

2.7.6.3.5 安全性

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）

投与期別の有害事象発現率を表 2.7.6.3-8 に示した。

8mg 投与期の有害事象発現率は 65.0% (13/20 例)、事象別の有害事象発現率は、適用部位紅斑が 55.0% (11/20 例)、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、起立血圧低下が各 5.0% (1/20 例) であった。16mg 投与期の有害事象発現率は 5.0% (1/20 例)、事象別の有害事象発現率は食欲減退が 5.0% (1/20 例) であった。漸減・後観察期では有害事象はみられなかった。通期での有害事象発現率は 65.0% (13/20 例)、事象別の有害事象発現率は、適用部位紅斑が 55.0% (11/20 例)、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、起立血圧低下、食欲減退が各 5.0% (1/20 例) であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象であったが、重症度は軽度であり、無治療で消失した。

表 2.7.6.3-8 投与期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				因果関係が否定できない			
発現時期	通期 (n=20)	8mg 投与期 (n=20)	16mg 投与期 (n=20)	漸減・ 後観察期 (n=20)	通期 (n=20)	8mg 投与期 (n=20)	16mg 投与期 (n=20)	漸減・ 後観察期 (n=20)
有害事象発現例数 (%)	13 (65.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	13 (65.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (55.0)	11 (55.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (55.0)	11 (55.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	11 (55.0)	11 (55.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (55.0)	11 (55.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (10.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	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 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立血圧低下	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	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-R05 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

2.7.6.3.5.2 治験薬投与部位の有害事象

治験薬投与部位の有害事象は 8mg 投与期にみられ、16mg 投与期、漸減・後観察期ではみられなかった。

8mg 投与期の治験薬投与部位の有害事象発現率は 55.0% (11/20 例)、事象別の有害事象発現率は適用部位紅斑が 55.0% (11/20 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象であったが、重症度は軽度であり、無治療で消失した。

2.7.6.3.5.3 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。

2.7.6.3.5.4 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。

2.7.6.3.5.5 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査において、投与前の平均値に対し、治験薬投与開始後 164 時間（8mg 投与期終了時点）及び治験薬投与開始後 336 時間（16mg 投与期終了時点）の平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査においても、投与前の集計結果と治験薬投与開始後 164 時間（8mg 投与期終了時点）及び治験薬投与開始後 336 時間（16mg 投与期終了時点）の集計結果に大きな変動はみられなかった。

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

(1) バイタルサイン

体温、血圧（臥位・立位 1 分及び 3 分）、脈拍数（臥位・立位 1 分及び 3 分）において、投与前の平均値に対し、各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

有害事象として、8mg 投与期で起立血圧低下が 5.0%（1/20 例）みられた。本被験者は、治験薬投与開始後 96 時間の臥位血圧が収縮期 119mmHg、拡張期 74mmHg（以下同順）、立位 1 分血圧が 88mmHg、73mmHg であり、臥位血圧に対し立位 1 分の収縮期血圧の低下がみられた。なお、立位 3 分血圧は 109mmHg、72mmHg であり、立位 3 分血圧では臥位血圧に対する変動はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図において、いずれの評価時点も異常所見はみられず、全て正常であった。

2.7.6.3.5.7 皮膚所見

8mg 投与期において、本邦基準による治験薬投与部位の皮膚所見は、いずれの評価時点も「±」以下の所見であった。治験薬投与 1～5 回目のそれぞれの治験薬剥離後 1 時間では、「±」の所見が 15.0%（3/20 例）、15.0%（3/20 例）、0.0%（0/20 例）、10.0%（2/20 例）、15.0%（3/20 例）みられたが、それぞれの治験薬剥離後 24 時間では全例が「－」の所見であった。

2.7.6.3.5.8 C-SSRS

C-SSRS において、いずれの評価時点も自殺念慮及び自殺行動はなかった。

2.7.6.3.6 結論

$C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比に、投与期による違いはみられず、投与量の増加による代謝への影響はないと考えられた。

各測定時点（48、72、96、120、144、168 時間）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に、投与期による違いはみられず、48 時間以降、同程度の値を示した。

$C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} における β 推定値が 1 に近い値を示したことから、反復投与時の血漿中ロピニロールの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、HP-3000 8~16mg 間で投与量に比例して増加することが確認された。

