとして注目すべき有害事象

ドパミンアゴニストとして注目すべき有害事象として、突発的睡眠（PT）、「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象、「衝動制御障害」に関連する有害事象、悪性症候群（PT）について検討した。本項では事象名を MedDRA/J Ver[redacted] で読み替え、L-DOPA 併用、非併用別に検討した。

1) 突発的睡眠

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の突発的睡眠（PT）の発現率を表 2.7.4.2-37 に示した。

HP-3000 群における突発的睡眠の発現率は、L-DOPA 併用では JP-06 試験で 0.9%（2/226 例）であり、JP-04 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用では突発的睡眠はみられなかった。L-DOPA 非併用では JP-05 試験で 0.7%（1/140 例）、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で 1.9%（2/103 例）であった。

L-DOPA 併用と非併用で、突発的睡眠の発現率に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-37 突発的睡眠の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	L-DOPA 併用					
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)
神経系障害 突発的睡眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	因果関係を問わない		
	L-DOPA 非併用		
	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
神経系障害 突発的睡眠	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.9)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

統合解析報告書表 12.3.1.5-1 から引用

2) 「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象

「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象として、PT の幻覚、幻視、幻聴、触覚性幻覚、幻味、幻嗅、体感幻覚、妄想、被害妄想、誇大妄想、身体妄想、激越、錯乱状態、譫妄を評価した。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-38 に示した。

HP-3000 群における「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象発現率は、L-DOPA 併用では JP-04 試験で 9.5%（17/179 例）、JP-06 試験で 7.1%（16/226 例）、JP-07 試験の L-DOPA 併用で 8.3%（8/96 例）（以下同順）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、幻覚

［6.7%（12/179 例）、1.8%（4/226 例）、3.1%（3/96 例）］、幻視［2.2%（4/179 例）、3.5%（8/226 例）、4.2%（4/96 例）］、譫妄［0.6%（1/179 例）、2.2%（5/226 例）、0.0%（0/96 例）］であった。

L-DOPA 非併用では JP-05 試験で 4.3%（6/140 例）、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で 11.7%（12/103 例）（以下同順）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、幻覚［2.1%（3/140 例）、5.8%（6/103 例）］、幻視［2.1%（3/140 例）、4.9%（5/103 例）］であった。

L-DOPA 併用と非併用で、「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-38 「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	L-DOPA 併用					
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)
「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象	17 (9.5)	5 (5.6)	16 (7.1)	21 (9.2)	1 (0.8)	8 (8.3)
精神障害						
幻覚	12 (6.7)	1 (1.1)	4 (1.8)	4 (1.7)	0 (0.0)	3 (3.1)
幻視	4 (2.2)	4 (4.4)	8 (3.5)	15 (6.6)	1 (0.8)	4 (4.2)
譫妄	1 (0.6)	1 (1.1)	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻聴	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
被害妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	因果関係を問わない		
	L-DOPA 非併用		
	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象	6 (4.3)	1 (1.4)	12 (11.7)
精神障害			
幻覚	3 (2.1)	0 (0.0)	6 (5.8)
幻視	3 (2.1)	0 (0.0)	5 (4.9)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
幻聴	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.9)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被害妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

統合解析報告書表 12.3.1.6-1 から引用

3) 「衝動制御障害」に関連する有害事象

「衝動制御障害」に関連する有害事象として、PT の衝動制御障害、ギャンブル障害、リビドー亢進、強迫性購買、過食を評価した。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の「衝動制御障害」に関連する有害事象の発現率を表 2.7.4.2-39 に示した。

HP-3000 群における「衝動制御障害」に関連する有害事象発現率は、L-DOPA 併用では JP-04 試験で 1.1%（2/179 例）、JP-06 試験で 0.4%（1/226 例）であり、JP-07 試験の L-DOPA 併用では「衝動制御障害」に関連する有害事象はみられなかった。L-DOPA 非併用では JP-05 試験、JP-07 試験の L-DOPA 非併用のいずれも「衝動制御障害」に関連する有害事象はみられなかった。また、いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象はみられなかった。

L-DOPA 併用と非併用で、「衝動制御障害」に関連する有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-39 「衝動制御障害」に関連する有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	L-DOPA 併用					
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)
「衝動制御障害」に関連する有害事象	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害						
リビドー亢進	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
衝動制御障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	因果関係を問わない		
	L-DOPA 非併用		
	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
「衝動制御障害」に関連する有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害			
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
衝動制御障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

統合解析報告書表 12.3.1.7-1 から引用

4) 悪性症候群

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において、悪性症候群はみられなかった。

(3) 治験薬投与部位に発現した有害事象

治験薬投与部位に発現した有害事象について検討した。本項では事象名を MedDRA/J Ver[redacted] で読み替え検討した。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.4.2-40 に示した。

1) 事象別・重症度別

治験薬投与部位の有害事象発現率は、JP-04 試験では HP-3000 群が 18.4%（33/179 例）、プラセボ群が 13.3%（12/90 例）、JP-05 試験では HP-3000 群が 20.0%（28/140 例）、プラセボ群が 8.6%（6/70 例）、JP-06 試験では HP-3000 群が 14.2%（32/226 例）、プラセボ群が 9.4%（12/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群が 8.7%（20/229 例）、JP-07 試験では 31.7%（63/199 例）であった。

いずれかの投与群で 2%以上発現した治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑［JP-04 試験：HP-3000 群 14.5%（26/179 例）、プラセボ群 8.9%（8/90 例）、JP-05 試験：HP-3000 群 13.6%（19/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）、JP-06 試験：HP-3000 群 10.2%（23/226 例）、プラセボ群 4.7%（6/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 5.7%（13/229 例）、JP-07 試験：26.6%（53/199 例）、以下同順］、適用部位そう痒感［JP-04 試験：12.3%（22/179 例）、8.9%（8/90 例）、JP-05 試験：12.1%（17/140 例）、2.9%（2/70 例）、JP-06 試験：8.0%（18/226 例）、7.9%（10/127 例）、4.4%（10/229 例）、JP-07 試験：21.1%（42/199 例）］、色素沈着障害［JP-04 試験：0.0%（0/179 例）、1.1%（1/90 例）、JP-05 試験：0.0%（0/140 例）、0.0%（0/70 例）、JP-06 試験：0.4%（1/226 例）、0.0%（0/127 例）、0.0%（0/229 例）、JP-07 試験：2.5%（5/199 例）］であった。

重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率は、中等度が JP-04 試験の HP-3000 群で 1.1%（2/179 例）、JP-06 試験の HP-3000 群で 0.4%（1/226 例）、JP-07 試験で 0.5%（1/199 例）であった。その他の有害事象の重症度はいずれも軽度であり、高度の事象はみられなかった。

重症度が中等度の有害事象は、適用部位紅斑が JP-04 試験の HP-3000 群で 1.1%（2/179 例）、JP-07 試験で 0.5%（1/199 例）、適用部位そう痒感が JP-04 試験の HP-3000 群で 0.6%（1/179 例）、適用部位腫脹が JP-04 試験の HP-3000 群で 0.6%（1/179 例）、適用部位皮膚炎が JP-06 試験の HP-3000 群で 0.4%（1/226 例）であった。

2) 治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象

治験薬投与部位の有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は、JP-04 試験の HP-3000 群で 1 例、JP-06 試験の HP-3000 群で 1 例、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で 1 例であった。JP-05 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用では治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象は、JP-04 試験で適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位腫脹が各 1 例（いずれも同一患者）、JP-06 試験で適用部位皮膚炎が 1 例、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で適用部位そう痒感、適用部位紅斑が各 1 例（いずれも同一患者）であった。

治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象の一覧を表 2.7.4.2-41 に示した。

表 2.7.4.2-40　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない							
		JP-04 試験		JP-05 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
		HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 199) n (%)
治験薬投与部位の有害事象	全体	33 (18.4)	12 (13.3)	28 (20.0)	6 (8.6)	32 (14.2)	20 (8.7)	12 (9.4)	63 (31.7)
	軽度	31 (17.3)	12 (13.3)	28 (20.0)	6 (8.6)	31 (13.7)	20 (8.7)	12 (9.4)	62 (31.2)
	中等度	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	32 (17.9)	11 (12.2)	27 (19.3)	6 (8.6)	32 (14.2)	20 (8.7)	12 (9.4)	63 (31.7)
	軽度	30 (16.8)	11 (12.2)	27 (19.3)	6 (8.6)	31 (13.7)	20 (8.7)	12 (9.4)	62 (31.2)
	中等度	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位紅斑	全体	26 (14.5)	8 (8.9)	19 (13.6)	3 (4.3)	23 (10.2)	13 (5.7)	6 (4.7)	53 (26.6)
	軽度	24 (13.4)	8 (8.9)	19 (13.6)	3 (4.3)	23 (10.2)	13 (5.7)	6 (4.7)	52 (26.1)
	中等度	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位そう痒感	全体	22 (12.3)	8 (8.9)	17 (12.1)	2 (2.9)	18 (8.0)	10 (4.4)	10 (7 9)	42 (21.1)
	軽度	21 (11.7)	8 (8.9)	17 (12.1)	2 (2.9)	18 (8.0)	10 (4.4)	10 (7 9)	42 (21.1)
	中等度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	全体	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
適用部位刺激感	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.5)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.5)
適用部位腫脹	全体	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位びらん	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位不快感	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-40　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない							
		JP-04 試験		JP-05 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
		HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 199) n (%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (3.0)
	軽度	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (3.0)
色素沈着障害	全体	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)
	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)
発疹	全体	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)

Confidential

表 2.7.4.2-40　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	重症度	因果関係が否定できない							
		JP-04 試験		JP-05 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
		HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 199) n (%)
治験薬投与部位の有害事象	全体	32 (17.9)	12 (13.3)	28 (20.0)	6 (8.6)	32 (14.2)	20 (8.7)	12 (9.4)	63 (31.7)
	軽度	30 (16.8)	12 (13.3)	28 (20.0)	6 (8.6)	31 (13.7)	20 (8.7)	12 (9.4)	62 (31.2)
	中等度	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	31 (17.3)	11 (12.2)	27 (19.3)	6 (8.6)	32 (14.2)	20 (8.7)	12 (9.4)	63 (31.7)
	軽度	29 (16.2)	11 (12.2)	27 (19.3)	6 (8.6)	31 (13.7)	20 (8.7)	12 (9.4)	62 (31.2)
	中等度	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位紅斑	全体	25 (14.0)	8 (8.9)	19 (13.6)	3 (4.3)	23 (10.2)	13 (5.7)	6 (4.7)	53 (26.6)
	軽度	23 (12.8)	8 (8.9)	19 (13.6)	3 (4.3)	23 (10.2)	13 (5.7)	6 (4.7)	52 (26.1)
	中等度	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位そう痒感	全体	22 (12.3)	8 (8.9)	17 (12.1)	2 (2.9)	18 (8.0)	10 (4.4)	10 (7.9)	42 (21.1)
	軽度	21 (11.7)	8 (8.9)	17 (12.1)	2 (2.9)	18 (8.0)	10 (4.4)	10 (7.9)	42 (21.1)
	中等度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	全体	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
適用部位刺激感	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.5)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.5)
適用部位腫脹	全体	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位びらん	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位不快感	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-40　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	重症度	因果関係が否定できない							
		JP-04 試験		JP-05 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
		HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 199) n (%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (3.0)
	軽度	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (3.0)
色素沈着障害	全体	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)
	軽度	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)
発疹	全体	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.2.3-1 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.2-41　治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象の一覧

試験名	投与群	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名 b)	発現部位	発現時投与量 (mg)	重篤度	重症度	発現日 c) (日目)	持続期間 d) (日)	転帰	因果関係	治療の有無	担当医師コメント
JP-04 試験	HP-3000	30 組 1 番	75 歳 女性	適用部位紅斑	腹部	47.3	非重篤	中等度	57	51	消失	明らかに関連あり	あり（リンデロン-V クリーム 0.12%）	はがした後、3 週間持続。
				適用部位そう痒感	腹部	54.0	非重篤	中等度	73	21	消失	明らかに関連あり	あり（リンデロン-V クリーム 0.12%）	はがした後、3 日間持続
				適用部位腫脹	腹部	54.0	非重篤	中等度	73	13	消失	明らかに関連あり	なし	はがした後、3 日間持続
JP-06 試験	HP-3000	556 組 1 番	71 歳 女性	適用部位皮膚炎	胸部、大腿部、上腕部	16	非重篤	中等度	85	79	消失	明らかに関連あり	あり（リンデロン V 軟膏）	1 箇所あたり 2 ヵ月発現　発赤、水疱等出現
JP-07 試験	－	3000-07-45-04	71 歳 女性	適用部位そう痒感	大腿部	48	非重篤	軽度	137	92	消失	明らかに関連あり	あり（マイザー軟膏 0.05%）	1 ヶ所につき約 5 日間継続
				適用部位紅斑	大腿部	48	非重篤	軽度	137	92	消失	明らかに関連あり	あり（マイザー軟膏 0.05%）	1 ヶ所につき約 5 日間継続

a: 治験薬投与開始日 - 生年月日

b: JP-04 試験；MedDRA/J Ver[redacted]

JP-06 試験；MedDRA/J Ver[redacted]

JP-07 試験：MedDRA/J Ver[redacted]

c: 治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 ＋1 日）

d: 発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 ＋1 日）

JP-04 試験総括報告書表 14.3.2c 及び表 16.2.7、JP-06 試験総括報告書表 14.3.2d、表 16.2.7 及び表 16.2.8、JP-07 試験総括報告書表 14.3.2d、表 16.2.7 及び表 16.2.8 より作成

Confidential

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象については、「2.7.4.2.1.2 死亡」及び「2.7.4.2.1.3 死亡以外の重篤な有害事象」の項で記載した。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象の詳細な記述については、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値異常

JP-03 試験で発現した臨床検査値の異常変動を表 2.7.4.3-1 に、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において発現した臨床検査値の異常変動を表 2.7.4.3-2 に示した。

JP-03 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3000 6.8mg 群で 12.5%（1/8 例）、HP-3000 13.5mg 群で 25.0%（2/8 例）、HP-3000 20.3mg 群で 62.5%（5/8 例）であった。

いずれかの投与群で 3 例以上発現した臨床検査値の異常変動は、総蛋白減少［HP-3000 6.8mg 群 0.0%（0/8 例）、HP-3000 13.5mg 群 12.5%（1/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 37.5%（3/8 例）］であった。いずれかの投与群で 3 例以上発現した因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-04 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3000 群 38.5%（69/179 例）、プラセボ群 30.0%（27/90 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、好中球百分率増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、白血球数増加、好酸球百分率増加、血中アルカリホスファターゼ増加、白血球数減少、血中クレアチニン増加であった。このうち、HP-3000 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［HP-3000 群 15.6%（28/179 例）、プラセボ群 5.6%（5/90 例）］であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少であった。

JP-05 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3000 群 37.9%（53/140 例）、プラセボ群 38.6%（27/70 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、好中球百分率増加、尿中蛋白陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、好酸球百分率増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、白血球数減少、単球百分率増加であっ

た。このうち、HP-3000 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［HP-3000 群 15.0%（21/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）］であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

JP-06 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3000 群 17.3%（39/226 例）、プラセボ群 12.6%（16/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 13.1%（30/229 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、白血球数増加であった。このうち、HP-3000 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［HP-3000 群 6.6%（15/226 例）、プラセボ群 0.8%（1/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 4.8%（11/229 例）］であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-07 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、L-DOPA 併用で 28.1%（27/96 例）、L-DOPA 非併用で 24.3%（25/103 例）であった。

L-DOPA 併用又は非併用のいずれかで発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、好中球百分率増加、尿中蛋白陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、白血球数減少であった。このうち、L-DOPA 併用と非併用で発現率に 5%以上の差がみられた異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［L-DOPA 併用 5.2%（5/96 例）、L-DOPA 非併用 10.7%（11/103 例）、以下同順］、尿中蛋白陽性［5.2%（5/96 例）、0.0%（0/103 例）］であった。

L-DOPA 併用又は非併用のいずれかで発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

表 2.7.4.3-1　JP-03 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない								
	全体			L-DOPA 非併用			L-DOPA 併用		
	HP-3000 6.8mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 6.8mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 6.8mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4) n (%)
臨床検査値の異常変動	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
血中尿酸増加	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

表 2.7.4.3-1　JP-03 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）（続き）

PT	因果関係が否定できない								
	全体			L-DOPA 非併用			L-DOPA 併用		
	HP-3000 6.8mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 6.8mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 6.8mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4) n (%)
臨床検査値の異常変動	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-03 試験総括報告書表 12.2-1 及び表 12.2-2 より作成

Confidential

表 2.7.4.3-2　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない								
	L-DOPA 併用						L-DOPA 非併用		
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	プラセボ群	HP-3000 群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群
	(N = 179) n (%)	(N = 90) n (%)	(N = 226) n (%)	(N = 229) n (%)	(N = 127) n (%)	(N = 96) n (%)	(N = 140) n (%)	(N = 70) n (%)	(N = 103) n (%)
臨床検査値の異常変動	69 (38.5)	27 (30.0)	39 (17.3)	30 (13.1)	16 (12.6)	27 (28 1)	53 (37.9)	27 (38.6)	25 (24.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (15.6)	5 (5.6)	15 (6.6)	11 (4.8)	1 (0.8)	5 (5.2)	21 (15.0)	3 (4.3)	11 (10.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	20 (11.2)	9 (10.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (3.1)	12 (8.6)	7 (10.0)	4 (3.9)
尿中血陽性	5 (2.8)	3 (3.3)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	6 (4.3)	0 (0.0)	3 (2.9)
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.7)	1 (1.1)	6 (2.7)	6 (2.6)	5 (3.9)	4 (4.2)	6 (4.3)	3 (4.3)	3 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.0)	2 (2.2)	3 (1.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	4 (3.9)
リンパ球百分率減少	7 (3.9)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (3.1)	5 (3.6)	1 (1.4)	1 (1.0)
好中球百分率増加	4 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.8)	5 (5.2)	6 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿中蛋白陽性	3 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	5 (5.2)	6 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	3 (3.3)	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (4.2)	1 (0.7)	4 (5.7)	3 (2.9)
血中尿素増加	5 (2.8)	1 (1.1)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.8)	4 (4.2)	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (3.1)	1 (0.7)	5 (7.1)	3 (2.9)
白血球数増加	2 (1.1)	3 (3.3)	4 (1.8)	3 (1.3)	3 (2.4)	2 (2.1)	2 (1.4)	2 (2.9)	3 (2.9)
好酸球百分率増加	6 (3.4)	1 (1.1)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (4.3)	1 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7)	2 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (1.6)	4 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.3)	1 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (1.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.0)
血中尿酸増加	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (0.7)	2 (2.9)	0 (0.0)
白血球数減少	3 (1.7)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.8)	2 (2.1)	1 (0.7)	2 (2.9)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
血小板数増加	1 (0.6)	1 (1.1)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	3 (1.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	3 (1.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.3-2　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）（続き）

PT	因果関係を問わない								
	L-DOPA 併用						L-DOPA 非併用		
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
臨床検査値の異常変動	69 (38.5)	27 (30.0)	39 (17.3)	30 (13.1)	16 (12.6)	27 (28 1)	53 (37.9)	27 (38.6)	25 (24.3)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.3-2　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）（続き）

PT	因果関係が否定できない								
	L-DOPA 併用						L-DOPA 非併用		
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	プラセボ群	HP-3000 群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群
	(N = 179) n (%)	(N = 90) n (%)	(N = 226) n (%)	(N = 229) n (%)	(N = 127) n (%)	(N = 96) n (%)	(N = 140) n (%)	(N = 70) n (%)	(N = 103) n (%)
臨床検査値の異常変動	35 (19.6)	9 (10.0)	17 (7.5)	11 (4.8)	5 (3.9)	8 (8.3)	22 (15.7)	6 (8.6)	13 (12.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (6.1)	1 (1.1)	3 (1.3)	4 (1.7)	1 (0.8)	2 (2.1)	7 (5.0)	1 (1.4)	6 (5.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	12 (6.7)	3 (3.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	3 (2.9)
尿中血陽性	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.9)
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.9)	1 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
リンパ球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.4)	2 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中尿素増加	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (2.9)	2 (1.9)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
好酸球百分率増加	1 (0.6)	1 (1.1)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.6)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.3-2　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）（続き）

PT	因果関係が否定できない								
	L-DOPA 併用						L-DOPA 非併用		
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
臨床検査値の異常変動	35 (19.6)	9 (10.0)	17 (7.5)	11 (4.8)	5 (3.9)	8 (8.3)	22 (15.7)	6 (8.6)	13 (12.6)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.3.2.1-1 を一部改変

Confidential

2.7.4.3.2 重要な臨床検査値異常

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における重要な臨床検査値異常として、高度の臨床検査値異常の異常変動について検討した。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における高度の臨床検査値の異常変動を表 2.7.4.3-3 に示した。なお、JP-03 試験では高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-04 試験における高度の臨床検査値の異常変動は、HP-3000 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少が各 1 例であった。血中クレアチンホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では、高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-05 試験における高度の臨床検査値の異常変動は、HP-3000 群ではヘモグロビン減少、血中カリウム減少が各 1 例、プラセボ群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加が各 1 例みられた。いずれも治験薬と因果関係は「関連なし」と判断された。

JP-06 試験における高度の臨床検査値の異常変動は、HP-3000 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、白血球数増加が各 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群ではヘモグロビン減少、血中カリウム減少が各 1 例みられた。これらのうち HP-3000 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中カリウム減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の各 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群のヘモグロビン減少 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では、高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-07 試験における高度の臨床検査値の異常変動は、L-DOPA 併用では血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各 1 例、L-DOPA 非併用では血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例みられた。これらのうち L-DOPA 併用の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.3-3　高度の臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	L-DOPA 併用					
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)
異常変動のうち高度の有害事象	7 (3.9)	0 (0.0)	7 (3.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.1)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	因果関係を問わない		
	L-DOPA 非併用		
	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
異常変動のうち高度の有害事象	2 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.9)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

統合解析報告書表 12.3.1.4-1 から引用

2.7.4.3.3 血液学的検査及び血液生化学検査における臨床検査値の推移

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の推移について検討した。なお、各試験における各投与群の治験薬投与前後の臨床検査値の記述統計量については、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

JP-03 試験では、血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目において、各投与群ともに入院時検査から各評価時期の値に大きな変動は認められなかった。

JP-04 試験では、血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目において、両群とも治験薬投与開始前から各評価時点の平均値に大きな変動は認められなかった。

JP-05 試験では、血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目において、両群とも治験薬投与開始前から各評価時点の平均値に大きな変動は認められなかった。

JP-06 試験では、血液学的検査、血液生化学検査の各検査項目において、いずれの投与群でも治験薬投与開始前から各評価時点に大きな変動はみられなかった。

JP-07 試験では、血液学的検査、血液生化学検査の各検査項目において、治験薬投与前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。また、安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用、非併用別の結果についても、治験薬投与前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.4.3.4 尿検査の推移

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における臨床検査値（尿検査）の推移について検討した。なお、各試験における各投与群の治験薬投与前後の尿検査の時期別集計については、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

JP-03 試験では、尿検査の各検査項目において、各投与群ともに入院時検査から各評価時期の間に臨床上問題となる大きな変動は認められなかった。

JP-04 試験では、尿検査の各検査項目において、両群ともに治験薬投与開始前と各評価時点との間に大きな変動は認められなかった。

JP-05 試験では、尿検査の各検査項目において、両群ともに治験薬投与開始前と各評価時点との間に大きな変動は認められなかった。

JP-06 試験では、尿検査の各検査項目において、いずれの投与群でも治験薬投与開始前から各評価時点に大きな変動はみられなかった。

JP-07 試験では、尿検査の各検査項目において、治験薬投与前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。また、安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用、非併用別の結果についても、治験薬投与前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験におけるバイタルサインの異常変動について検討した。

JP-03 試験におけるバイタルサインの異常変動は、HP-3000 13.5mg 群で起立血圧低下（L-DOPA 併用）が 12.5%（1/8 例）、HP-3000 20.3mg 群で起立血圧低下（L-DOPA 非併用）、体温上昇（L-DOPA 併用）が各 12.5%（1/8 例）であった。いずれの事象も重症度は軽度であったが、体温上昇 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。HP-3000 6.8mg 群ではバイタルサインの異常変動はみられなかった。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率を表 2.7.4.4-1 に示した。

JP-04 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、HP-3000 群 14.5%（26/179 例）、プラセボ群 4.4%（4/90 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は、起立血圧低下［HP-3000 群 12.3%（22/179 例）、プラセボ群 4.4%（4/90 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、HP-3000 群の血圧上昇 2 例のみであり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

JP-05 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、HP-3000 群 5.0%（7/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は、起立血圧低下［HP-3000 群 4.3%（6/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群、プラセボ群の各 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動はみられなかった。

JP-06 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、HP-3000 群 1.3%（3/226 例）、プラセボ群で 0.8%（1/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 3.9%（9/229 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は、起立血圧低下［HP-3000 群 0.9%（2/226 例）、プラセボ群 0.8%（1/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 3.1%（7/229 例）］

であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 3 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、ロピニロール塩酸塩徐放錠群の血圧上昇 1 例のみであり、因果関係は否定されなかった。

JP-07 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、L-DOPA 併用で 2.1%（2/96 例）、L-DOPA 非併用で 6.8%（7/103 例）であった。

いずれかで発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は、起立血圧低下［L-DOPA 併用 1.0%（1/96 例）、L-DOPA 非併用 4.9%（5/103 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、L-DOPA 併用 1 例、L-DOPA 非併用 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、L-DOPA 非併用の血圧上昇 1 例のみであり、因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.4-1　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない								
	L-DOPA 併用						L-DOPA 非併用		
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
バイタルサインの異常変動	26 (14.5)	4 (4.4)	3 (1.3)	9 (3.9)	1 (0.8)	2 (2.1)	7 (5.0)	3 (4.3)	7 (6.8)
起立血圧低下	22 (12.3)	4 (4.4)	2 (0.9)	7 (3.1)	1 (0.8)	1 (1.0)	6 (4.3)	3 (4.3)	5 (4.9)
血圧上昇	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
血圧低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

PT	因果関係が否定できない								
	L-DOPA 併用						L-DOPA 非併用		
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
バイタルサインの異常変動	24 (13.4)	4 (4.4)	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.0)	6 (4.3)	2 (2.9)	6 (5.8)
起立血圧低下	21 (11.7)	4 (4.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (3.6)	2 (2.9)	4 (3.9)
血圧上昇	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
血圧低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.3.2.1-3 を一部改変

Confidential

2.7.4.4.2 バイタルサインの推移

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験におけるバイタルサインの推移について検討した。なお、各試験における各投与群の治験薬投与前後のバイタルサインの記述統計量については、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

JP-03 試験では、血圧及び脈拍数において、各投与群ともに入院時検査から各評価時期の値に臨床上問題となる大きな変動は認められなかった。

JP-04 試験では、血圧及び脈拍数において、両群ともに治験薬投与開始前から各評価時の変化量に大きな変動は認められず、異常変動も認められなかった。

JP-05 試験では、血圧及び脈拍数において、両群ともに治験薬投与開始前から各評価時の変化量に大きな変動は認められず、異常変動も認められなかった。

JP-06 試験では、血圧及び脈拍数において、いずれの投与群でも治験薬投与開始前と 16 週（LOCF）で大きな変動はみられなかった。

JP-07 試験では、血圧及び脈拍数は、治験薬投与前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。また、安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用、非併用別の結果についても、治験薬の投与前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.4.4.3 12 誘導心電図

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率を表 2.7.4.4-2 に示した。なお、JP-03 試験において、12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

JP-04 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、HP-3000 群 4.5%（8/179 例）、プラセボ群 4.4%（4/90 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の 12 誘導心電図の異常変動は、心室性期外収縮［HP-3000 群 1.1%（2/179 例）、プラセボ群 2.2%（2/90 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

JP-05 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、HP-3000 群 7.9%（11/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の 12 誘導心電図の異常変動は、上室性期外収縮［HP-3000 群 4.3%（6/140 例）、プラセボ群 0.0%（0/70 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群 3 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

JP-06 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、HP-3000 群 1.8%（4/226 例）、プラセボ群で 1.6%（2/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 1.7%（4/229 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の 12 誘導心電図の異常変動みられなかった。また、重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

JP-07 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、L-DOPA 併用で 4.2%（4/96 例）、L-DOPA 非併用で 7.8%（8/103 例）であった。

いずれかで発現率が 2%以上の 12 誘導心電図の異常変動は、心室性期外収縮［L-DOPA 併用 1.0%（1/96 例）、L-DOPA 非併用 3.9%（4/103 例）］、心電図 QT 延長［L-DOPA 併用 1.0%（1/96 例）、L-DOPA 非併用 2.9%（3/103 例）］であった。重症度は、心室性期外収縮の L-DOPA 非併用で 1 例、心電図 QT 延長の L-DOPA 非併用で 2 例が中等度であったが、その他はいずれも軽度であった。心室性期外収縮は L-DOPA 非併用 1.9%（2/103 例）、心電図 QT 延長は L-DOPA 併用 1.0%（1/96 例）、L-DOPA 非併用 1.0%（1/103 例）が治験薬との因果関係が否定されなかった。

重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

表 2.7.4.4-2　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない								
	L-DOPA 併用						L-DOPA 非併用		
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
12 誘導心電図の異常変動	8 (4.5)	4 (4.4)	4 (1.8)	4 (1.7)	2 (1.6)	4 (4.2)	11 (7.9)	3 (4.3)	8 (7.8)
上室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.0)
心室性期外収縮	2 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	4 (3.9)
右脚ブロック	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞房ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.9)
心電図 ST 部分異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.4-2　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率（安全性解析対象集団）（続き）

PT	因果関係が否定できない								
	L-DOPA 併用						L-DOPA 非併用		
	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験	JP-05 試験		JP-07 試験
	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	HP-3000 群 (N = 96) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 103) n (%)
12 誘導心電図の異常変動	3 (1.7)	2 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (1.6)	3 (3.1)	4 (2.9)	1 (1.4)	5 (4.9)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
心室性期外収縮	1 (0.6)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
右脚ブロック	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞房ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.0)
心電図 ST 部分異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.3.2.1-5 を一部改変

Confidential

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験を対象とした。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の投与方法が任意漸増法であるのに対し、JP-03 試験は HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を固定用量とした試験であり高用量が初回から投与されるため、投与方法が異なることから本項の検討対象から除いた。いずれの試験も MedDRA/J Ver[redacted] で読み替えた事象名を用い、L-DOPA 併用、非併用別に検討した。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における年齢別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-6 に示した。

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の年齢別の有害事象発現率は、JP-04 試験で「< 65 歳」90.7%（39/43 例）、「65～< 75 歳」88.3%（83/94 例）、「75 歳～」88.1%（37/42 例）（以下同順）、JP-06 試験で 66.0%（31/47 例）、74.8%（86/115 例）、73.4%（47/64 例）、JP-07 試験で 91.4%（32/35 例）、93.9%（46/49 例）、100.0%（12/12 例）であった。いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の年齢別の有害事象発現率は、JP-05 試験で「< 65 歳」91.8%（45/49 例）、「65～< 75 歳」83.9%（52/62 例）、「75 歳～」96.6%（28/29 例）（以下同順）、JP-07 試験で 93.0%（40/43 例）、92.3%（48/52 例）、87.5%（7/8 例）であった。いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における性別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-7 に示した。

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の性別の有害事象発現率は、JP-04 試験で「男性」86.2%（81/94 例）、「女性」91.8%（78/85 例）（以下同順）、JP-06 試験で 74.1%（83/112 例）、71.1%（81/114 例）、JP-07 試験で 94.3%（33/35 例）、93.4%（57/61 例）であった。いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の性別の有害事象発現率は、JP-05 試験で「男性」88.3%（53/60 例）、「女性」90.0%（72/80 例）（以下同順）、JP-07 試験で 88.6%（39/44 例）、94.9%（56/59 例）であった。いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

2.7.4.5.1.3 体重

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における体重別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-8 に示した

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の体重別の有害事象発現率は、JP-04 試験で「< 50kg」90.9%（50/55 例）、「50～< 70kg」88.2%（90/102 例）、「70kg～」86.4%（19/22 例）（以下同順）、JP-06 試験で 67.2%（39/58 例）、77.8%（105/135 例）、60.6%（20/33 例）、JP-07 試験で 95.8%（23/24 例）、95.0%（57/60 例）、83.3%（10/12 例）であった。JP-04 試験及び JP-07 試験では各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。JP-06 試験ではカテゴリ間で発現率の違いがみられたものの、低体重であるほど高くなる傾向はみられず、臨床上特筆すべき違いではないと考えられた。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の体重別の有害事象発現率は、JP-05 試験で「< 50kg」87.0%（40/46 例）、「50～< 70kg」89.6%（69/77 例）、「70kg～」94.1%（16/17 例）（以下同順）、JP-07 試験で 95.5%（21/22 例）、90.6%（58/64 例）、94.1%（16/17 例）であった。いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

2.7.4.5.1.4 肝機能障害

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における肝機能障害のグレード別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-9 に示した。

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、JP-04 試験で「グレード 0」88.5%（146/165 例）、「グレード 1」92.3%（12/13 例）、「グレード 2」100.0%（1/1 例）（以下同順）、JP-06 試験で 74.8%（157/210 例）、40.0%（4/10 例）、50.0%（3/6 例）、JP-07 試験で 92.9%（78/84 例）、100.0%（10/10 例）、100.0%（2/2 例）であった。いずれの試験においても「グレード 3」に該当する患者はみられなかった。

JP-04 試験及び JP-06 試験の「グレード 2」、JP-07 試験の「グレード 1」及び「グレード 2」では他の部分集団と比較して少数であったものの、肝機能障害のグレードが高くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、JP-05 試験で「グレード 0」90.1%（109/121 例）、「グレード 1」83.3%（15/18 例）、「グレード 2」100.0%（1/1 例）（以下同順）、JP-07 試験で 92.9%（91/98 例）、75.0%（3/4 例）、100.0%（1/1 例）であった。いずれの試験においても「グレード 3」に該当する患者はみられなかった。

JP-05 試験及び JP-07 試験の「グレード 2」では他の部分集団と比較して少数であったものの、肝機能障害のグレードが高くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった。

2.7.4.5.1.5 腎機能障害

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における eCL_{CR} 値別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-10 に示した。

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の eCL_{CR} 値別の有害事象発現率は、JP-04 試験で「90mL/min～」87.9%（29/33 例）、「60～< 90mL/min」87.4%（90/103 例）、「30～< 60mL/min」92.9%（39/42 例）、「< 30mL/min」100.0%（1/1 例）（以下同順）、JP-06 試験で 70.2%（33/47 例）、72.3%（94/130 例）、77.1%（37/48 例）、0.0%（0/1 例）、JP-07 試験で 91.7%（22/24 例）、95.1%（58/61 例）、90.9%（10/11 例）、0.0%（0/0 例）であった。

各試験の「30mL/min 未満」は他の部分集団と比較して少数であったものの、各カテゴリで明らかな違いはみられず、eCL_{CR} 値が低くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の eCL_{CR} 値別の有害事象発現率は、JP-05 試験で「90mL/min～」90.0%（27/30 例）、「60～< 90mL/min」88.6%（70/79 例）、「30～< 60mL/min」90.3%（28/31 例）（以下同順）、JP-07 試験で 92.3%（24/26 例）、91.7%（55/60 例）、94.1%（16/17 例）であった。いずれの試験においても「< 30mL/min」に該当する患者はみられなかった。

いずれの試験においても各カテゴリで明らかな違いはみられず、eCL_{CR} 値が低くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった。

2.7.4.5.2 外因的要因

外因性要因に該当する人口統計学的特性について、検討しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

HP-3000 の臨床試験では薬物 - 薬物相互作用の検討を目的とする試験を実施しなかったため、臨床試験における CYP1A2 阻害薬の影響について検討した。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における CYP1A2 阻害薬の併用有無別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録表 2.7.4.7-11 に示した。

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の CYP1A2 阻害薬の併用有無別の有害事象発現率は、JP-04 試験で「なし」89.7%（113/126 例）、「あり」86.8%（46/53 例）（以下同順）、JP-06 試験で 72.3%（133/184 例）、73.8%（31/42 例）、JP-07 試験で 91.3%（63/69 例）、100%（27/27 例）であった。JP-04 試験及び JP-06 試験においては、いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。JP-07 試験においては CYP1A2 阻害薬の併用「あり」が「なし」と比較して有害事象発現率が高かった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の CYP1A2 阻害薬の併用有無別の有害事象発現率は、JP-05 試験で「なし」91.7%（99/108 例）、「あり」81.3%（26/32 例）（以下同順）、JP-07 試験で 88.7%（63/71 例）、100%（32/32 例）であった。JP-05 試験におい

ては CYP1A2 阻害薬の併用「なし」が「あり」と比較して有害事象発現率が高かった。JP-07 試験においては CYP1A2 阻害薬の併用「あり」が「なし」と比較して有害事象発現率が高かった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時に関する臨床的検討は行っていない。

2.7.4.5.5 過量投与

HP-3000 の過量投与に関して、臨床試験成績は有していない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

HP-3000 における薬物依存性に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

HP-3000 における離脱反応及び反跳現象に関する検討は行っていない。
なお、HP-3000 を投与した患者において、薬剤離脱症候群の有害事象はみられなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するため、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象について検討した。JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の各試験における、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象の発現率を表 2.7.4.5-1～表 2.7.4.5-5 に示した。

JP-03 試験において、いずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象は傾眠であった。

JP-04 試験において、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象は、傾眠、ジスキネジー、浮動性めまい、頭痛、体位性めまい、味覚異常、幻覚、幻視、不眠症であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、傾眠（HP-3000 群 9.5%、プラセボ群 3.3%、以下同順）、ジスキネジー（7.8%、2.2%）、幻覚（6.7%、1.1%）であった。

JP-05 試験において、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象は、傾眠、体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、ジストニー、幻覚、幻視、不眠症であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、傾眠（HP-3000 群 15.7%、プラセボ群 7.1%）であった。

JP-06 試験において、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象は、傾眠、ジスキネジア、浮動性めまい、幻視、譫妄であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、ジスキネジア（HP-3000 群 6.6%、プラセボ群 1.6%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 7.9%）であった。ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上高かった又は低かった有害事象はみられなかった。

JP-07 試験において、発現率 2%以上の有害事象は、傾眠、浮動性めまい、ジスキネジア、体位性めまい、頭痛、幻覚、幻視、不眠症であった。

表 2.7.4.5-1　JP-03 試験の SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
PT	HP-3000 6.8mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 6.8mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 8) n (%)
神経系障害	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (37.5)
傾眠	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
浮動性めまい	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-03 試験総括報告書表 12 2-1 及び表 12.2-2 より作成

表 2.7.4.5-2　JP-04 試験の SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
PT	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)	HP-3000 群 (N = 179) n (%)	プラセボ群 (N = 90) n (%)
耳および迷路障害	3 (1.7)	2 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.1)
回転性めまい	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
内耳障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼障害	3 (1.7)	4 (4.4)	0 (0.0)	1 (1.1)
結膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜嚢胞	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイボーム腺機能不全	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
神経系障害	44 (24.6)	11 (12.2)	38 (21 2)	7 (7.8)
傾眠	17 (9.5)	3 (3.3)	15 (8.4)	3 (3.3)
ジスキネジー	14 (7.8)	2 (2.2)	14 (7.8)	2 (2.2)
浮動性めまい	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)
頭痛	5 (2.8)	1 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
体位性めまい	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
ジストニー	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
意識変容状態	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
健忘	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識レベルの低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
認知障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
アカシジア	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
頚腕症候群	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
意識消失	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	25 (14.0)	10 (11.1)	23 (12.8)	6 (6.7)
幻覚	12 (6.7)	1 (1.1)	12 (6.7)	1 (1.1)
幻視	4 (2.2)	4 (4.4)	4 (2.2)	3 (3.3)
不眠症	3 (1.7)	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.2)
不安	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
錯覚	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
リビドー亢進	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
譫妄	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
幻聴	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
被害妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
不安障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
不快気分	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
全般性不安障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-04 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

表 2.7.4.5-3　JP-05 試験の SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
PT	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)	HP-3000 群 (N = 140) n (%)	プラセボ群 (N = 70) n (%)
耳および迷路障害	2 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳の炎症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	5 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
結膜出血	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	32 (22.9)	9 (12 9)	24 (17.1)	9 (12.9)
傾眠	22 (15.7)	5 (7.1)	19 (13.6)	5 (7.1)
体位性めまい	5 (3.6)	1 (1.4)	5 (3.6)	1 (1.4)
浮動性めまい	4 (2.9)	2 (2.9)	3 (2.1)	1 (1.4)
頭痛	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
意識消失	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発的睡眠	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニー	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (2.9)
精神障害	9 (6.4)	5 (7.1)	8 (5.7)	3 (4.3)
幻覚	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
幻視	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
不眠症	3 (2.1)	1 (1.4)	3 (2.1)	0 (0.0)
悪夢	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
うつ病	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
幻聴	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
レム睡眠異常	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-05 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

表 2.7.4.5-4　JP-06 試験の SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)	HP-3000 群 (N = 226) n (%)	プラセボ群 (N = 127) n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 229) n (%)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
眼瞼炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙液分泌低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
両眼球運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	46 (20.4)	20 (15.7)	55 (24.0)	44 (19.5)	17 (13.4)	43 (18.8)
傾眠	22 (9.7)	10 (7.9)	19 (8.3)	22 (9.7)	9 (7.1)	18 (7.9)
ジスキネジア	15 (6.6)	2 (1.6)	18 (7.9)	15 (6.6)	2 (1.6)	17 (7.4)
浮動性めまい	3 (1.3)	2 (1.6)	8 (3.5)	2 (0.9)	2 (1.6)	6 (2.6)
体位性めまい	2 (0.9)	1 (0.8)	4 (1.7)	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (1.3)
頭痛	2 (0.9)	2 (1.6)	4 (1.7)	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.4)
突発的睡眠	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
アカシジア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
概日リズム睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニア	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
振戦	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)
硬膜下ヒグローマ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側反弓	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	22 (9.7)	3 (2.4)	31 (13.5)	20 (8.8)	3 (2.4)	26 (11.4)
幻視	8 (3.5)	1 (0.8)	15 (6.6)	8 (3.5)	1 (0.8)	15 (6.6)
譫妄	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.7)
錯覚	2 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.9)
不眠症	2 (0.9)	1 (0.8)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)
レム睡眠異常	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
妄想	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
リビドー亢進	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪夢	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体症状症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
初期不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
中期不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
パニック障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
衝動制御障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-06 試験総括報告書表 14 3 1-2 を一部改変

表 2.7.4.5-5　JP-07 試験の SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)	全体 (N = 199) n (%)	L-DOPA 併用 (N = 96) n (%)	L-DOPA 非併用 (N = 103) n (%)
耳および迷路障害	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
眼障害	7 (3.5)	4 (4.2)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	75 (37.7)	37 (38.5)	38 (36.9)	57 (28.6)	30 (31.3)	27 (26.2)
傾眠	27 (13.6)	9 (9.4)	18 (17.5)	26 (13.1)	9 (9.4)	17 (16.5)
浮動性めまい	15 (7.5)	4 (4.2)	11 (10.7)	10 (5.0)	2 (2.1)	8 (7.8)
ジスキネジア	14 (7.0)	14 (14.6)	0 (0.0)	14 (7.0)	14 (14.6)	0 (0.0)
体位性めまい	7 (3.5)	4 (4.2)	3 (2.9)	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)
頭痛	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
頚腕症候群	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
坐骨神経痛	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発的睡眠	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
頭部下垂症候群	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルツハイマー型認知症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
味覚異常	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
ジストニア	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
出血性脳梗塞	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過眠症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
運動障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
感覚障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 6 脳神経麻痺	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬舌	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン歩行	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
背部異常感覚	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
精神障害	31 (15.6)	17 (17.7)	14 (13.6)	25 (12.6)	13 (13.5)	12 (11.7)
幻覚	9 (4.5)	3 (3.1)	6 (5.8)	9 (4.5)	3 (3.1)	6 (5.8)
幻視	9 (4.5)	4 (4.2)	5 (4.9)	9 (4.5)	4 (4.2)	5 (4.9)
不眠症	8 (4.0)	6 (6.3)	2 (1.9)	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)
幻聴	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
レム睡眠異常	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
不安障害	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
譫妄	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
うつ病	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
錯覚	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
睡眠時随伴症	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-07 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

2.7.4.6　市販後データ

HP-3000 は海外においても市販されていないため、市販後のデータを有していない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 安全性試験の要約
表 2.7.4.7-2 安全性試験の結果の要約
表 2.7.4.7-3 JP-03 試験における L-DOPA 併用／非併用別の人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-4 JP-03 試験における L-DOPA 併用／非併用別の有害事象の内訳
表 2.7.4.7-5 JP-03 試験のいずれかの投与群で発現例 2 例以上の有害事象における L-DOPA 併用／非併用別の発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-6 JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（年齢）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-7 JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（性別）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-8 JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（体重）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-9 JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-10 JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-11 JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別［併用治療の有無（CYP1A2 阻害薬）］の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	（本）登録（ランダム化）例数 / 治験薬が投与された例数	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値～最大値）	安全性の評価項目
JP-01 試験 HP-3000-JP-01 5.3.3.1-1	健康成人	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	非盲検 クロスオーバー	薬物動態及び安全性（投与部位検討）	HP-3000 4.8mg 単回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部）	胸部：15 / 15 例 腹部：15 / 15 例 側腹部：15 / 13 例 大腿部：15 / 15 例 上腕部：15 / 15 例	胸部、腹部、側腹部、大腿部、上腕部：15 / 0、24.0（20～38）歳（各投与部位とも同一被験者）	有害事象 副作用 臨床検査値 バイタルサイン［体温、血圧（座位、立位）、脈拍数］ 12 誘導心電図
JP-02 試験 HP-3000-JP-02 5.3.3.1-2	健康成人	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	単回：非盲検、クロスオーバー 反復：非盲検	薬物動態及び安全性	単回： HP-3000 1.2mg HP-3000 4.8mg 単回投与（胸部） ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg 単回投与（経口） 反復： HP-3000 4.8mg 1 日 1 回投与（胸部） 7 日間	単回： HP-3000 1.2mg：12 / 12 例 HP-3000 4.8mg：12 / 11 例 ロピニロール塩酸塩錠：12 / 11 例 反復： HP-3000 4.8mg：12 / 12 例	単回： HP-3000 1.2mg、HP-3000 4.8mg、ロピニロール塩酸塩錠：12 / 0、26.5（20～36）歳 反復： HP-3000 4.8mg：12 / 0、31.0（20～38）歳	有害事象 副作用 臨床検査値 バイタルサイン［体温、血圧（座位、立位）、脈拍数］ 12 誘導心電図
JP-R05 試験 HP-3000-JP-R05 5.3.3.1-3	健康成人	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	非盲検	薬物動態及び安全性	8mg 投与期： HP-3000 8mg 16mg 投与期： HP-3000 16mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 各期 7 日間	20 / 20 例	20 / 0、25.0（20～37）歳	有害事象 副作用 臨床検査値 バイタルサイン［体温、血圧（臥位、立位 1 分、立位 3 分）、脈拍数（臥位、立位 1 分、立位 3 分）］ 12 誘導心電図 皮膚所見 コロンビア自殺評価スケール

Confidential

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	（本）登録（ランダム化）例数 / 治験薬が投与された例数	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値～最大値）	安全性の評価項目
JP-03 試験 HP-3000-JP-03 5.3.3.2-1	L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	非盲検	安全性、薬物動態及び有効性（初回投与量忍容性）	HP-3000 6.8mg HP-3000 13 5mg HP-3000 20 3mg 1 日 1 回投与（胸部） 7 日間	HP-3000 6.8mg 群：8 / 8 例 HP-3000 13.5mg 群：8 / 8 例 HP-3000 20.3mg 群：8 / 8 例	HP-3000 6.8mg 群： 2 / 6、65.0（55～75）歳 HP-3000 13.5mg 群： 2 / 6、69.5（58～77）歳 HP-3000 20.3mg 群： 5 / 3、69.0（54～74）歳	有害事象 副作用 臨床検査値 バイタルサイン［体温、血圧（臥位、立位 1 分、立位 3 分）、脈拍数（臥位、立位 1 分、立位 3 分）］ 12 誘導心電図
JP-04 試験 HP-3000-JP-04 5.3.5.1-1	L-DOPA 併用パーキンソン病患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性及び安全性	HP-3000 : 6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3、54.0mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 54.0mg/d） 16 週間	HP-3000 群：184 / 183 例 プラセボ群：93 / 92 例	HP-3000 群： 94 / 85、70.0（39～80）歳 プラセボ群： 31 / 59、69.5（44～79）歳	有害事象 副作用 臨床検査値 バイタルサイン［血圧（臥位、立位 1 分、立位 3 分）、脈拍数（臥位、立位 1 分、立位 3 分）］ 12 誘導心電図
JP-05 試験 HP-3000-JP-05 5.3.5.1-2	L-DOPA 非併用パーキンソン病患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性及び安全性	HP-3000 : 6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3、54.0mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 54mg/d） 16 週間	HP-3000 群：145 / 144 例 プラセボ群：72 / 72 例	HP-3000 群： 60 / 80、67.5（34～79）歳 プラセボ群： 34 / 36、69.0（49～79）歳	有害事象 副作用 臨床検査値 バイタルサイン［血圧（臥位、立位 1 分、立位 3 分）、脈拍数（臥位、立位 1 分、立位 3 分）］ 12 誘導心電図

Confidential

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	（本）登録（ランダム化）例数 / 治験薬が投与された例数	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値～最大値）	安全性の評価項目
JP-06 試験 HP-3000-JP-06 5.3.5.1-3	L-DOPA 併用パーキンソン病患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	有効性（プラセボ対照優越性、実薬対照非劣性）及び安全性	HP-3000：8、16、24、32、40、48、56、64mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 64mg/d） ロピニロール塩酸塩徐放錠：2、4、6、8、10、12、14、16mg 各プラセボ 1 日 1 回経口投与 漸増投与（ロピニロールとして最大 16mg/d） 16 週間	HP-3000 群：229 / 229 例 プラセボ群：129 / 129 例 ロピニロール塩酸塩徐放錠群：229 / 229 例	HP-3000 群： 112 / 114、71.0（40～79）歳 プラセボ群： 61 / 66、69.0（43～79）歳 ロピニロール塩酸塩徐放錠群： 98 / 131、70.0（31～79）歳	有害事象 副作用 臨床検査値 バイタルサイン［血圧（臥位、立位 1 分、立位 3 分）、脈拍数（臥位、立位 1 分、立位 3 分）］ 12 誘導心電図 コロンビア自殺評価スケール
JP-07 試験 HP-3000-JP-07 5.3.5.2-1	L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	非盲検 非対照	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態	HP-3000：8、16、24、32、40、48、56、64mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 64mg/d） 52 週間	199（L-DOPA 併用 96、L-DOPA 非併用 103）/ 199（L-DOPA 併用 96、L-DOPA 非併用 103）	全体： 79 / 120、66.0（36～79）歳 L-DOPA 併用： 35 / 61、67.0（38～79）歳 L-DOPA 非併用： 44 / 59、66.0（36～79）歳	有害事象 副作用 臨床検査値 バイタルサイン［血圧（臥位、立位 1 分、立位 3 分）、脈拍数（臥位、立位 1 分、立位 3 分）］ 12 誘導心電図 コロンビア自殺評価スケール

Confidential

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群 （用量）		（本）登録（ランダム化）例数 / 治験薬が投与された例数	安全性解析対象例数	安全性の結果 [a)]
JP-01 試験 HP-3000-JP-01 5.3.3.1-1	健康成人	HP-3000 4.8mg 単回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部）	胸部		15 / 15	15	有害事象：20.0%（3/15 例）、副作用：20.0%（3/15 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/15 例）
			腹部		15 / 15	15	有害事象：20.0%（3/15 例）、副作用：6.7%（1/15 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/15 例）
			側腹部		15 / 13	13	有害事象：7.7%（1/13 例）、副作用：7.7%（1/13 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/13 例）
			大腿部		15 / 15	15	有害事象：20.0%（3/15 例）、副作用：20.0%（3/15 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/15 例）
			上腕部		15 / 15	15	有害事象：26.7%（4/15 例）、副作用：26.7%（4/15 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/15 例）
JP-02 試験 HP-3000-JP-02 5.3.3.1-2	健康成人	単回： HP-3000 1.2mg HP-3000 4.8mg 単回投与（胸部） ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg 単回投与（経口） 反復： HP-3000 4.8mg 1 日 1 回投与（胸部） 7 日間	単回	HP-3000 1.2mg	12 / 12	12	有害事象：0.0%（0/12 例）、副作用：0.0%（0/12 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
				HP-3000 4.8mg	12 / 11	11	有害事象：9.1%（1/11 例）、副作用：9.1%（1/11 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/11 例）
				ロピニロール塩酸塩錠	12 / 11	11	有害事象：0.0%（0/11 例）、副作用：0.0%（0/11 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/11 例）
			反復	HP-3000 4.8mg	12 / 12	12	有害事象：33.3%（4/12 例）、副作用：25.0%（3/12 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/12 例）、重要な有害事象：8.3%（1/12 例）
JP-R05 試験 HP-3000-JP-R05 5.3.3.1-3	健康成人	8mg 投与期： HP-3000 8mg 16mg 投与期： HP-3000 16mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 各期 7 日間	8mg 投与期	HP-3000 8mg	20 / 20	20	有害事象：65.0%（13/20 例）、副作用：65.0%（13/20 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/20 例）
			16mg 投与期	HP-3000 16mg	20 / 20	20	有害事象：5.0%（1/20 例）、副作用：5.0%（1/20 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/20 例）

Confidential

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群 （用量）	（本）登録（ランダム化）例数 / 治験薬が投与された例数	安全性解析対象例数	安全性の結果 [a)]
JP-03 試験 HP-3000-JP-03 5.3.3.2-1	L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者	HP-3000 6.8mg HP-3000 13.5mg HP-3000 20.3mg 1 日 1 回投与（胸部） 7 日間	HP-3000 6.8mg	8 / 8	8	有害事象：50.0%（4/8 例） 副作用：37.5%（3/8 例） 重篤な有害事象：0.0%（0/8 例） 重要な有害事象：0.0%（0/8 例）
			HP-3000 13 5mg	8 / 8	8	有害事象：87.5%（7/8 例） 副作用：62.5%（5/8 例） 重篤な有害事象：0.0%（0/8 例） 重要な有害事象：0.0%（0/8 例）
			HP-3000 20 3mg	8 / 8	8	有害事象：87.5%（7/8 例） 副作用：87.5%（7/8 例） 重篤な有害事象：12.5%（1/8 例） 重要な有害事象：12.5%（1/8 例）
JP-04 試験 HP-3000-JP-04 5.3.5.1-1	L-DOPA 併用パーキンソン病患者	HP-3000： 6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3、54.0mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 54.0mg/d） 16 週間	HP-3000	184 / 183	179	有害事象：88.8%（159/179 例） 副作用：62.6%（112/179 例） 重篤な有害事象：2.2%（4/179 例） 重要な有害事象：10.6%（19/179 例）
			プラセボ	93 / 92	90	有害事象：77.8%（70/90 例） 副作用：44.4%（40/90 例） 重篤な有害事象：5.6%（5/90 例） 重要な有害事象：2.2%（2/90 例）
JP-05 試験 HP-3000-JP-05 5.3.5.1-2	L-DOPA 非併用パーキンソン病患者	HP-3000： 6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3、54.0mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（最大ロピニロール塩酸塩として 54mg/d） 16 週間	HP-3000	145 / 144	140	有害事象：89.3%（125/140 例） 副作用：62.9%（88/140 例） 重篤な有害事象：5.0%（7/140 例） 重要な有害事象：3.6%（5/140 例）
			プラセボ	72 / 72	70	有害事象：81.4%（57/70 例） 副作用：38.6%（27/70 例） 重篤な有害事象：1.4%（1/70 例） 重要な有害事象：2.9%（2/70 例）

Confidential

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群 （用量）	（本）登録（ランダム化）例数 / 治験薬が投与された例数	安全性解析対象例数	安全性の結果 [a)]
JP-06 試験 HP-3000-JP-06 5.3.5.1-3	L-DOPA 併用パーキンソン病患者	HP-3000： 8、16、24、32、40、48、56、64mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 64mg/d） ロピニロール塩酸塩徐放錠： 2、4、6、8、10、12、14、16mg 各プラセボ 1 日 1 回経口投与 漸増投与（ロピニロールとして最大 16mg/d） 16 週間	HP-3000	229 / 229	226	有害事象：72.6%（164/226 例） 副作用：54.0%（122/226 例） 重篤な有害事象：4.0%（9/226 例） 重要な有害事象：5.8%（13/226 例）
			プラセボ	129 / 129	127	有害事象：61.4%（78/127 例） 副作用：38.6%（49/127 例） 重篤な有害事象：1.6%（2/127 例） 重要な有害事象：2.4%（3/127 例）
			ロピニロール塩酸塩徐放錠	229 / 229	229	有害事象：76.4%（175/229 例） 副作用：55.9%（128/229 例） 重篤な有害事象：3.9%（9/229 例） 重要な有害事象：2.2%（5/229 例）
JP-07 試験 HP-3000-JP-07 5.3.5.2-1	L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者	HP-3000： 8、16、24、32、40、48、56、64mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 64mg/d） 52 週間	全体	199 / 199	199	有害事象：93.0%（185/199 例） 副作用：72.4%（144/199 例） 重篤な有害事象：7.5%（15/199 例） 重要な有害事象：6.5%（13/199 例）
			L-DOPA 併用	96 / 96	96	有害事象：93.8%（90/96 例） 副作用：76.0%（73/96 例） 重篤な有害事象：7.3%（7/96 例） 重要な有害事象：5.2%（5/96 例）
			L-DOPA 非併用	103 /103	103	有害事象：92.2%（95/103 例） 副作用：68.9%（71/103 例） 重篤な有害事象：7.8%（8/103 例） 重要な有害事象：7.8%（8/103 例）

a: 副作用；因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象；死亡例を除く、重要な有害事象；重篤な有害事象を除く。

Confidential

表 2.7.4.7-3　JP-03 試験における L-DOPA 併用／非併用別の人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

L-DOPA 併用／非併用	投与群		HP-3000 6.8mg 群	HP-3000 13.5mg 群	HP-3000 20.3mg 群
L-DOPA 併用	安全性解析対象集団採用例		4	4	4
	性別	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
		女性	4 (100.0)	4 (100.0)	2 (50.0)
	年齢 a)、歳	< 65	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
		65～	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
		例数	4	4	4
		平均値	66.0	64.8	65.5
		標準偏差	5.0	6.4	8.5
		中央値	66.5	64.5	67.0
		最小値	60	58	54
		最大値	71	72	74
	身長、cm	例数	4	4	4
		平均値	149.30	151.00	162.98
		標準偏差	8.76	3.81	7.97
		中央値	147.85	151.80	162.20
		最小値	141.8	146.0	155.5
		最大値	159.7	154.4	172.0
	体重、kg	例数	4	4	4
		平均値	52.70	53.70	58.83
		標準偏差	10.68	6.70	17.11
		中央値	50.65	54.00	57.60
		最小値	43.8	45.2	39.5
		最大値	65.7	61.6	80.6
L-DOPA 非併用	安全性解析対象集団採用例		4	4	4
	性別	男性	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
		女性	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
	年齢 a)、歳	< 65	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
		65～	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
		例数	4	4	4
		平均値	64.5	71.5	70.5
		標準偏差	8.3	6.2	2.4
		中央値	64.0	73.0	70.5
		最小値	55	63	68
		最大値	75	77	73
	身長、cm	例数	4	4	4
		平均値	156.98	156.33	160.85
		標準偏差	11.22	7.04	5.11
		中央値	157.10	157.35	161.80
		最小値	144.8	147.0	154.0
		最大値	168.9	163.6	165.8
	体重、kg	例数	4	4	4
		平均値	55.55	52.83	61.93
		標準偏差	11.58	10.54	7.04
		中央値	53.55	54.55	60.30
		最小値	45.4	40.5	55.8
		最大値	69.7	61.7	71.3

例数（%）

a: 治験薬投与開始日の年齢とした。

JP-03 試験総括報告書表 14.1.3-2 より作成

表 2.7.4.7-4　JP-03 試験における L-DOPA 併用／非併用別の有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

		HP-3000 6.8mg 群		HP-3000 13.5mg 群		HP-3000 20.3mg 群	
		非併用 (N = 4) n (%)	併用 (N = 4) n (%)	非併用 (N = 4) n (%)	併用 (N = 4) n (%)	非併用 (N = 4) n (%)	併用 (N = 4) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
	治験薬投与部位の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
	臨床検査値の異常変動	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
	治験薬投与部位の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
	臨床検査値の異常変動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)

JP-03 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-2、表 14.3.2a、表 14.3.2b 及び表 14.3.2c より作成

表 2.7.4.7-5　JP-03 試験のいずれかの投与群で発現例 2 例以上の有害事象における L-DOPA 併用／非併用別の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	L-DOPA 非併用			L-DOPA 併用		
	HP-3000 6.8mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 6.8mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4) n (%)
有害事象	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
胃腸障害						
便秘	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
臨床検査						
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
神経系障害						
傾眠	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)

SOC PT	因果関係を否定できない					
	L-DOPA 非併用			L-DOPA 併用		
	HP-3000 6.8mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 6.8mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4) n (%)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4) n (%)
有害事象	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
胃腸障害						
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害						
傾眠	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

JP-03 試験総括報告書表 12.2-1 及び表 12.2-2 より作成

表 2.7.4.7-6　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（年齢）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	年齢（歳）	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 65	43	39 (90.7)	19	12 (63.2)	47	31 (66.0)	56	41 (73.2)	29	21 (72.4)	35	32 (91.4)
	65～< 75	94	83 (88.3)	52	43 (82.7)	115	86 (74.8)	120	92 (76.7)	71	38 (53.5)	49	46 (93.9)
	75～	42	37 (88.1)	19	15 (78.9)	64	47 (73.4)	53	42 (79.2)	27	19 (70.4)	12	12 (100.0)
胃腸障害													
悪心	< 65	43	5 (11.6)	19	0 (0.0)	47	2 (4.3)	56	14 (25.0)	29	2 (6.9)	35	4 (11.4)
	65～< 75	94	9 (9.6)	52	3 (5.8)	115	13 (11.3)	120	13 (10.8)	71	6 (8.5)	49	6 (12.2)
	75～	42	0 (0.0)	19	1 (5.3)	64	6 (9.4)	53	7 (13.2)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)
便秘	< 65	43	1 (2.3)	19	1 (5.3)	47	2 (4.3)	56	4 (7.1)	29	1 (3.4)	35	1 (2.9)
	65～< 75	94	9 (9.6)	52	5 (9.6)	115	7 (6.1)	120	4 (3.3)	71	1 (1.4)	49	3 (6.1)
	75～	42	1 (2.4)	19	0 (0.0)	64	5 (7.8)	53	5 (9.4)	27	0 (0.0)	12	0 (0.0)
嘔吐	< 65	43	0 (0.0)	19	0 (0.0)	47	0 (0.0)	56	3 (5.4)	29	0 (0.0)	35	1 (2.9)
	65～< 75	94	4 (4.3)	52	4 (7.7)	115	1 (0.9)	120	3 (2.5)	71	1 (1.4)	49	0 (0.0)
	75～	42	1 (2.4)	19	1 (5.3)	64	1 (1.6)	53	3 (5.7)	27	1 (3.7)	12	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態													
適用部位紅斑	< 65	43	8 (18.6)	19	1 (5.3)	47	5 (10.6)	56	4 (7.1)	29	2 (6.9)	35	10 (28.6)
	65～< 75	94	11 (11.7)	52	5 (9.6)	115	11 (9.6)	120	8 (6.7)	71	2 (2.8)	49	13 (26.5)
	75～	42	7 (16.7)	19	2 (10.5)	64	7 (10 9)	53	1 (1.9)	27	2 (7.4)	12	3 (25.0)
適用部位そう痒感	< 65	43	7 (16.3)	19	3 (15.8)	47	6 (12.8)	56	4 (7.1)	29	4 (13.8)	35	7 (20.0)
	65～< 75	94	9 (9.6)	52	3 (5.8)	115	7 (6.1)	120	4 (3.3)	71	4 (5.6)	49	12 (24.5)
	75～	42	6 (14.3)	19	2 (10.5)	64	5 (7.8)	53	2 (3.8)	27	2 (7.4)	12	3 (25.0)
感染症および寄生虫症													
上咽頭炎	< 65	43	10 (23.3)	19	3 (15.8)	47	5 (10.6)	56	9 (16.1)	29	2 (6.9)	35	7 (20.0)
	65～< 75	94	15 (16.0)	52	6 (11.5)	115	10 (8.7)	120	9 (7.5)	71	6 (8.5)	49	12 (24.5)
	75～	42	5 (11.9)	19	3 (15.8)	64	5 (7.8)	53	2 (3.8)	27	2 (7.4)	12	3 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症													
挫傷	< 65	43	2 (4.7)	19	0 (0.0)	47	1 (2.1)	56	0 (0.0)	29	0 (0.0)	35	0 (0.0)
	65～< 75	94	2 (2.1)	52	4 (7.7)	115	3 (2.6)	120	5 (4.2)	71	4 (5.6)	49	3 (6.1)
	75～	42	4 (9.5)	19	0 (0.0)	64	4 (6.3)	53	3 (5.7)	27	2 (7.4)	12	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-6　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（年齢）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	年齢（歳）	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 65	43	39 (90.7)	19	12 (63.2)	47	31 (66.0)	56	41 (73.2)	29	21 (72.4)	35	32 (91.4)
	65～< 75	94	83 (88.3)	52	43 (82.7)	115	86 (74.8)	120	92 (76.7)	71	38 (53.5)	49	46 (93.9)
	75～	42	37 (88.1)	19	15 (78.9)	64	47 (73.4)	53	42 (79.2)	27	19 (70.4)	12	12 (100.0)
臨床検査													
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	< 65	43	11 (25.6)	19	2 (10.5)	47	5 (10.6)	56	3 (5.4)	29	0 (0.0)	35	2 (5.7)
	65～< 75	94	10 (10.6)	52	2 (3.8)	115	8 (7.0)	120	6 (5.0)	71	1 (1.4)	49	3 (6.1)
	75～	42	7 (16.7)	19	1 (5.3)	64	2 (3.1)	53	2 (3.8)	27	0 (0.0)	12	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	< 65	43	5 (11.6)	19	0 (0.0)	47	2 (4.3)	56	0 (0.0)	29	0 (0.0)	35	0 (0.0)
	65～< 75	94	12 (12.8)	52	8 (15.4)	115	1 (0.9)	120	0 (0.0)	71	0 (0.0)	49	2 (4.1)
	75～	42	3 (7.1)	19	1 (5.3)	64	3 (4.7)	53	0 (0.0)	27	1 (3.7)	12	1 (8.3)
起立血圧低下	< 65	43	6 (14.0)	19	0 (0.0)	47	1 (2.1)	56	1 (1.8)	29	0 (0.0)	35	0 (0.0)
	65～< 75	94	7 (7.4)	52	2 (3.8)	115	1 (0.9)	120	4 (3.3)	71	1 (1.4)	49	1 (2.0)
	75～	42	9 (21.4)	19	2 (10.5)	64	0 (0.0)	53	2 (3.8)	27	0 (0.0)	12	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	< 65	43	3 (7.0)	19	1 (5.3)	47	2 (4.3)	56	0 (0.0)	29	0 (0.0)	35	0 (0.0)
	65～< 75	94	6 (6.4)	52	0 (0.0)	115	1 (0.9)	120	2 (1.7)	71	0 (0.0)	49	3 (6.1)
	75～	42	0 (0.0)	19	1 (5.3)	64	0 (0.0)	53	2 (3.8)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)
好中球百分率増加	< 65	43	1 (2.3)	19	0 (0.0)	47	1 (2.1)	56	0 (0.0)	29	1 (3.4)	35	1 (2.9)
	65～< 75	94	2 (2.1)	52	0 (0.0)	115	0 (0.0)	120	1 (0.8)	71	0 (0.0)	49	3 (6.1)
	75～	42	1 (2.4)	19	0 (0.0)	64	2 (3.1)	53	0 (0.0)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)
尿中蛋白陽性	< 65	43	0 (0.0)	19	0 (0.0)	47	1 (2.1)	56	0 (0.0)	29	1 (3.4)	35	2 (5.7)
	65～< 75	94	1 (1.1)	52	0 (0.0)	115	2 (1.7)	120	0 (0.0)	71	0 (0.0)	49	2 (4.1)
	75～	42	2 (4.8)	19	0 (0.0)	64	2 (3.1)	53	0 (0.0)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	< 65	43	1 (2.3)	19	1 (5.3)	47	1 (2.1)	56	0 (0.0)	29	0 (0.0)	35	0 (0.0)
	65～< 75	94	4 (4.3)	52	1 (1.9)	115	2 (1.7)	120	2 (1.7)	71	1 (1.4)	49	3 (6.1)
	75～	42	1 (2.4)	19	1 (5.3)	64	1 (1.6)	53	1 (1.9)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	< 65	43	1 (2.3)	19	0 (0.0)	47	1 (2.1)	56	0 (0.0)	29	0 (0.0)	35	1 (2.9)
	65～< 75	94	2 (2.1)	52	0 (0.0)	115	2 (1.7)	120	2 (1.7)	71	0 (0.0)	49	2 (4.1)
	75～	42	0 (0.0)	19	0 (0.0)	64	1 (1.6)	53	0 (0.0)	27	1 (3.7)	12	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害													
背部痛	< 65	43	3 (7.0)	19	1 (5.3)	47	3 (6.4)	56	2 (3.6)	29	1 (3.4)	35	3 (8.6)
	65～< 75	94	4 (4.3)	52	2 (3.8)	115	2 (1.7)	120	4 (3.3)	71	1 (1.4)	49	6 (12.2)
	75～	42	2 (4.8)	19	0 (0.0)	64	1 (1.6)	53	1 (1.9)	27	1 (3.7)	12	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-6　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（年齢）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	年齢（歳）	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 65	43	39 (90.7)	19	12 (63.2)	47	31 (66.0)	56	41 (73.2)	29	21 (72.4)	35	32 (91.4)
	65～< 75	94	83 (88.3)	52	43 (82.7)	115	86 (74.8)	120	92 (76.7)	71	38 (53.5)	49	46 (93.9)
	75～	42	37 (88.1)	19	15 (78.9)	64	47 (73.4)	53	42 (79.2)	27	19 (70.4)	12	12 (100.0)
神経系障害													
傾眠	< 65	43	6 (14.0)	19	0 (0.0)	47	4 (8.5)	56	5 (8.9)	29	2 (6.9)	35	3 (8.6)
	65～< 75	94	8 (8.5)	52	2 (3.8)	115	11 (9.6)	120	10 (8.3)	71	5 (7.0)	49	6 (12.2)
	75～	42	3 (7.1)	19	1 (5.3)	64	7 (10 9)	53	4 (7.5)	27	3 (11.1)	12	0 (0.0)
ジスキネジア	< 65	43	5 (11.6)	19	0 (0.0)	47	3 (6.4)	56	3 (5.4)	29	1 (3.4)	35	6 (17.1)
	65～< 75	94	6 (6.4)	52	1 (1.9)	115	7 (6.1)	120	9 (7.5)	71	1 (1.4)	49	7 (14.3)
	75～	42	3 (7.1)	19	1 (5.3)	64	5 (7.8)	53	6 (11 3)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)
浮動性めまい	< 65	43	0 (0.0)	19	0 (0.0)	47	1 (2.1)	56	1 (1.8)	29	1 (3.4)	35	2 (5.7)
	65～< 75	94	4 (4.3)	52	0 (0.0)	115	1 (0.9)	120	2 (1.7)	71	1 (1.4)	49	2 (4.1)
	75～	42	1 (2.4)	19	0 (0.0)	64	1 (1.6)	53	5 (9.4)	27	0 (0.0)	12	0 (0.0)
精神障害													
幻覚	< 65	43	3 (7.0)	19	0 (0.0)	47	1 (2.1)	56	0 (0.0)	29	0 (0.0)	35	0 (0.0)
	65～< 75	94	6 (6.4)	52	1 (1.9)	115	2 (1.7)	120	1 (0.8)	71	0 (0.0)	49	2 (4.1)
	75～	42	3 (7.1)	19	0 (0.0)	64	1 (1.6)	53	3 (5.7)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)
幻視	< 65	43	0 (0.0)	19	0 (0.0)	47	2 (4.3)	56	1 (1.8)	29	0 (0.0)	35	1 (2.9)
	65～< 75	94	1 (1.1)	52	3 (5.8)	115	5 (4.3)	120	9 (7.5)	71	1 (1.4)	49	2 (4.1)
	75～	42	3 (7.1)	19	1 (5.3)	64	1 (1.6)	53	5 (9.4)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)
不眠症	< 65	43	1 (2.3)	19	0 (0.0)	47	0 (0.0)	56	0 (0.0)	29	1 (3.4)	35	3 (8.6)
	65～< 75	94	1 (1.1)	52	2 (3.8)	115	2 (1.7)	120	2 (1.7)	71	0 (0.0)	49	3 (6.1)
	75～	42	1 (2.4)	19	0 (0.0)	64	0 (0.0)	53	2 (3.8)	27	0 (0.0)	12	0 (0.0)
血管障害													
起立性低血圧	< 65	43	1 (2.3)	19	0 (0.0)	47	1 (2.1)	56	3 (5.4)	29	0 (0.0)	35	1 (2.9)
	65～< 75	94	2 (2.1)	52	1 (1.9)	115	4 (3.5)	120	2 (1.7)	71	4 (5.6)	49	3 (6.1)
	75～	42	2 (4.8)	19	0 (0.0)	64	2 (3.1)	53	4 (7.5)	27	0 (0.0)	12	1 (8.3)

Confidential

表 2.7.4.7-6　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（年齢）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	年齢（歳）	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 65	49	45 (91.8)	18	14 (77.8)	43	40 (93.0)
	65～< 75	62	52 (83.9)	39	33 (84.6)	52	48 (92.3)
	75～	29	28 (96.6)	13	10 (76.9)	8	7 (87.5)
胃腸障害							
悪心	< 65	49	11 (22.4)	18	0 (0.0)	43	5 (11.6)
	65～< 75	62	9 (14.5)	39	2 (5.1)	52	7 (13.5)
	75～	29	7 (24.1)	13	1 (7.7)	8	2 (25.0)
便秘	< 65	49	10 (20.4)	18	1 (5.6)	43	6 (14.0)
	65～< 75	62	5 (8.1)	39	1 (2.6)	52	8 (15.4)
	75～	29	4 (13.8)	13	0 (0.0)	8	2 (25.0)
嘔吐	< 65	49	3 (6.1)	18	0 (0.0)	43	1 (2.3)
	65～< 75	62	5 (8.1)	39	1 (2.6)	52	0 (0.0)
	75～	29	1 (3.4)	13	1 (7.7)	8	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	< 65	49	9 (18.4)	18	0 (0.0)	43	15 (34.9)
	65～< 75	62	9 (14.5)	39	3 (7.7)	52	10 (19.2)
	75～	29	1 (3.4)	13	0 (0.0)	8	2 (25.0)
適用部位そう痒感	< 65	49	8 (16.3)	18	1 (5.6)	43	9 (20.9)
	65～< 75	62	7 (11.3)	39	1 (2.6)	52	10 (19.2)
	75～	29	2 (6.9)	13	0 (0.0)	8	1 (12.5)
感染症および寄生虫症							
上咽頭炎	< 65	49	3 (6.1)	18	2 (11.1)	43	8 (18.6)
	65～< 75	62	10 (16.1)	39	6 (15.4)	52	13 (25.0)
	75～	29	7 (24.1)	13	1 (7.7)	8	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症							
挫傷	< 65	49	0 (0.0)	18	0 (0.0)	43	4 (9.3)
	65～< 75	62	1 (1.6)	39	1 (2.6)	52	2 (3.8)
	75～	29	3 (10.3)	13	0 (0.0)	8	2 (25.0)