ロピニロール塩酸塩の推定薬物吸収率に、投与期及び投与回数による違いはみられなかった。

8mg 投与期の有害事象発現率は 65.0%（13/20 例）、事象別の有害事象発現率は、適用部位紅斑が 55.0%（11/20 例）、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、起立血圧低下が各 5.0%（1/20 例）であった。16mg 投与期の有害事象発現率は 5.0%（1/20 例）、事象別の有害事象発現率は食欲減退が 5.0%（1/20 例）であった。漸減・後観察期では有害事象はみられず、通期での有害事象発現率は 65.0%（13/20 例）であった。

発現した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）であったが、重症度は軽度であり、無治療で消失した。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はみられなかった。

以上より、8mg 投与期の有害事象は主に軽度の適用部位紅斑であったこと、悪心、起立血圧低下が各 1 例みられたがいずれも軽度の事象であったことから、初回投与量として HP-3000 8mg の反復投与は、安全性に大きな問題はないと考えられた。また、16mg 投与期の有害事象は軽度の食欲減退 1 例のみであったことから、漸増用量として 8mg から 16mg への増量は、安全性に大きな問題はないと考えられた。

薬物動態では、反復投与時の血漿中ロピニロールの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、HP-3000 8~16mg 間で投与量に比例して増加することが確認された。

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）

治験の標題：HP-3000 の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													
治験実施医療機関：1 施設													
治験期間：	開発のフェーズ：												
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20■■年■■月■■日	第Ⅱ相												
治験終了日〔最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）〕：	臨床試験の種類：												
20■■年■■月■■日	臨床薬理試験												
目的： パーキンソン病患者を対象に、HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 又は HP-3000-20.3 を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性から HP-3000 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。													
治験方法： 同意取得し、事前検査にて適格性を確認した後に、ドパミンアゴニストを使用中の患者はドパミンアゴニストの washout を行った。その後、入院時検査において適格性を確認した後に登録を行い、HP-3000 6.8mg 群（以下、6.8mg 群）の投与を開始した。HP-3000-6.8 投与における安全性及び薬物動態データをもとに HP-3000 13.5mg 群（以下、13.5mg 群）への移行が可と判断された後、13.5mg 群の投与を開始した。さらに、HP-3000-13.5 投与における安全性及び薬物動態データをもとに HP-3000 20.3mg 群（以下、20.3mg 群）への移行が可と判断された後、20.3mg 群の投与を開始した。 治験薬は、HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 又は HP-3000-20.3 を 1 日 1 回、7 日間、24 時間おきに、胸部へ投与し、安全性、薬物動態及び有効性を検討した。また、4 日間の後観察期を設け、薬物の消失過程における安全性及び薬物動態を検討した。 なお、6.8mg 群、13.5mg 群及び 20.3mg 群はそれぞれ別々の患者で実施した。 治験期間 入院期間 <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">同意取得日/事前検査</td> <td style="width: 33%;">入院日/初回投与日</td> <td style="width: 33%;">退院日/治験終了日</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ドパミンアゴニスト^{a)} washout 期</td> <td style="text-align: center;">治験薬投与期 (7日間)</td> <td style="text-align: center;">後観察期 (4日間)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">HP-3000-6.8/13.5/20.3</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ・ドパミンアゴニストを除く L-DOPA 及び L-DOPA 合剤、抗コリン剤、セレギリン、エンタカポン等の抗パーキンソン病薬は用量・用法を変更せず服用 ・パーキンソン病に対する理学療法はその内容及び頻度を変更せず実施 </td> </tr> </table> a: ドパミンアゴニストを服用中の患者については、washout 開始日から治験終了日までその服用を中止した。治験薬投与開始までの washout 期間はロビニロール、プラミベキソール、タリベキソール、プロモクリプチン及びアポモルヒネについては 7 日間以上、カベルゴリン及びペルゴリドについては 14 日間以上とした。 観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示した。		同意取得日/事前検査	入院日/初回投与日	退院日/治験終了日	ドパミンアゴニスト ^{a)} washout 期	治験薬投与期 (7日間)	後観察期 (4日間)		HP-3000-6.8/13.5/20.3		・ドパミンアゴニストを除く L-DOPA 及び L-DOPA 合剤、抗コリン剤、セレギリン、エンタカポン等の抗パーキンソン病薬は用量・用法を変更せず服用 ・パーキンソン病に対する理学療法はその内容及び頻度を変更せず実施		
同意取得日/事前検査	入院日/初回投与日	退院日/治験終了日											
ドパミンアゴニスト ^{a)} washout 期	治験薬投与期 (7日間)	後観察期 (4日間)											
	HP-3000-6.8/13.5/20.3												
・ドパミンアゴニストを除く L-DOPA 及び L-DOPA 合剤、抗コリン剤、セレギリン、エンタカポン等の抗パーキンソン病薬は用量・用法を変更せず服用 ・パーキンソン病に対する理学療法はその内容及び頻度を変更せず実施													