Confidential

表 2.7.4.7-6　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（年齢）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	年齢（歳）	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 65	49	45 (91.8)	18	14 (77.8)	43	40 (93.0)
	65～< 75	62	52 (83.9)	39	33 (84.6)	52	48 (92.3)
	75～	29	28 (96.6)	13	10 (76.9)	8	7 (87.5)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	< 65	49	10 (20.4)	18	1 (5.6)	43	7 (16.3)
	65～< 75	62	5 (8.1)	39	2 (5.1)	52	4 (7.7)
	75～	29	6 (20.7)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	< 65	49	2 (4.1)	18	2 (11.1)	43	3 (7.0)
	65～< 75	62	5 (8.1)	39	4 (10.3)	52	1 (1.9)
	75～	29	5 (17.2)	13	1 (7.7)	8	0 (0.0)
起立血圧低下	< 65	49	1 (2.0)	18	1 (5.6)	43	0 (0.0)
	65～< 75	62	4 (6.5)	39	2 (5.1)	52	5 (9.6)
	75～	29	1 (3.4)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	< 65	49	0 (0.0)	18	1 (5.6)	43	2 (4.7)
	65～< 75	62	0 (0.0)	39	1 (2.6)	52	2 (3.8)
	75～	29	0 (0.0)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
好中球百分率増加	< 65	49	2 (4.1)	18	0 (0.0)	43	0 (0.0)
	65～< 75	62	1 (1.6)	39	0 (0.0)	52	1 (1.9)
	75～	29	3 (10.3)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	< 65	49	3 (6.1)	18	0 (0.0)	43	0 (0.0)
	65～< 75	62	2 (3.2)	39	1 (2.6)	52	0 (0.0)
	75～	29	1 (3.4)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	< 65	49	1 (2.0)	18	3 (16.7)	43	2 (4.7)
	65～< 75	62	0 (0.0)	39	1 (2.6)	52	1 (1.9)
	75～	29	0 (0.0)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	< 65	49	0 (0.0)	18	2 (11.1)	43	2 (4.7)
	65～< 75	62	0 (0.0)	39	3 (7.7)	52	1 (1.9)
	75～	29	1 (3.4)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	< 65	49	2 (4.1)	18	1 (5.6)	43	4 (9.3)
	65～< 75	62	1 (1.6)	39	0 (0.0)	52	3 (5.8)
	75～	29	2 (6.9)	13	0 (0.0)	8	1 (12.5)

Confidential

表 2.7.4.7-6　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（年齢）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	年齢（歳）	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 65	49	45 (91.8)	18	14 (77.8)	43	40 (93.0)
	65～< 75	62	52 (83.9)	39	33 (84.6)	52	48 (92.3)
	75～	29	28 (96.6)	13	10 (76.9)	8	7 (87.5)
神経系障害							
傾眠	< 65	49	15 (30.6)	18	2 (11.1)	43	12 (27.9)
	65～< 75	62	4 (6.5)	39	2 (5.1)	52	6 (11.5)
	75～	29	3 (10.3)	13	1 (7.7)	8	0 (0.0)
ジスキネジア	< 65	49	0 (0.0)	18	0 (0.0)	43	0 (0.0)
	65～< 75	62	0 (0.0)	39	0 (0.0)	52	0 (0.0)
	75～	29	0 (0.0)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
浮動性めまい	< 65	49	2 (4.1)	18	0 (0.0)	43	5 (11.6)
	65～< 75	62	1 (1.6)	39	1 (2.6)	52	5 (9.6)
	75～	29	1 (3.4)	13	1 (7.7)	8	1 (12.5)
精神障害							
幻覚	< 65	49	0 (0.0)	18	0 (0.0)	43	3 (7.0)
	65～< 75	62	2 (3.2)	39	0 (0.0)	52	3 (5.8)
	75～	29	1 (3.4)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
幻視	< 65	49	0 (0.0)	18	0 (0.0)	43	2 (4.7)
	65～< 75	62	2 (3.2)	39	0 (0.0)	52	3 (5.8)
	75～	29	1 (3.4)	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)
不眠症	< 65	49	1 (2.0)	18	0 (0.0)	43	0 (0.0)
	65～< 75	62	1 (1.6)	39	0 (0.0)	52	2 (3.8)
	75～	29	1 (3.4)	13	1 (7.7)	8	0 (0.0)
血管障害							
起立性低血圧	< 65	49	0 (0.0)	18	0 (0.0)	43	0 (0.0)
	65～< 75	62	1 (1.6)	39	0 (0.0)	52	2 (3.8)
	75～	29	1 (3.4)	13	1 (7.7)	8	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定した。

統合解析報告書表 12.2.7-2 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-7　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（性別）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	性別	因果関係を問わない L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	男性	94	81 (86.2)	31	21 (67.7)	112	83 (74 1)	98	71 (72.4)	61	38 (62.3)	35	33 (94.3)
	女性	85	78 (91.8)	59	49 (83.1)	114	81 (71 1)	131	104 (79.4)	66	40 (60.6)	61	57 (93.4)
胃腸障害													
悪心	男性	94	7 (7.4)	31	1 (3.2)	112	8 (7.1)	98	6 (6.1)	61	2 (3.3)	35	6 (17.1)
	女性	85	7 (8.2)	59	3 (5.1)	114	13 (11.4)	131	28 (21.4)	66	6 (9.1)	61	5 (8.2)
便秘	男性	94	5 (5.3)	31	2 (6.5)	112	11 (9.8)	98	6 (6.1)	61	0 (0.0)	35	1 (2.9)
	女性	85	6 (7.1)	59	4 (6.8)	114	3 (2.6)	131	7 (5.3)	66	2 (3.0)	61	3 (4.9)
嘔吐	男性	94	1 (1.1)	31	1 (3.2)	112	0 (0.0)	98	0 (0.0)	61	0 (0.0)	35	0 (0.0)
	女性	85	4 (4.7)	59	4 (6.8)	114	2 (1.8)	131	9 (6.9)	66	2 (3.0)	61	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態													
適用部位紅斑	男性	94	9 (9.6)	31	2 (6.5)	112	8 (7.1)	98	7 (7.1)	61	3 (4.9)	35	12 (34.3)
	女性	85	17 (20.0)	59	6 (10.2)	114	15 (13 2)	131	6 (4.6)	66	3 (4.5)	61	14 (23.0)
適用部位そう痒感	男性	94	8 (8.5)	31	2 (6.5)	112	5 (4.5)	98	5 (5.1)	61	5 (8.2)	35	11 (31.4)
	女性	85	14 (16.5)	59	6 (10.2)	114	13 (11.4)	131	5 (3.8)	66	5 (7.6)	61	11 (18.0)
感染症および寄生虫症													
上咽頭炎	男性	94	13 (13.8)	31	6 (19.4)	112	9 (8.0)	98	6 (6.1)	61	7 (11.5)	35	9 (25.7)
	女性	85	17 (20.0)	59	6 (10.2)	114	11 (9.6)	131	14 (10.7)	66	3 (4.5)	61	13 (21.3)
傷害、中毒および処置合併症													
挫傷	男性	94	5 (5.3)	31	1 (3.2)	112	2 (1.8)	98	2 (2.0)	61	3 (4.9)	35	1 (2.9)
	女性	85	3 (3.5)	59	3 (5.1)	114	6 (5.3)	131	6 (4.6)	66	3 (4.5)	61	2 (3.3)
臨床検査													
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	男性	94	19 (20.2)	31	1 (3.2)	112	11 (9.8)	98	5 (5.1)	61	1 (1.6)	35	1 (2.9)
	女性	85	9 (10.6)	59	4 (6.8)	114	4 (3.5)	131	6 (4.6)	66	0 (0.0)	61	4 (6.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	男性	94	9 (9.6)	31	3 (9.7)	112	2 (1.8)	98	0 (0.0)	61	0 (0.0)	35	1 (2.9)
	女性	85	11 (12.9)	59	6 (10.2)	114	4 (3.5)	131	0 (0.0)	66	1 (1.5)	61	2 (3.3)
起立血圧低下	男性	94	12 (12.8)	31	3 (9.7)	112	1 (0.9)	98	5 (5.1)	61	1 (1.6)	35	0 (0.0)
	女性	85	10 (11.8)	59	1 (1.7)	114	1 (0.9)	131	2 (1.5)	66	0 (0.0)	61	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男性	94	3 (3.2)	31	2 (6.5)	112	2 (1.8)	98	3 (3.1)	61	0 (0.0)	35	2 (5.7)
	女性	85	6 (7.1)	59	0 (0.0)	114	1 (0.9)	131	1 (0.8)	66	0 (0.0)	61	2 (3.3)
好中球百分率増加	男性	94	3 (3.2)	31	0 (0.0)	112	0 (0.0)	98	0 (0.0)	61	1 (1.6)	35	3 (8.6)
	女性	85	1 (1.2)	59	0 (0.0)	114	3 (2.6)	131	1 (0.8)	66	0 (0.0)	61	2 (3.3)
尿中蛋白陽性	男性	94	3 (3.2)	31	0 (0.0)	112	2 (1.8)	98	0 (0.0)	61	0 (0.0)	35	2 (5.7)
	女性	85	0 (0.0)	59	0 (0.0)	114	3 (2.6)	131	0 (0.0)	66	1 (1.5)	61	3 (4.9)

Confidential

表 2.7.4.7-7　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（性別）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	性別	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	男性	94	81 (86.2)	31	21 (67.7)	112	83 (74 1)	98	71 (72.4)	61	38 (62.3)	35	33 (94.3)
	女性	85	78 (91.8)	59	49 (83.1)	114	81 (71 1)	131	104 (79.4)	66	40 (60.6)	61	57 (93.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	男性	94	2 (2.1)	31	3 (9.7)	112	3 (2.7)	98	2 (2.0)	61	1 (1.6)	35	3 (8.6)
	女性	85	4 (4.7)	59	0 (0.0)	114	1 (0.9)	131	1 (0.8)	66	0 (0.0)	61	1 (1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	男性	94	2 (2.1)	31	0 (0.0)	112	1 (0.9)	98	2 (2.0)	61	0 (0.0)	35	1 (2.9)
	女性	85	1 (1.2)	59	0 (0.0)	114	3 (2.6)	131	0 (0.0)	66	1 (1.5)	61	3 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害													
背部痛	男性	94	3 (3.2)	31	0 (0.0)	112	3 (2.7)	98	3 (3.1)	61	3 (4.9)	35	2 (5.7)
	女性	85	6 (7.1)	59	3 (5.1)	114	3 (2.6)	131	4 (3.1)	66	0 (0.0)	61	7 (11.5)
神経系障害													
傾眠	男性	94	14 (14.9)	31	0 (0.0)	112	11 (9.8)	98	6 (6.1)	61	6 (9.8)	35	3 (8.6)
	女性	85	3 (3.5)	59	3 (5.1)	114	11 (9.6)	131	13 (9 9)	66	4 (6.1)	61	6 (9.8)
ジスキネジア	男性	94	4 (4.3)	31	0 (0.0)	112	6 (5.4)	98	2 (2.0)	61	2 (3.3)	35	4 (11.4)
	女性	85	10 (11.8)	59	2 (3.4)	114	9 (7.9)	131	16 (12.2)	66	0 (0.0)	61	10 (16.4)
浮動性めまい	男性	94	4 (4.3)	31	0 (0.0)	112	2 (1.8)	98	6 (6.1)	61	1 (1.6)	35	2 (5.7)
	女性	85	1 (1.2)	59	0 (0.0)	114	1 (0.9)	131	2 (1.5)	66	1 (1.5)	61	2 (3.3)
精神障害													
幻覚	男性	94	9 (9.6)	31	1 (3.2)	112	2 (1.8)	98	3 (3.1)	61	0 (0.0)	35	2 (5.7)
	女性	85	3 (3.5)	59	0 (0.0)	114	2 (1.8)	131	1 (0.8)	66	0 (0.0)	61	1 (1.6)
幻視	男性	94	3 (3.2)	31	0 (0.0)	112	7 (6.3)	98	8 (8.2)	61	0 (0.0)	35	1 (2.9)
	女性	85	1 (1.2)	59	4 (6.8)	114	1 (0.9)	131	7 (5.3)	66	1 (1.5)	61	3 (4.9)
不眠症	男性	94	1 (1.1)	31	0 (0.0)	112	1 (0.9)	98	2 (2.0)	61	0 (0.0)	35	2 (5.7)
	女性	85	2 (2.4)	59	2 (3.4)	114	1 (0.9)	131	2 (1.5)	66	1 (1.5)	61	4 (6.6)
血管障害													
起立性低血圧	男性	94	4 (4.3)	31	0 (0.0)	112	5 (4.5)	98	4 (4.1)	61	2 (3.3)	35	3 (8.6)
	女性	85	1 (1.2)	59	1 (1.7)	114	2 (1.8)	131	5 (3.8)	66	2 (3.0)	61	2 (3.3)

Confidential

表 2.7.4.7-7　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（性別）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	性別	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	男性	60	53 (88.3)	34	26 (76.5)	44	39 (88.6)
	女性	80	72 (90.0)	36	31 (86.1)	59	56 (94.9)
胃腸障害							
悪心	男性	60	6 (10.0)	34	0 (0.0)	44	6 (13.6)
	女性	80	21 (26.3)	36	3 (8.3)	59	8 (13.6)
便秘	男性	60	7 (11.7)	34	1 (2.9)	44	6 (13.6)
	女性	80	12 (15.0)	36	1 (2.8)	59	10 (16.9)
嘔吐	男性	60	3 (5.0)	34	1 (2.9)	44	0 (0.0)
	女性	80	6 (7.5)	36	1 (2.8)	59	2 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	男性	60	8 (13.3)	34	1 (2.9)	44	13 (29.5)
	女性	80	11 (13.8)	36	2 (5.6)	59	14 (23.7)
適用部位そう痒感	男性	60	7 (11.7)	34	0 (0.0)	44	10 (22.7)
	女性	80	10 (12.5)	36	2 (5.6)	59	10 (16.9)
感染症および寄生虫症							
上咽頭炎	男性	60	11 (18.3)	34	5 (14.7)	44	7 (15.9)
	女性	80	9 (11.3)	36	4 (11.1)	59	15 (25.4)
傷害、中毒および処置合併症							
挫傷	男性	60	1 (1.7)	34	0 (0.0)	44	4 (9.1)
	女性	80	3 (3.8)	36	1 (2.8)	59	4 (6.8)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	男性	60	12 (20.0)	34	2 (5.9)	44	9 (20.5)
	女性	80	9 (11.3)	36	1 (2.8)	59	2 (3.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	男性	60	3 (5.0)	34	1 (2.9)	44	4 (9.1)
	女性	80	9 (11.3)	36	6 (16.7)	59	0 (0.0)
起立血圧低下	男性	60	2 (3.3)	34	2 (5.9)	44	4 (9.1)
	女性	80	4 (5.0)	36	1 (2.8)	59	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男性	60	0 (0.0)	34	2 (5.9)	44	3 (6.8)
	女性	80	0 (0.0)	36	0 (0.0)	59	1 (1.7)
好中球百分率増加	男性	60	4 (6.7)	34	0 (0.0)	44	0 (0.0)
	女性	80	2 (2.5)	36	0 (0.0)	59	1 (1.7)
尿中蛋白陽性	男性	60	5 (8.3)	34	1 (2.9)	44	0 (0.0)
	女性	80	1 (1.3)	36	0 (0.0)	59	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-7　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（性別）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	性別	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	男性	60	53 (88.3)	34	26 (76.5)	44	39 (88.6)
	女性	80	72 (90.0)	36	31 (86.1)	59	56 (94.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	男性	60	0 (0.0)	34	3 (8.8)	44	1 (2.3)
	女性	80	1 (1.3)	36	1 (2.8)	59	2 (3.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	男性	60	1 (1.7)	34	2 (5.9)	44	1 (2.3)
	女性	80	0 (0.0)	36	3 (8.3)	59	2 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	男性	60	3 (5.0)	34	1 (2.9)	44	4 (9.1)
	女性	80	2 (2.5)	36	0 (0.0)	59	4 (6.8)
神経系障害							
傾眠	男性	60	8 (13.3)	34	2 (5.9)	44	8 (18.2)
	女性	80	14 (17.5)	36	3 (8.3)	59	10 (16.9)
ジスキネジア	男性	60	0 (0.0)	34	0 (0.0)	44	0 (0.0)
	女性	80	0 (0.0)	36	0 (0.0)	59	0 (0.0)
浮動性めまい	男性	60	2 (3.3)	34	1 (2.9)	44	3 (6.8)
	女性	80	2 (2.5)	36	1 (2.8)	59	8 (13.6)
精神障害							
幻覚	男性	60	1 (1.7)	34	0 (0.0)	44	3 (6.8)
	女性	80	2 (2.5)	36	0 (0.0)	59	3 (5.1)
幻視	男性	60	0 (0.0)	34	0 (0.0)	44	2 (4.5)
	女性	80	3 (3.8)	36	0 (0.0)	59	3 (5.1)
不眠症	男性	60	2 (3.3)	34	1 (2.9)	44	2 (4.5)
	女性	80	1 (1.3)	36	0 (0.0)	59	0 (0.0)
血管障害							
起立性低血圧	男性	60	1 (1.7)	34	1 (2.9)	44	1 (2.3)
	女性	80	1 (1.3)	36	0 (0.0)	59	1 (1.7)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定した。

統合解析報告書表 12.2.7-1 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-8　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（体重）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	体重（kg）	因果関係を問わない L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 50	55	50 (90.9)	33	27 (81.8)	58	39 (67.2)	75	56 (74.7)	36	23 (63 9)	24	23 (95.8)
	50～< 70	102	90 (88.2)	48	37 (77 1)	135	105 (77.8)	130	103 (79.2)	72	42 (58 3)	60	57 (95.0)
	70～	22	19 (86.4)	9	6 (66.7)	33	20 (60.6)	24	16 (66.7)	19	13 (68.4)	12	10 (83 3)
胃腸障害													
悪心	< 50	55	3 (5.5)	33	3 (9.1)	58	5 (8.6)	75	14 (18.7)	36	4 (11.1)	24	3 (12.5)
	50～< 70	102	11 (10.8)	48	1 (2.1)	135	12 (8.9)	130	19 (14.6)	72	3 (4.2)	60	7 (11.7)
	70～	22	0 (0.0)	9	0 (0.0)	33	4 (12.1)	24	1 (4.2)	19	1 (5.3)	12	1 (8.3)
便秘	< 50	55	5 (9.1)	33	2 (6.1)	58	2 (3.4)	75	2 (2.7)	36	2 (5.6)	24	0 (0.0)
	50～< 70	102	6 (5.9)	48	2 (4.2)	135	9 (6.7)	130	9 (6.9)	72	0 (0.0)	60	3 (5.0)
	70～	22	0 (0.0)	9	2 (22.2)	33	3 (9.1)	24	2 (8.3)	19	0 (0.0)	12	1 (8.3)
嘔吐	< 50	55	3 (5.5)	33	4 (12.1)	58	1 (1.7)	75	4 (5.3)	36	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	50～< 70	102	2 (2.0)	48	1 (2.1)	135	1 (0.7)	130	5 (3.8)	72	2 (2.8)	60	1 (1.7)
	70～	22	0 (0.0)	9	0 (0.0)	33	0 (0.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態													
適用部位紅斑	< 50	55	12 (21.8)	33	2 (6.1)	58	7 (12.1)	75	4 (5.3)	36	2 (5.6)	24	5 (20.8)
	50～< 70	102	13 (12.7)	48	6 (12.5)	135	14 (10.4)	130	7 (5.4)	72	3 (4.2)	60	17 (28 3)
	70～	22	1 (4.5)	9	0 (0.0)	33	2 (6.1)	24	2 (8.3)	19	1 (5.3)	12	4 (33.3)
適用部位そう痒感	< 50	55	12 (21.8)	33	2 (6.1)	58	5 (8.6)	75	3 (4.0)	36	3 (8.3)	24	4 (16.7)
	50～< 70	102	6 (5.9)	48	6 (12.5)	135	11 (8.1)	130	6 (4.6)	72	4 (5.6)	60	14 (23 3)
	70～	22	4 (18.2)	9	0 (0.0)	33	2 (6.1)	24	1 (4.2)	19	3 (15.8)	12	4 (33.3)
感染症および寄生虫症													
上咽頭炎	< 50	55	9 (16.4)	33	5 (15.2)	58	7 (12.1)	75	4 (5.3)	36	2 (5.6)	24	3 (12.5)
	50～< 70	102	13 (12.7)	48	6 (12.5)	135	9 (6.7)	130	14 (10.8)	72	5 (6.9)	60	17 (28 3)
	70～	22	8 (36.4)	9	1 (11.1)	33	4 (12.1)	24	2 (8.3)	19	3 (15.8)	12	2 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症													
挫傷	< 50	55	2 (3.6)	33	2 (6.1)	58	4 (6.9)	75	4 (5.3)	36	2 (5.6)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	5 (4.9)	48	2 (4.2)	135	3 (2.2)	130	4 (3.1)	72	3 (4.2)	60	2 (3.3)
	70～	22	1 (4.5)	9	0 (0.0)	33	1 (3.0)	24	0 (0.0)	19	1 (5.3)	12	0 (0.0)

表 2.7.4.7-8　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（体重）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	体重（kg）	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 50	55	50 (90.9)	33	27 (81.8)	58	39 (67.2)	75	56 (74.7)	36	23 (63 9)	24	23 (95.8)
	50～< 70	102	90 (88.2)	48	37 (77 1)	135	105 (77.8)	130	103 (79.2)	72	42 (58 3)	60	57 (95.0)
	70～	22	19 (86.4)	9	6 (66.7)	33	20 (60.6)	24	16 (66.7)	19	13 (68.4)	12	10 (83 3)
臨床検査													
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	< 50	55	5 (9.1)	33	2 (6.1)	58	2 (3.4)	75	2 (2.7)	36	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	17 (16.7)	48	2 (4.2)	135	11 (8.1)	130	6 (4.6)	72	1 (1.4)	60	4 (6.7)
	70～	22	6 (27.3)	9	1 (11.1)	33	2 (6.1)	24	3 (12.5)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	< 50	55	8 (14.5)	33	3 (9.1)	58	3 (5.2)	75	0 (0.0)	36	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	8 (7.8)	48	5 (10.4)	135	3 (2.2)	130	0 (0.0)	72	1 (1.4)	60	2 (3.3)
	70～	22	4 (18.2)	9	1 (11.1)	33	0 (0.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
起立血圧低下	< 50	55	5 (9.1)	33	0 (0.0)	58	0 (0.0)	75	0 (0.0)	36	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	14 (13.7)	48	2 (4.2)	135	2 (1.5)	130	6 (4.6)	72	0 (0.0)	60	0 (0.0)
	70～	22	3 (13.6)	9	2 (22.2)	33	0 (0.0)	24	1 (4.2)	19	1 (5.3)	12	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	< 50	55	5 (9.1)	33	0 (0.0)	58	0 (0.0)	75	1 (1.3)	36	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	2 (2.0)	48	2 (4.2)	135	3 (2.2)	130	3 (2.3)	72	0 (0.0)	60	3 (5.0)
	70～	22	2 (9.1)	9	0 (0.0)	33	0 (0.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
好中球百分率増加	< 50	55	2 (3.6)	33	0 (0.0)	58	2 (3.4)	75	0 (0.0)	36	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	1 (1.0)	48	0 (0.0)	135	1 (0.7)	130	1 (0.8)	72	0 (0.0)	60	3 (5.0)
	70～	22	1 (4.5)	9	0 (0.0)	33	0 (0.0)	24	0 (0.0)	19	1 (5.3)	12	1 (8.3)
尿中蛋白陽性	< 50	55	1 (1.8)	33	0 (0.0)	58	2 (3.4)	75	0 (0.0)	36	0 (0.0)	24	2 (8.3)
	50～< 70	102	2 (2.0)	48	0 (0.0)	135	2 (1.5)	130	0 (0.0)	72	1 (1.4)	60	3 (5.0)
	70～	22	0 (0.0)	9	0 (0.0)	33	1 (3.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	< 50	55	3 (5.5)	33	0 (0.0)	58	0 (0.0)	75	1 (1.3)	36	1 (2.8)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	2 (2.0)	48	2 (4.2)	135	4 (3.0)	130	2 (1.5)	72	0 (0.0)	60	3 (5.0)
	70～	22	1 (4.5)	9	1 (11.1)	33	0 (0.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	< 50	55	1 (1.8)	33	0 (0.0)	58	1 (1.7)	75	0 (0.0)	36	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	0 (0.0)	48	0 (0.0)	135	3 (2.2)	130	2 (1.5)	72	1 (1.4)	60	3 (5.0)
	70～	22	2 (9.1)	9	0 (0.0)	33	0 (0.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害													
背部痛	< 50	55	2 (3.6)	33	1 (3.0)	58	3 (5.2)	75	3 (4.0)	36	1 (2.8)	24	3 (12.5)
	50～< 70	102	6 (5.9)	48	2 (4.2)	135	1 (0.7)	130	3 (2.3)	72	0 (0.0)	60	4 (6.7)
	70～	22	1 (4.5)	9	0 (0.0)	33	2 (6.1)	24	1 (4.2)	19	2 (10.5)	12	2 (16.7)

Confidential

表 2.7.4.7-8　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（体重）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	体重（kg）	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 50	55	50 (90.9)	33	27 (81.8)	58	39 (67.2)	75	56 (74.7)	36	23 (63 9)	24	23 (95.8)
	50～< 70	102	90 (88.2)	48	37 (77 1)	135	105 (77.8)	130	103 (79.2)	72	42 (58 3)	60	57 (95.0)
	70～	22	19 (86.4)	9	6 (66.7)	33	20 (60.6)	24	16 (66.7)	19	13 (68.4)	12	10 (83 3)
神経系障害													
傾眠	< 50	55	3 (5.5)	33	2 (6.1)	58	3 (5.2)	75	7 (9.3)	36	1 (2.8)	24	3 (12.5)
	50～< 70	102	10 (9.8)	48	1 (2.1)	135	17 (12.6)	130	12 (9.2)	72	7 (9.7)	60	6 (10.0)
	70～	22	4 (18.2)	9	0 (0.0)	33	2 (6.1)	24	0 (0.0)	19	2 (10.5)	12	0 (0.0)
ジスキネジア	< 50	55	8 (14.5)	33	2 (6.1)	58	7 (12.1)	75	9 (12.0)	36	0 (0.0)	24	4 (16.7)
	50～< 70	102	3 (2.9)	48	0 (0.0)	135	5 (3.7)	130	9 (6.9)	72	1 (1.4)	60	10 (16.7)
	70～	22	3 (13.6)	9	0 (0.0)	33	3 (9.1)	24	0 (0.0)	19	1 (5.3)	12	0 (0.0)
浮動性めまい	< 50	55	2 (3.6)	33	0 (0.0)	58	0 (0.0)	75	1 (1.3)	36	1 (2.8)	24	0 (0.0)
	50～< 70	102	3 (2.9)	48	0 (0.0)	135	3 (2.2)	130	6 (4.6)	72	1 (1.4)	60	3 (5.0)
	70～	22	0 (0.0)	9	0 (0.0)	33	0 (0.0)	24	1 (4.2)	19	0 (0.0)	12	1 (8.3)
精神障害													
幻覚	< 50	55	1 (1.8)	33	0 (0.0)	58	1 (1.7)	75	0 (0.0)	36	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	50～< 70	102	9 (8.8)	48	1 (2.1)	135	3 (2.2)	130	4 (3.1)	72	0 (0.0)	60	3 (5.0)
	70～	22	2 (9.1)	9	0 (0.0)	33	0 (0.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
幻視	< 50	55	2 (3.6)	33	2 (6.1)	58	1 (1.7)	75	6 (8.0)	36	1 (2.8)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	2 (2.0)	48	2 (4.2)	135	6 (4.4)	130	9 (6.9)	72	0 (0.0)	60	3 (5.0)
	70～	22	0 (0.0)	9	0 (0.0)	33	1 (3.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)
不眠症	< 50	55	1 (1.8)	33	0 (0.0)	58	1 (1.7)	75	2 (2.7)	36	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	50～< 70	102	2 (2.0)	48	2 (4.2)	135	1 (0.7)	130	2 (1.5)	72	1 (1.4)	60	5 (8.3)
	70～	22	0 (0.0)	9	0 (0.0)	33	0 (0.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	1 (8.3)
血管障害													
起立性低血圧	< 50	55	1 (1.8)	33	0 (0.0)	58	1 (1.7)	75	5 (6.7)	36	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	50～< 70	102	2 (2.0)	48	1 (2.1)	135	5 (3.7)	130	4 (3.1)	72	4 (5.6)	60	4 (6.7)
	70～	22	2 (9.1)	9	0 (0.0)	33	1 (3.0)	24	0 (0.0)	19	0 (0.0)	12	0 (0.0)

表 2.7.4.7-8　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（体重）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	体重（kg）	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 50	46	40 (87.0)	28	24 (85.7)	22	21 (95.5)
	50～< 70	77	69 (89.6)	31	24 (77.4)	64	58 (90.6)
	70～	17	16 (94.1)	11	9 (81.8)	17	16 (94.1)
胃腸障害							
悪心	< 50	46	13 (28.3)	28	2 (7.1)	22	1 (4.5)
	50～< 70	77	12 (15.6)	31	1 (3.2)	64	13 (20.3)
	70～	17	2 (11.8)	11	0 (0.0)	17	0 (0.0)
便秘	< 50	46	9 (19.6)	28	1 (3.6)	22	3 (13.6)
	50～< 70	77	8 (10.4)	31	1 (3.2)	64	11 (17.2)
	70～	17	2 (11.8)	11	0 (0.0)	17	2 (11.8)
嘔吐	< 50	46	4 (8.7)	28	0 (0.0)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	3 (3.9)	31	2 (6.5)	64	2 (3.1)
	70～	17	2 (11.8)	11	0 (0.0)	17	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	< 50	46	4 (8.7)	28	1 (3.6)	22	6 (27.3)
	50～< 70	77	12 (15.6)	31	2 (6.5)	64	15 (23.4)
	70～	17	3 (17.6)	11	0 (0.0)	17	6 (35.3)
適用部位そう痒感	< 50	46	6 (13.0)	28	2 (7.1)	22	5 (22.7)
	50～< 70	77	8 (10.4)	31	0 (0.0)	64	8 (12.5)
	70～	17	3 (17.6)	11	0 (0.0)	17	7 (41.2)
感染症および寄生虫症							
上咽頭炎	< 50	46	7 (15.2)	28	3 (10.7)	22	7 (31.8)
	50～< 70	77	10 (13.0)	31	3 (9.7)	64	12 (18.8)
	70～	17	3 (17.6)	11	3 (27.3)	17	3 (17.6)
傷害、中毒および処置合併症							
挫傷	< 50	46	3 (6.5)	28	1 (3.6)	22	2 (9.1)
	50～< 70	77	1 (1.3)	31	0 (0.0)	64	4 (6.3)
	70～	17	0 (0.0)	11	0 (0.0)	17	2 (11.8)

Confidential

表 2.7.4.7-8　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（体重）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	体重（kg）	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 50	46	40 (87.0)	28	24 (85.7)	22	21 (95.5)
	50～< 70	77	69 (89.6)	31	24 (77.4)	64	58 (90.6)
	70～	17	16 (94.1)	11	9 (81.8)	17	16 (94.1)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	< 50	46	7 (15.2)	28	1 (3.6)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	12 (15.6)	31	0 (0.0)	64	6 (9.4)
	70～	17	2 (11.8)	11	2 (18.2)	17	5 (29.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	< 50	46	3 (6.5)	28	4 (14.3)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	9 (11.7)	31	3 (9.7)	64	2 (3.1)
	70～	17	0 (0.0)	11	0 (0.0)	17	2 (11.8)
起立血圧低下	< 50	46	2 (4.3)	28	1 (3.6)	22	1 (4.5)
	50～< 70	77	4 (5.2)	31	0 (0.0)	64	3 (4.7)
	70～	17	0 (0.0)	11	2 (18.2)	17	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	< 50	46	0 (0.0)	28	0 (0.0)	22	1 (4.5)
	50～< 70	77	0 (0.0)	31	2 (6.5)	64	2 (3.1)
	70～	17	0 (0.0)	11	0 (0.0)	17	1 (5.9)
好中球百分率増加	< 50	46	2 (4.3)	28	0 (0.0)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	4 (5.2)	31	0 (0.0)	64	1 (1.6)
	70～	17	0 (0.0)	11	0 (0.0)	17	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	< 50	46	1 (2.2)	28	0 (0.0)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	5 (6.5)	31	0 (0.0)	64	0 (0.0)
	70～	17	0 (0.0)	11	1 (9.1)	17	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	< 50	46	0 (0.0)	28	0 (0.0)	22	1 (4.5)
	50～< 70	77	1 (1.3)	31	3 (9.7)	64	2 (3.1)
	70～	17	0 (0.0)	11	1 (9.1)	17	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	< 50	46	0 (0.0)	28	2 (7.1)	22	1 (4.5)
	50～< 70	77	1 (1.3)	31	2 (6.5)	64	2 (3.1)
	70～	17	0 (0.0)	11	1 (9.1)	17	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	< 50	46	2 (4.3)	28	0 (0.0)	22	4 (18.2)
	50～< 70	77	2 (2.6)	31	0 (0.0)	64	2 (3.1)
	70～	17	1 (5.9)	11	1 (9.1)	17	2 (11.8)

表 2.7.4.7-8　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（体重）の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	体重（kg）	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	< 50	46	40 (87.0)	28	24 (85.7)	22	21 (95.5)
	50～< 70	77	69 (89.6)	31	24 (77.4)	64	58 (90.6)
	70～	17	16 (94.1)	11	9 (81.8)	17	16 (94.1)
神経系障害							
傾眠	< 50	46	8 (17.4)	28	1 (3.6)	22	3 (13.6)
	50～< 70	77	11 (14.3)	31	2 (6.5)	64	11 (17.2)
	70～	17	3 (17.6)	11	2 (18.2)	17	4 (23.5)
ジスキネジア	< 50	46	0 (0.0)	28	0 (0.0)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	0 (0.0)	31	0 (0.0)	64	0 (0.0)
	70～	17	0 (0.0)	11	0 (0.0)	17	0 (0.0)
浮動性めまい	< 50	46	1 (2.2)	28	1 (3.6)	22	2 (9.1)
	50～< 70	77	2 (2.6)	31	1 (3.2)	64	8 (12.5)
	70～	17	1 (5.9)	11	0 (0.0)	17	1 (5.9)
精神障害							
幻覚	< 50	46	1 (2.2)	28	0 (0.0)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	1 (1.3)	31	0 (0.0)	64	5 (7.8)
	70～	17	1 (5.9)	11	0 (0.0)	17	1 (5.9)
幻視	< 50	46	2 (4.3)	28	0 (0.0)	22	1 (4.5)
	50～< 70	77	1 (1.3)	31	0 (0.0)	64	3 (4.7)
	70～	17	0 (0.0)	11	0 (0.0)	17	1 (5.9)
不眠症	< 50	46	0 (0.0)	28	0 (0.0)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	3 (3.9)	31	1 (3.2)	64	2 (3.1)
	70～	17	0 (0.0)	11	0 (0.0)	17	0 (0.0)
血管障害							
起立性低血圧	< 50	46	1 (2.2)	28	1 (3.6)	22	0 (0.0)
	50～< 70	77	1 (1.3)	31	0 (0.0)	64	2 (3.1)
	70～	17	0 (0.0)	11	0 (0.0)	17	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定した。

統合解析報告書表 12.2.7-3 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	肝機能障害	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	グレード 0	165	146 (88.5)	81	63 (77.8)	210	157 (74.8)	218	165 (75.7)	116	68 (58.6)	84	78 (92.9)
	グレード 1	13	12 (92.3)	7	5 (71.4)	10	4 (40.0)	8	7 (87.5)	10	9 (90.0)	10	10 (100.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)	6	3 (50.0)	3	3 (100.0)	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
胃腸障害													
悪心	グレード 0	165	13 (7.9)	81	4 (4.9)	210	19 (9.0)	218	32 (14.7)	116	7 (6.0)	84	10 (11.9)
	グレード 1	13	1 (7.7)	7	0 (0.0)	10	1 (10.0)	8	2 (25.0)	10	0 (0.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	1 (16.7)	3	0 (0.0)	1	1 (100.0)	2	1 (50.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
便秘	グレード 0	165	9 (5.5)	81	5 (6.2)	210	14 (6.7)	218	12 (5.5)	116	2 (1.7)	84	4 (4.8)
	グレード 1	13	2 (15.4)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	1 (12.5)	10	0 (0.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
嘔吐	グレード 0	165	5 (3.0)	81	5 (6.2)	210	2 (1.0)	218	8 (3.7)	116	1 (0.9)	84	1 (1.2)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	1 (12.5)	10	1 (10.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
一般・全身障害および投与部位の状態													
適用部位紅斑	グレード 0	165	26 (15.8)	81	7 (8.6)	210	22 (10.5)	218	13 (6.0)	116	6 (5.2)	84	21 (25.0)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	1 (14.3)	10	1 (10.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	4 (40.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
適用部位そう痒感	グレード 0	165	21 (12.7)	81	7 (8.6)	210	17 (8.1)	218	10 (4.6)	116	10 (8.6)	84	19 (22.6)
	グレード 1	13	1 (7.7)	7	1 (14.3)	10	1 (10.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	2 (20.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
感染症および寄生虫症													
上咽頭炎	グレード 0	165	27 (16.4)	81	11 (13.6)	210	18 (8.6)	218	16 (7.3)	116	9 (7.8)	84	19 (22.6)
	グレード 1	13	3 (23.1)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	3 (37.5)	10	1 (10.0)	10	3 (30.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)	6	2 (33.3)	3	1 (33.3)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	肝機能障害	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	グレード 0	165	146 (88.5)	81	63 (77.8)	210	157 (74.8)	218	165 (75.7)	116	68 (58.6)	84	78 (92.9)
	グレード 1	13	12 (92.3)	7	5 (71.4)	10	4 (40.0)	8	7 (87.5)	10	9 (90.0)	10	10 (100.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)	6	3 (50.0)	3	3 (100.0)	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
傷害、中毒および処置合併症													
挫傷	グレード 0	165	6 (3.6)	81	3 (3.7)	210	8 (3.8)	218	8 (3.7)	116	5 (4.3)	84	2 (2.4)
	グレード 1	13	2 (15.4)	7	1 (14.3)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	1 (10.0)	10	1 (10.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
臨床検査													
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	グレード 0	165	25 (15.2)	81	4 (4.9)	210	15 (7.1)	218	10 (4.6)	116	0 (0.0)	84	4 (4.8)
	グレード 1	13	3 (23.1)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	1 (10.0)	10	1 (10.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)	6	0 (0.0)	3	1 (33.3)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
血中乳酸脱水素酵素増加	グレード 0	165	19 (11.5)	81	8 (9.9)	210	6 (2.9)	218	0 (0.0)	116	1 (0.9)	84	2 (2.4)
	グレード 1	13	1 (7.7)	7	1 (14.3)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	1 (10.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
起立血圧低下	グレード 0	165	21 (12.7)	81	3 (3.7)	210	2 (1.0)	218	7 (3.2)	116	1 (0.9)	84	1 (1.2)
	グレード 1	13	1 (7.7)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	グレード 0	165	7 (4.2)	81	1 (1.2)	210	3 (1.4)	218	4 (1.8)	116	0 (0.0)	84	2 (2.4)
	グレード 1	13	1 (7.7)	7	1 (14.3)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	2 (20.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
好中球百分率増加	グレード 0	165	4 (2.4)	81	0 (0.0)	210	3 (1.4)	218	1 (0.5)	116	1 (0.9)	84	5 (6.0)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
尿中蛋白陽性	グレード 0	165	3 (1.8)	81	0 (0.0)	210	5 (2.4)	218	0 (0.0)	116	1 (0.9)	84	2 (2.4)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	2 (20.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	肝機能障害	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	グレード 0	165	146 (88.5)	81	63 (77.8)	210	157 (74.8)	218	165 (75.7)	116	68 (58.6)	84	78 (92.9)
	グレード 1	13	12 (92.3)	7	5 (71.4)	10	4 (40.0)	8	7 (87.5)	10	9 (90.0)	10	10 (100.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)	6	3 (50.0)	3	3 (100.0)	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	グレード 0	165	5 (3.0)	81	2 (2.5)	210	4 (1.9)	218	3 (1.4)	116	1 (0.9)	84	3 (3.6)
	グレード 1	13	1 (7.7)	7	1 (14.3)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	1 (10.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	グレード 0	165	3 (1.8)	81	0 (0.0)	210	4 (1.9)	218	2 (0.9)	116	1 (0.9)	84	1 (1.2)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	3 (30.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
筋骨格系および結合組織障害													
背部痛	グレード 0	165	9 (5.5)	81	3 (3.7)	210	6 (2.9)	218	7 (3.2)	116	3 (2.6)	84	9 (10.7)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
神経系障害													
傾眠	グレード 0	165	15 (9.1)	81	3 (3.7)	210	21 (10.0)	218	19 (8.7)	116	8 (6.9)	84	8 (9.5)
	グレード 1	13	2 (15.4)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	2 (20.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	1 (16.7)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
ジスキネジア	グレード 0	165	14 (8.5)	81	2 (2.5)	210	14 (6.7)	218	17 (7.8)	116	2 (1.7)	84	12 (14.3)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	1 (10.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	2 (20.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	1 (33.3)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
浮動性めまい	グレード 0	165	4 (2.4)	81	0 (0.0)	210	3 (1.4)	218	8 (3.7)	116	2 (1.7)	84	4 (4.8)
	グレード 1	13	1 (7.7)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