症例数（計画時及び解析時）：

〔計画時〕

安全性解析対象例数として以下の例数とした。

- 6.8mg 群：8 例（L-DOPA 非併用患者：4 例、L-DOPA 併用患者：4 例）
- 13.5mg 群：8 例（L-DOPA 非併用患者：4 例、L-DOPA 併用患者：4 例）
- 20.3mg 群：8 例（L-DOPA 非併用患者：4 例、L-DOPA 併用患者：4 例）

〔解析時〕

登録例：24 例（6.8mg 群 8 例、13.5mg 群 8 例、20.3mg 群 8 例）

治験薬投与例：6.8mg 群 8 例、13.5mg 群 8 例、20.3mg 群 8 例

安全性解析対象集団：6.8mg 群 8 例、13.5mg 群 8 例、20.3mg 群 8 例

薬物動態解析対象集団：6.8mg 群 8 例、13.5mg 群 8 例、20.3mg 群 8 例

有効性解析対象集団（PPS）：6.8mg 群 8 例、13.5mg 群 8 例、20.3mg 群 8 例

〔症例数の設定根拠〕

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：

〔対象疾患〕

パーキンソン病（L-DOPA 非併用患者、L-DOPA 併用患者）

〔選択基準〕

＜L-DOPA 非併用パーキンソン病患者＞

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

- (1) 「厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準（1995 年）」に準じ、パーキンソン病と診断され、かつ以下に示す改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度の患者

【改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類】

0：パーキンソニズムなし

1：一側性パーキンソニズム

1.5：一側性パーキンソニズム + 体幹障害

2：両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし

2.5：軽度両側性パーキンソニズム + 後方突進があるが自分で立ち直れる

3：軽～中等度パーキンソニズム + 平衡障害、肉体的には介助不要

4：高度のパーキンソニズム、歩行は介助なしでどうにか可能

5：介助なしでは、車椅子又はベッドに寝たきり（介助でも歩行は困難）

- (2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を未投与の患者、もしくは L-DOPA 又は L-DOPA 合剤の累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者

- (3) ドパミンアゴニストを使用している場合は、washout 可能な患者

- (4) 年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）

- (5) 治験薬投与開始日から後観察期終了まで入院可能な患者

＜L-DOPA 併用パーキンソン病患者＞

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 「厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準（1995 年）」に準じ、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2 度～4 度の患者 (2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 (3) 下記のような治療上の問題症状あるいは状態を有する患者 • wearing off 現象が発現している患者 • on-off 現象が発現している患者 • no-on / delayed on 現象が発現している患者 • L-DOPA の効果が十分に認められていない患者 (4) ドパミンアゴニストを使用している場合は、washout 可能な患者 (5) 年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時） (6) 治験薬投与開始日から後観察期終了まで入院可能な患者 〔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) ロピニロールに対する過敏症の既往歴のある患者 (2) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者 (3) 評価に影響を及ぼす可能性のある認知機能障害のある患者 (4) 事前検査又は入院時検査において臨床的に問題となる低血圧又は起立性低血圧が認められた患者 (5) 事前検査又は入院時検査において臨床的に問題となる心電図異常が認められた患者 (6) 臨床的に問題となる腎機能障害（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える）のある患者 (7) 臨床的に問題となる肝機能障害（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える）のある患者 (8) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者（重篤であると判断する場合の目安は、「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする） (9) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する患者（重篤であると判断する場合の目安は、「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする） (10) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 4 週間以内に使用した患者 1) ドパミン受容体遮断作用を有する抗精神病薬（フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、ベンザミド系薬剤等） 2) ドパミン受容体遮断作用を有する循環器用剤（レセルピン等） (11) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者 1) ドパミン受容体遮断作用を有する消化器官用剤〔メトクロプラミド、スルピリド等（ドンペリドンを除く）〕 2) 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） 3) エストロゲン含有製剤 (12) 喫煙の習慣のある患者、又は禁煙後 24 週間以上経過していない患者 (13) 治験薬投与予定部位に評価を妨げる皮膚疾患を有する患者、又は評価を妨げる治療を受けて

いる患者 (14) 体毛により治験薬投与部位が確保できない患者、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者 (15) 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患者 (16) 治験薬投与開始前 16 週間以内に他の治験に参加した患者 (17) 男性は治験薬投与開始前 12 週間以内、女性は治験薬投与開始前 16 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患者 (18) 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）を実施した患者 (19) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び治験期間中に妊娠を希望する患者 (20) 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患者
被験薬、用量及び投与方法、製造番号： (1) 被験薬 HP-3000-6.8（1 枚中にロピニロール塩酸塩 6.8mg を含有する 4.5cm² のテープ剤） HP-3000-13.5（1 枚中にロピニロール塩酸塩 13.5mg を含有する 9.0cm² のテープ剤） HP-3000-20.3（1 枚中にロピニロール塩酸塩 20.3mg を含有する 13.5cm² のテープ剤） (2) 用量及び投与方法 HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 又は HP-3000-20.3 を 1 日 1 回、7 日間、24 時間おきに、胸部へ投与した。また、胸部内で毎日異なる箇所投与した。ただし、胸部内で異なる箇所へ投与できなくなった場合や有害事象の発現等により胸部への投与が困難な場合には、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部への投与を可とした。 (3) 製造番号 HP-3000-6.8 ; ■■■■■、HP-3000-13.5 ; ■■■■■、HP-3000-20.3 ; ■■■■■
投与期間：7 日間
評価基準： 〔有効性〕 (1) HP-3000 投与後の UPDRS part II（日常生活動作検査）の推移 (2) HP-3000 投与後の UPDRS part III（運動能力検査）の推移 〔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 ・ 治験薬投与 1 回目及び 7 回目の AUC₀₋₂₄ ・ 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 C_{max} 及び AUC₀₋₂₄）

3) 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 4) ロピニロールの累積係数 (Robs: 治験薬投与 1 回目に対する 7 回目の薬物動態パラメータ比) 5) HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 及び HP-3000-20.3 間におけるロピニロールの以下の薬物動態パラメータの用量相関 ・ 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} (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 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吸収量及び推定吸収率 [安全性] 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、Grade1 を軽度、Grade2 を中等度、Grade3 及び 4 を高度と読み替えた。 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 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：

〔有効性〕

PPS を対象とし、投与群ごとに以下の解析を行った。

- (1) 各評価時点について各症例の UPDRS part II^{a)}の合計値及び UPDRS part III の合計値をそれぞれ集計し、記述統計量を算出した。また、経時的推移図を作成した。
- (2) 各評価時点について各症例の UPDRS part II^{a)}と UPDRS part III の合計値を集計し、記述統計量を算出した。また、経時的推移図を作成した。

a：UPDRS part II の合計値は、on 時と off 時の平均を用いた。

〔薬物動態〕

薬物動態解析対象集団を対象とし、投与群ごとに以下の解析を行った。

(1) 血漿中薬物濃度

- 1) 各症例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、各採血時点の血漿中薬物濃度の記述統計量を算出し、その経時的推移図を作成した。
- 2) 各症例のロピニロール及び N-デスプロピルロピニロールについて、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_{0-24}
 - ・ 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) 各症例の以下の薬物動態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、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) 各症例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算出した。また、記述統計量を算出し、定常状態到達時期を確認した。
- 5) 各症例の薬物動態パラメータ (AUC_{0-24} 、 $C_{\max}$) について、ロピニロールの累積係数を算出した。また、記述統計量を算出した。
- 6) HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 及び HP-3000-20.3 間におけるロピニロールの以下の薬物動態パラメータの用量相関を確認した。
 - ・ 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 $C_{\max}$

(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

各症例の治験薬投与 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とし、投与群ごとに以下の解析を行った。有害事象の集計・分析には MedDRA/J Ver. ■■■ 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。