表 2.7.4.7-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	肝機能障害	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	グレード 0	165	146 (88.5)	81	63 (77.8)	210	157 (74.8)	218	165 (75.7)	116	68 (58.6)	84	78 (92.9)
	グレード 1	13	12 (92.3)	7	5 (71.4)	10	4 (40.0)	8	7 (87.5)	10	9 (90.0)	10	10 (100.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)	6	3 (50.0)	3	3 (100.0)	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
精神障害													
幻覚	グレード 0	165	12 (7.3)	81	1 (1.2)	210	4 (1.9)	218	4 (1.8)	116	0 (0.0)	84	3 (3.6)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
幻視	グレード 0	165	4 (2.4)	81	4 (4.9)	210	7 (3.3)	218	15 (6.9)	116	1 (0.9)	84	3 (3.6)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	1 (10.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	1 (16.7)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
不眠症	グレード 0	165	3 (1.8)	81	2 (2.5)	210	2 (1.0)	218	4 (1.8)	116	0 (0.0)	84	3 (3.6)
	グレード 1	13	0 (0.0)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	1 (10.0)	10	3 (30.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
血管障害													
起立性低血圧	グレード 0	165	4 (2.4)	81	1 (1.2)	210	7 (3.3)	218	9 (4.1)	116	2 (1.7)	84	3 (3.6)
	グレード 1	13	1 (7.7)	7	0 (0.0)	10	0 (0.0)	8	0 (0.0)	10	1 (10.0)	10	2 (20.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	1	1 (100.0)	2	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	肝機能障害	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	グレード 0	121	109 (90.1)	59	46 (78.0)	98	91 (92.9)
	グレード 1	18	15 (83.3)	10	10 (100.0)	4	3 (75.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
胃腸障害							
悪心	グレード 0	121	24 (19.8)	59	2 (3.4)	98	14 (14.3)
	グレード 1	18	3 (16.7)	10	1 (10.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
便秘	グレード 0	121	17 (14.0)	59	2 (3.4)	98	16 (16.3)
	グレード 1	18	2 (11.1)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
嘔吐	グレード 0	121	8 (6.6)	59	2 (3.4)	98	2 (2.0)
	グレード 1	18	1 (5.6)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	グレード 0	121	16 (13.2)	59	3 (5.1)	98	25 (25.5)
	グレード 1	18	3 (16.7)	10	0 (0.0)	4	2 (50.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
適用部位そう痒感	グレード 0	121	16 (13.2)	59	1 (1.7)	98	18 (18.4)
	グレード 1	18	1 (5.6)	10	1 (10.0)	4	2 (50.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
感染症および寄生虫症							
上咽頭炎	グレード 0	121	19 (15.7)	59	8 (13.6)	98	21 (21.4)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	肝機能障害	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	グレード 0	121	109 (90.1)	59	46 (78.0)	98	91 (92.9)
	グレード 1	18	15 (83.3)	10	10 (100.0)	4	3 (75.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
傷害、中毒および処置合併症							
挫傷	グレード 0	121	4 (3.3)	59	1 (1.7)	98	8 (8.2)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	グレード 0	121	17 (14.0)	59	3 (5.1)	98	11 (11.2)
	グレード 1	18	3 (16.7)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
血中乳酸脱水素酵素増加	グレード 0	121	9 (7.4)	59	4 (6.8)	98	4 (4.1)
	グレード 1	18	3 (16.7)	10	3 (30.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
起立血圧低下	グレード 0	121	5 (4.1)	59	1 (1.7)	98	5 (5.1)
	グレード 1	18	1 (5.6)	10	1 (10.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	グレード 0	121	0 (0.0)	59	0 (0.0)	98	4 (4.1)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	2 (20.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
好中球百分率増加	グレード 0	121	5 (4.1)	59	0 (0.0)	98	1 (1.0)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
尿中蛋白陽性	グレード 0	121	6 (5.0)	59	1 (1.7)	98	0 (0.0)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	肝機能障害	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	グレード 0	121	109 (90.1)	59	46 (78.0)	98	91 (92.9)
	グレード 1	18	15 (83.3)	10	10 (100.0)	4	3 (75.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	グレード 0	121	1 (0.8)	59	2 (3.4)	98	3 (3.1)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	2 (20.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	グレード 0	121	1 (0.8)	59	4 (6.8)	98	3 (3.1)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	1 (10.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	グレード 0	121	5 (4.1)	59	1 (1.7)	98	7 (7.1)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	1 (25.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
神経系障害							
傾眠	グレード 0	121	17 (14.0)	59	5 (8.5)	98	17 (17.3)
	グレード 1	18	5 (27.8)	10	0 (0.0)	4	1 (25.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
ジスキネジア	グレード 0	121	0 (0.0)	59	0 (0.0)	98	0 (0.0)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
浮動性めまい	グレード 0	121	4 (3.3)	59	2 (3.4)	98	9 (9.2)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	2 (50.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-9　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（肝機能障害）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	肝機能障害	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	グレード 0	121	109 (90.1)	59	46 (78.0)	98	91 (92.9)
	グレード 1	18	15 (83.3)	10	10 (100.0)	4	3 (75.0)
	グレード 2	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
精神障害							
幻覚	グレード 0	121	2 (1.7)	59	0 (0.0)	98	4 (4.1)
	グレード 1	18	1 (5.6)	10	0 (0.0)	4	1 (25.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	1 (100.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
幻視	グレード 0	121	3 (2.5)	59	0 (0.0)	98	5 (5.1)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
不眠症	グレード 0	121	3 (2.5)	59	1 (1.7)	98	2 (2.0)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-
血管障害							
起立性低血圧	グレード 0	121	2 (1.7)	59	1 (1.7)	98	2 (2.0)
	グレード 1	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	グレード 2	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	グレード 3	0	-	0	-	0	-

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定した。

統合解析報告書表 12.2.7-4 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	eCL_{CR} (mL/min)	因果関係を問わない L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	90～	33	29 (87.9)	16	12 (75.0)	47	33 (70.2)	43	31 (72.1)	29	20 (69.0)	24	22 (91.7)
	60～< 90	103	90 (87.4)	49	38 (77.6)	130	94 (72.3)	129	98 (76.0)	60	35 (58.3)	61	58 (95.1)
	30～< 60	42	39 (92.9)	25	20 (80.0)	48	37 (77.1)	57	46 (80.7)	38	23 (60.5)	11	10 (90.9)
	< 30	1	1 (100.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
胃腸障害													
悪心	90～	33	2 (6.1)	16	0 (0.0)	47	4 (8.5)	43	7 (16.3)	29	2 (6.9)	24	2 (8.3)
	60～< 90	103	10 (9.7)	49	4 (8.2)	130	11 (8 5)	129	18 (14.0)	60	5 (8.3)	61	8 (13.1)
	30～< 60	42	2 (4.8)	25	0 (0.0)	48	6 (12.5)	57	9 (15.8)	38	1 (2.6)	11	1 (9.1)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
便秘	90～	33	2 (6.1)	16	3 (18.8)	47	3 (6.4)	43	3 (7.0)	29	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	60～< 90	103	4 (3.9)	49	1 (2.0)	130	10 (7.7)	129	4 (3.1)	60	1 (1.7)	61	3 (4.9)
	30～< 60	42	5 (11.9)	25	2 (8.0)	48	1 (2.1)	57	6 (10.5)	38	1 (2.6)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
嘔吐	90～	33	1 (3.0)	16	0 (0.0)	47	1 (2.1)	43	2 (4.7)	29	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	1 (1.0)	49	3 (6.1)	130	1 (0.8)	129	4 (3.1)	60	0 (0.0)	61	1 (1.6)
	30～< 60	42	3 (7.1)	25	2 (8.0)	48	0 (0.0)	57	3 (5.3)	38	2 (5.3)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
一般・全身障害および投与部位の状態													
適用部位紅斑	90～	33	7 (21 2)	16	1 (6.3)	47	4 (8.5)	43	4 (9.3)	29	1 (3.4)	24	5 (20.8)
	60～< 90	103	10 (9.7)	49	6 (12.2)	130	15 (11.5)	129	8 (6.2)	60	5 (8.3)	61	19 (31.1)
	30～< 60	42	9 (21.4)	25	1 (4.0)	48	4 (8.3)	57	1 (1.8)	38	0 (0.0)	11	2 (18.2)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
適用部位そう痒感	90～	33	5 (15 2)	16	2 (12.5)	47	5 (10.6)	43	3 (7.0)	29	4 (13.8)	24	5 (20.8)
	60～< 90	103	8 (7.8)	49	5 (10.2)	130	8 (6.2)	129	6 (4.7)	60	5 (8.3)	61	17 (27.9)
	30～< 60	42	9 (21.4)	25	1 (4.0)	48	5 (10.4)	57	1 (1.8)	38	1 (2.6)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
感染症および寄生虫症													
上咽頭炎	90～	33	8 (24 2)	16	1 (6.3)	47	4 (8.5)	43	4 (9.3)	29	3 (10.3)	24	5 (20.8)
	60～< 90	103	16 (15.5)	49	9 (18.4)	130	12 (9.2)	129	13 (10.1)	60	5 (8.3)	61	15 (24.6)
	30～< 60	42	6 (14 3)	25	2 (8.0)	48	4 (8.3)	57	3 (5.3)	38	2 (5.3)	11	2 (18.2)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	eCL_{CR} (mL/min)	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	90～	33	29 (87.9)	16	12 (75.0)	47	33 (70.2)	43	31 (72.1)	29	20 (69.0)	24	22 (91.7)
	60～< 90	103	90 (87.4)	49	38 (77.6)	130	94 (72.3)	129	98 (76.0)	60	35 (58.3)	61	58 (95.1)
	30～< 60	42	39 (92.9)	25	20 (80.0)	48	37 (77.1)	57	46 (80.7)	38	23 (60.5)	11	10 (90.9)
	< 30	1	1 (100.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
傷害、中毒および処置合併症													
挫傷	90～	33	1 (3.0)	16	0 (0.0)	47	1 (2.1)	43	2 (4.7)	29	1 (3.4)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	5 (4.9)	49	3 (6.1)	130	5 (3.8)	129	3 (2.3)	60	3 (5.0)	61	2 (3.3)
	30～< 60	42	2 (4.8)	25	1 (4.0)	48	2 (4.2)	57	3 (5.3)	38	2 (5.3)	11	1 (9.1)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
臨床検査													
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	90～	33	9 (27 3)	16	2 (12.5)	47	5 (10.6)	43	2 (4.7)	29	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	60～< 90	103	14 (13.6)	49	2 (4.1)	130	7 (5.4)	129	7 (5.4)	60	1 (1.7)	61	4 (6.6)
	30～< 60	42	5 (11.9)	25	1 (4.0)	48	3 (6.3)	57	2 (3.5)	38	0 (0.0)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
血中乳酸脱水素酵素増加	90～	33	4 (12 1)	16	2 (12.5)	47	2 (4.3)	43	0 (0.0)	29	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	12 (11.7)	49	5 (10.2)	130	2 (1.5)	129	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	3 (4.9)
	30～< 60	42	4 (9.5)	25	2 (8.0)	48	2 (4.2)	57	0 (0.0)	38	1 (2.6)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
起立血圧低下	90～	33	6 (18 2)	16	1 (6.3)	47	0 (0.0)	43	1 (2.3)	29	1 (3.4)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	12 (11.7)	49	2 (4.1)	130	0 (0.0)	129	3 (2.3)	60	0 (0.0)	61	1 (1.6)
	30～< 60	42	4 (9.5)	25	1 (4.0)	48	2 (4.2)	57	3 (5.3)	38	0 (0.0)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	90～	33	1 (3.0)	16	1 (6.3)	47	2 (4.3)	43	0 (0.0)	29	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	6 (5.8)	49	1 (2.0)	130	1 (0.8)	129	2 (1.6)	60	0 (0.0)	61	4 (6.6)
	30～< 60	42	2 (4.8)	25	0 (0.0)	48	0 (0.0)	57	2 (3.5)	38	0 (0.0)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
好中球百分率増加	90～	33	1 (3.0)	16	0 (0.0)	47	1 (2.1)	43	0 (0.0)	29	1 (3.4)	24	1 (4.2)
	60～< 90	103	1 (1.0)	49	0 (0.0)	130	1 (0.8)	129	1 (0.8)	60	0 (0.0)	61	4 (6.6)
	30～< 60	42	2 (4.8)	25	0 (0.0)	48	1 (2.1)	57	0 (0.0)	38	0 (0.0)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
尿中蛋白陽性	90～	33	1 (3.0)	16	0 (0.0)	47	2 (4.3)	43	0 (0.0)	29	1 (3.4)	24	1 (4.2)
	60～< 90	103	1 (1.0)	49	0 (0.0)	130	2 (1.5)	129	0 (0.0)	60	0 (0.0)	61	4 (6.6)
	30～< 60	42	1 (2.4)	25	0 (0.0)	48	1 (2.1)	57	0 (0.0)	38	0 (0.0)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	eCL_{CR} (mL/min)	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	90～	33	29 (87.9)	16	12 (75.0)	47	33 (70.2)	43	31 (72.1)	29	20 (69.0)	24	22 (91.7)
	60～< 90	103	90 (87.4)	49	38 (77.6)	130	94 (72.3)	129	98 (76.0)	60	35 (58.3)	61	58 (95.1)
	30～< 60	42	39 (92.9)	25	20 (80.0)	48	37 (77.1)	57	46 (80.7)	38	23 (60.5)	11	10 (90.9)
	< 30	1	1 (100.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	90～	33	0 (0.0)	16	1 (6.3)	47	1 (2.1)	43	0 (0.0)	29	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	5 (4.9)	49	2 (4.1)	130	3 (2.3)	129	1 (0.8)	60	0 (0.0)	61	3 (4.9)
	30～< 60	42	1 (2.4)	25	0 (0.0)	48	0 (0.0)	57	2 (3.5)	38	1 (2.6)	11	1 (9.1)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	90～	33	0 (0.0)	16	0 (0.0)	47	1 (2.1)	43	0 (0.0)	29	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	2 (1.9)	49	0 (0.0)	130	2 (1.5)	129	2 (1.6)	60	0 (0.0)	61	4 (6.6)
	30～< 60	42	1 (2.4)	25	0 (0.0)	48	1 (2.1)	57	0 (0.0)	38	1 (2.6)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
筋骨格系および結合組織障害													
背部痛	90～	33	2 (6.1)	16	0 (0.0)	47	1 (2.1)	43	2 (4.7)	29	1 (3.4)	24	2 (8.3)
	60～< 90	103	7 (6.8)	49	2 (4.1)	130	4 (3.1)	129	3 (2.3)	60	1 (1.7)	61	7 (11 5)
	30～< 60	42	0 (0.0)	25	1 (4.0)	48	1 (2.1)	57	2 (3.5)	38	1 (2.6)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
神経系障害													
傾眠	90～	33	5 (15 2)	16	0 (0.0)	47	3 (6.4)	43	3 (7.0)	29	3 (10.3)	24	1 (4.2)
	60～< 90	103	10 (9.7)	49	2 (4.1)	130	16 (12.3)	129	9 (7.0)	60	4 (6.7)	61	8 (13.1)
	30～< 60	42	2 (4.8)	25	1 (4.0)	48	3 (6.3)	57	7 (12.3)	38	3 (7.9)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
ジスキネジア	90～	33	3 (9.1)	16	0 (0.0)	47	2 (4.3)	43	2 (4.7)	29	0 (0.0)	24	2 (8.3)
	60～< 90	103	6 (5.8)	49	1 (2.0)	130	8 (6.2)	129	9 (7.0)	60	2 (3.3)	61	10 (16.4)
	30～< 60	42	5 (11.9)	25	1 (4.0)	48	5 (10.4)	57	7 (12.3)	38	0 (0.0)	11	2 (18.2)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
浮動性めまい	90～	33	0 (0.0)	16	0 (0.0)	47	1 (2.1)	43	0 (0.0)	29	1 (3.4)	24	1 (4.2)
	60～< 90	103	3 (2.9)	49	0 (0.0)	130	2 (1.5)	129	5 (3.9)	60	0 (0.0)	61	3 (4.9)
	30～< 60	42	2 (4.8)	25	0 (0.0)	48	0 (0.0)	57	3 (5.3)	38	1 (2.6)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	eCL_{CR} (mL/min)	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	90～	33	29 (87.9)	16	12 (75.0)	47	33 (70.2)	43	31 (72.1)	29	20 (69.0)	24	22 (91.7)
	60～< 90	103	90 (87.4)	49	38 (77.6)	130	94 (72.3)	129	98 (76.0)	60	35 (58.3)	61	58 (95.1)
	30～< 60	42	39 (92.9)	25	20 (80.0)	48	37 (77.1)	57	46 (80.7)	38	23 (60.5)	11	10 (90.9)
	< 30	1	1 (100.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
精神障害													
幻覚	90～	33	1 (3.0)	16	0 (0.0)	47	0 (0.0)	43	0 (0.0)	29	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	8 (7.8)	49	1 (2.0)	130	3 (2.3)	129	2 (1.6)	60	0 (0.0)	61	2 (3.3)
	30～< 60	42	3 (7.1)	25	0 (0.0)	48	1 (2.1)	57	2 (3.5)	38	0 (0.0)	11	1 (9.1)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
幻視	90～	33	0 (0.0)	16	0 (0.0)	47	3 (6.4)	43	2 (4.7)	29	0 (0.0)	24	1 (4.2)
	60～< 90	103	1 (1.0)	49	1 (2.0)	130	5 (3.8)	129	7 (5.4)	60	0 (0.0)	61	2 (3.3)
	30～< 60	42	3 (7.1)	25	3 (12.0)	48	0 (0.0)	57	6 (10.5)	38	1 (2.6)	11	1 (9.1)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
不眠症	90～	33	0 (0.0)	16	0 (0.0)	47	0 (0.0)	43	0 (0.0)	29	1 (3.4)	24	3 (12.5)
	60～< 90	103	2 (1.9)	49	2 (4.1)	130	2 (1.5)	129	2 (1.6)	60	0 (0.0)	61	3 (4.9)
	30～< 60	42	1 (2.4)	25	0 (0.0)	48	0 (0.0)	57	2 (3.5)	38	0 (0.0)	11	0 (0.0)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-
血管障害													
起立性低血圧	90～	33	2 (6.1)	16	1 (6.3)	47	0 (0.0)	43	1 (2.3)	29	0 (0.0)	24	0 (0.0)
	60～< 90	103	0 (0.0)	49	0 (0.0)	130	7 (5.4)	129	3 (2.3)	60	4 (6.7)	61	4 (6.6)
	30～< 60	42	3 (7.1)	25	0 (0.0)	48	0 (0.0)	57	5 (8.8)	38	0 (0.0)	11	1 (9.1)
	< 30	1	0 (0.0)	0	-	1	0 (0.0)	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	eCL_{CR} (mL/min)	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	90～	30	27 (90.0)	13	12 (92.3)	26	24 (92.3)
	60～< 90	79	70 (88.6)	38	30 (78.9)	60	55 (91.7)
	30～< 60	31	28 (90.3)	19	15 (78.9)	17	16 (94.1)
	< 30	0	-	0	-	0	-
胃腸障害							
悪心	90～	30	3 (10.0)	13	1 (7.7)	26	3 (11.5)
	60～< 90	79	15 (19.0)	38	1 (2.6)	60	9 (15.0)
	30～< 60	31	9 (29.0)	19	1 (5.3)	17	2 (11.8)
	< 30	0	-	0	-	0	-
便秘	90～	30	5 (16.7)	13	0 (0.0)	26	3 (11.5)
	60～< 90	79	10 (12.7)	38	2 (5.3)	60	10 (16.7)
	30～< 60	31	4 (12.9)	19	0 (0.0)	17	3 (17.6)
	< 30	0	-	0	-	0	-
嘔吐	90～	30	2 (6.7)	13	1 (7.7)	26	1 (3.8)
	60～< 90	79	6 (7.6)	38	1 (2.6)	60	1 (1.7)
	30～< 60	31	1 (3.2)	19	0 (0.0)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	90～	30	5 (16.7)	13	1 (7.7)	26	5 (19.2)
	60～< 90	79	12 (15.2)	38	1 (2.6)	60	17 (28.3)
	30～< 60	31	2 (6.5)	19	1 (5.3)	17	5 (29.4)
	< 30	0	-	0	-	0	-
適用部位そう痒感	90～	30	5 (16.7)	13	0 (0.0)	26	5 (19.2)
	60～< 90	79	10 (12.7)	38	2 (5.3)	60	10 (16.7)
	30～< 60	31	2 (6.5)	19	0 (0.0)	17	5 (29.4)
	< 30	0	-	0	-	0	-
感染症および寄生虫症							
上咽頭炎	90～	30	1 (3.3)	13	3 (23.1)	26	6 (23.1)
	60～< 90	79	13 (16.5)	38	4 (10.5)	60	10 (16.7)
	30～< 60	31	6 (19.4)	19	2 (10.5)	17	6 (35.3)
	< 30	0	-	0	-	0	-

表 2.7.4.7-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	eCL_{CR} (mL/min)	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	90～	30	27 (90.0)	13	12 (92.3)	26	24 (92.3)
	60～< 90	79	70 (88.6)	38	30 (78.9)	60	55 (91.7)
	30～< 60	31	28 (90.3)	19	15 (78.9)	17	16 (94.1)
	< 30	0	-	0	-	0	-
傷害、中毒および処置合併症							
挫傷	90～	30	0 (0.0)	13	0 (0.0)	26	2 (7.7)
	60～< 90	79	2 (2.5)	38	0 (0.0)	60	3 (5.0)
	30～< 60	31	2 (6.5)	19	1 (5.3)	17	3 (17.6)
	< 30	0	-	0	-	0	-
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	90～	30	2 (6.7)	13	2 (15.4)	26	7 (26.9)
	60～< 90	79	12 (15.2)	38	0 (0.0)	60	4 (6.7)
	30～< 60	31	7 (22.6)	19	1 (5.3)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
血中乳酸脱水素酵素増加	90～	30	1 (3.3)	13	1 (7.7)	26	3 (11.5)
	60～< 90	79	8 (10.1)	38	4 (10.5)	60	1 (1.7)
	30～< 60	31	3 (9.7)	19	2 (10.5)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
起立血圧低下	90～	30	0 (0.0)	13	2 (15.4)	26	2 (7.7)
	60～< 90	79	4 (5.1)	38	1 (2.6)	60	1 (1.7)
	30～< 60	31	2 (6.5)	19	0 (0.0)	17	2 (11.8)
	< 30	0	-	0	-	0	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	90～	30	0 (0.0)	13	0 (0.0)	26	3 (11.5)
	60～< 90	79	0 (0.0)	38	1 (2.6)	60	1 (1.7)
	30～< 60	31	0 (0.0)	19	1 (5.3)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
好中球百分率増加	90～	30	0 (0.0)	13	0 (0.0)	26	0 (0.0)
	60～< 90	79	5 (6.3)	38	0 (0.0)	60	1 (1.7)
	30～< 60	31	1 (3.2)	19	0 (0.0)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
尿中蛋白陽性	90～	30	0 (0.0)	13	1 (7.7)	26	0 (0.0)
	60～< 90	79	6 (7.6)	38	0 (0.0)	60	0 (0.0)
	30～< 60	31	0 (0.0)	19	0 (0.0)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	eCL_{CR} (mL/min)	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	90～	30	27 (90.0)	13	12 (92.3)	26	24 (92.3)
	60～< 90	79	70 (88.6)	38	30 (78.9)	60	55 (91.7)
	30～< 60	31	28 (90.3)	19	15 (78.9)	17	16 (94.1)
	< 30	0	-	0	-	0	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	90～	30	1 (3.3)	13	1 (7.7)	26	2 (7.7)
	60～< 90	79	0 (0.0)	38	2 (5.3)	60	1 (1.7)
	30～< 60	31	0 (0.0)	19	1 (5.3)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	90～	30	0 (0.0)	13	2 (15.4)	26	1 (3.8)
	60～< 90	79	0 (0.0)	38	2 (5.3)	60	2 (3.3)
	30～< 60	31	1 (3.2)	19	1 (5.3)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	90～	30	0 (0.0)	13	1 (7.7)	26	1 (3.8)
	60～< 90	79	4 (5.1)	38	0 (0.0)	60	4 (6.7)
	30～< 60	31	1 (3.2)	19	0 (0.0)	17	3 (17.6)
	< 30	0	-	0	-	0	-
神経系障害							
傾眠	90～	30	10 (33.3)	13	1 (7.7)	26	5 (19.2)
	60～< 90	79	11 (13.9)	38	3 (7.9)	60	9 (15.0)
	30～< 60	31	1 (3.2)	19	1 (5.3)	17	4 (23.5)
	< 30	0	-	0	-	0	-
ジスキネジア	90～	30	0 (0.0)	13	0 (0.0)	26	0 (0.0)
	60～< 90	79	0 (0.0)	38	0 (0.0)	60	0 (0.0)
	30～< 60	31	0 (0.0)	19	0 (0.0)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
浮動性めまい	90～	30	0 (0.0)	13	0 (0.0)	26	2 (7.7)
	60～< 90	79	3 (3.8)	38	2 (5.3)	60	6 (10.0)
	30～< 60	31	1 (3.2)	19	0 (0.0)	17	3 (17.6)
	< 30	0	-	0	-	0	-

Confidential

表 2.7.4.7-10　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別（eCL_{CR}）の発現率 5%以上の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	eCL_{CR} (mL/min)	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	90～	30	27 (90.0)	13	12 (92.3)	26	24 (92.3)
	60～< 90	79	70 (88.6)	38	30 (78.9)	60	55 (91.7)
	30～< 60	31	28 (90.3)	19	15 (78.9)	17	16 (94.1)
	< 30	0	-	0	-	0	-
精神障害							
幻覚	90～	30	1 (3.3)	13	0 (0.0)	26	1 (3.8)
	60～< 90	79	1 (1.3)	38	0 (0.0)	60	4 (6.7)
	30～< 60	31	1 (3.2)	19	0 (0.0)	17	1 (5.9)
	< 30	0	-	0	-	0	-
幻視	90～	30	0 (0.0)	13	0 (0.0)	26	2 (7.7)
	60～< 90	79	1 (1.3)	38	0 (0.0)	60	3 (5.0)
	30～< 60	31	2 (6.5)	19	0 (0.0)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-
不眠症	90～	30	0 (0.0)	13	0 (0.0)	26	0 (0.0)
	60～< 90	79	2 (2.5)	38	0 (0.0)	60	1 (1.7)
	30～< 60	31	1 (3.2)	19	1 (5.3)	17	1 (5.9)
	< 30	0	-	0	-	0	-
血管障害							
起立性低血圧	90～	30	0 (0.0)	13	0 (0.0)	26	1 (3.8)
	60～< 90	79	0 (0.0)	38	0 (0.0)	60	1 (1.7)
	30～< 60	31	2 (6.5)	19	1 (5.3)	17	0 (0.0)
	< 30	0	-	0	-	0	-

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定した。

統合解析報告書表 12.2.7-5 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-11　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別［併用治療の有無（CYP1A2 阻害薬）］の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	併用治療の有無 （CYP1A2 阻害薬）	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	なし	126	113 (89.7)	71	54 (76.1)	184	133 (72.3)	181	137 (75.7)	104	62 (59.6)	69	63 (91.3)
	あり	53	46 (86.8)	19	16 (84.2)	42	31 (73.8)	48	38 (79.2)	23	16 (69.6)	27	27 (100.0)
胃腸障害													
悪心	なし	126	10 (7.9)	71	3 (4.2)	184	16 (8.7)	181	29 (16.0)	104	5 (4.8)	69	9 (13.0)
	あり	53	4 (7.5)	19	1 (5.3)	42	5 (11.9)	48	5 (10.4)	23	3 (13.0)	27	2 (7.4)
便秘	なし	126	7 (5.6)	71	5 (7.0)	184	12 (6.5)	181	13 (7.2)	104	2 (1.9)	69	2 (2.9)
	あり	53	4 (7.5)	19	1 (5.3)	42	2 (4.8)	48	0 (0.0)	23	0 (0.0)	27	2 (7.4)
嘔吐	なし	126	4 (3.2)	71	4 (5.6)	184	2 (1.1)	181	6 (3.3)	104	1 (1.0)	69	0 (0.0)
	あり	53	1 (1.9)	19	1 (5.3)	42	0 (0.0)	48	3 (6.3)	23	1 (4.3)	27	1 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態													
適用部位紅斑	なし	126	18 (14.3)	71	4 (5.6)	184	20 (10.9)	181	11 (6.1)	104	5 (4.8)	69	20 (29.0)
	あり	53	8 (15.1)	19	4 (21.1)	42	3 (7.1)	48	2 (4.2)	23	1 (4.3)	27	6 (22.2)
適用部位そう痒感	なし	126	15 (11.9)	71	5 (7.0)	184	15 (8.2)	181	8 (4.4)	104	8 (7.7)	69	19 (27.5)
	あり	53	7 (13.2)	19	3 (15.8)	42	3 (7.1)	48	2 (4.2)	23	2 (8.7)	27	3 (11.1)
感染症および寄生虫症													
上咽頭炎	なし	126	25 (19.8)	71	7 (9.9)	184	16 (8.7)	181	14 (7.7)	104	7 (6.7)	69	12 (17.4)
	あり	53	5 (9.4)	19	5 (26.3)	42	4 (9.5)	48	6 (12.5)	23	3 (13.0)	27	10 (37.0)
傷害、中毒および処置合併症													
挫傷	なし	126	5 (4.0)	71	4 (5.6)	184	7 (3.8)	181	4 (2.2)	104	4 (3.8)	69	2 (2.9)
	あり	53	3 (5.7)	19	0 (0.0)	42	1 (2.4)	48	4 (8.3)	23	2 (8.7)	27	1 (3.7)
臨床検査													
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	なし	126	20 (15.9)	71	4 (5.6)	184	13 (7.1)	181	9 (5.0)	104	1 (1.0)	69	5 (7.2)
	あり	53	8 (15.1)	19	1 (5.3)	42	2 (4.8)	48	2 (4.2)	23	0 (0.0)	27	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	なし	126	18 (14.3)	71	6 (8.5)	184	5 (2.7)	181	0 (0.0)	104	1 (1.0)	69	2 (2.9)
	あり	53	2 (3.8)	19	3 (15.8)	42	1 (2.4)	48	0 (0.0)	23	0 (0.0)	27	1 (3.7)
起立血圧低下	なし	126	16 (12.7)	71	2 (2.8)	184	2 (1.1)	181	5 (2.8)	104	0 (0.0)	69	1 (1.4)
	あり	53	6 (11.3)	19	2 (10.5)	42	0 (0.0)	48	2 (4.2)	23	1 (4.3)	27	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	126	6 (4.8)	71	2 (2.8)	184	2 (1.1)	181	4 (2.2)	104	0 (0.0)	69	2 (2.9)
	あり	53	3 (5.7)	19	0 (0.0)	42	1 (2.4)	48	0 (0.0)	23	0 (0.0)	27	2 (7.4)
好中球百分率増加	なし	126	4 (3.2)	71	0 (0.0)	184	3 (1.6)	181	1 (0.6)	104	1 (1.0)	69	2 (2.9)
	あり	53	0 (0.0)	19	0 (0.0)	42	0 (0.0)	48	0 (0.0)	23	0 (0.0)	27	3 (11.1)
尿中蛋白陽性	なし	126	2 (1.6)	71	0 (0.0)	184	5 (2.7)	181	0 (0.0)	104	1 (1.0)	69	4 (5.8)
	あり	53	1 (1.9)	19	0 (0.0)	42	0 (0.0)	48	0 (0.0)	23	0 (0.0)	27	1 (3.7)

Confidential

表 2.7.4.7-11　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別［併用治療の有無（CYP1A2 阻害薬）］の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	併用治療の有無 （CYP1A2 阻害薬）	因果関係を問わない											
		L-DOPA 併用											
		JP-04 試験				JP-06 試験						JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群		ロピニロール塩酸塩徐放錠群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	なし	126	113 (89.7)	71	54 (76.1)	184	133 (72.3)	181	137 (75.7)	104	62 (59.6)	69	63 (91.3)
	あり	53	46 (86.8)	19	16 (84.2)	42	31 (73.8)	48	38 (79.2)	23	16 (69.6)	27	27 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	126	4 (3.2)	71	3 (4.2)	184	2 (1.1)	181	3 (1.7)	104	1 (1.0)	69	3 (4.3)
	あり	53	2 (3.8)	19	0 (0.0)	42	2 (4.8)	48	0 (0.0)	23	0 (0.0)	27	1 (3.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	なし	126	0 (0.0)	71	0 (0.0)	184	2 (1.1)	181	2 (1.1)	104	1 (1.0)	69	3 (4.3)
	あり	53	3 (5.7)	19	0 (0.0)	42	2 (4.8)	48	0 (0.0)	23	0 (0.0)	27	1 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害													
背部痛	なし	126	7 (5.6)	71	2 (2.8)	184	5 (2.7)	181	4 (2.2)	104	3 (2.9)	69	8 (11.6)
	あり	53	2 (3.8)	19	1 (5.3)	42	1 (2.4)	48	3 (6.3)	23	0 (0.0)	27	1 (3.7)
神経系障害													
傾眠	なし	126	11 (8.7)	71	3 (4.2)	184	16 (8.7)	181	14 (7.7)	104	6 (5.8)	69	5 (7.2)
	あり	53	6 (11.3)	19	0 (0.0)	42	6 (14.3)	48	5 (10.4)	23	4 (17.4)	27	4 (14.8)
ジスキネジア	なし	126	11 (8.7)	71	2 (2.8)	184	15 (8.2)	181	15 (8.3)	104	2 (1.9)	69	10 (14.5)
	あり	53	3 (5.7)	19	0 (0.0)	42	0 (0.0)	48	3 (6.3)	23	0 (0.0)	27	4 (14.8)
浮動性めまい	なし	126	1 (0.8)	71	0 (0.0)	184	2 (1.1)	181	6 (3.3)	104	2 (1.9)	69	3 (4.3)
	あり	53	4 (7.5)	19	0 (0.0)	42	1 (2.4)	48	2 (4.2)	23	0 (0.0)	27	1 (3.7)
精神障害													
幻覚	なし	126	7 (5.6)	71	0 (0.0)	184	2 (1.1)	181	3 (1.7)	104	0 (0.0)	69	2 (2.9)
	あり	53	5 (9.4)	19	1 (5.3)	42	2 (4.8)	48	1 (2.1)	23	0 (0.0)	27	1 (3.7)
幻視	なし	126	3 (2.4)	71	3 (4.2)	184	7 (3.8)	181	10 (5.5)	104	1 (1.0)	69	2 (2.9)
	あり	53	1 (1.9)	19	1 (5.3)	42	1 (2.4)	48	5 (10.4)	23	0 (0.0)	27	2 (7.4)
不眠症	なし	126	1 (0.8)	71	2 (2.8)	184	0 (0.0)	181	0 (0.0)	104	0 (0.0)	69	6 (8.7)
	あり	53	2 (3.8)	19	0 (0.0)	42	2 (4.8)	48	4 (8.3)	23	1 (4.3)	27	0 (0.0)
血管障害													
起立性低血圧	なし	126	3 (2.4)	71	0 (0.0)	184	7 (3.8)	181	6 (3.3)	104	3 (2.9)	69	3 (4.3)
	あり	53	2 (3.8)	19	1 (5.3)	42	0 (0.0)	48	3 (6.3)	23	1 (4.3)	27	2 (7.4)

Confidential

表 2.7.4.7-11　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別［併用治療の有無（CYP1A2 阻害薬）］の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	併用治療の有無 （CYP1A2 阻害薬）	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	なし	108	99 (91.7)	56	45 (80.4)	71	63 (88.7)
	あり	32	26 (81.3)	14	12 (85.7)	32	32 (100.0)
胃腸障害							
悪心	なし	108	22 (20.4)	56	2 (3.6)	71	8 (11.3)
	あり	32	5 (15.6)	14	1 (7.1)	32	6 (18.8)
便秘	なし	108	16 (14.8)	56	1 (1.8)	71	10 (14.1)
	あり	32	3 (9.4)	14	1 (7.1)	32	6 (18.8)
嘔吐	なし	108	7 (6.5)	56	2 (3.6)	71	0 (0.0)
	あり	32	2 (6.3)	14	0 (0.0)	32	2 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	なし	108	16 (14.8)	56	3 (5.4)	71	18 (25.4)
	あり	32	3 (9.4)	14	0 (0.0)	32	9 (28.1)
適用部位そう痒感	なし	108	13 (12.0)	56	2 (3.6)	71	15 (21.1)
	あり	32	4 (12 5)	14	0 (0.0)	32	5 (15.6)
感染症および寄生虫症							
上咽頭炎	なし	108	17 (15.7)	56	5 (8.9)	71	12 (16.9)
	あり	32	3 (9.4)	14	4 (28.6)	32	10 (31.3)
傷害、中毒および処置合併症							
挫傷	なし	108	3 (2.8)	56	1 (1.8)	71	5 (7.0)
	あり	32	1 (3.1)	14	0 (0.0)	32	3 (9.4)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	なし	108	16 (14.8)	56	2 (3.6)	71	9 (12.7)
	あり	32	5 (15.6)	14	1 (7.1)	32	2 (6.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	なし	108	11 (10.2)	56	4 (7.1)	71	3 (4.2)
	あり	32	1 (3.1)	14	3 (21.4)	32	1 (3.1)
起立血圧低下	なし	108	5 (4.6)	56	2 (3.6)	71	3 (4.2)
	あり	32	1 (3.1)	14	1 (7.1)	32	2 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	108	0 (0.0)	56	1 (1.8)	71	4 (5.6)
	あり	32	0 (0.0)	14	1 (7.1)	32	0 (0.0)
好中球百分率増加	なし	108	3 (2.8)	56	0 (0.0)	71	1 (1.4)
	あり	32	3 (9.4)	14	0 (0.0)	32	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	なし	108	5 (4.6)	56	1 (1.8)	71	0 (0.0)
	あり	32	1 (3.1)	14	0 (0.0)	32	0 (0.0)

表 2.7.4.7-11　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における背景因子別［併用治療の有無（CYP1A2 阻害薬）］の発現率 5%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	併用治療の有無 （CYP1A2 阻害薬）	因果関係を問わない					
		L-DOPA 非併用					
		JP-05 試験				JP-07 試験	
		HP-3000 群		プラセボ群		HP-3000 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象	なし	108	99 (91.7)	56	45 (80.4)	71	63 (88.7)
	あり	32	26 (81.3)	14	12 (85.7)	32	32 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	108	1 (0.9)	56	2 (3.6)	71	2 (2.8)
	あり	32	0 (0.0)	14	2 (14.3)	32	1 (3.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	なし	108	1 (0.9)	56	2 (3.6)	71	2 (2.8)
	あり	32	0 (0.0)	14	3 (21.4)	32	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	なし	108	3 (2.8)	56	1 (1.8)	71	4 (5.6)
	あり	32	2 (6.3)	14	0 (0.0)	32	4 (12.5)
神経系障害							
傾眠	なし	108	20 (18.5)	56	5 (8.9)	71	12 (16.9)
	あり	32	2 (6.3)	14	0 (0.0)	32	6 (18.8)
ジスキネジア	なし	108	0 (0.0)	56	0 (0.0)	71	0 (0.0)
	あり	32	0 (0.0)	14	0 (0.0)	32	0 (0.0)
浮動性めまい	なし	108	3 (2.8)	56	2 (3.6)	71	7 (9.9)
	あり	32	1 (3.1)	14	0 (0.0)	32	4 (12.5)
精神障害							
幻覚	なし	108	2 (1.9)	56	0 (0.0)	71	5 (7.0)
	あり	32	1 (3.1)	14	0 (0.0)	32	1 (3.1)
幻視	なし	108	2 (1.9)	56	0 (0.0)	71	5 (7.0)
	あり	32	1 (3.1)	14	0 (0.0)	32	0 (0.0)
不眠症	なし	108	1 (0.9)	56	0 (0.0)	71	1 (1.4)
	あり	32	2 (6.3)	14	1 (7.1)	32	1 (3.1)
血管障害							
起立性低血圧	なし	108	1 (0.9)	56	1 (1.8)	71	0 (0.0)
	あり	32	1 (3.1)	14	0 (0.0)	32	2 (6.3)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定した。

統合解析報告書表 12.2.7-8 を一部改変

Confidential

2.7.4.8 参考文献

1) メルクマニュアル（第 18 版）ホームページ. 心血管疾患, 心疾患患者へのアプローチ, 起立性低血圧. 2005.