(2) 有害事象（因果関係を否定できない）

(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。また、入院時と治験薬投与 8 日目又は中止時について、シフトテーブルの作成又は散布図及び変化量の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

各評価時点の心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団解析：

必要に応じて、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数：

有意水準は両側 5%とし、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.4-1 治験スケジュール

項目		治験開始前	事前検査	DA wash out 期間	治験期間中																				中止時	追跡調査	
					入院期間																						
					入院時検査	治験薬投与期（7日間）												後観察期（4日間）									
						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）		—	—	—	—	15:00	18:00	21:00	7:00	11:00	15:00	15:00	15:00	15:00	15:00	18:00	21:00	7:00	11:00	15:00	21:00	15:00	15:00	15:00	—	—	
投与後時間		—	—	—	—	0	3	6	16	20	24	48	72	96	120	144	147	150	160	164	168	174	192	216	240	—	—
同意取得		○																									
適格性の判断			○																								
患者背景の調査			○																								
治験薬	投与					○					○	○	○	○	○	○											
	剥離										○	○	○	○	○	○					○					○ ^{d)}	
治験薬付着状況											○	○	○	○	○	○					○					○ ^{d)}	
使用済み治験薬の回収											○	○	○	○	○	○					○					○ ^{d)}	
薬物濃度測定用採血 ^{a)}						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{d)}	
検査・観察項目	自覚症状		○		○	○														○ ^{d)}	○ ^{e)}						
	他覚所見		○		○	○														○ ^{d)}	○ ^{e)}						
	バイタルサイン		○		○								○								○			○	○ ^{d)}	○ ^{e)}	
	12誘導心電図検査		○		○								○								○			○	○ ^{d)}	○ ^{e)}	
	臨床検査	血液学的検査 ^{b)}		○		○							○								○			○	○ ^{d)}	○ ^{e)}	
		血液生化学検査 ^{b)}		○		○							○								○			○	○ ^{d)}	○ ^{e)}	
		尿検査 ^{b)}		○		○							○								○			○	○ ^{d)}	○ ^{e)}	
妊娠検査 ^{c)}				○																							
UPDRS（part II、III）			○		○								○								○			○	○ ^{d)}		

※本スケジュール表は 15:00 に投与を開始した場合の例を記載した。

a: 薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 5mL とした。

採血時間のアロアンスは、初回治験薬投与開始後 3～24 時間及び 144～174 時間の時点は±10 分間、それ以外の時点は±30 分間とした。

b: 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、採尿は約 10mL とした。

c: 該当する女性患者にのみ実施することとした。

d: 患者の協力が得られない場合を除き実施した。

e: 追跡調査は異常が認められた場合に実施した。

JP-03 試験総括報告書表 9.5-1 を一部改変

2.7.6.4.1 患者の内訳

同意取得例 25 例のうち、登録された 24 例（6.8mg 群 8 例、13.5mg 群 8 例、20.3mg 群 8 例）にそれぞれ治験薬が投与され、そのうち中止に至った 2 例〔13.5mg 群 1 例（L-DOPA 併用）、20.3mg 群 1 例（L-DOPA 非併用）〕を除く 22 例（6.8mg 群 8 例、13.5mg 群 7 例、20.3mg 群 7 例）が治験を完了した。

中止に至った 2 例は、13.5mg 群 1 例（L-DOPA 併用）が「被験者より治験中止の申し出があった」を理由に治験薬投与 5 日目に、20.3mg 群 1 例（L-DOPA 非併用）が「有害事象が発現し、治験の継続を不相当と判断した」を理由に治験薬投与 3 日目に中止した。

解析から除外した患者はなく、有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として、全 24 例（6.8mg 群 8 例、13.5mg 群 8 例、20.3mg 群 8 例）が採用された。

2.7.6.4.2 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患者背景を表 2.7.6.4-2 に、L-DOPA 併用の有無別の薬物動態解析対象集団の患者背景を付録 表 2.7.6.4-8 示した。