2) US.FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010.

ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.7.5

参考文献

久光製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学の概要

1) Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetics properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. Clin Ther 2007; 29: 2654-66.
2) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ CR 錠 2mg, 同 CR 錠 8mg 添付文書. 改訂第 5 版, 2017.

2.7.2 臨床薬理の概要

1) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ錠 0.25mg, 同錠 1mg, 同錠 2mg 添付文書. 改訂第 11 版, 2017.
2) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ CR 錠 2mg, 同 CR 錠 8mg 添付文書. 改訂第 5 版, 2017.
3) REQUIP (ropinirole) tablets, for oral use. US FDA Approved Drug Products (New Drug Application no.: 020658). Label, 2017.
4) Requip (ropinirole hydrochloride) US FDA drug approval package (application no.: 020658). Approval Letter, 1997.
5) REQUIP XL (ropinirole) extended-release tablets, for oral use. US FDA Approved Drug Products (New Drug Application no.: 022008). Label, 2017.
6) Requip XL (ropinirole hydrochloride) US FDA drug approval package (application no.: 022008). Approval Letter, 2008.
7) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ CR 錠 2mg, 同 CR 錠 8mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 5 版, 2017. p. 38-40.
8) Ramji J, Keogh J, Taylor A, Filer C, 熊倉博之. 塩酸ロピニロールの体内動態 -ラットおよびサルにおける単回および反復投与時の吸収, 分布, 代謝および排泄-. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1765-78.
9) Ramji JV, Keogh JP, Blake TJ, Broom C, Chenery RJ, Citerone DR, et al. Disposition of ropinirole in animals and man. Xenobiotica 1999; 29: 311-25.
10) 久光製薬株式会社社内資料. A Prospective, Open-Label, One-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HP-3000 Patches (Ropinirole Transdermal Drug Delivery System), Compared to Oral Ropinirole, in Healthy Human Volunteers (HP-3000-US-01). 20[redacted].
11) Bloomer JC, Clarke SE, Chenery RJ. *In vitro* identification of the P450 enzymes responsible for the metabolism of ropinirole. Drug Metab Dispos 1997; 25: 840-4.
12) Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple *in vitro* inhibition screen. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1211-4.
13) Han X, Quinney SK, Wang Z, Zhang P, Duke J, Desta Z, et al. Identification and mechanistic investigation of drug-drug interactions associated with myopathy: a translational approach. Clin Pharmacol Ther 2015; 98: 321-7.
14) レキップ錠 0.25mg, 同錠 1mg, 同錠 2mg 審査報告書. 平成 18 年 7 月.

15) US. FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010.
16) Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 243-54.
17) Taylor AC, Beerahee A, Citerone DR, Cyronak MJ, Leigh TJ, Fitzpatrick KL, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction at steady state between ropinirole and L-dopa in patients with Parkinson's disease. Pharmacotherapy 1999; 19: 150-6.
18) Thalamas C, Taylor A, Brefel-Courbon C, Eagle S, Fitzpatrick K, Rascol O. Lack of pharmacokinetic interaction between ropinirole and theophylline in patients with Parkinson's disease. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 299-303.
19) de Mey C, Enterling D, Meineke I, Yeulet S. Interactions between domperidone and ropinirole, a novel dopamine D_2-receptor agonist. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 483-8.
20) Taylor A, Beerahee A, Citerone D, Davy M, Fitzpatrick K, Lopez-Gil A, et al. The effect of steady-state ropinirole on plasma concentrations of digoxin in patients with Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 219-22.

2.7.3 臨床的有効性の概要

1) Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetics properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. Clin Ther 2007; 29: 2654-66.
2) 折笠秀樹, 久野貞子, 長谷川一子, 水野美邦. Parkinson 病の重症度を測る日本語版 unified parkinson's disease rating scale (UPDRS)の信頼性評価. 神経治療 2000; 17: 577-91.

2.7.4 臨床的安全性の概要

1) メルクマニュアル（第 18 版）ホームページ. 心血管疾患, 心疾患患者へのアプローチ, 起立性低血圧. 2005.
2) US. FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010.

2.7.6 個々の試験のまとめ

1) レキップ錠 0.25mg, 同錠 1mg, 同錠 2mg 審査報告書. 平成 18 年 7 月.
2) Requip XL (ropinirole hydrochloride) US FDA drug approval package (application no.: 022008). Statistical review and evaluation, 2007.
3) Neupro (rotigotine) US FDA drug approval package (application no.: 021829). Statistical review and evaluation, 2004.
4) ニュープロパッチ 2.25mg, 同パッチ 4.5mg, 同パッチ 9mg, 同パッチ 13.5mg 審査報告書. 平成 24 年 11 月.
5) Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. Mov Disord 2007; 22: 1860-5.
6) Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 1149-56.

7) Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. Neurology 2007; 68: 1108-15.

8) レキップ CR 錠 2mg, 同 CR 錠 8mg 審査報告書. 平成 24 年 4 月.

ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.7.6

個々の試験のまとめ

久光製薬株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 11
2.7.6.1　健康成人男性を対象とした薬物動態試験　－貼付部位の検討－
（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-01、資料番号：5.3.3.1-1） 11
2.7.6.1.1　被験者の内訳 16
2.7.6.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 16
2.7.6.1.3　治験薬の投与状況 16
2.7.6.1.4　薬物動態の解析 17
2.7.6.1.4.1　血漿中ロピニロール濃度 17
2.7.6.1.4.2　主要評価項目（ロピニロールの AUC_{0-t} 及び C_{max}） 17
2.7.6.1.4.3　副次評価項目 20
2.7.6.1.5　安全性 22
2.7.6.1.5.1　有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 22
2.7.6.1.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象 25
2.7.6.1.5.3　その他の重要な有害事象 25
2.7.6.1.5.4　臨床検査値の評価 25
2.7.6.1.5.5　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 26
2.7.6.1.6　結論 26
2.7.6.2　健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験
（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-02、資料番号：5.3.3.1-2） 27
2.7.6.2.1　被験者の内訳 37
2.7.6.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 37
2.7.6.2.3　治験薬の投与状況 38
2.7.6.2.4　薬物動態の解析 39
2.7.6.2.4.1　単回投与 39
2.7.6.2.4.2　反復投与 45
2.7.6.2.5　安全性 51
2.7.6.2.5.1　単回投与 51
2.7.6.2.5.2　反復投与 53
2.7.6.2.6　結論 54
2.7.6.2.6.1　単回投与 54
2.7.6.2.6.2　反復投与 55
2.7.6.3　健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験
（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-R05、資料番号：5.3.3.1-3） 56
2.7.6.3.1　被験者の内訳 63

2.7.6.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 63
2.7.6.3.3 治験薬の投与状況 63
2.7.6.3.4 薬物動態の解析 64
2.7.6.3.4.1 血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロール濃度 64
2.7.6.3.4.2 薬物動態パラメータ 65
2.7.6.3.4.3 薬物動態パラメータの*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比 67
2.7.6.3.4.4 初回治験薬投与開始後24時間に対する各測定時点の血漿中ロピニロール濃度の比 68
2.7.6.3.4.5 薬物動態パラメータの用量相関性 68
2.7.6.3.4.6 推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 68
2.7.6.3.5 安全性 69
2.7.6.3.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 69
2.7.6.3.5.2 治験薬投与部位の有害事象 69
2.7.6.3.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象 70
2.7.6.3.5.4 その他の重要な有害事象 70
2.7.6.3.5.5 臨床検査値の評価 70
2.7.6.3.5.6 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 70
2.7.6.3.5.7 皮膚所見 70
2.7.6.3.5.8 C-SSRS 70
2.7.6.3.6 結論 71
2.7.6.4 パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-03、資料番号：5.3.3.2-1） 72
2.7.6.4.1 患者の内訳 80
2.7.6.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 80
2.7.6.4.3 治験薬の投与状況 81
2.7.6.4.4 有効性の評価 81
2.7.6.4.4.1 UPDRS part II の推移 81
2.7.6.4.4.2 UPDRS part III の推移 81
2.7.6.4.4.3 UPDRS part II と UPDRS part III の合計値の推移 82
2.7.6.4.4.4 L-DOPA 併用の有無別における UPDRS の推移 82
2.7.6.4.5 薬物動態 84
2.7.6.4.5.1 血漿中薬物濃度 84
2.7.6.4.5.2 薬物動態パラメータ 86
2.7.6.4.5.3 *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比 89
2.7.6.4.5.4 初回投与開始後 24 時間に対する各測定時点の血漿中ロピニロール濃度の比 89
2.7.6.4.5.5 ロピニロールの累積係数 90

2.7.6.4.5.6 薬物動態パラメータの用量相関性 90
2.7.6.4.5.7 推定吸収量及び推定吸収率 92
2.7.6.4.5.8 L-DOPA 併用の有無別における薬物動態パラメータ 92
2.7.6.4.6 安全性 92
2.7.6.4.6.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 92
2.7.6.4.6.2 L-DOPA 併用の有無別における有害事象 95
2.7.6.4.6.3 治験薬投与部位における有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 95
2.7.6.4.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象 96
2.7.6.4.6.5 その他の重要な有害事象 96
2.7.6.4.6.6 臨床検査値の評価 96
2.7.6.4.6.7 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 96
2.7.6.4.7 結論 96
2.7.6.4.8 付録 97
2.7.6.5 L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-04、資料番号：5.3.5.1-1） 106
2.7.6.5.1 患者の内訳 115
2.7.6.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 116
2.7.6.5.3 治験薬の投与状況 120
2.7.6.5.4 有効性 120
2.7.6.5.4.1 主要評価項目：UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量 120
2.7.6.5.4.2 副次評価項目：覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの変化量 122
2.7.6.5.4.3 副次評価項目：off 時間のベースラインからの変化量 123
2.7.6.5.4.4 副次評価項目：覚醒時間に占める次の on 時間の割合のベースラインからの変化量 124
2.7.6.5.4.5 副次評価項目：次の on 時間のベースラインからの変化量 125
2.7.6.5.4.6 副次評価項目：UPDRS part II（on 時と off 時の平均）+ III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量 126
2.7.6.5.4.7 副次評価項目：UPDRS part II（on 時と off 時の平均、on 時、off 時）合計スコアのベースラインからの変化量 128
2.7.6.5.4.8 副次評価項目：UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースラインからの変化量 129
2.7.6.5.4.9 副次評価項目：パーキンソン病睡眠スケール（PDSS）のベースラインからの変化量 129
2.7.6.5.4.10 副次評価項目：UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善） 130

2.7.6.5.4.11 副次評価項目：CGI-I 及び PGI-I 132
2.7.6.5.4.12 副次評価項目：改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時） 134
2.7.6.5.5 安全性 134
2.7.6.5.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 134
2.7.6.5.5.2 治験薬投与部位の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 140
2.7.6.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象 140
2.7.6.5.5.4 その他の重要な有害事象 140
2.7.6.5.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 141
2.7.6.5.5.6 臨床検査値 141
2.7.6.5.5.7 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 141
2.7.6.5.6 結論 142
2.7.6.5.7 付録 143
2.7.6.6 L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-05、資料番号：5.3.5.1-2） 168
2.7.6.6.1 患者の内訳 177
2.7.6.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 179
2.7.6.6.3 治験薬の投与状況 181
2.7.6.6.4 有効性 182
2.7.6.6.4.1 主要評価項目：UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量 182
2.7.6.6.4.2 副次評価項目：UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量 184
2.7.6.6.4.3 副次評価項目：UPDRS part I、II 及び IV の各合計スコアのベースラインからの変化量 186
2.7.6.6.4.4 副次評価項目：パーキンソン病睡眠スケール（PDSS）のベースラインからの変化量 187
2.7.6.6.4.5 副次評価項目：UPDRS part III 合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20% 以上の改善） 187
2.7.6.6.4.6 副次評価項目：CGI-I 及び PGI-I 189
2.7.6.6.4.7 副次評価項目：改訂 Hoehn & Yahr 重症度 191
2.7.6.6.5 安全性 191
2.7.6.6.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 191
2.7.6.6.5.2 治験薬投与部位の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 196
2.7.6.6.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象 197
2.7.6.6.5.4 その他の重要な有害事象 197
2.7.6.6.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 197
2.7.6.6.5.6 臨床検査値 197

2.7.6.6.5.7 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 198
2.7.6.6.6 結論 198
2.7.6.6.7 付録 199
2.7.6.7 L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験
（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-06、資料番号：5.3.5.1-3） 223
2.7.6.7.1 患者の内訳 235
2.7.6.7.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 237
2.7.6.7.3 治験薬の投与状況 239
2.7.6.7.4 有効性 240
2.7.6.7.4.1 主要評価項目：UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの
変化量 240
2.7.6.7.4.2 副次評価項目：覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの
変化量 243
2.7.6.7.4.3 副次評価項目：off 時間のベースラインからの変化量 245
2.7.6.7.4.4 副次評価項目：覚醒時間に占める on 時間の割合のベースラインからの変化量 246
2.7.6.7.4.5 副次評価項目：on 時間のベースラインからの変化量 247
2.7.6.7.4.6 副次評価項目：UPDRS part II（on 時と off 時の平均）+ III（on 時）合計スコアの
ベースラインからの変化量 249
2.7.6.7.4.7 副次評価項目：UPDRS part II（on 時、off 時、on 時と off 時の平均）合計スコアの
ベースラインからの変化量 251
2.7.6.7.4.8 副次評価項目：UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースラインからの変化量
..... 252
2.7.6.7.4.9 副次評価項目：パーキンソン病睡眠スケール（PDSS）のベースラインからの
変化量 253
2.7.6.7.4.10 副次評価項目：UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースライン
から 20%以上の改善） 253
2.7.6.7.4.11 副次評価項目：CGI-I 及び PGI-I 256
2.7.6.7.4.12 副次評価項目：改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時） 258
2.7.6.7.5 安全性 258
2.7.6.7.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 258
2.7.6.7.5.2 治験薬投与部位の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 270
2.7.6.7.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象 270
2.7.6.7.5.4 その他の重要な有害事象 270
2.7.6.7.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 271
2.7.6.7.5.6 臨床検査値 271

2.7.6.7.5.7 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 271
2.7.6.7.6 結論 271
2.7.6.7.7 付録 273
2.7.6.8 パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-07、資料番号：5.3.5.2-1） 331
2.7.6.8.1 患者の内訳 345
2.7.6.8.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 346
2.7.6.8.3 治験薬の投与状況 348
2.7.6.8.4 有効性 349
2.7.6.8.4.1 主要評価項目 349
2.7.6.8.4.1.1 L-DOPA 併用パーキンソン病患者 349
2.7.6.8.4.1.2 L-DOPA 非併用パーキンソン病患者 352
2.7.6.8.4.2 副次評価項目 354
2.7.6.8.4.2.1 L-DOPA 併用パーキンソン病患者 354
2.7.6.8.4.2.2 L-DOPA 非併用パーキンソン病患者 364
2.7.6.8.5 薬物動態 370
2.7.6.8.5.1 血漿中薬物濃度 370
2.7.6.8.5.1.1 投与量別の定常状態における血漿中薬物濃度 370
2.7.6.8.5.1.2 体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中薬物濃度 372
2.7.6.8.5.1.3 代謝物比 373
2.7.6.8.5.2 血漿中ロピニロール濃度の用量比例性 374
2.7.6.8.6 安全性 374
2.7.6.8.6.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 374
2.7.6.8.6.2 発現時期別の有害事象発現率 381
2.7.6.8.6.3 治験薬投与部位の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 381
2.7.6.8.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象 383
2.7.6.8.6.5 その他の重要な有害事象 383
2.7.6.8.6.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 384
2.7.6.8.6.7 臨床検査値 384
2.7.6.8.6.8 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 384
2.7.6.8.7 結論 385
2.7.6.8.8 付録 386
2.7.6.9 健康成人を対象とした海外単回投与試験－カバー材有無の検討－（治験実施計画書番号：HP-3000-US-02、資料番号：5.3.3.1-4、参考資料） 439
2.7.6.9.1 被験者の内訳 445
2.7.6.9.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 445

2.7.6.9.3　薬物動態 445
2.7.6.9.4　安全性 449
2.7.6.9.5　有害事象及び因果関係を否定できない有害事象 449
2.7.6.9.5.1　死亡、その他の重篤な有害事象 449
2.7.6.9.6　臨床検査値の評価 449
2.7.6.9.7　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 449
2.7.6.9.8　結論 449
2.7.6.10　パーキンソン病患者を対象とした海外反復投与試験
（治験実施計画書番号：HP-3000-US-04、資料番号：5.3.3.2-2　参考資料） 451
2.7.6.10.1　被験者の内訳 458
2.7.6.10.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 458
2.7.6.10.3　薬物動態 458
2.7.6.10.4　安全性 465
2.7.6.10.5　有害事象及び因果関係を否定できない有害事象 465
2.7.6.10.5.1　死亡、その他の重篤な有害事象 469
2.7.6.10.6　臨床検査値の評価 469
2.7.6.10.7　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 469
2.7.6.10.8　結論 469
2.7.6.11　参考文献 470

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3000	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（5.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有 1 枚（10.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有 1 枚（16.00cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有 1 枚（21.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有 1 枚（26.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有
HP-3000-1.2	1 枚（0.8cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 1.2mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 1.2mg と記載
HP-3000-4.8	1 枚（3.2cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 4.8mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 4.8mg と記載
HP-3000-6.8	1 枚（4.5cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 6.75mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 6.8mg と記載
HP-3000-8	1 枚（5.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 8mg と記載
HP-3000-13.5	1 枚（9.0cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 13.50mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 13.5mg と記載
HP-3000-16	1 枚（10.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 16mg と記載
HP-3000-20.3	1 枚（13.5cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 20.25mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 20.3mg と記載
HP-3000-24	1 枚（16.00cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 24mg と記載
HP-3000-27.0	1 枚（18.0cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 27.00mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 27.0mg と記載
HP-3000-32	1 枚（21.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 32mg と記載
HP-3000-40	1 枚（26.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 40mg と記載
HP-3000-40.5	1 枚（27.0cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 40.50mg 含有するテープ剤 用量又は投与量として表記する際は、HP-3000 40.5mg と記載

略号	省略していない表現又は定義
A_e	尿中未変化体排泄量
A_e (m)	尿中代謝物排泄量
A_e (total)	尿中薬物総排泄量
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine; 2-oxoglutarate aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate; 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24}$	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$又は $AUC_{0\text{-}inf}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}^{SS}	反復投与時の投与間隔における定常状態での血中濃度-時間曲線下面積

略号	省略していない表現又は定義
$\%AUC_{extra}$	$AUC_{0-\infty}$又は AUC_{0-inf}の推定部分の割合
BDI-II	Beck Depression Inventory II：ベック抑うつ尺度
BMI	body mass index：肥満指数
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
C_{av}	反復投与後の平均血中濃度
C_{av}^{ss}	反復投与後の定常状態での平均血中濃度
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement：医師による全般的印象－改善度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity：全般印象評価尺度 - 重症度
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride：クロール
CL/F	静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
C_{max}^{ss}	反復投与時における定常状態での最高血中濃度
C_{min}	反復投与時における最小血中濃度
C_{min}^{ss}	反復投与時における定常状態での最小血中濃度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DA	dopamine agonist：ドパミンアゴニスト
eCL_{CR}	Cockcroft-Gault の式より算出される推定クレアチニンクリアランス
ESS	Epworth Sleepiness Scale：エプワース眠気尺度
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	U.S. Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
f_e	尿中未変化体排泄率
f_e (m)	尿中代謝物排泄率
f_e (total)	尿中薬物総排泄率
GCP	Good Clinical Practice：平成 9 年 3 月 27 日付「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、改正 GCP 省令及び関連通知
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
γ-GTP 又は γ-GT	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
K	Kalium（Potassium）：カリウム
LD 又は LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用
L-DOPA	levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine：レボドパ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
MMSE	Mini-Mental State Examination：認知機能検査
Na	Natrium（Sodium）：ナトリウム
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale：パーキンソン病睡眠スケール
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement：患者による全般的印象－改善度
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term：基本語
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	corrected QT：補正 QT

略号	省略していない表現又は定義
R	単回投与時の薬物動態パラメータから計算された累積係数
R_{obs}	実際に薬物を反復投与した結果として得られた薬物動態パラメータから計算された累積係数
RR	心電図の QRS 波から次の QRS 波までの時間
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（λ_Z）から算出した消失半減期
T-Cho	total cholesterol：総コレステロール
t_{max}	最高血中濃度到達時間
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale：パーキンソン病統一スケール
λ_Z	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き

用語の定義一覧

用語	定義
JP-01 試験	健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－ （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-01）
JP-02 試験	健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-02）
JP-R05 試験	健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-R05）
JP-03 試験	パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-03）
JP-04 試験	L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-04）
JP-05 試験	L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-05）
JP-06 試験	L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-06）
JP-07 試験	パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-07）
US-02 試験	健康成人を対象とした海外単回投与試験－カバー材有無の検討－ （治験実施計画書番号：HP-3000-US-02）
US-04 試験	パーキンソン病患者を対象とした海外反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-US-04）

2.7.6.1 健康成人男性を対象とした薬物動態試験　－貼付部位の検討－（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-01、資料番号：5.3.3.1-1）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：HP-3000 の薬物動態試験　－貼付部位の検討－</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相
臨床試験の種類：
臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
健康成人男性を対象に HP-3000-4.8（ロピニロール塩酸塩 4.8mg 含有）を 5 部位 5 期クロスオーバー法により同一被験者の胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性を比較検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
5 部位 5 期クロスオーバー法（非盲検）により、HP-3000-4.8 を同一被験者の胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について比較検討した。登録した被験者 15 例を 3 例ずつの 5 グループに分け、第 I 期～第 V 期のそれぞれについて、いずれかの投与部位に HP-3000-4.8 1 枚を単回投与した。休薬期間（治験薬剥離から次回治験薬投与までの期間）を各々9～13 日間とした。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
薬物動態解析 15 例、安全性解析 15 例
［解析時］
登録された被験者：15 例
治験薬が投与された被験者：15 例
（胸部 15 例、腹部 15 例、側腹部 13 例、大腿部 15 例、上腕部 15 例）
薬物動態解析対象集団：15 例
（胸部 15 例、腹部 15 例、側腹部 13 例、大腿部 15 例、上腕部 15 例）
安全性解析対象集団：15 例
（胸部 15 例、腹部 15 例、側腹部 13 例、大腿部 15 例、上腕部 15 例）
［被験者数の設定根拠］
脱落を考慮しても異なる 5 部位における HP-3000 の薬物動態を推定することが可能な例数として設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入れ基準：
［対象］
健康成人男性
［選択基準］
以下の全ての条件を満たす被験者を対象とした。</td></tr>
</table>

(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者
a：BMI（kg/m^2） = 体重（kg） / ［身長（m）］^{2}（小数点以下 2 位を四捨五入）
(3) 体重が 50kg 以上 75kg 以下の者
(4) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者

ただし、(2) 及び(3) はスクリーニング検査時に再確認した。

［除外基準］

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 治験薬貼付予定部位（胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部）に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者
(2) 体毛により治験薬貼付部位が確保できない者、治験薬貼付予定部位に入れ墨や母斑がある者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている者
(3) アトピー性皮膚炎を罹患している者、又は既往歴を有する者
(4) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者
(5) 薬物による過敏症の既往歴を有する者
(6) 心・血管、腎、肝、消化器、内分泌、精神、神経、皮膚、代謝又は免疫系疾患の既往歴を有する者
(7) 心電図検査の結果、臨床的異常が認められた者、又は QT 間隔（補正値）[a)]が 0.45 秒を超えている者
a：bazett の QT 補正：QTc（秒） ＝QT（秒）/√RR（秒）
(8) バイタルサイン測定の結果、臨床的異常が認められた者
(9) 治験薬投与開始前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬投与開始後から退院時までの期間中に服用する必要のある者
1) ドパミン拮抗剤（抗精神病薬、メトクロプラミド、スルピリド等）
2) エストロゲン含有製剤
3) CYP1A2 阻害作用を有する薬剤（シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミン等）
4) CYP1A2 誘導作用を有する薬剤（オメプラゾール、シメチジン等）
5) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（エリスロマイシン、イトラコナゾール等）
6) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、デキサメタゾン等）
(10) 喫煙の習慣のある者、又は禁煙後 24 週間以上経過していない者
(11) 治験薬投与前 1 週間以内に薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられるグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセント・ジョーンズワートを含有する食品等を摂取した者
(12) 治験薬投与開始前 1 週間以内に全身的あるいは局所的に薬剤を投与された者
(13) 治験薬投与開始前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(14) 治験薬投与前 12 週間以内に 400mL 以上、又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血あるいは失血

をした者
(15) 治験薬投与開始前 2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施した者
(16) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査の結果が陽性であった者
(17) 入院期間中の禁酒を保てない者
(18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：
(1) 治験薬：HP-3000-4.8（1 枚中にロピニロール塩酸塩 4.8mg を含有する 3.2cm^2 のテープ剤）
(2) 用法・用量及び投与方法：
胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に HP-3000-4.8 を 1 枚、24 時間単回投与した。
(3) 製造番号：[redacted]

投与期間：第 I 期～第 V 期それぞれ 24 時間単回投与

評価基準：
［薬物動態］
(1) 主要評価項目
- ロピニロールの AUC_{0-t} 及び C_{max}

(2) 副次評価項目
- ロピニロールの $AUC_{0-\infty}$、t_{max} 及び $t_{1/2}$
- 使用済み治験薬より算出する推定吸収量及び推定吸収率

［安全性］
(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容並びに頻度
自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。
【重症度の分類及び判定基準】
- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類（Grade 1～4）に準拠して判定した。
有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。
【因果関係の分類及び判定基準】
- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ合併症、併用薬、併用治療など他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ合併症、併用薬、併用治療など他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ合併症、併用薬、併用治療など他の要因が推定される場合

• 関連なし：
　臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は合併症、併用薬、併用治療など他の要因が原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容並びに頻度

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

統計手法：

［薬物動態］

(1) 主要評価項目

1) AUC_{0-t} 及び C_{max}

各貼付部位の血漿中ロピニロール濃度より算出した AUC_{0-t} 及び C_{max} について、貼付部位別に記述統計量を算出した。また、クロスオーバー法の分散分析を行い、部位間差の 90%信頼区間を算出した。

(2) 副次評価項目

1) $AUC_{0-\infty}$

各貼付部位の血漿中ロピニロール濃度より算出した $AUC_{0-\infty}$について、貼付部位別に記述統計量を算出した。また、クロスオーバー法の分散分析を行い、部位間差の 90%信頼区間を算出した。

2) t_{max} 及び $t_{1/2}$

各貼付部位の血漿中ロピニロール濃度より算出した t_{max} 及び $t_{1/2}$ について、貼付部位別に記述統計量を算出した。なお、t_{max} については最頻値も算出した。

3) 血漿中ロピニロール濃度

貼付部位別に各被験者の血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図を作成した。また、貼付部位別に各採血時点の血漿中ロピニロール濃度の記述統計量を算出し、その推移図を作成した。

4) 使用済み治験薬より算出する推定吸収量及び推定吸収率

各被験者の使用済み治験薬中のロピニロール残存量より、推定吸収量及び推定吸収率を算出した。また、貼付部位ごとに推定吸収量及び推定吸収率の記述統計量を算出した。

［安全性］

安全性解析対象集団を対象に以下の解析を行った。有害事象の集計・分析には MedDRA/J Ver. [redacted] で読み替えた用語（SOC、PT）のみを用いた。

(1) 発現した全ての有害事象

貼付部位別に有害事象全体、自覚症状・他覚所見（治験薬貼付部位、治験薬貼付部位以外）、臨床検査値･バイタルサイン･12 誘導心電図の有害事象発現例数及び有害事象発現率を算出した。さらに、PT 別、SOC 別の有害事象発現例数及び有害事象発現率を算出した。

なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 発現した全ての副作用

貼付部位別に副作用全体、自覚症状・他覚所見（治験薬貼付部位、治験薬貼付部位以外）、臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図の副作用発現例数及び副作用発現率を算出した。さら

に、PT 別、SOC 別の副作用発現例数及び副作用発現率を算出した。

なお、副作用発現率（%）=（副作用発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(3) 臨床検査値

貼付部位別に各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。また、治験薬貼付開始後の臨床検査値の変化について、シフトテーブルの作成及び変化量の記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

貼付部位別に各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。また、治験薬貼付開始後のバイタルサインの変化について、変化量の記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

貼付部位別に各評価時点の心電図異常の有無を集計した。

信頼係数：

信頼区間の信頼係数は 0.90 とした。

表 2.7.6.1-1 治験スケジュール

項目			試験開始前		入院期間（第 I 期～第 V 期共通）					中止時	左の日付以外
			説明会	スクリーニング検査	0 日目	1 日目		2 日目	3 日目	4 日目		
時刻（例示）			－	－	－	投与前	9:00	9:00	9:00	9:00	－	－
投与後時間			－	－	－	－	0	24	48	72	－	－
同意取得			○									退所期間
適格性の判断				○								
被験者背景				○								
治験薬貼付							貼付 ○	剥離 ○				
治験薬貼付状況								○			○[d]	
使用済み治験薬の回収								○			○[d]	
検査・観察項目	自覚症状			○	○	○		○	○	○	○[d]	
	他覚所見（診察）			○	○	○		○	○	○	○[d]	
	バイタルサイン			○	○	○		○	○	○	○[d]	
	12 誘導心電図検査			○	○	○		○	○	○	○[d]	
	臨床検査	血液学的検査[a]		○	○				○		○[d]	
		血液生化学検査[a]		○	○				○		○[d]	
		尿検査		○	○				○		○[d]	
		免疫学的検査[b]		○								
薬物濃度測定用採血[c]							○				○[d]	

※本スケジュール表は 9:00 に貼付を開始した場合を前提として作成された。

a: 臨床検査のための採血は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL とした。

b: 免疫学的検査はスクリーニング検査時のみ実施した（採血量は約 2mL）。

c: 薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 5mL とし、採血時間は以下のとおりとした。

投与開始直前、投与開始後 4、8、12、16、20、24、28、32、36、48、72 時間（又は中止時）

採血時間のアロアンスは、投与開始直前は-30 分、投与開始後 4～48 時間の時点は±5 分間、72 時間（又は中止時）の時点は±30 分とした。

d: 被験者の協力が得られない場合を除き実施することとした。

JP-01 試験総括報告書表 9-1 を一部改変

2.7.6.1.1 被験者の内訳

文書による同意取得後、登録された 15 例全例に対し、治験薬の投与を開始した。

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は、胸部、腹部、大腿部及び上腕部で 15 例全例が採用された。側腹部では、被験者の体調不良により 2 例が治験薬を投与されなかったため、15 例中 13 例が採用された。

2.7.6.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2 被験者背景（薬物動態解析対象集団）

項目		薬物動態解析対象集団
年齢（歳）	例数	15
	平均値	27.1
	標準偏差	6.2
	最小値	20
	中央値	24.0
	最大値	38
身長（cm）	例数	15
	平均値	172.37
	標準偏差	6.76
	最小値	162.3
	中央値	173.00
	最大値	190.2
体重（kg）	例数	15
	平均値	61.64
	標準偏差	5.88
	最小値	51.2
	中央値	60.50
	最大値	70.9
BMI（kg/m^2）	例数	15
	平均値	20.74
	標準偏差	1.50
	最小値	18.9
	中央値	20.70
	最大値	23.2

JP-01 試験総括報告書表 11-2 を一部改変

2.7.6.1.3 治験薬の投与状況

登録された 15 例のうち 2 例が、側腹部への治験薬が未投与となった。その他の貼付部位（胸部、腹部、大腿部及び上腕部）については、登録された 15 例全例に治験薬が投与された。

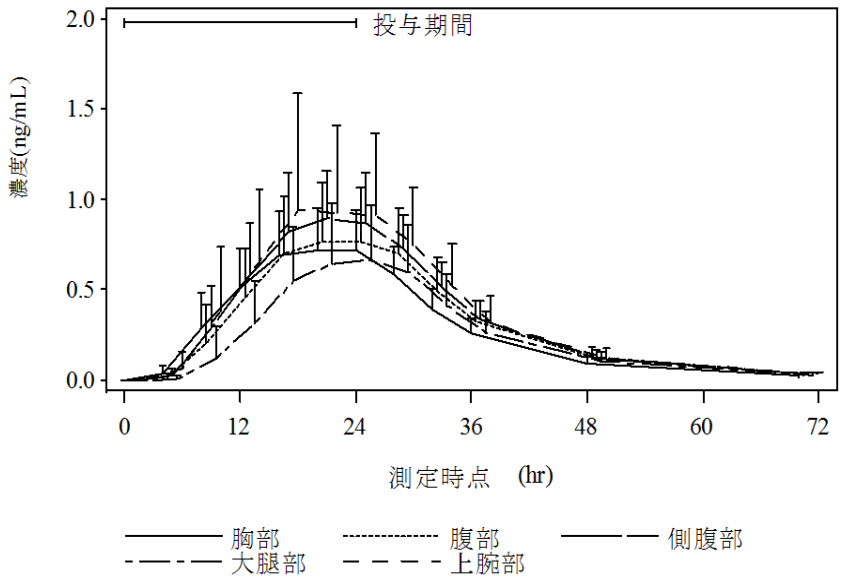
治験薬の付着状況について、剥離前に付着状況を確認し、「90%以上が付着している」、「75%～90%未満が付着している」、「50%～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」及び「すべて剥離している」の 5 段階で評価した。安全性解析対象集団において、腹部の付着状況が「75%～90%未満が付着している」であった被験者が 5 例、側腹部の付着状況が「75%～90%未満が付着している」であった被験者が 1 例みられた。その他の全ての被験者の付着状況は「90%以上が付着している」であった。

2.7.6.1.4 薬物動態の解析

2.7.6.1.4.1 血漿中ロピニロール濃度

血漿中ロピニロール濃度の経時的推移を図 2.7.6.1-1 に示した。

図 2.7.6.1-1 血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
胸部、腹部、大腿部及び上腕部は n = 15、側腹部は n = 13
JP-01 試験総括報告書図 11-1 から引用

2.7.6.1.4.2 主要評価項目（ロピニロールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）

(1) 薬物動態パラメータ

血漿中ロピニロール濃度推移より算出した薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示した。また、貼付部位を x 軸に、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）を y 軸に取った散布図（個別値及び平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に示した。

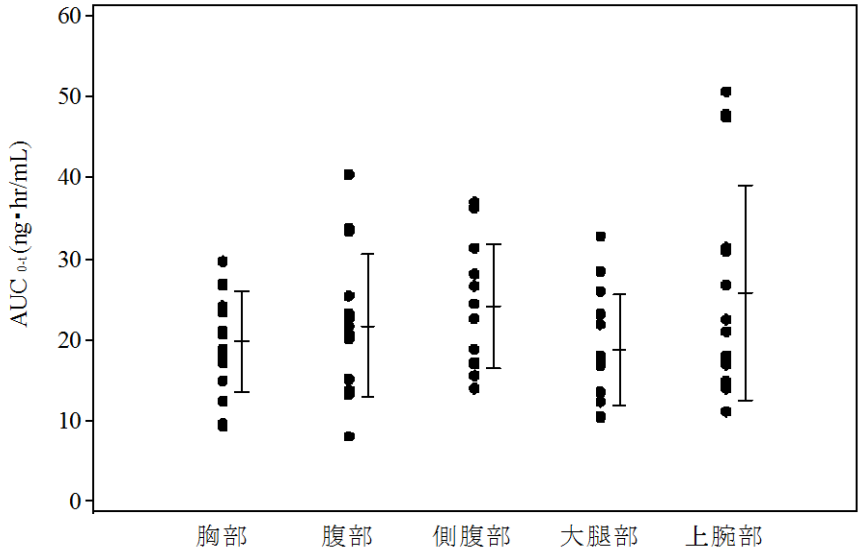
表 2.7.6.1-3　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

貼付部位		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)
胸部	例数	15	15	15	15	15	15
	平均値	0.759	21.1	19.8	20.2	2.0	10.5
	標準偏差	0.244	2.81	6.26	6.31	0.8	0.996
	最小値	0.362	16.0	9.34	9.70	0.9	8.92
	中央値	0.739	20.0	20.7	21.2	2.1	10.5
	最大値	1.11	24.0	29.8	30.2	3.7	12.8
	最頻値	—	20.0	—	—	—	—
腹部	例数	15	15	15	15	15	15
	平均値	0.812	22.9	21.7	22.3	2.8	11.2
	標準偏差	0.316	3.84	8.82	8.90	1.6	1.62
	最小値	0.362	16.0	8.02	8.27	1.1	9.57
	中央値	0.770	24.0	20.7	21.3	2.1	10.6
	最大値	1.49	28.0	40.5	41.3	6.2	14.9
	最頻値	—	20.0	—	—	—	—
側腹部	例数	13	13	13	13	13	13
	平均値	0.940	21.2	24.1	24.6	2.1	10.5
	標準偏差	0.308	3.00	7.61	7.65	0.9	1.10
	最小値	0.589	16.0	14.0	14.4	0.8	8.41
	中央値	0.942	20.0	24.4	24.8	1.8	10.8
	最大値	1.59	24.0	37.0	37.3	4.2	11.9
	最頻値	—	24.0	—	—	—	—
大腿部	例数 [a)]	14	14	14	14	14	14
	平均値	0.751	23.7	18.8	19.3	3.0	11.5
	標準偏差	0.269	3.67	6.86	6.92	1.5	1.74
	最小値	0.382	20.0	10.4	11.1	0.8	8.19
	中央値	0.714	24.0	17.5	17.9	3.0	11.5
	最大値	1.39	28.0	32.8	33.2	6.0	14.8
	最頻値	—	20.0	—	—	—	—
上腕部	例数	15	15	15	15	15	15
	平均値	1.04	20.5	25.7	26.2	2.2	10.6
	標準偏差	0.634	2.97	13.3	13.4	1.1	1.39
	最小値	0.418	16.0	11.1	11.7	0.8	8.95
	中央値	0.848	20.0	21.0	21.5	1.9	10.5
	最大値	2.74	24.0	50.7	51.6	4.8	13.9
	最頻値	—	20.0	—	—	—	—

JP-01 試験総括報告書表 11-3 を一部改変

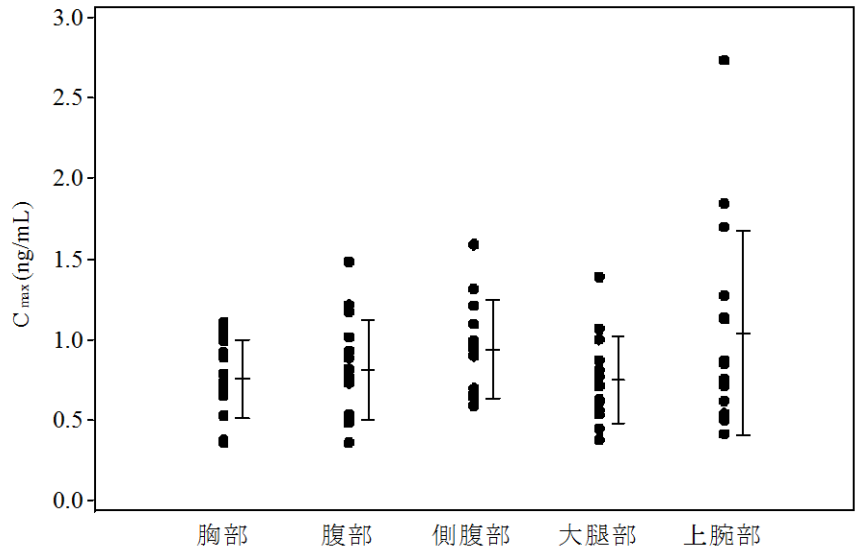
a: 15 例中 1 例、血漿中薬物濃度が全時点において定量下限値（0.01ng/mL）未満であり、パラメータが欠測値となったため。

図 2.7.6.1-2　単回投与における貼付部位と AUC_{0-t} との散布図（薬物動態解析対象集団）



個別値及び平均値 ± 標準偏差
JP-01 試験総括報告書図 11-2 から引用

図 2.7.6.1-3　単回投与における貼付部位と C_{max} との散布図（薬物動態解析対象集団）



個別値及び平均値 ± 標準偏差
JP-01 試験総括報告書図 11-3 から引用

(2)　貼付部位間における幾何平均値の比（GMR）及びその 90%信頼区間

血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t} 及び C_{max}）について、投与部位、グループ及び時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、貼付部位間における GMR 及びその 90%信頼区間を算出し、表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示した。

AUC_{0-t} の GMR の 90%信頼区間が 1 を含む貼付部位間は、腹部 / 胸部、大腿部 / 胸部、大腿部 / 腹部、上腕部 / 腹部、上腕部 / 側腹部であり、1 を含まない貼付部位間は、側腹部 / 胸部、上腕部 / 胸部、側腹部 / 腹部、大腿部 / 側腹部、上腕部 / 大腿部であった。また、C_{max} についても AUC_{0-t} とほぼ同様の傾向を示した。いずれの貼付部位間においても GMR が 1 に近く、各貼付部位間の血漿中薬物濃度に大きな差はないものと考えられた。

表 2.7.6.1-4　血漿中ロピニロールの AUC_{0-t} の貼付部位間差の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

GMR の 90%信頼区間

貼付部位	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
腹部 / 胸部	1.070	0.928	1.234
側腹部 / 胸部	1.266	1.090	1.471
大腿部 / 胸部	0.935	0.808	1.082
上腕部 / 胸部	1.223	1.061	1.411
側腹部 / 腹部	1.183	1.018	1.375
大腿部 / 腹部	0.874	0.755	1.011
上腕部 / 腹部	1.143	0.991	1.318
大腿部 / 側腹部	0.738	0.633	0.861
上腕部 / 側腹部	0.966	0.831	1.123
上腕部 / 大腿部	1.308	1.131	1.514

JP-01 試験総括報告書表 11-4 を一部改変

表 2.7.6.1-5　血漿中ロピニロールの C_{max} の貼付部位間差の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

GMR の 90%信頼区間

貼付部位	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
腹部 / 胸部	1.053	0.900	1.231
側腹部 / 胸部	1.274	1.080	1.503
大腿部 / 胸部	0.973	0.829	1.141
上腕部 / 胸部	1.259	1.077	1.472
側腹部 / 腹部	1.211	1.026	1.428
大腿部 / 腹部	0.924	0.787	1.084
上腕部 / 腹部	1.196	1.023	1.399
大腿部 / 側腹部	0.763	0.644	0.904
上腕部 / 側腹部	0.988	0.838	1.165
上腕部 / 大腿部	1.295	1.103	1.519

JP-01 試験総括報告書表 11-5 を一部改変

2.7.6.1.4.3 副次評価項目

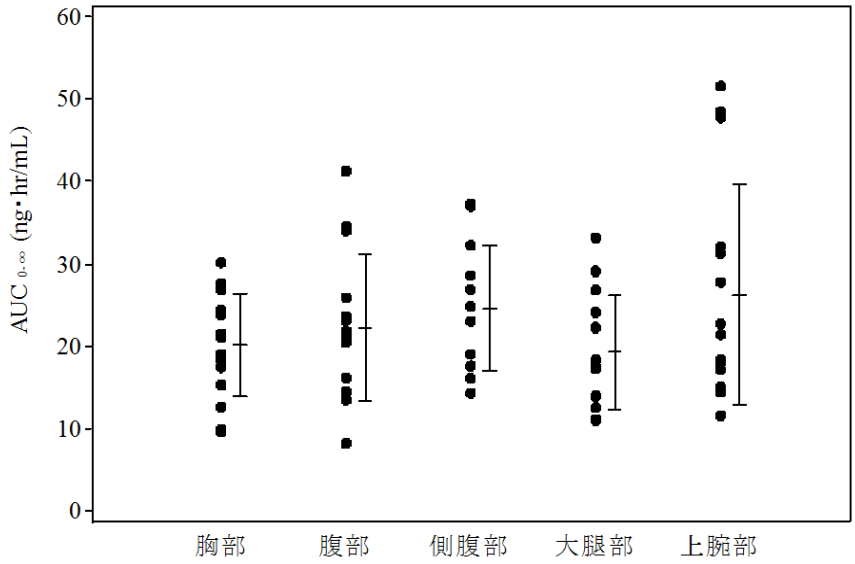
(1)　ロピニロールの $AUC_{0-\infty}$、t_{max} 及び $t_{1/2}$

1)　薬物動態パラメータ

血漿中ロピニロール濃度推移より算出した薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、t_{max} 及び $t_{1/2}$）を表 2.7.6.1-3 に示した。また、各貼付部位の $AUC_{0-\infty}$ の散布図（個別値及び平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.6.1-4 に示した。

$AUC_{0-\infty}$（平均値）は上腕部 > 側腹部 > 腹部 > 胸部 > 大腿部の順に高い傾向を示した。t_{max} の最頻値は各貼付部位において 20.0～24.0hr、$t_{1/2}$ の平均値は 10.5～11.5hr であり、いずれの貼付部位においても同様の値を示した。

図 2.7.6.1-4　単回投与における貼付部位と $AUC_{0-\infty}$との散布図（薬物動態解析対象集団）



個別値及び平均値 ± 標準偏差
JP-01 試験総括報告書図 11-4 から引用

2)　貼付部位間における GMR 及びその 90%信頼区間

血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$）について、貼付部位間における GMR 及びその 90%信頼区間を算出し表 2.7.6.1-6 に示した。

いずれの貼付部位間においても GMR が 1 に近く、各貼付部位間の血漿中薬物濃度に大きな差はないものと考えられた。

表 2.7.6.1-6　血漿中ロピニロールの $AUC_{0-\infty}$の貼付部位間差の 90%信頼区間
（薬物動態解析対象集団）

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

貼付部位	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
腹部 / 胸部	1.079	0.939	1.240
側腹部 / 胸部	1.268	1.095	1.468
大腿部 / 胸部	0.946	0.821	1.091
上腕部 / 胸部	1.226	1.067	1.409
側腹部 / 腹部	1.174	1.014	1.360
大腿部 / 腹部	0.877	0.760	1.011
上腕部 / 腹部	1.136	0.989	1.305
大腿部 / 側腹部	0.746	0.642	0.867
上腕部 / 側腹部	0.967	0.835	1.120
上腕部 / 大腿部	1.296	1.124	1.494

JP-01 試験総括報告書表 11-6 を一部改変

(2)　使用済み治験薬より算出する推定吸収量及び推定吸収率

推定吸収量（平均値 ± 標準偏差）はロピニロール塩酸塩として胸部で 1.366 ± 0.306mg、腹部で 1.537 ± 0.250mg、側腹部で 1.659 ± 0.331mg、大腿部で 1.517 ± 0.352mg、上腕部で 1.585 ± 0.497mg であり、ロピニロールとして胸部で 1.198 ± 0.268mg、腹部で 1.348 ± 0.219mg、側腹部で 1.455 ±

0.290mg、大腿部で 1.331 ± 0.309mg、上腕部で 1.391 ± 0.436mg であった。推定吸収率（平均値 ± 標準偏差）は、胸部で 28.0 ± 6.3%、腹部で 31.5 ± 5.1%、側腹部で 33.9 ± 6.8%、大腿部で 31.1 ± 7.2%、上腕部で 32.4 ± 10.2%であった。

使用済み治験薬の残存量より算出した推定吸収量の平均値はロピニロールとして 1.198～1.455mg、推定吸収率は 28.0～33.9%であり、各貼付部位間で大きな差は認められなかった。

2.7.6.1.5 安全性

2.7.6.1.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.6.1-7、重症度別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（自覚症状・他覚所見）の発現率を表 2.7.6.1-8、Grade 別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）の発現率を表 2.7.6.1-9 に示した。

有害事象発現率（全ての有害事象）は、胸部で 20.0%（3/15 例）、腹部で 20.0%（3/15 例）、側腹部で 7.7%（1/13 例）、大腿部で 20.0%（3/15 例）、上腕部で 26.7%（4/15 例）、因果関係が否定できない有害事象は、胸部で 20.0%（3/15 例）、腹部で 6.7%（1/15 例）、側腹部で 7.7%（1/13 例）、大腿部で 20.0%（3/15 例）、上腕部で 26.7%（4/15 例）であった。

そのうち、有害事象（自覚症状・他覚所見）発現率は、胸部 6.7%（1/15 例）、腹部 13.3%（2/15 例）、大腿部 13.3%（2/15 例）、上腕部 20.0%（3/15 例）であり、側腹部ではみられなかった。発現した事象は、腹部で発現した下痢（軽度）2 例を除き、いずれも重症度が中等度の起立性低血圧で治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの事象も無治療で消失を確認した。

また、有害事象（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）発現率は、胸部 13.3%（2/15 例）、腹部 6.7%（1/15 例）、側腹部 7.7%（1/13 例）、大腿部 6.7%（1/15 例）、上腕部 6.7%（1/15 例）であった。いずれも臨床検査値に関する有害事象で治験薬との因果関係は否定されなかったが、側腹部で発現した血中ビリルビン増加（Grade 2）1 例を除き、いずれも重症度は Grade 1 であった。いずれの事象も無治療で軽快又は消失を確認した。

表 2.7.6.1-7 有害事象発現率（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない					因果関係が否定できない[a)]				
貼付部位	胸部	腹部	側腹部	大腿部	上腕部	胸部	腹部	側腹部	大腿部	上腕部
例数	15	15	13	15	15	15	15	13	15	15
有害事象（全ての有害事象）	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (7.7)	3 (20.0)	4(26.7)	3 (20.0)	1(6.7)	1 (7.7)	3 (20.0)	4(26.7)
自覚症状・他覚所見	1(6.7)	2 (13.3)	0(0.0)	2(13.3)	3 (20.0)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(13 3)	3 (20.0)
治験薬貼付部位	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
治験薬貼付部位以外	1(6.7)	2 (13.3)	0(0.0)	2 (13.3)	3 (20.0)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2 (13.3)	3 (20.0)
臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図	2 (13.3)	1(6.7)	1 (7.7)	1(6.7)	1(6.7)	2 (13.3)	1(6.7)	1 (7.7)	1(6.7)	1(6.7)

MedDRA/J Ver. [redacted]

発現例数（発現率：%）

a: 因果関係が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」の合計

JP-01 試験総括報告書表 14.3.1-1 から引用

表 2.7.6.1-8　重症度別の有害事象発現率（自覚症状・他覚所見）（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない[a)]			
貼付部位	胸部							
例数	15							
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
有害事象	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない[a)]			
貼付部位	腹部							
例数	15							
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
有害事象	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない[a)]			
貼付部位	側腹部							
例数	13							
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない[a)]			
貼付部位	大腿部							
例数	15							
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
有害事象	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
起立性低血圧	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない[a)]			
貼付部位	上腕部							
例数	15							
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
有害事象	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver. [redacted]

発現例数（発現率：%）

a: 因果関係が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」の合計

JP-01 試験総括報告書表 12.2-1 及び表 14.3.1-2 より作成

表 2.7.6.1-9 Grade 別の有害事象発現率（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）
（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない [a)]			
貼付部位	胸部							
例数	15							
Grade	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4
有害事象	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない [a)]			
貼付部位	腹部							
例数	15							
Grade	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4
有害事象	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない [a)]			
貼付部位	側腹部							
例数	13							
Grade	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4
有害事象	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)
臨床検査	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない [a)]			
貼付部位	大腿部							
例数	15							
Grade	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4
有害事象	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.1-9　Grade 別の有害事象発現率（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）（安全性解析対象集団）（続き）

因果関係	因果関係を問わない				因果関係が否定できない [a)]			
貼付部位	上腕部							
例数	15							
Grade	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4	合計	Grade1	Grade2	Grade3,4
有害事象	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver. [redacted]

発現例数（発現率：%）

a: 因果関係が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」の合計

JP-01 試験総括報告書表 12 2-2 及び表 14.3.1-3 より作成

2.7.6.1.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.1.5.3　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）はみられなかった。

2.7.6.1.5.4　臨床検査値の評価

(1)　血液学的検査

全被験者の個体別推移において、特定の傾向はみられず検査値の異常変動もみられなかった。

(2)　血液生化学検査

有害事象として、胸部で血中ビリルビン増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 6.7%（1/15 例）、腹部でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 6.7%（1/15 例）、側腹部で血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加が各 7.7%（1/13 例）、上腕部で血中ビリルビン増加が 6.7%（1/15 例）みられた。

その他の被験者の個体別推移において、特定の傾向はみられず検査値の異常変動もみられなかった。

(3)　尿検査

有害事象として、大腿部で尿中血陽性が 6.7%（1/15 例）みられた。

その他の被験者の個体別推移において、特定の傾向はみられず検査値の異常変動もみられなかった。

2.7.6.1.5.5 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

(1) バイタルサイン

本治験では、立位血圧低下に加えて眩暈、顔面不良等の臨床症状も合わせてみられる事象については、担当医師の総合的な判断により自覚症状・他覚所見の有害事象「起立性低血圧」として取り扱った。

有害事象として、胸部で起立性低血圧が 6.7%（1/15 例）、大腿部で起立性低血圧が 13.3%（2/15 例）、上腕部で起立性低血圧が 20.0%（3/15 例）みられた。

その他の被験者の個体別推移において、特定の傾向はみられず検査値の異常変動もみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

被験者の個体別推移において、特定の傾向はみられず検査値の異常変動もみられなかった。

2.7.6.1.6 結論

各貼付部位間における AUC_{0-t}、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の GMR はいずれも 1 に近く、各貼付部位間の血漿中薬物濃度に大きな差はないものと考えられた。また、使用済み治験薬の残存量より算出した推定吸収率についても各貼付部位間で大きな差は認められず、t_{max} 及び $t_{1/2}$ においても各貼付部位間で同様の値を示した。

よって、いずれの貼付部位においても HP-3000 は同様の薬物動態を示すものと考えられた。

有害事象発現率は、胸部 20.0%（3/15 例）、腹部 20.0%（3/15 例）、側腹部 7.7%（1/13 例）、大腿部 20.0%（3/15 例）、上腕部 26.7%（4/15 例）であった。

有害事象（自覚症状・他覚所見）では、腹部で重症度が軽度の下痢が、胸部、大腿部及び上腕部で重症度が中等度の起立性低血圧がみられた。起立性低血圧はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが無治療で消失を確認した。有害事象（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）は、いずれも SOC「臨床検査」の有害事象で治験薬との因果関係は否定されなかったが、側腹部で発現した血中ビリルビン増加（Grade 2）1 例を除き、いずれも重症度は Grade1 であった。いずれの事象も無治療で軽快又は消失を確認した。

死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象はみられなかった。

よって、HP-3000-4.8 を胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部に 24 時間単回投与した際の安全性において臨床上特に問題ないと考えられた。

2.7.6.2 健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-02、資料番号：5.3.3.1-2）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：HP-3000 の単回及び反復投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相
臨床試験の種類：
臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
健康成人男性を対象に HP-3000 の各用量［HP-3000-1.2（ロピニロール塩酸塩 1.2mg 含有）及び HP-3000-4.8（ロピニロール塩酸塩 4.8mg 含有）］を単回投与した際の薬物動態及び安全性について、ロピニロール塩酸塩錠を対照に検討した。
また、健康成人男性を対象に HP-3000-4.8 を 1 日 1 回、7 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
単回投与及び反復投与はそれぞれ別々の被験者で実施した。
単回投与：
3 剤 3 期クロスオーバー試験とし、HP-3000-1.2 及び HP-3000-4.8 は 24 時間胸部に単回投与、対照のロピニロール塩酸塩錠 0.25mg 1 錠は 1 回食後に経口投与した。休薬期間［治験薬投与翌日（HP-3000 では治験薬剥離後、ロピニロール塩酸塩錠では投与後 24 時間）から次回治験薬投与までの期間］を各々9～13 日間とした。

<table>
<tr><th></th><th>第 I 期</th><th></th><th>第 II 期</th><th></th><th>第 III 期</th></tr>
<tr><td>グループ A
（4 名）</td><td>ロピニロール
塩酸塩錠投与</td><td>→</td><td>HP-3000-1.2 投与</td><td>→</td><td>HP-3000-4.8 投与</td></tr>
<tr><td>グループ B
（4 名）</td><td>HP-3000-1.2 投与</td><td>→</td><td>ロピニロール
塩酸塩錠投与</td><td>→</td><td>HP-3000-4.8 投与</td></tr>
<tr><td>グループ C
（4 名）</td><td>HP-3000-1.2 投与</td><td>→</td><td>HP-3000-4.8 投与</td><td>→</td><td>ロピニロール
塩酸塩錠投与</td></tr>
</table>
単回投与のグループ構成

反復投与：
単回投与における安全性が確認された後、反復投与へ移行した。HP-3000-4.8 を胸部に 1 回 1 枚、24 時間おきに 7 日間反復投与した。

単回投与の観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.2-1 に、反復投与の観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
単回投与：薬物動態解析 12 例、安全性解析 12 例
反復投与：薬物動態解析 12 例、安全性解析 12 例</td></tr>
</table>

［解析時］
単回投与：
登録された被験者：12 例
治験薬が投与された被験者：12 例
HP-3000-1.2：12 例、HP-3000-4.8：11 例、ロピニロール塩酸塩錠：11 例
薬物動態解析対象集団：12 例
HP-3000-1.2：12 例、HP-3000-4.8：11 例、ロピニロール塩酸塩錠：11 例
安全性解析対象集団：12 例
HP-3000-1.2：12 例、HP-3000-4.8：11 例、ロピニロール塩酸塩錠：11 例
反復投与：
登録された被験者：12 例
治験薬が投与された被験者：12 例
薬物動態解析対象集団：12 例
安全性解析対象集団：12 例
［被験者数の設定根拠］
単回投与：薬物動態の検討に必要な例数として設定した。
反復投与：薬物動態の検討に必要な例数として設定した。

診断及び主要な組入れ基準：
［対象］
健康成人男性
［選択基準］
以下の全ての条件を満たす被験者を対象とした。
(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者
a：BMI（kg/m^2） ＝ 体重（kg） / ［身長（m)］^{2}（小数点以下 2 位を四捨五入）
(3) 体重が 50kg 以上 75kg 以下の者
(4) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者
ただし、(2) 及び(3) はスクリーニング検査時に再確認した。
［除外基準］
以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。
(1) 治験薬貼付予定部位（胸部）に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者
(2) 体毛により治験薬貼付部位が確保できない者、治験薬貼付予定部位に入れ墨や母斑がある者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている者
(3) アトピー性皮膚炎を罹患している者、又は既往歴を有する者
(4) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者

(5) 薬物による過敏症の既往歴を有する者
(6) 心・血管、腎、肝、消化器、内分泌、精神、神経、皮膚、代謝又は免疫系疾患の既往歴を有する者
(7) 心電図検査の結果、臨床的異常が認められた者、又は QT 間隔（補正値）[a)]が 0.45 秒を超えている者
a：bazett の QT 補正：QTc（秒） ＝QT（秒）/√RR（秒）
(8) バイタルサイン測定の結果、臨床的異常が認められた者
(9) 治験薬投与開始前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬投与開始後から退院時までの期間中に服用する必要のある者
1) ドパミン拮抗剤（抗精神病薬、メトクロプラミド、スルピリド等）
2) エストロゲン含有製剤
3) CYP1A2 阻害作用を有する薬剤（シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミン等）
4) CYP1A2 誘導作用を有する薬剤（オメプラゾール、シメチジン等）
5) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（エリスロマイシン、イトラコナゾール等）
6) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、デキサメタゾン等）
(10) 喫煙の習慣のある者、又は禁煙後 24 週間以上経過していない者
(11) 治験薬投与開始前 1 週間以内に薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられるグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセント・ジョーンズワートを含有する食品等を摂取した者
(12) 治験薬投与開始前 1 週間以内に全身的あるいは局所的に薬剤を投与された者
(13) 治験薬投与開始前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(14) 治験薬投与開始前 12 週間以内に 400mL 以上、又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血あるいは失血をした者
(15) 治験薬投与開始前 2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施した者
(16) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査の結果が陽性であった者
(17) 入院期間中の禁酒、禁煙を保てない者
(18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した者

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：
(1) 治験薬
単回投与：
HP-3000-1.2（1 枚中にロピニロール塩酸塩 1.2mg を含有する 0.8cm^2 のテープ剤）
HP-3000-4.8（1 枚中にロピニロール塩酸塩 4.8mg を含有する 3.2cm^2 のテープ剤）
ロピニロール塩酸塩錠［1 錠中にロピニロール塩酸塩 0.285mg（ロピニロール 0.25mg）を含有する錠剤］
反復投与：
HP-3000-4.8（1 枚中にロピニロール塩酸塩 4.8mg を含有する 3.2cm^2 のテープ剤）

(2) 用量及び投与方法
単回投与：
HP-3000-1.2 及び HP-3000-4.8 投与時；
HP-3000-1.2 又は HP-3000-4.8 を 24 時間、胸部に投与した。
ロピニロール塩酸塩錠投与時；
ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg 1 錠を 1 回食後に経口投与（食後 30 分に水 150mL とともに噛まずに服用）した。
反復投与：
HP-3000-4.8 を 1 回 1 枚、24 時間おきに 7 日間、胸部に投与した。
(3) 製造番号
単回投与：HP-3000-1.2；[redacted]、HP-3000-4.8；[redacted]、ロピニロール塩酸塩錠；[redacted]
反復投与：HP-3000-4.8；[redacted]

投与期間：
単回投与：HP-3000-1.2、HP-3000-4.8；24 時間単回投与、ロピニロール塩酸塩錠；単回投与
反復投与：7 日間

評価基準：
［薬物動態］
単回投与：
(1) 血漿中薬物濃度
1) ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、λ_Z、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F
2) *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（AUC_{0-t}、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）
3) HP-3000-1.2 及び HP-3000-4.8 間におけるロピニロールの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）の用量相関
(2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e）
HP-3000-1.2 及び HP-3000-4.8 投与時は治験薬投与開始後 96 時間まで、ロピニロール塩酸塩錠投与時は治験薬投与開始後 48 時間までのロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの A_e 及び f_e
(3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率
投与した使用済み治験薬中のロピニロール残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率
反復投与：
(1) 血漿中薬物濃度
1) ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
- 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の AUC_{0-24}
- 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の C_{max}

- 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の t_{max}
- 最終剥離後の $t_{1/2}$

2) *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（治験薬投与 1 回目及び 7 回目の AUC_{0-24} 及び C_{max}）

3) 初回治験薬投与後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間のロピニロール血漿中濃度の比

4) ロピニロールの累積係数

(2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e）

7 回目の治験薬投与 96 時間後までのロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの A_e 及び f_e

(3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

治験薬投与 1 回目及び 7 回目の使用済み治験薬中のロピニロール残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

［安全性］

単回投与及び反復投与：

(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容並びに頻度

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類（Grade 1～4）に準拠して判定した。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ合併症、併用薬、併用治療など他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ合併症、併用薬、併用治療など他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ合併症、併用薬、併用治療など他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は合併症、併用薬、併用治療など他の要因が原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容並びに頻度

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

統計手法：

［薬物動態］

単回投与：

(1) 血漿中薬物濃度

1) 各被験者のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中薬物濃度の経時的推移図を作成した。また、治験薬ごとに各採血時点のそれぞれの血漿中薬物濃度の記述統計量を算出し、その推移図を作成した。

2) 各被験者のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの以下の薬物動態パラメータを算出した。また、治験薬ごとに各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max} については最頻値も算出した。

$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max}、λ_Z、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F

3) 各被験者の以下パラメータについて、*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比を算出した。また、治験薬ごとにこれらの記述統計量を算出した。

$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$

4) HP-3000-1.2 及び HP-3000-4.8 間におけるロピニロールの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$）の用量相関を確認した。

(2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e）

HP-3000-1.2 及び HP-3000-4.8 投与時は治験薬投与開始後 96 時間まで、ロピニロール塩酸塩錠投与時は治験薬投与開始後 48 時間までの各被験者のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの A_e 及び f_e を算出した。また、治験薬ごとに A_e 及び f_e の記述統計量を算出した。

(3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

ロピニロール塩酸塩錠投与時を除く各被験者の使用済み治験薬中のロピニロール残存量より、推定吸収量及び推定吸収率を算出した。また治験薬ごとに推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量を算出した。

反復投与：

(1) 血漿中薬物濃度

1) 各被験者のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中薬物濃度の経時的推移図を作成した。また、各採血時点のそれぞれの血漿中薬物濃度の記述統計量を算出し、その推移図を作成した。

2) 各被験者のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの以下の薬物動態パラメータを算出した。また、各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max} については最頻値も算出した。

- 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の $AUC_{0\text{-}24}$
- 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の C_{max}

- 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の t_{max}
- 最終剥離後の $t_{1/2}$

3) 各被験者の以下パラメータについて、*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比を算出した。また、治験薬ごとにこれらの記述統計量を算出した。

- 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の AUC_{0-24}
- 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の C_{max}

4) 各被験者の初回治験薬投与後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間の血漿中ロピニロール濃度の比を算出し、定常状態到達時期を検討した。

5) 各被験者のロピニロールの累積係数（Robs : 初回治験薬投与時に対する治験薬投与 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} 比）を算出した。

6) HP-3000-4.8 単回投与時の血漿中ロピニロール濃度から、7 日間反復投与時のシミュレーションを行い、反復投与の結果と比較した。また、累積係数（R：単回投与時に対する 7 日間反復投与シミュレーションにより算出した C_{max} 及び AUC_{0-24} 比）を算出し、Robs との比較により反復投与時の蓄積性を検討した。

(2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e）

各被験者の 7 回目治験薬投与開始後 96 時間までのロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの A_e 及び f_e を算出した。また、A_e 及び f_e の記述統計量を算出した。

(3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

各被験者の治験薬投与 1 回目及び 7 回目の使用済み治験薬中のロピニロール残存量より、推定吸収量及び推定吸収率を算出した。また、推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量を算出した。

［安全性］

単回投与及び反復投与：

安全性解析対象集団を対象に以下の解析を行った。有害事象の集計・分析には MedDRA/J Ver. [redacted] で読み替えた用語（SOC、PT）のみを用いた。

(1) 発現した全ての有害事象

単回投与の各治験薬及び反復投与について、有害事象全体、自覚症状・他覚所見（治験薬貼付部位、治験薬貼付部位以外）、臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図の有害事象発現例数及び有害事象発現率を算出した。さらに、PT 別、SOC 別の有害事象発現例数及び有害事象発現率を算出した。

なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 発現した全ての副作用

単回投与の各治験薬及び反復投与について、副作用全体、自覚症状・他覚所見（治験薬貼付部位、治験薬貼付部位以外）、臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図の副作用発現例数及び副作用発現率を算出した。さらに、PT 別、SOC 別の副作用発現例数及び副作用発現率を算出した。

なお、副作用発現率（%）=（副作用発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(3) 臨床検査値

単回投与の各治験薬及び反復投与について、各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。また、治験薬貼付開始後の臨床検査値の変化について、シフトテーブルの作成又は変化量の記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

単回投与の各治験薬及び反復投与について、各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。また、治験薬貼付開始後のバイタルサインの変化について、変化量の記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

単回投与の各治験薬及び反復投与について、各評価時点の心電図異常の有無を集計した。

信頼係数：

信頼区間の信頼係数は 0.95 とした。

表 2.7.6.2-1 単回投与の治験スケジュール

＜HP-3000-1.2 及び HP-3000-4.8 投与時＞

項目			試験開始前		入院期間（5 泊 6 日）						中止時	追跡調査
			説明会	スクリーニング検査	0 日目	1 日目		2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	
時刻（例示）			－	－	－	投与前	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	－	－
投与後時間			－	－	－	－	0	24	48	72	96	－	－
同意取得			○										
適格性の判断				○									
被験者背景				○									
治験薬投与 (HP-3000-1.2 又は HP-3000-4.8)							貼付 ○	剥離 ○					
治験薬貼付状況								○				○[e]	
使用済み治験薬の回収								○				○[e]	
検査・観察項目	自覚症状			○	○	○		○	○	○	○	○[e]	○[f]
	他覚所見（診察）			○	○	○		○	○	○	○	○[e]	○[f]
	バイタルサイン			○	○	○		○	○	○	○	○[e]	○[f]
	12 誘導心電図			○	○	○		○	○	○	○	○[e]	○[f]
	臨床検査	血液学的検査[a]		○	○					○		○[e]	○[f]
		血液生化学検査[a]		○	○					○		○[e]	○[f]
		内分泌学検査[a]		○	○					○		○[e]	○[f]
		尿検査		○	○					○		○[e]	○[f]
		免疫学的検査[b]		○									
薬物濃度測定用採血[c]						○					○[e]		
薬物濃度測定用採尿[d]						○					○[e]		

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成された。

a: 臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL、内分泌学検査用約 3mL とした。

b: 免疫学的検査はスクリーニング検査時のみ実施した（採血量は約 2mL）。

c: 薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 5mL とし、採血時間は以下のとおりとした。

投与開始直前、投与開始後 2、4、8、12、16、20、24、26、28、32、36、48、60、72、96 時間（又は中止時）

採血時間のアロアンスは、投与開始直前は-30 分、投与開始後 2～48 時間の時点は±5 分間、60～96 時間（又は中止時）の時点は±30 分とした。

d: 薬物濃度測定のための採尿は、投与開始 12 時間前～投与開始直前、投与開始後 0～24、24～48、48～72、72～96 時間（又は中止時）のそれぞれ蓄尿とした。

e: 中止時に被験者の協力が得られない場合を除き実施することとした。

f: 追跡調査は異常が認められた場合に実施することとした。

表 2.7.6.2-1　単回投与の治験スケジュール（続き）

＜ロピニロール塩酸塩錠投与時＞

項目			試験開始前		入院期間（3 泊 4 日）					中止時	追跡調査
			説明会	スクリーニング検査	0 日目	1 日目		2 日目	3 日目		
時刻（例示）			－	－	－	投与前	9:00	9:00	9:00	－	－
投与後時間			－	－	－	－	0	24	48	－	－
同意取得			○								
適格性の判断				○							
被験者背景				○							
治験薬投与（ロピニロール塩酸塩錠）							○				
検査・観察項目	自覚症状			○	○	○		○	○	○[e)]	○[f)]
	他覚所見（診察）			○	○	○		○	○	○[e)]	○[f)]
	バイタルサイン			○	○	○		○	○	○[e)]	○[f)]
	12 誘導心電図			○	○	○		○	○	○[e)]	○[f)]
	臨床検査	血液学的検査[a)]		○	○			○		○[e)]	○[f)]
		血液生化学検査[a)]		○	○			○		○[e)]	○[f)]
		内分泌学検査[a)]		○	○			○		○[e)]	○[f)]
		尿検査		○	○			○		○[e)]	○[f)]
		免疫学的検査[b)]		○							
薬物濃度測定用採血[c)]							○			○[e)]	
薬物濃度測定用採尿[d)]							○			○[e)]	