表 2.7.6.4-2 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）

投与群		6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群
薬物動態解析対象集団採用例		8	8	8
性別	男	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (62.5)
	女	6 (75.0)	6 (75.0)	3 (37.5)
年齢 ^{a)} (歳)	65 歳未満	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)
	65 歳以上	4 (50.0)	5 (62.5)	7 (87.5)
	例数	8	8	8
	平均値 ± 標準偏差	65.3 ± 6.4	68.1 ± 6.9	68.0 ± 6.4
	中央値	65.0	69.5	69.0
	最小値～最大値	55～75	58～77	54～74
身長 (cm)	例数	8	8	8
	平均値 ± 標準偏差	153.14 ± 10.18	153.66 ± 5.97	161.91 ± 6.30
	中央値	151.95	153.95	161.80
	最小値～最大値	141.8～168.9	146.0～163.6	154.0～172.0
体重 (kg)	例数	8	8	8
	平均値 ± 標準偏差	54.13 ± 10.43	53.26 ± 8.19	60.38 ± 12.22
	中央値	52.00	54.00	59.30
	最小値～最大値	43.8～69.7	40.5～61.7	39.5～80.6

表 2.7.6.4-2 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）（続き）

投与群		6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群
薬物動態解析対象集団採用例		8	8	8
改訂 Hoehn & Yahr 重症度	1 度	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.5 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 度	2 (25.0)	4 (50.0)	3 (37.5)
	2.5 度	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)
	3 度	4 (50.0)	3 (37.5)	2 (25.0)
	4 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
罹病期間 ^{b)} (ヵ月)	例数	8	8	8
	平均値 ± 標準偏差	27.8 ± 22.1	30.8 ± 22.9	50.3 ± 36.8
	中央値	21.0	23.5	32.0
	最小値～最大値	9～70	4～64	20～114

例数 (%)

a: 治験薬投与開始日の年齢とした。

b: 発症時期から治験薬投与開始日までの期間を罹病期間（ヵ月）とした。

JP-03 試験総括報告書表 11.2-1 より作成

2.7.6.4.3 治験薬の投与状況

治験薬を規定時間投与（又は中止時）した後、剥離前の治験薬の付着状況について、「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」、「すべて剥離している」の5段階で評価した。

いずれの患者も、投与部位は胸部であった。

治験薬の付着状況は、治験薬投与 6 回目に「75%～90%未満が付着している」であった 6.8mg 群の 1 例を除き、いずれの患者も治療期間を通して「90%以上が付着している」であった。

2.7.6.4.4 有効性の評価

2.7.6.4.4.1 UPDRS part II の推移

入院時検査（ベースライン）の UPDRS part II の合計値（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 4.88 ± 2.36 、13.5mg 群で 9.25 ± 2.43 、20.3mg 群で 7.38 ± 3.37 であった。変化量（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で治験薬投与 4 日目 -0.44 ± 0.90 、治験薬投与 8 日目 -0.81 ± 1.00 （以下同順）、13.5mg 群で -1.25 ± 1.28 、 -2.57 ± 1.40 、20.3mg 群で -0.71 ± 0.81 、 -1.00 ± 0.76 であった。6.8mg 群及び 20.3mg 群の変化量は大きくはないが、いずれの投与群においても UPDRS part II の減少傾向が認められた。

2.7.6.4.4.2 UPDRS part III の推移

入院時検査（ベースライン）の UPDRS part III の合計値（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 19.75 ± 8.38 、13.5mg 群で 26.25 ± 8.35 、20.3mg 群で 28.00 ± 4.07 であり、6.8mg 群の合計値はその他の投与群の値に比較して低かった。

変化量（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で治験薬投与 4 日目 2.00 ± 3.78 、治験薬投与 8 日目 -0.63 ± 2.50 （以下同順）、13.5mg 群で -3.13 ± 1.64 、 -5.29 ± 2.21 、20.3mg 群で -2.29 ± 4.39 、 -3.29 ± 5.96 であった。6.8mg 群では治験薬投与 8 日目にわずかな減少がみられたものの、治験薬投与期間を通しての減少傾向は明確には示されなかった。13.5mg 群及び 20.3mg 群では治験薬投与期間を通

して UPDRS part III の減少傾向が認められた。なお、6.8mg 群の UPDRS part III 合計値は、治験期間を通してその他の投与群の値に比較して低かった。