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成された。

a: 臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL、内分泌学検査用約 3mL とした。

b: 免疫学的検査はスクリーニング検査時のみ実施した（採血量は約 2mL）。

c: 薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 5mL とし、採血時間は以下のとおりとした。

投与開始直前、投与開始後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 時間（又は中止時）

採血時間のアロアンスは、投与開始直前は-30 分、投与開始後 0.25 及び 0.5 時間の時点は±2 分間、それ以外の時点は±5 分間とした。

d: 薬物濃度測定のための採尿は、投与開始 12 時間前～投与開始直前、投与開始後 0～24、24～48 時間（又は中止時）のそれぞれ蓄尿とした。

e: 中止時に被験者の協力が得られない場合を除き実施することとした。

f: 追跡調査は異常が認められた場合に実施することとした。

JP-02 試験総括報告書表 9-1 及び表 9-2 を一部改変

表 2.7.6.2-2　反復投与の治験スケジュール

項目			試験開始前		入院期間（11 泊 12 日）												中止時	追跡調査
			説明会	スクリーニング検査	0 日目	1 日目		2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目	10 日目	11 日目		
時刻（例示）			－	－	－	投与前	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	－	－
投与後時間			－	－	－	－	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	－	－
同意取得			○																
適格性の判断				○															
被験者背景				○															
治験薬		貼付					○	○	○	○	○	○	○						
		剥離						○	○	○	○	○	○	○				○[e]	
治験薬貼付状況								○	○	○	○	○	○	○				○[e]	
使用済み治験薬の回収								○	○	○	○	○	○	○				○[e]	
検査・観察項目		自覚症状		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[e]	○[f]
		他覚所見（診察）		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[e]	○[f]
		バイタルサイン		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[e]	○[f]
		12 誘導心電図		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[e]	○[f]
	臨床検査	血液学的検査[a]		○	○					○			○			○		○[e]	○[f]
		血液生化学検査[a]		○	○					○			○			○		○[e]	○[f]
		内分泌学検査[a]		○	○					○			○			○		○[e]	○[f]
		尿検査		○	○					○			○			○		○[e]	○[f]
		免疫学的検査[b]		○															
薬物濃度測定用採血[c]							○					○						○[e]	
薬物濃度測定用採尿[d]							○					○						○[e]	

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成された。

a: 臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL、内分泌学検査用約 3mL とした。

b: 免疫学的検査はスクリーニング検査時のみ実施した（採血量は約 2mL）。

c: 薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 5mL とし、採血時間は以下のとおりとした。

投与開始直前、初回治験薬投与開始後 2、4、8、12、16、20、24、48、72、96、120、144、146、148、152、156、160、164、168、180、192、204、216、240 時間（又は中止時）

採血時間のアロアンスは、投与開始直前は-30 分、初回治験薬投与開始後 2～48 時間及び 144～192 時間の時点は±5 分間、72～120 時間及び 204～240 時間（又は中止時）の時点は±30 分とした。

d: 薬物濃度測定のための採尿は、投与開始 12 時間前～投与開始直前、初回治験薬投与開始後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192、192～216、216～240 時間（又は中止時）のそれぞれ蓄尿とした。

e: 中止時に被験者の協力が得られない場合を除き実施した。

f: 追跡調査は異常が認められた場合に実施した。

JP-02 試験総括報告書表 9-3 を一部改変

Confidential

2.7.6.2.1 被験者の内訳

単回投与では、文書による同意取得後、登録された被験者 12 例全例に対し、治験薬の投与を開始した。その後、1 例が第 I 期（HP-3000-1.2 投与）終了後の休薬期間中に感冒を発現し治験中止となった。残り 11 例が治験を完了した。

薬物動態及び安全性の解析において 12 例全例が解析対象として採用された。なお、1 例が第 I 期（HP-3000-1.2 投与）終了後の休薬期間中に治験を中止したため、HP-3000-1.2 では 12 例、HP-3000-4.8 では 11 例、ロピニロール塩酸塩錠では 11 例が採用となった。

反復投与では、文書による同意取得後、登録された被験者 12 例全例に対し、治験薬の投与を開始した。その後、1 例が 5 回目の治験薬投与期間中の有害事象発現により、1 例が 7 回目の治験薬剥離後の被験者申し出により治験を中止した。残り 10 例が治験を完了した。

薬物動態及び安全性の解析において中止例を含む 12 例全例が解析対象として採用された。なお中止例については中止より前まで（5 回目の治験薬投与期間中の有害事象発現により中止した症例：初回治験薬投与後 96 時間まで、7 回目の治験薬剥離後の被験者申し出により治験を中止した症例：初回治験薬投与後 168 時間まで）のデータを解析に使用した。

2.7.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

単回投与における薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2-3 に、反復投与における薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2-4 に示した。

表 2.7.6.2-3　単回投与の被験者背景（薬物動態解析対象集団）

項目		薬物動態解析対象集団
年齢（歳）	例数	12
	平均値	27.0
	標準偏差	5.6
	最小値	20
	中央値	26.5
	最大値	36
身長（cm）	例数	12
	平均値	173 29
	標準偏差	7.69
	最小値	159.9
	中央値	172.65
	最大値	184.7
体重（kg）	例数	12
	平均値	62.55
	標準偏差	5.90
	最小値	53.5
	中央値	63.45
	最大値	73.1
BMI（kg/m^2）	例数	12
	平均値	20.81
	標準偏差	1.26
	最小値	19.5
	中央値	20.55
	最大値	23.0

JP-02 試験総括報告書表 11-3 を一部改変

表 2.7.6.2-4　反復投与の被験者背景（薬物動態解析対象集団）

項目		薬物動態解析対象集団
年齢（歳）	例数	12
	平均値	31.1
	標準偏差	5.7
	最小値	20
	中央値	31.0
	最大値	38
身長（cm）	例数	12
	平均値	169 28
	標準偏差	5.48
	最小値	161.6
	中央値	167.70
	最大値	179.7
体重（kg）	例数	12
	平均値	60.92
	標準偏差	5.32
	最小値	54.8
	中央値	59.90
	最大値	70.2
BMI（kg/m^2）	例数	12
	平均値	21.23
	標準偏差	1.34
	最小値	19.0
	中央値	21.45
	最大値	23.2

JP-02 試験総括報告書表 11-4 を一部改変

2.7.6.2.3 治験薬の投与状況

治験薬の付着状況について、剥離前に付着状況を確認し、「90%以上が付着している」、「75%～90%未満が付着している」、「50%～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」及び「すべて剥離している」の 5 段階で評価した。

単回投与では、安全性解析対象集団において、全ての被験者における付着状況は「90%以上が付着している」であった。

反復投与では、安全性解析対象集団において、治験薬投与 3 回目の付着状況が「75%～90%未満が付着している」であった被験者が 1 例みられた。その他の全ての被験者の付着状況は「90%以上が付着している」であった。

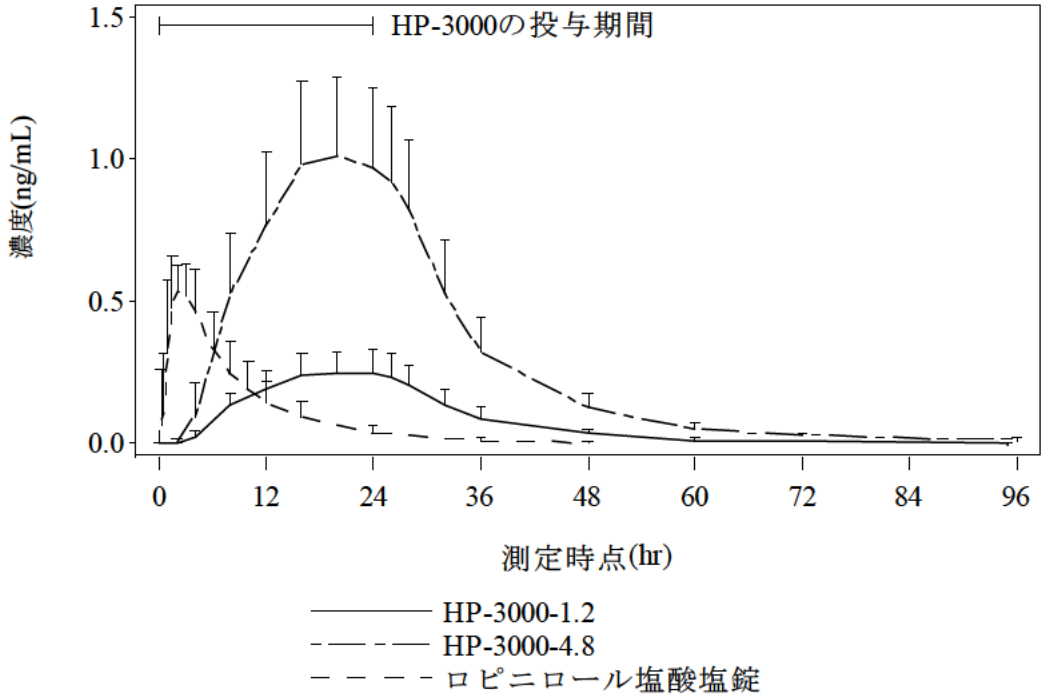
2.7.6.2.4 薬物動態の解析

2.7.6.2.4.1 単回投与

(1) 血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロール濃度

単回投与における血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示した。

図 2.7.6.2-1 単回投与における血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）

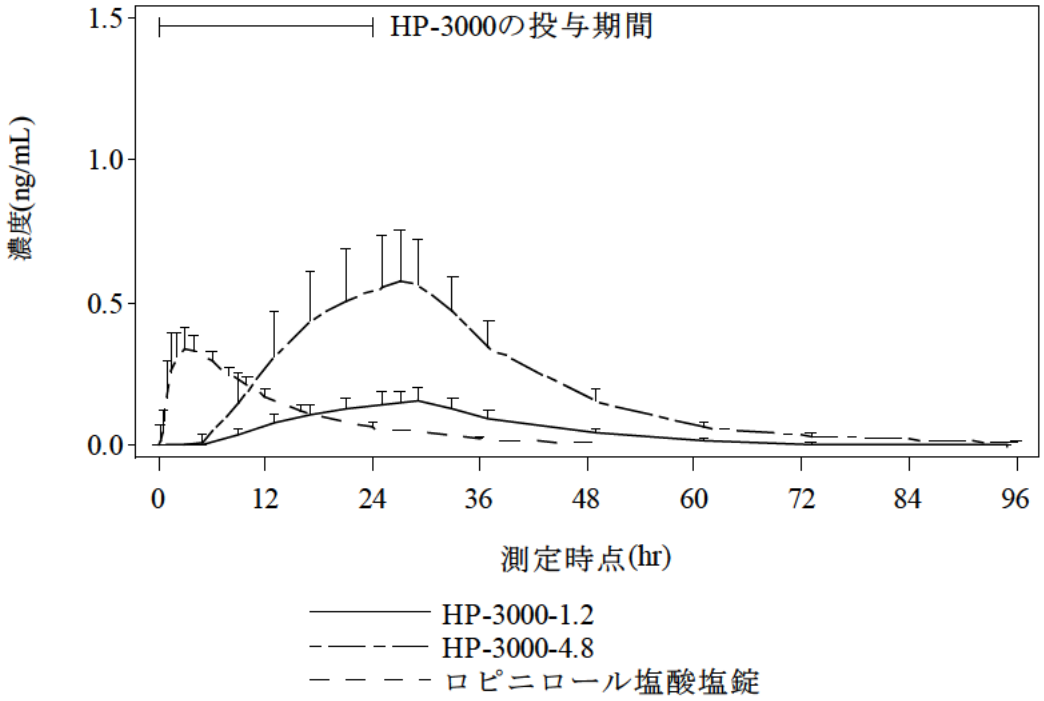


平均値 + 標準偏差

HP-3000-1.2 は n = 12、HP-3000-4.8 は n = 11、ロピニロール塩酸塩錠は n = 11

JP-02 試験総括報告書図 11-1 から引用

図 2.7.6.2-2　単回投与における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
HP-3000-1.2 は n = 12、HP-3000-4.8 は n = 11、ロピニロール塩酸塩錠は n = 11
JP-02 試験総括報告書図 11-2 から引用

(2)　薬物動態パラメータ

単回投与における血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示した。

表 2.7.6.2-5　単回投与における血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

治験薬		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	λ_z (/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
HP-3000-1.2	例数	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	0.254	20.8	6.66	6.86	3.2	0.0863	8.44	173
	標準偏差	0.0855	3.56	2.48	2.47	1.6	0.0193	2.07	49.3
	最小値	0.163	16.0	3.83	4.06	1.3	0.0519	6.05	90.3
	中央値	0.227	20.0	5.87	6.11	2.7	0.0817	8.48	177
	最大値	0.432	26.0	11.8	12.0	5.7	0.115	13.4	267
	最頻値	—	20.0	—	—	—	—	—	—
	最頻値	—	24.0	—	—	—	—	—	—
HP-3000-4.8	例数	11	11	11	11	11	11	11	11
	平均値	1.02	20.0	27.8	28.1	1.4	0.0547	16.0	165
	標準偏差	0.279	3.10	8.33	8.28	1.0	0.0265	8.34	49.3
	最小値	0.628	16.0	16.2	16.9	0.4	0.0195	7.54	95.4
	中央値	1.04	20.0	28.7	28.9	1.2	0.0402	17.2	148
	最大値	1.60	24.0	44.8	44.9	4.1	0.0919	35.5	254
	最頻値	—	20.0	—	—	—	—	—	—
ロピニロール塩酸塩錠	例数	11	11	11	11	11	11	11	11
	平均値	0.597	2.14	4.87	5.02	3.4	0.126	5.66	57.4
	標準偏差	0.118	0.951	2.11	2.12	1.6	0.0243	1.03	21.5
	最小値	0.437	1.00	2.65	2.72	1.5	0.0934	3.85	26.1
	中央値	0.573	1.50	4.31	4.53	2.8	0.131	5.31	55.1
	最大値	0.818	4.00	9.45	9.59	5.8	0.180	7.42	91.8
	最頻値	—	1.50	—	—	—	—	—	—

JP-02 試験総括報告書表 11-5 から引用

表 2.7.6.2-6　単回投与における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

治験薬		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	λ_z (/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
HP-3000-1.2	例数	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	0.154	27.2	4.38	4.58	4.7	0.0719	9.76	255
	標準偏差	0.0490	1.34	1.38	1.39	1.8	0.00825	1.13	69.2
	最小値	0.0995	24.0	2.66	2.90	2.4	0.0584	7.97	139
	中央値	0.143	28.0	4.09	4.28	4.3	0.0719	9.65	255
	最大値	0.273	28.0	7.58	7.80	8.5	0.0869	11.9	374
	最頻値	—	28.0	—	—	—	—	—	—
HP-3000-4.8	例数	11	11	11	11	11	11	11	11
	平均値	0.583	26.2	17.6	17.9	2.1	0.0621	12.0	261
	標準偏差	0.179	1.40	5.51	5.50	0.9	0.0157	3.62	79.0
	最小値	0.341	24.0	10.5	10.9	0.9	0.0344	8.16	161
	中央値	0.540	26.0	16.1	16.4	1.9	0.0664	10.4	261
	最大値	0.901	28.0	26.4	26.7	3.8	0.0850	20.1	394
	最頻値	—	26.0	—	—	—	—	—	—
ロピニロール塩酸塩錠	例数	11	11	11	11	11	11	11	11
	平均値	0.357	3.18	4.73	4.92	3.8	0.0926	7.60	51.5
	標準偏差	0.0780	0.956	0.579	0.571	1.5	0.0120	0.947	6.24
	最小値	0.268	1.50	3.76	3.91	2.4	0.0782	6.00	43.1
	中央値	0.341	3.00	4.68	4.84	3.7	0.0918	7.55	51.6
	最大値	0.496	4.00	5.66	5.80	6.8	0.116	8.86	64.0
	最頻値	—	4.00	—	—	—	—	—	—

JP-02 試験総括報告書表 11-6 から引用

(3) 薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比

単回投与における薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比を表 2.7.6.2-7 に示した。

N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$いずれにおいても HP-3000 の 2 用量間で同程度であることから、ロピニロールの代謝に関して HP-3000 の投与量による影響はないと考えられた。また、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$いずれにおいても *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は、ロピニロール塩酸塩錠の方が HP-3000 よりも高い傾向を示した。

表 2.7.6.2-7 単回投与における薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（薬物動態解析対象集団）

	C_{max}			AUC_{0-t}			$AUC_{0-\infty}$		
	HP-3000 -1.2	HP-3000 -4.8	ロピニロール塩酸塩錠	HP-3000 -1.2	HP-3000 -4.8	ロピニロール塩酸塩錠	HP-3000 -1.2	HP-3000 -4.8	ロピニロール塩酸塩錠
例数	12	11	11	12	11	11	12	11	11
平均値	0.629	0.588	0.631	0.690	0.659	1.125	0.698	0.662	1.128
標準偏差	0.154	0.162	0.223	0.174	0.194	0.430	0.167	0.192	0.430
最小値	0.289	0.288	0.347	0.309	0.315	0.499	0.328	0.321	0.505
中央値	0.635	0.589	0.606	0.736	0.669	1.041	0.739	0.669	1.051
最大値	0.854	0.826	1.055	0.887	0.920	1.737	0.881	0.923	1.812

JP-02 試験総括報告書表 14.2-2-3 を一部改変

(4) HP-3000 とロピニロール塩酸塩錠との比較

ロピニロール塩酸塩錠に対する HP-3000 の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ比（平均値 ± 標準偏差）は、C_{max} が HP-3000-1.2 で 0.442 ± 0.136、HP-3000-4.8 で 1.740 ± 0.448 であり、AUC_{0-t} が HP-3000-1.2 で 1.515 ± 0.513、HP-3000-4.8 で 6.192 ± 2.006 であり、$AUC_{0-\infty}$が HP-3000-1.2 で 1.510 ± 0.502、HP-3000-4.8 で 6.053 ± 1.932 であった。

(5) 薬物動態パラメータの用量相関

HP-3000-1.2 と HP-3000-4.8 の 2 用量間において、Power モデル［$y = \alpha \cdot x^{\beta}$、対数変換後の回帰式 : $\log(y) = \alpha + \beta \cdot \log(x)$］を用いて、対数変換後の投与量を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに基づき、傾き（β）の推定値及びその 95%信頼区間を算出した結果、C_{max} では β = 1.006（0.923～1.089）、AUC_{0-t} では β = 1.034（0.947～1.120）、$AUC_{0-\infty}$ では β = 1.020（0.937～1.103）であり、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$いずれにおいても β は 1 に近い値であった。また、血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの HP-3000-4.8 / HP-3000-1.2 比（平均値 ± 標準偏差）は、C_{max} が 4.016 ± 0.672、AUC_{0-t} が 4.184 ± 0.749、$AUC_{0-\infty}$が 4.099 ± 0.704 であり、いずれの薬物動態パラメータも投与量比である 4 に近い値を示した。以上のことから、これらの薬物動態パラメータに関して 2 用量間における線形性が確認された。

(6) 尿中排泄量及び排泄率

各投与群の尿中ロピニロール排泄率（f_e）（累積）、尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄率［$f_e(m)$］（累積）及びその合計［$f_e(total)$］（累積）の経時的推移図を図 2.7.6.2-3 に示した。

ロピニロールの累積尿中排泄量（A_e）（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000-1.2 投与で投与開始後 0～24 時間が 0.0230 ± 0.0100mg、投与開始後 0～48 時間が 0.0356 ± 0.0150mg、投与開始後 0～72 時間が 0.0371 ± 0.0160mg、投与開始後 0～96 時間が 0.0372 ± 0.0163mg であり、HP-3000-4.8 投与で投与開始後 0～24 時間が 0.0956 ± 0.0381mg、投与開始後 0～48 時間が 0.148 ± 0.0615mg、投与開始後 0～72 時間が 0.154 ± 0.0638mg、投与開始後 0～96 時間が 0.155 ± 0.0647mg であり、ロピニロール塩酸塩錠投与で投与開始後 0～24 時間が 0.0210 ± 0.00752mg、投与開始後 0～48 時間が 0.0225 ± 0.00903mg であった。

ロピニロールの累積尿中排泄率（f_e）（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000-1.2 投与で投与開始後 0～24 時間が 2.1 ± 0.9%、投与開始後 0～48 時間が 3.3 ± 1.4%、投与開始後 0～72 時間が 3.4 ± 1.5%、投与開始後 0～96 時間が 3.4 ± 1.5%であり、HP-3000-4.8 投与で投与開始後 0～24 時間が 2.2 ± 0.9%、投与開始後 0～48 時間が 3.5 ± 1.4%、投与開始後 0～72 時間が 3.6 ± 1.5%、投与開始後 0～96 時間が 3.6 ± 1.5%であり、ロピニロール塩酸塩錠投与で投与開始後 0～24 時間が 8.4 ± 3.0%、投与開始後 0～48 時間が 9.0 ± 3.6%であった。

ロピニロールと *N*-デスプロピルロピニロールの累積尿中排泄量の合計［A_e(total)］（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000-1.2 投与で投与開始後 0～24 時間が 0.0631 ± 0.0168mg、投与開始後 0～48 時間が 0.133 ± 0.0294mg、投与開始後 0～72 時間が 0.145 ± 0.0320mg、投与開始後 0～96 時間が 0.148 ± 0.0325mg であり、HP-3000-4.8 投与で投与開始後 0～24 時間が 0.276 ± 0.0807mg、投与開始後 0～48 時間が 0.547 ± 0.134mg、投与開始後 0～72 時間が 0.593 ± 0.139mg、投与開始後 0～96 時間が 0.605 ± 0.139mg であり、ロピニロール塩酸塩錠投与で投与開始後 0～24 時間が 0.128 ± 0.0127mg、投与開始後 0～48 時間が 0.143 ± 0.0142mg であった。

ロピニロールと *N*-デスプロピルロピニロールの累積尿中排泄率の合計［f_e(total)］（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000-1.2 投与で投与開始後 0～24 時間が 5.8 ± 1.6%、投与開始後 0～48 時間が 12.2 ± 2.7%、投与開始後 0～72 時間が 13.4 ± 3.0%、投与開始後 0～96 時間が 13.7 ± 3.0%であり、HP-3000-4.8 投与で投与開始後 0～24 時間が 6.4 ± 1.9%、投与開始後 0～48 時間が 12.8 ± 3.1%、投与開始後 0～72 時間が 13.8 ± 3.2%、投与開始後 0～96 時間が 14.1 ± 3.3%であり、ロピニロール塩酸塩錠投与で投与開始後 0～24 時間が 51.2 ± 5.1%、投与開始後 0～48 時間が 57.2 ± 5.7%であった。

累積尿中排泄率は、HP-3000 2 用量間で同程度であり、体内動態の線形性を支持する結果であった。

図 2.7.6.2-3　単回投与における尿中ロピニロール排泄率（f_e）（累積）、尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄率［f_e(m)］（累積）及びその合計［f_e(total)］（累積）の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）

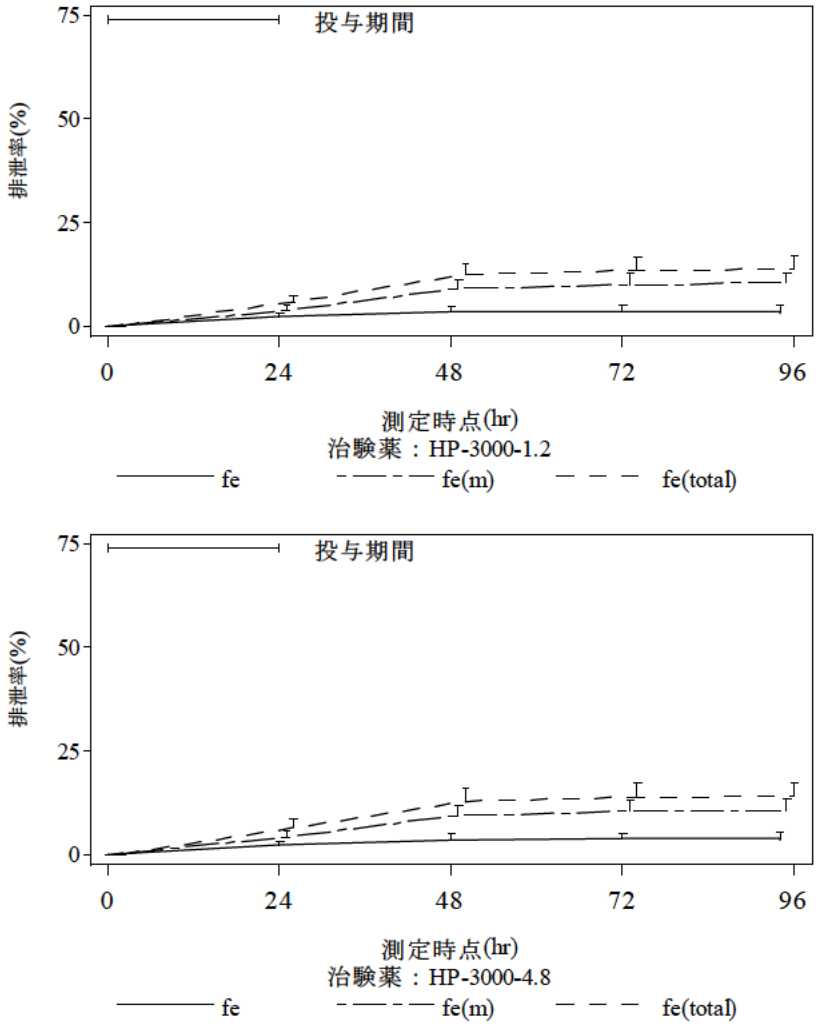
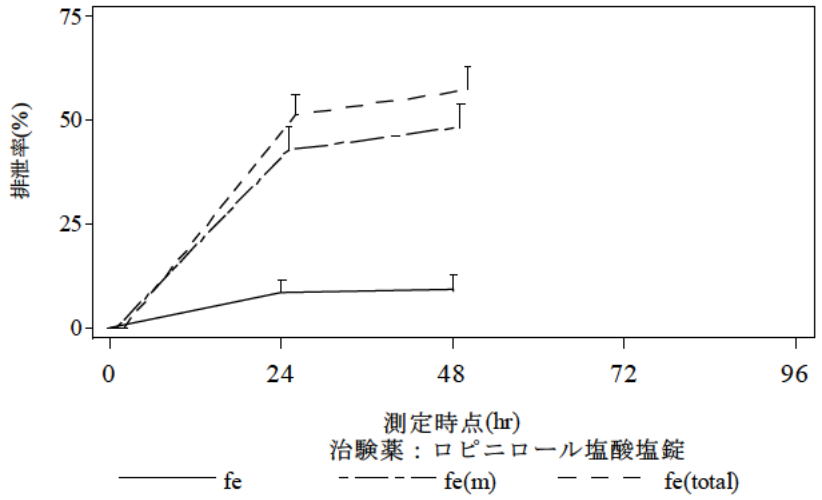


図 2.7.6.2-3　単回投与における尿中ロピニロール排泄率（f_e）（累積）、尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄率［f_e(m)］（累積）及びその合計［f_e(total)］（累積）の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）（続き）



f_e：尿中ロピニロール排泄率（累積）
f_e(m)：尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄率（累積）
f_e(total)：尿中ロピニロール排泄率及び尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄率の合計（累積）
平均値 ＋ 標準偏差
HP-3000-1.2 は n = 12、HP-3000-4.8 は n = 11、ロピニロール塩酸塩錠は n = 11
JP-02 試験総括報告書図 11-6 から引用

(7)　推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

推定薬物吸収量（平均値 ± 標準偏差）はロピニロール塩酸塩として HP-3000-1.2 投与で 0.413 ± 0.072mg、HP-3000-4.8 投与で 1.668 ± 0.356mg であり、ロピニロールとして HP-3000-1.2 投与で 0.363 ± 0.063mg、HP-3000-4.8 投与で 1.463 ± 0.312mg であった。推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000-1.2 投与で 33.4 ± 5.8%、HP-3000-4.8 投与で 34.1 ± 7.3%であった。

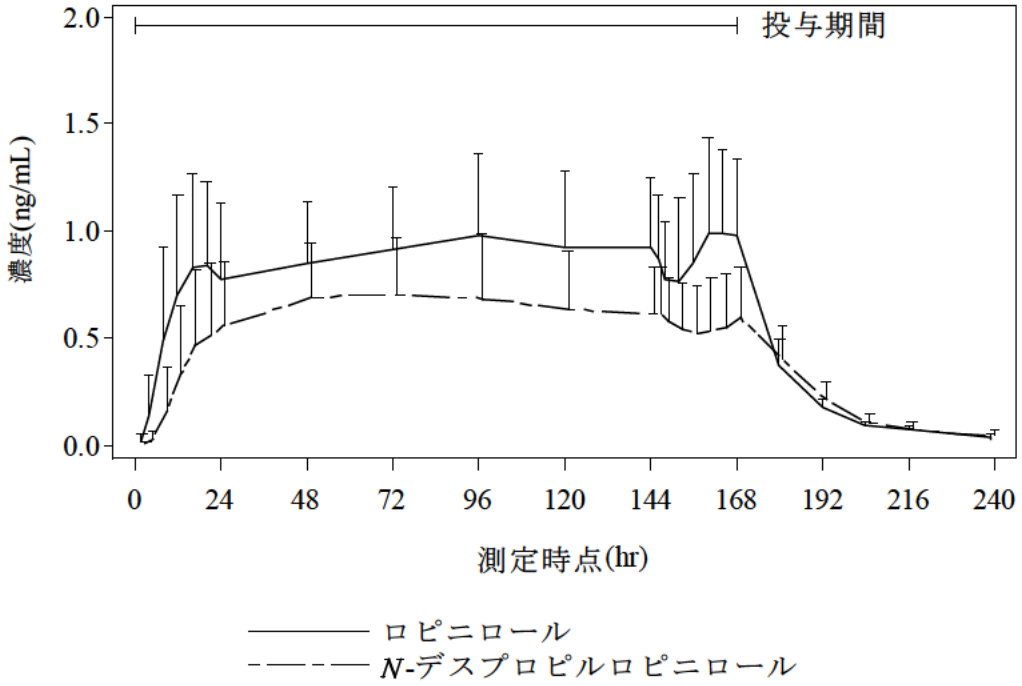
推定薬物吸収率は、HP-3000 2 用量間で同程度であり、体内動態の線形性を支持する結果であった。

2.7.6.2.4.2　反復投与

(1)　血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度

反復投与における血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図を図 2.7.6.2-4 に示した。

図 2.7.6.2-4　反復投与における血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
n＝12（120～168hr は n＝11、180～240hr は n＝10）
JP-02 試験総括報告書図 11-7 から引用

(2)　薬物動態パラメータ

反復投与における血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示した。

表 2.7.6.2-8　反復投与における血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	治験薬投与 1 回目			治験薬投与 7 回目				
	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-24}	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-24}	λ_z	$t_{1/2}$
	(ng/mL)	(hr)	(ng･hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(ng･hr/mL)	(/hr)	(hr)
例数	12	12	12	11	11	11	10	10
平均値	0.867	18.3	13.3	1.04	17.3	21.3	0.0242	30.7
標準偏差	0.429	3.17	8.23	0.395	5 95	8.92	0.00645	8.57
最小値	0.306	12.0	3.40	0.449	2.00	8.17	0.0146	19.7
中央値	0.978	20.0	14.1	1.13	16.0	23.1	0.0239	29.0
最大値	1.76	24.0	31.5	1.52	24.0	32.3	0.0352	47.3
最頻値	—	20.0	—	—	16.0	—	—	—

JP-02 試験総括報告書表 11-7 から引用

表 2.7.6.2-9　反復投与における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	治験薬投与 1 回目			治験薬投与 7 回目				
	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-24}	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-24}	λ_z	$t_{1/2}$
	(ng/mL)	(hr)	(ng･hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(ng･hr/mL)	(/hr)	(hr)
例数	12	12	12	11	11	11	10	10
平均値	0.566	22.7	7.10	0.627	7 27	13.3	0.0324	22.9
標準偏差	0.321	2.61	5.47	0.227	9 26	5.44	0.00780	6.89
最小値	0.189	16.0	1.42	0.363	2.00	6.67	0.0192	16.8
中央値	0.542	24.0	6.25	0.575	2.00	12.7	0.0338	20.5
最大値	1 35	24.0	20.9	0.967	24.0	21.5	0.0413	36.1
最頻値	—	24.0	—	—	2.00	—	—	—

JP-02 試験総括報告書表 11-8 から引用

(3)　薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比

反復投与における薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比を表 2.7.6.2-10 に示した。

治験薬投与 1 回目と 7 回目の AUC_{0-24} の代謝物比が同程度であることから、ロピニロールの代謝に関して反復投与による影響はないと考えられた。

表 2.7.6.2-10　反復投与における薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（薬物動態解析対象集団）

	C_{max}		AUC_{0-24}	
	治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目	治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目
例数	12	11	12	11
平均値	0.662	0.634	0.516	0.653
標準偏差	0.142	0.149	0.125	0.140
最小値	0.364	0.378	0.256	0.395
中央値	0.652	0.648	0.534	0.680
最大値	0.900	0.934	0.684	0.866

JP-02 試験総括報告書表 14.2-3-3 を一部改変

(4)　定常状態到達時期の検討

各測定時点の血漿中ロピニロール濃度 / 初回治験薬投与後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比を表 2.7.6.2-11 に示した。

血漿中ロピニロール濃度比は投与 2、3 回目以降で同様の値を示しており、各被験者個別の血漿中ロピニロール濃度推移も同様の傾向を示していた。また、区間尿中排泄量についても同様に投与 2、3 回目以降で一定の値を示していた。したがって、HP-3000 反復投与後の血漿中ロピニロール濃度は、投与 2、3 回目で定常状態に達すると考えられた。

表 2.7.6.2-11　反復投与における各測定時点の血漿中ロピニロール濃度 / 初回投与後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比（薬物動態解析対象集団）

	測定時点 a)					
	48hr	72hr	96hr	120hr	144hr	168hr
例数	12	12	12	11	11	11
平均値	1.184	1.331	1.316	1.352	1.381	1.429
標準偏差	0.283	0.459	0.223	0.228	0.288	0.224
最小値	0.801	0.667	1.032	0.986	0.991	1.130
中央値	1.167	1.270	1.293	1.311	1.278	1.458
最大値	1.948	2.477	1.778	1.712	1.915	1.934

a: 投与開始時を 0hr とし、その後の経過時間（hr）を表した。

JP-02 試験総括報告書表 14.2-3-4 を一部改変

(5) 蓄積性の検討

血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの累積係数（R：HP-3000-4.8 単回投与時に対する 7 日間反復投与シミュレーションにより算出した推定 C_{max} 及び推定 AUC_{0-24} 比）を表 2.7.6.2-12 に、血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの累積係数（Robs：初回治験薬投与時に対する治験薬投与 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} 比）を表 2.7.6.2-13 に示した。

C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数（R）と累積係数（Robs）を比較した結果、いずれのパラメータにおいても R と Robs の間に大きな差は認められず、単回投与の R と反復投与の Robs より単回投与の成績から予想される累積係数と大きく変わらなかったことから、HP-3000 の反復投与において予期せぬ蓄積性はないと考えられた。

表 2.7.6.2-12　HP-3000-4.8 単回投与に基づく反復投与シミュレーションにより算出した血漿中ロピニロール濃度の累積係数（薬物動態解析対象集団）

	C_{max} (ng/mL)		累積係数 (R)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)		累積係数 (R)
	治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目 a)		治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目 a)	
例数	11	11	11	11	11	11
平均値	1.02	1.31	1.270	15.3	28.1	1.856
標準偏差	0.279	0.383	0.060	4.80	8.30	0.214
最小値	0.628	0.792	1.163	8.78	16.7	1.492
中央値	1.04	1.27	1.258	15.2	28.9	1.902
最大値	1.60	2.13	1.350	23.6	44.9	2.303

a: HP-3000-4.8 単回投与に基づく 7 日間反復投与シミュレーション

JP-02 試験総括報告書表 14.2-3-5-1 を一部改変

表 2.7.6.2-13　HP-3000-4.8 1 日 1 回、7 日間反復投与時における血漿中ロピニロール濃度の累積係数（薬物動態解析対象集団）

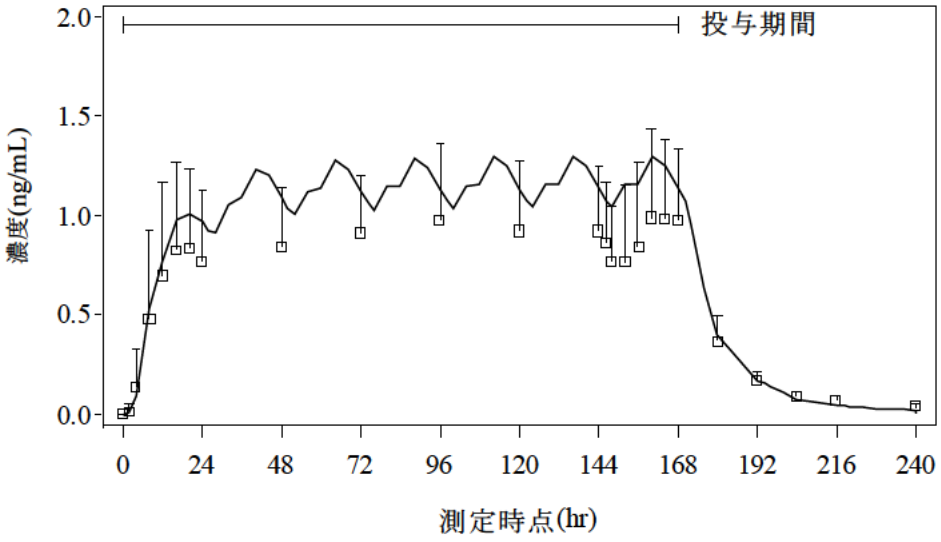
	C_{max} (ng/mL)		累積係数 (Robs)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)		累積係数 (Robs)
	治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目		治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目	
例数	12	11	11	12	11	11
平均値	0.867	1.04	1.379	13.3	21.3	2.005
標準偏差	0.429	0.395	0.247	8.23	8.92	0.505
最小値	0.306	0.449	1.113	3.40	8.17	1.395
中央値	0.978	1.13	1.262	14.1	23.1	1.914
最大値	1.76	1.52	1.869	31.5	32.3	2.912

JP-02 試験総括報告書表 14.2-3-5-2 を一部改変

(6)　単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

HP-3000-4.8 反復投与（1 日 1 回、7 日間）における血漿中ロピニロール濃度（平均値 ＋ 標準偏差）と HP-3000-4.8 単回投与に基づく 7 日間反復投与シミュレーションの比較を図 2.7.6.2-5 に示した。

図 2.7.6.2-5　HP-3000-4.8 反復投与（1 日 1 回、7 日間）における血漿中ロピニロール濃度と HP-3000-4.8 単回投与に基づく 7 日間反復投与シミュレーションの比較



□□□ 観測値
―― 7日間反復投与シミュレーション

観測値：平均値 ＋ 標準偏差

JP-02 試験総括報告書図 11-8 から引用

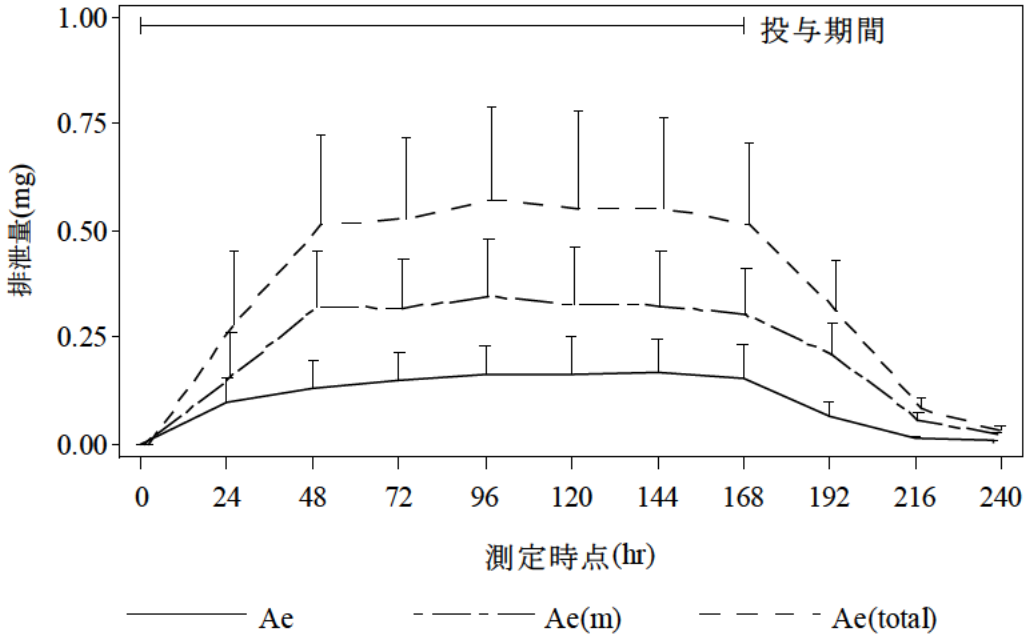
(7) 尿中排泄量及び排泄率

尿中ロピニロール区間排泄量、尿中 *N*-デスプロピルロピニロール区間排泄量及びその合計の経時的推移図を図 2.7.6.2-6 に示した。

ロピニロールの区間尿中排泄量（A_e）（平均値 ± 標準偏差）は、初回治験薬投与開始後 0～24 時間が 0.0949 ± 0.0590mg、初回治験薬投与開始後 24～48 時間が 0.131 ± 0.0665mg、初回治験薬投与開始後 48～72 時間が 0.147 ± 0.0674mg、初回治験薬投与開始後 72～96 時間が 0.160 ± 0.0698mg、初回治験薬投与開始後 96～120 時間が 0.164 ± 0.0860mg、初回治験薬投与開始後 120～144 時間が 0.165 ± 0.0793mg、初回治験薬投与開始後 144～168 時間が 0.153 ± 0.0787mg、初回治験薬投与開始後 168～192 時間が 0.0650 ± 0.0327mg、初回治験薬投与開始後 192～216 時間が 0.0137 ± 0.00548mg、初回治験薬投与開始後 216～240 時間が 0.00566 ± 0.00223mg であった。また、初回治験薬投与開始後 0～240 時間におけるロピニロールの累積尿中排泄率（f_e）（平均値 ± 標準偏差）は 3.4 ± 1.7%であった。

ロピニロールと *N*-デスプロピルロピニロールの区間尿中排泄量の合計［A_e(total)］（平均値 ± 標準偏差）は、初回治験薬投与開始後 0～24 時間が 0.281 ± 0.170mg、初回治験薬投与開始後 24～48 時間が 0.512 ± 0.209mg、初回治験薬投与開始後 48～72 時間が 0.527 ± 0.192mg、初回治験薬投与開始後 72～96 時間が 0.570 ± 0.216mg、初回治験薬投与開始後 96～120 時間が 0.550 ± 0.229mg、初回治験薬投与開始後 120～144 時間が 0.551 ± 0.212mg、初回治験薬投与開始後 144～168 時間が 0.513 ± 0.191mg、初回治験薬投与開始後 168～192 時間が 0.314 ± 0.115mg、初回治験薬投与開始後 192～216 時間が 0.0814 ± 0.0248mg、初回治験薬投与開始後 216～240 時間が 0.0294 ± 0.0101mg であった。また、初回治験薬投与開始後 0～240 時間におけるロピニロールと *N*-デスプロピルロピニロールの累積尿中排泄率の合計［f_e(total)］（平均値 ± 標準偏差）は 12.7 ± 4.8%であった。

図 2.7.6.2-6　反復投与における尿中ロピニロール排泄量（A_e）（区間）、尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄量［A_e(m)］（区間）及びその合計［A_e(total)］（区間）の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



A_e：尿中ロピニロール排泄量（区間）
A_e(m)：尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄量（区間）
A_e(total)：尿中ロピニロール排泄量及び尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄量の合計（区間）
平均値 ＋ 標準偏差
n = 12（96～168hr は n = 11、168～240hr は n = 10）
JP-02 試験総括報告書図 11-9 から引用

(8)　推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

推定薬物吸収量（平均値 ± 標準偏差）は、ロピニロール塩酸塩として治験薬投与 1 回目で 1.670 ± 0.457mg、7 回目で 1.439 ± 0.326mg であり、ロピニロールとして治験薬投与 1 回目で 1.465 ± 0.401mg、7 回目で 1.262 ± 0.286mg であった。推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は治験薬投与 1 回目で 34.2 ± 9.3%、7 回目で 29.4 ± 6.7%であり、いずれの投与回数でも同程度であった。

2.7.6.2.5　安全性

2.7.6.2.5.1　単回投与

(1)　有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

単回投与における有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率を表 2.7.6.2-14 に示した。

有害事象発現率（全ての有害事象）は、HP-3000-4.8 投与で 9.1%（1/11 例）にみられた。HP-3000-1.2 投与、ロピニロール塩酸塩錠投与では有害事象はみられなかった。

HP-3000-4.8 でみられた有害事象は、起立性低血圧（自覚症状・他覚所見の有害事象）であった。本事象は中等度で治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定されたが、無処置で消失が確認された。

臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図の有害事象は、いずれの治験薬投与時においてもみられなかった。

表 2.7.6.2-14　単回投与における有害事象発現率（自覚症状・他覚所見）（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない			因果関係が否定できない [a)]		
	HP-3000-1.2	HP-3000-4.8	ロピニロール塩酸塩錠	HP-3000-1.2	HP-3000-4.8	ロピニロール塩酸塩錠
例数	12	11	11	12	11	11
有害事象（全ての有害事象）	0(0.0)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(9 1)	0(0.0)
有害事象（自覚症状・他覚所見）	0(0.0)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(9 1)	0(0.0)
血管障害	0(0.0)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(9 1)	0(0.0)
起立性低血圧	0(0.0)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(9 1)	0(0.0)

発現例数（発現率：%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

a: 因果関係が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」の合計

JP-02 試験総括報告書表 14.3.1-1-1、表 14.3.1-1-2-1 及び表 14.3.1-1-2-2 より作成

(2)　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

(3)　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）はみられなかった。

(4)　臨床検査値の評価

単回投与の全被験者の個体別推移において、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査いずれにおいても特定の傾向は認められず、検査値の異常変動は認められなかった。

(5)　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

1)　バイタルサイン

本治験では、立位血圧低下に加えて眩暈、顔面不良等の臨床症状も合わせてみられる事象については、担当医師の総合的な判断により自覚症状・他覚所見の有害事象「起立性低血圧」として取り扱った。

単回投与時の自覚症状・他覚所見の有害事象として、HP-3000-4.8 で起立性低血圧が 1 例みられた。その他の被験者の個体別推移において特定の傾向はみられず、検査値の異常変動も認められなかった。

2)　12 誘導心電図

被験者の個体別推移において特定の傾向はみられず、検査値の異常変動もみられなかった。

2.7.6.2.5.2 反復投与

(1) 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

反復投与における有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（自覚症状・他覚所見）の発現率を表 2.7.6.2-15 に、有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）の発現率を表 2.7.6.2-16 に示した。

有害事象発現率（全ての有害事象）は、33.3%（4/12 例）、因果関係が否定できない有害事象（全ての有害事象）は 25.0%（3/12 例）であった。

そのうち、有害事象発現率（自覚症状・他覚所見）は 16.7%（2/12 例）であり、その内訳は、頭痛、口腔咽頭痛が各 8.3%（1/12 例）であった。いずれの事象も軽度であり、無処置で消失が確認された。これらの有害事象のうち頭痛が治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。また、有害事象発現率（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）は、16.7%（2/12 例）であり、その内訳は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 16.7%（2/12 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 8.3%（1/12 例）であった。いずれの事象も Grade 1 であり、無治療で消失が確認された。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。

表 2.7.6.2-15 反復投与における有害事象発現率（自覚症状・他覚所見）（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない	因果関係が否定できない [a)]
例数	12	12
有害事象（全ての有害事象）	4(33.3)	3(25.0)
有害事象（自覚症状・他覚所見）	2(16.7)	1(8 3)
神経系障害	1(8.3)	1(8 3)
頭痛	1(8.3)	1(8 3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(8.3)	0(0.0)
口腔咽頭痛	1(8.3)	0(0.0)

発現例数（発現率：%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

a: 因果関係が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」の合計

JP-02 試験総括報告書表 14.3.1-2-1、表 14.3.1-2-2-1 及び表 14.3.1-2-2-2 より作成

表 2.7.6.2-16 反復投与における有害事象発現率（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない	因果関係が否定できない [a)]
例数	12	12
有害事象（全ての有害事象）	4(33.3)	3(25.0)
有害事象（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）	2(16.7)	2(16.7)
臨床検査	2(16.7)	2(16.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(16.7)	2(16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(8.3)	1(8.3)

発現例数（発現率：%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

a: 因果関係が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「関連あるかもしれない」の合計

JP-02 試験総括報告書表 14.3.1-2-1、表 14.3.1-2-3-1 及び表 14.3.1-2-3-2 より作成

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

(3) その他の重要な有害事象

重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例 2 件みられた。いずれも Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であり、治験薬の投与中止により基準値まで回復したことから、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

(4) 臨床検査値の評価

1) 血液学的検査

全被験者の個体別推移において特定の傾向は認められず、検査値の異常変動はみられなかった。

2) 血液生化学検査

有害事象として Grade 1 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例みられた。その他の被験者の個体別推移において、特定の傾向はみられず、検査値の異常変動もみられなかった。

3) 尿検査

全被験者の個体別推移において特定の傾向は認められず、検査値の異常変動はみられなかった。

(5) 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

1) バイタルサイン

被験者の個体別推移において特定の傾向はみられず、検査値の異常変動もみられなかった。

2) 12 誘導心電図

被験者の個体別推移において特定の傾向はみられず、検査値の異常変動もみられなかった。

2.7.6.2.6 結論

2.7.6.2.6.1 単回投与

HP-3000-1.2 と HP-3000-4.8 の 2 用量間において、薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の線形性が確認された。これら薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は 2 用量間で同程度であり、ロピニロールの尿中排泄率及び推定吸収率がいずれも 2 用量間で同程度であったことも、線形性を支持する結果と考えられた。

HP-3000 とロピニロール塩酸塩錠の薬物動態を比較すると、HP-3000 投与時の t_{max}、$t_{1/2}$ はともにロピニロール塩酸塩錠より長く、経口投与であるロピニロール塩酸塩錠に比べ、経皮投与である HP-3000 は吸収、消失ともに緩やかであると考えられた。

また、HP-3000 投与時の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比はいずれにおいてもロピニロール塩酸塩錠を下回っていた。これは経皮投与では経口投与時に比較して初回通過効果を受けないために代謝物の生成が低減していることによるものと考えられた。

安全性では、HP-3000-4.8 投与において中等度の起立性低血圧が 9.1%（1/11 例）にみられ、治験薬との因果関係が否定できない（副作用）と判定されたものの、無処置で消失が確認された。HP-3000-1.2 投与及びロピニロール塩酸塩錠投与では有害事象はみられなかった。重篤及び重要な有害事象はみられなかった。よって、HP-3000-1.2 及び HP-3000-4.8 単回投与の安全性において臨床上特に問題はないと考えられた。

2.7.6.2.6.2 反復投与

各測定時点の血漿中ロピニロール濃度 / 初回治験薬投与後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比及び各被験者の個別の血漿中ロピニロール濃度推移より、HP-3000 反復投与後の血漿中ロピニロール濃度は投与 2、3 回目で定常状態に達すると考えられた。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の累積係数（R）と累積係数（R_{obs}）を比較した結果、いずれのパラメータにおいても R と R_{obs} の間に大きな差は認められず、反復投与時の平均血漿中ロピニロール濃度は、単回投与成績から予測した血漿中ロピニロール濃度と比べ大きな乖離はなかった。また、ロピニロールの推定吸収率はいずれの投与回数でも同程度であった。$AUC_{0\text{-}24}$ の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は、治験薬投与 1 回目と 7 回目において同程度であった。これらのことから、HP-3000 の反復投与時において予期せぬ蓄積性やロピニロールの代謝に関して反復投与による影響はなく、HP-3000 の反復投与時の薬物動態は単回投与成績からの予測の範囲内であると考えられた。

有害事象は 33.3%（4/12 例）みられた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の 16.7%（2/12 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛が各 8.3%（1/12 例）にみられた。これらの事象は軽度又は Grade 1 であり、無治療で消失が確認された。また、重篤な有害事象は認められなかった。よって、HP-3000-4.8 の 7 日間反復投与の安全性において臨床上特に問題はないと考えられた。

2.7.6.3 健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-R05、資料番号：5.3.3.1-3）

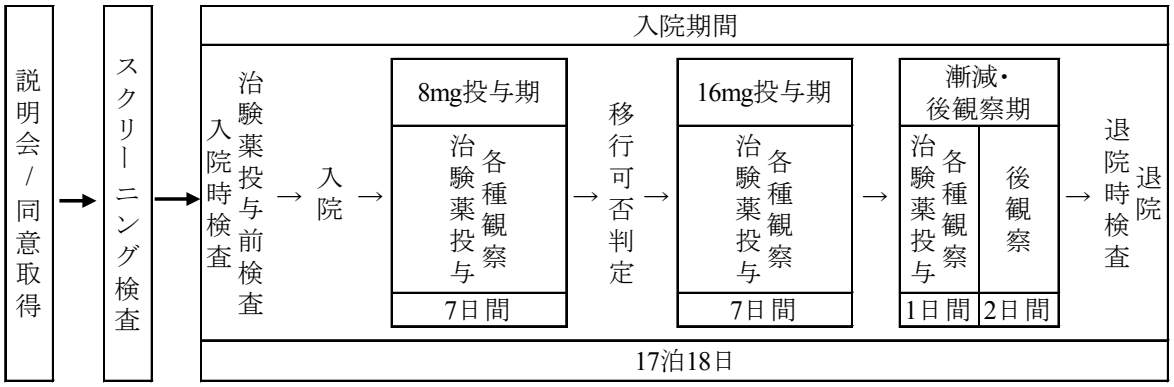
治験の標題：健康成人を対象とした HP-3000 の初回投与量及び漸増用量の検討試験	
治験実施医療機関：1 施設	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 II 相 臨床試験の種類： 臨床薬理試験

目的：

健康成人男性を対象に、初回投与量として HP-3000 8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性及び薬物動態について検討した。また、HP-3000 を 8mg から 16mg に増量し、1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性及び薬物動態について検討した。安全性評価項目として、有害事象・副作用の内容及び頻度について検討した。また、薬物動態評価項目として、ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度並びに使用済み治験薬中の薬物残存量について検討した。

治験方法：

初回投与量として HP-3000 8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した。その後、16mg 投与期への移行可否を判定し、HP-3000 16mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した。16mg 投与期終了後に漸減・後観察期を設け、HP-3000 8mg を 1 日間投与し、HP-3000 8mg の投与終了後に後観察（治験薬投与なし）を 2 日間実施した。



観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示した。

被験者数（計画時及び解析時）：

［計画時］

20 例

［解析時］

登録された被験者：20 例

治験薬が投与された被験者：20 例（8mg 投与期、16mg 投与期ともに 20 例）

薬物動態解析対象集団：20 例

安全性解析対象集団：20 例

［被験者数の設定根拠］
安全性の検討に必要な例数として設定した。

診断及び主要な組入れ基準：
［対象］
健康成人男性
［選択基準］
以下の全ての条件を満たす者を対象とした。
(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者
a：BMI（kg/m^2） ＝ 体重（kg）/［身長（m）］^{2}
(3) 体重が 50kg 以上 75kg 以下の者
(4) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者
ただし、(2) 及び (3) はスクリーニング検査時に再確認した。
［除外基準］
以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。
(1) 治験薬投与予定部位（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部）に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者
(2) 体毛により治験薬投与部位が確保できない者、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている者
(3) アトピー性皮膚炎を罹患している者、又は既往歴を有する者
(4) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者
(5) 薬物による過敏症の既往歴を有する者
(6) 重篤な心機能、血管系、腎臓、肝臓、消化器系、内分泌系、精神・神経系、皮膚、代謝系又は免疫系疾患の既往歴を有する者
(7) 安静時 12 誘導心電図検査により臨床的異常が認められた者、及び QT / QTc[a)] 間隔の著明な延長がある者、又は QTc 間隔 ＞ 450ms が繰り返し認められる者
a：Fridericia 補正法による補正値 $QTc = QT / RR^{0.33}$
(8) バイタルサイン測定の結果、臨床的異常が認められた者
(9) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する者
(10) 治験薬投与開始前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬投与開始後から退院時までの期間中に服用する必要のある者
1) ドパミン拮抗剤（抗精神病薬、メトクロプラミド、スルピリド等）
2) エストロゲン含有製剤
3) CYP1A2 阻害作用を有する薬剤（シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミン等）
4) CYP1A2 誘導作用を有する薬剤（オメプラゾール、シメチジン等）

5) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（エリスロマイシン、イトラコナゾール等）
6) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、デキサメタゾン等）
(11) 治験薬投与開始前 24 週間以内に喫煙した者、又はニコチン含有禁煙補助剤を使用した者
(12) 治験薬投与開始前 1 週間以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセント・ジョーンズワートを含有する食品等を摂取した者
(13) 治験薬投与開始前 1 週間以内に全身的又は局所的に薬剤を投与された者
(14) 治験薬投与開始前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(15) 治験薬投与開始前 12 週間以内に 400mL 以上､又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血あるいは失血をした者
(16) 治験薬投与開始前 2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施した者
(17) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査の結果が陽性であった者
(18) 治験期間中の禁酒・禁煙を保てない者
(19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：
(1) 治験薬：HP-3000-8（1 枚中にロピニロール塩酸塩 8mg を含有する 5.33cm^2 のテープ剤）
HP-3000-16（1 枚中にロピニロール塩酸塩 16mg を含有する 10.67cm^2 のテープ剤）
(2) 用法・用量及び投与方法：
HP-3000-8 又は HP-3000-16 を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に 1 日 1 回、24 時間投与した。
(3) 製造番号：HP-3000-8；[redacted]、HP-3000-16；[redacted]

投与期間：
8mg 投与期：HP-3000-8 を 7 日間投与
16mg 投与期：HP-3000-8 から HP-3000-16 に増量し、7 日間投与
漸減・後観察期：HP-3000-16 から HP-3000-8 に減量し、1 日間投与

評価基準：
［薬物動態］
(1) 血漿中薬物濃度
1) ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の AUC_{0-24}
- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の C_{max}
- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の t_{max}
- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目のピーク / トラフ比（C_{max} / C_{min}）及び変動率｛(C_{max} - C_{min}) / C_{av} × 100｝(%)

2) *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24}）
3) 8mg 投与期及び 16mg 投与期における初回治験薬投与開始後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間の血漿中ロピニロール濃度の比

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 1 回目及び 7 回目、並びに漸減・後観察期における使用済み治験薬中の薬物残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

［皮膚所見］

皮膚所見判定医師は､本邦パッチテスト研究班による判定基準(本邦基準)及びFDA の Guidance for Industry の皮膚刺激性の判定基準（Skin Irritation Scoring Systems）を用いて、8mg 投与期における治験薬投与 1 回目から 5 回目の各治験薬剥離後 1 時間（各治験薬投与開始後 25 時間）及び 24 時間（各治験薬投与開始後 48 時間）に治験薬投与箇所の皮膚所見を判定した。

【本邦基準】

－：反応なし
±：軽度の紅斑
＋：紅斑
＋＋：紅斑 + 浮腫、丘疹
＋＋＋：紅斑 + 浮腫 + 丘疹 + 小水疱
＋＋＋＋：大水疱

［安全性］

(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容及び頻度

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用療法等他の要因が推定される場合

- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用療法等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容並びに頻度

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

統計手法：

［薬物動態］

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

(1) 血漿中薬物濃度

1) 各被験者のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中薬物濃度の経時的推移図を作成した。また、各採血時点のそれぞれの血漿中薬物濃度の記述統計量を算出し、その推移図を作成した。

2) 各被験者のロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの以下の薬物動態パラメータを算出した。また、治験薬ごとに各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max}については最頻値も算出した。

- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の AUC_{0-24}
- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の C_{max}
- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の t_{max}
- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目のピーク / トラフ比（C_{max} / C_{min}）及び変動率｛($C_{max} - C_{min}$) / $C_{av} \times 100$｝(%)

3) 各被験者の以下のパラメータについて、*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比を算出した。また、治験薬ごとにこれらの記述統計量を算出した。

- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の AUC_{0-24}
- 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の C_{max}

4) 各被験者について、8mg 投与期及び 16mg 投与期における初回治験薬投与後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間の血漿中ロピニロール濃度の比を算出した。また、治験薬ごとにこれらの記述統計量を算出し、定常状態到達時期を確認した。

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

各被験者における 8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 1 回目及び 7 回目、並びに漸減・後観察期における使用済み治験薬中のロピニロール塩酸塩残存量より、推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を算出した。また、推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量を算出した。

［皮膚所見］

安全性解析対象集団について、評価時点ごとに、本邦基準及び Skin Irritation Scoring Systems により判定した各被験者の皮膚所見判定結果を集計した。

［安全性］

安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。有害事象の集計・分析には MedDRA/J Ver. [redacted] で読み替えた用語（SOC、PT）のみを用いた。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

また、発現時期（8mg 投与期、16mg 投与期、漸減・後観察期）ごとに、有害事象全体、事象別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、同一症例において同一有害事象が複数の時期で発現した場合には、最も早い発現時期で 1 例としてカウントすることとした。各発現時期の解析対象は、終了日、中止日及び有害事象発現日のうち最も遅い日付が、各発現時期区分に到達している症例とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1)と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

各評価時点の 12 誘導心電図検査の「正常」、「異常」を集計した。

(6) C-SSRS

C-SSRS の評価における自殺念慮及び自殺行動の発現例数及び発現率を算出した。

信頼係数：

区間推定を行う際の信頼係数は、両側 95%とした。

表 2.7.6.3-1　治験スケジュール

			説明会	スクリーニング検査	入院時検査	治験薬投与前検査	入院期間（17 泊 18 日）											終了時 [e]	中止時 [f]	追跡調査
日数（日目）							1	2	3-7	8			9	10-14	15	16	17	18			
時刻（例示）							17:00	17:00	17:00	13:00	15:00	17:00	17:00	17:00	17:00	17:00	17:00	17:00			
投与後時間							0	24	48-144	164	166	168	192	216-312	336	360	384	408			
同意取得			○																		
被験者背景の調査				○																	
適格性の判断				○																	
治験薬投与		8mg					○	○	○						○						
		16mg										○	○	○							
移行可否判定											○										
治験薬付着状態								○	○			○	○	○	○	○					
使用済み治験薬の回収								○				○	○		○	○					
薬物濃度測定用採血 [a]											○										
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見			○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[h]
	皮膚所見 [b]								○												
	バイタルサイン			○	○	○		○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○[h]
	12 誘導心電図検査			○						○					○					○[g]	○[h]
	臨床検査	血液学的検査 [c]		○	○					○					○					○[g]	○[h]
		血液生化学検査 [c]		○	○					○					○					○[g]	○[h]
		尿検査		○	○					○					○					○[g]	○[h]
		免疫学的検査 [d]		○																	
	C-SSRS			○											○				○	○[g]	

※本スケジュール表は 17:00 に投与を開始した場合を前提として作成した。

a: 薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 5mL とし、採血時間は以下のとおりとした。なお、治験薬貼り替え時の採血は治験薬剥離直前に実施した。
治験薬投与開始直前、治験薬投与開始後 24、48、72、96、120、144、147、150、160、164、168、192、216、240、264、288、312、315、318、328、332、336 及び 360 時間
採血時間のアロアンスは、投与開始直前は-30 分、投与開始後 24～360 時間の時点は±5 分間とした。

b: 皮膚所見は、8mg 投与期における治験薬投与 1 回目から 5 回目の各治験薬剥離後 1 時間及び 24 時間に実施した。

c: 臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL とした。

d: 免疫学的検査はスクリーニング検査時のみ実施した（採血量は約 5mL）。

e: 16mg 投与期への移行を不可と判定された場合、8mg 投与期終了後に実施することとした。

f: 16mg 投与期に中止する場合は、中止時検査実施後、原則として HP-3000 8mg を 24 時間投与後に退院することとした。

g: 漸減・後観察期に中止する場合は実施しないこととした。

h: 追跡調査は有害事象等が認められた場合に実施した。

JP-R05 試験総括報告書表 9 5-1 を一部改変

Confidential

2.7.6.3.1 被験者の内訳

文書により同意を取得した被験者 51 例のうち、20 例が登録された。登録された 20 例全例に HP-3000 8mg を投与し、全例が 8mg 投与期を完了した。8mg 投与期を完了した 20 例は、全例が 16mg 投与期に移行し、全例が 16mg 投与期を完了した。16mg 投与期を完了した 20 例は、全例が漸減・後観察期に移行し、漸減・後観察期を完了した。

登録された被験者 20 例全例を安全性解析対象例及び薬物動態解析対象例として採用した。

なお、3 例 3 時点（治験薬投与開始後 144 時間で 2 例、164 時間で 1 例）に、血漿中ロピニロール濃度データにおいてスパイク状に高濃度の測定結果が認められた。薬物動態の解析では高濃度の血漿中ロピニロールが検出された 3 時点を含まない結果を記載した。

2.7.6.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2　被験者背景（薬物動態解析対象集団）

薬物動態解析対象例数		20
年齢（歳）	例数	20
	平均値 ± 標準偏差	26.2 ± 5.2
	中央値	25.0
	最小値～最大値	20～37
身長（cm）	例数	20
	平均値 ± 標準偏差	171.09 ± 5.51
	中央値	170.95
	最小値～最大値	162.0～183.1
体重（kg）	例数	20
	平均値 ± 標準偏差	64.14 ± 5.97
	中央値	64.00
	最小値～最大値	51.4～72.9
BMI（kg/m^2）	例数	20
	平均値 ± 標準偏差	21.88 ± 1.46
	中央値	22.10
	最小値～最大値	19.4～23.8

JP-R05 試験総括報告書表 11.2-1 から引用

2.7.6.3.3 治験薬の投与状況

治験薬の付着状態について、1 回目から 7 回目の治験薬剥離前に付着状態を確認し、「90%以上が付着している」、「75～90%未満が付着している」、「50～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」、「全て剥離している」の 5 段階で評価した。

安全性解析対象集団において、8mg 投与期における治験薬の付着状態は、治験薬投与開始後 48 時間（2 回目の治験薬剥離時）を除き、80%以上の被験者が「90%以上が付着している」であり、いずれの評価時点も付着状態が 50%未満の被験者はみられなかった。治験薬投与開始後 48 時間（2

回目の治験薬剥離時）の付着状態は、「90%以上が付着している」が 55.0%（11/20 例）、「75～90%未満が付着している」が 30.0%（6/20 例）、「50～75%未満が付着している」が 15.0%（3/20 例）であった。

16mg 投与期における治験薬の付着状態は、いずれの評価時点も 80%以上の被験者が「90%以上が付着している」であり、いずれの評価時点も付着状態が 50%未満の被験者はみられなかった。

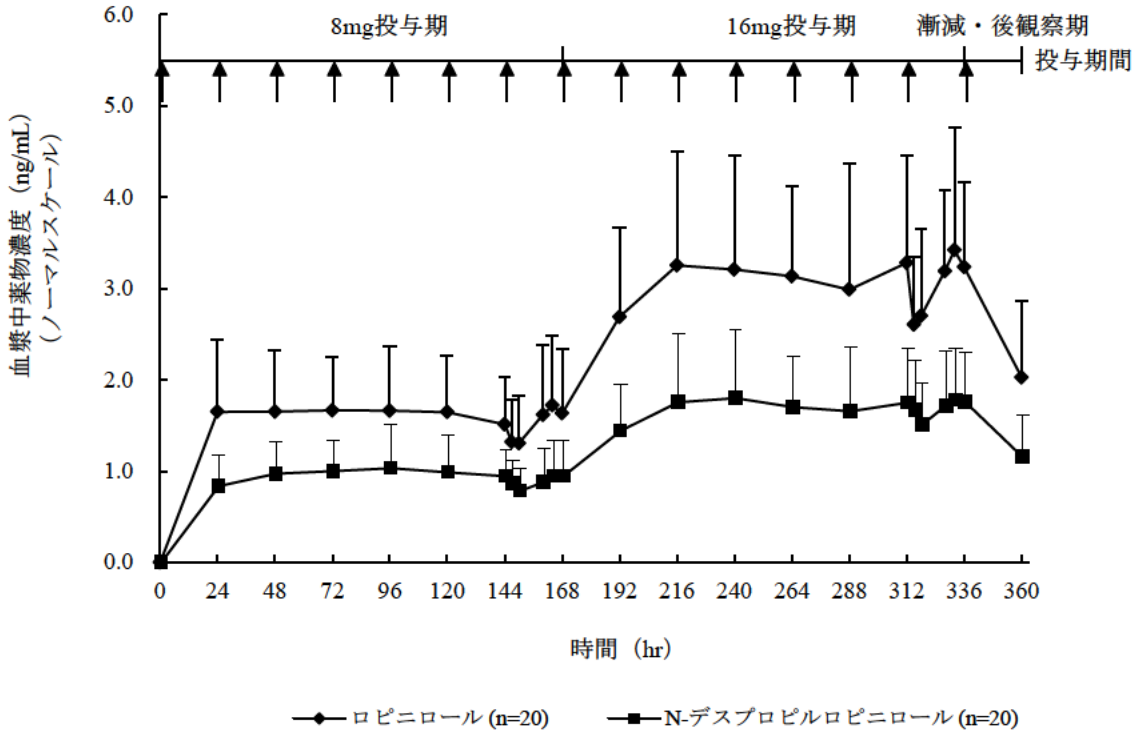
漸減・後観察期における治験薬の付着状態は、治験薬投与開始後 360 時間（漸減期の治験薬剥離時）で、90.0%（18/20 例）が「90%以上が付着している」、10.0%（2/20 例）が「75～90%未満が付着している」であった。

2.7.6.3.4 薬物動態の解析

2.7.6.3.4.1 血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度

血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図を図 2.7.6.3-1 に示した。

図 2.7.6.3-1 血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 + 標準偏差
ロピニロールの 144hr、164hr を除く時点は n = 20、144hr は n = 18、164hr は n = 19
JP-R05 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

2.7.6.3.4.2 薬物動態パラメータ

8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に、血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に示した。

血漿中ロピニロールの薬物動態算出にあたり、高濃度の血漿中ロピニロールが検出された 3 時点（治験薬投与開始後 144 時間が 2 例、164 時間が 1 例）については、8mg 投与期の治験薬投与 7 回目の $AUC_{0\text{-}24}$、C_{av} 及び変動率の記述統計量の算出から除外した。また、治験薬投与開始後 164 時間の血漿中ロピニロール濃度データは、C_{max}、t_{max}、C_{min} 付近のポイントにあると考えられたため、C_{max}、t_{max}、C_{min} 及びピーク / トラフ比の記述統計量の算出からも除外した。

表 2.7.6.3-3　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	8mg 投与期　治験薬投与 7 回目							16mg 投与期　治験薬投与 7 回目						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク / トラフ比	変動率 a) (%)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク / トラフ比	変動率 a) (%)
例数	19	19	17	19	17	19	17	20	20	20	20	20	20	20
平均値	1.83	15.7	34.0	1.17	1.42	1.631	44.7	3.62	17.9	72.6	2.36	3.03	1.556	40.6
標準偏差	0.701	7.9	13.8	0.502	0.574	0.389	17.2	1.28	5.8	20.7	0.683	0.864	0.375	22.4
変動係数	38.3	50.4	40.5	43.1	40.5	23.8	38.5	35.3	32.7	28.6	28.9	28.6	24.1	55.2
最小値	0.878	3	16.8	0.536	0.699	1.133	18.6	2.05	3	42.4	1.33	1.77	1.113	10.4
中央値	1.64	20.0	31.6	1.07	1.32	1.500	38.8	3.64	20.0	70.3	2.30	2.93	1.463	34.8
最大値	3.18	24	61.5	2.26	2.56	2.654	76.1	7.94	24	120	3.79	5.02	2.529	95.7
最頻値	—	20	—	—	—	—	—	—	20	—	—	—	—	—

a: 変動率 = ｛(C_{max} - C_{min}) / C_{av}｝× 100（%）

JP-R05 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

表 2.7.6.3-4　血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	8mg 投与期　治験薬投与 7 回目							16mg 投与期　治験薬投与 7 回目						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク / トラフ比	変動率 a) (%)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク / トラフ比	変動率 a) (%)
例数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
平均値	1.02	16.1	20.9	0.742	0.872	1.409	33.3	1.94	15.3	40.1	1.44	1.67	1 384	31.3
標準偏差	0 358	9.1	7 38	0.261	0.308	0.229	15.8	0.557	8.6	12.3	0.473	0.512	0.267	18.6
変動係数	35.0	56.2	35.3	35.2	35.3	16.2	47.5	28.8	56.5	30.7	32.8	30.7	19.3	59.4
最小値	0.627	3	11.8	0.348	0.491	1.121	11.4	1.01	3	22.0	0.771	0.915	1.107	10.0
中央値	0 951	20.0	20.6	0.724	0.858	1.300	26.4	1.81	20.0	36.2	1.40	1.51	1.274	23.6
最大値	2.21	24	43.7	1.45	1.82	1.821	62.9	3.04	24	61.9	2.36	2.58	1 958	68.6
最頻値	—	24	—	—	—	—	—	—	3, 20	—	—	—	—	—

a: 変動率 = ｛(C_{max} - C_{min}) / C_{av}｝× 100（%）

JP-R05 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

Confidential

2.7.6.3.4.3 薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比

8mg 投与期及び 16mg 投与期における治験薬投与 7 回目の薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比を表 2.7.6.3-5 に示した。また、分子量補正した薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比を表 2.7.6.3-6 に示した。

表 2.7.6.3-5 薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（薬物動態解析対象集団）

	N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	8mg 投与期 治験薬投与 7 回目	16mg 投与期 治験薬投与 7 回目	8mg 投与期 治験薬投与 7 回目	16mg 投与期 治験薬投与 7 回目
例数	19	20	17	20
平均値	0.584	0.565	0.618	0.572
標準偏差	0.176	0.164	0.173	0.167
変動係数	30.2	29.1	28.0	29.1
最小値	0.356	0.237	0.355	0.287
中央値	0.547	0.584	0.598	0.583
最大値	0.974	0.865	0.939	0.899

JP-R05 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

表 2.7.6.3-6 分子量補正した薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（薬物動態解析対象集団）

	分子量補正した *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	8mg 投与期 治験薬投与 7 回目	16mg 投与期 治験薬投与 7 回目	8mg 投与期 治験薬投与 7 回目	16mg 投与期 治験薬投与 7 回目
例数	19	20	17	20
平均値	0.696	0.674	0.737	0.682
標準偏差	0.210	0.196	0.206	0.199
変動係数	30.2	29.1	28.0	29.1
最小値	0.424	0.282	0.424	0.342
中央値	0.652	0.697	0.713	0.695
最大値	1.162	1.032	1.120	1.072

JP-R05 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

2.7.6.3.4.4 初回治験薬投与開始後 24 時間に対する各測定時点の血漿中ロピニロール濃度の比

各投与期の初回治験薬投与開始後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間の血漿中ロピニロール濃度の比を表 2.7.6.3-7 に示した。

表 2.7.6.3-7 各投与期の初回治験薬投与開始後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間の血漿中ロピニロール濃度の比（薬物動態解析対象集団）

	8mg 投与期						16mg 投与期					
	時間（hr）[a)]						時間（hr）[a)]					
	48	72	96	120	144	168	48	72	96	120	144	168
例数	20	20	20	20	18	20	20	20	20	20	20	20
平均値	1.119	1.137	1.199	1.212	1.104	1.140	1.286	1.266	1.273	1.191	1.296	1.312
標準偏差	0.567	0.427	0.696	0.743	0.423	0.591	0.474	0.483	0.505	0.557	0.542	0.497
変動係数	50.6	37.6	58.0	61.3	38.3	51.9	36.9	38.1	39.7	46.8	41.8	37.9
最小値	0.657	0.372	0.299	0.226	0.671	0.307	0.580	0.556	0.447	0.356	0.738	0.591
中央値	0.968	1.080	1.093	1.049	1.018	1.055	1.194	1.159	1.263	1.064	1.154	1.201
最大値	3.155	1.976	3.316	3.610	2.286	2.914	2.404	2.211	2.545	2.258	3.224	2.297

a: 各投与期の投与開始時を 0hr とし、その後の経過時間を示した。

JP-R05 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

2.7.6.3.4.5 薬物動態パラメータの用量相関性

治験薬投与 7 回目の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}）について、パワーモデル［log（Y）＝α＋β log（X）］を用いた用量相関性の検討では、C_{max} の β 推定値（95%信頼区間）は 1.018（0.806～1.229）、AUC_{0-24} の β 推定値（95%信頼区間）は 1.129（0.894～1.365）であった。

2.7.6.3.4.6 推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

ロピニロール塩酸塩の推定薬物吸収量（平均値 ± 標準偏差）は、8mg 投与期では投与 1 回目で 2.48 ± 0.47mg、投与 7 回目で 2.32 ± 0.63mg、16mg 投与期では投与 1 回目で 4.28 ± 1.40mg、投与 7 回目で 4.47 ± 0.96mg、漸減・後観察期では 2.15 ± 0.80mg であった。

また、ロピニロール塩酸塩の推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は、8mg 投与期では投与 1 回目で 30.1 ± 5.7%、投与 7 回目で 28.2 ± 7.6%、16mg 投与期では投与 1 回目で 26.3 ± 8.6%、投与 7 回目で 27.5 ± 5.9%、漸減・後観察期では 26.2 ± 9.7%であった。