2.7.6.4.4.3 UPDRS part II と UPDRS part III の合計値の推移

入院時検査（ベースライン）の UPDRS part II と UPDRS part III の合計値（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 24.63 ± 10.00 、13.5mg 群で 35.50 ± 9.99 、20.3mg 群で 35.38 ± 6.85 であり、6.8mg 群の合計値はその他の投与群の値に比較して低かった。

UPDRS part II + UPDRS part III の合計値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で治験薬投与 4 日目 1.56 ± 3.52 、治験薬投与 8 日目 -1.44 ± 2.13 （以下同順）、13.5mg 群で -4.38 ± 2.72 、 -7.86 ± 3.44 、20.3mg 群で -3.00 ± 4.68 、 -4.29 ± 6.45 であった。6.8mg 群では治験薬投与 8 日目に UPDRS part II + UPDRS part III の合計値のわずかな減少がみられたものの、治験薬投与期間を通しての減少傾向は明確には示されなかった。13.5mg 群及び 20.3mg 群では、治験薬投与期間を通して減少傾向が認められた。なお、6.8mg 群の UPDRS part II + UPDRS part III 合計値は、治験期間を通してその他の投与群の値に比較して低かった。

2.7.6.4.4.4 L-DOPA 併用の有無別における UPDRS の推移

(1) UPDRS part II の推移

L-DOPA 非併用患者では、入院時検査（ベースライン）の UPDRS part II の合計値（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 4.25 ± 1.50 、13.5mg 群で 9.75 ± 2.50 、20.3mg 群で 6.25 ± 3.59 、治験薬投与 8 日目における変化量（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で -0.25 ± 0.96 、13.5mg 群で -2.50 ± 1.73 、20.3mg 群で -1.00 ± 1.00 であった。また、L-DOPA 併用患者では、入院時検査（ベースライン）の UPDRS part II の合計値（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 5.50 ± 3.11 、13.5mg 群で 8.75 ± 2.63 、20.3mg 群で 8.50 ± 3.19 、治験薬投与 8 日目における変化量（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で -1.38 ± 0.75 、13.5mg 群で -2.67 ± 1.15 、20.3mg 群で -1.00 ± 0.71 であった。

(2) UPDRS part III の推移

L-DOPA 非併用患者では、入院時検査（ベースライン）の UPDRS part III の合計値（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 18.75 ± 9.60 、13.5mg 群で 25.00 ± 7.79 、20.3mg 群で 27.25 ± 5.62 、治験薬投与 8 日目における変化量（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で -1.25 ± 2.22 、13.5mg 群で -4.75 ± 2.06 、20.3mg 群で 0.00 ± 2.00 であった。また、L-DOPA 併用患者では、入院時検査（ベースライン）の UPDRS part III の合計値（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 20.75 ± 8.30 、13.5mg 群で 27.50 ± 9.88 、20.3mg 群で 28.75 ± 2.36 、治験薬投与 8 日目における変化量（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 0.00 ± 2.94 、13.5mg 群で -6.00 ± 2.65 、20.3mg 群で -5.75 ± 7.04 であった。

(3) UPDRS part II と UPDRS part III の合計値の推移

L-DOPA 非併用患者では、入院時検査（ベースライン）の UPDRS part II と UPDRS part III の合計値（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で 23.00 ± 10.10 、13.5mg 群で 34.75 ± 9.14 、20.3mg 群で 33.50 ± 8.96 、治験薬投与 8 日目における変化量（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群で -1.50 ± 2.38 、

13.5mg 群で -7.25 ± 3.59 、20.3mg 群で -1.00 ± 2.65 であった。また、L-DOPA 併用患者では、入院時検査（ベースライン）の UPDRS part II と UPDRS part III の合計値（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、6.8mg 群で 26.25 ± 11.15 、13.5mg 群で 36.25 ± 12.15 、20.3mg 群で 37.25 ± 4.44 、治験薬投与 8 日目における変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、6.8mg 群で -1.38 ± 2.21 、13.5mg 群で -8.67 ± 3.79 、20.3mg 群で -6.75 ± 7.73 であった。

2.7.6.4.5 薬物動態

薬物動態の解析において、中止例（13.5mg 群 1 例、20.3mg 群 1 例）については中止時前までのデータを解析に使用した。また、各測定時点の血漿中薬物濃度のうち、参考値については集計及び記述統計量算出の対象とはしなかった。

2.7.6.4.5.1 血漿中薬物濃度

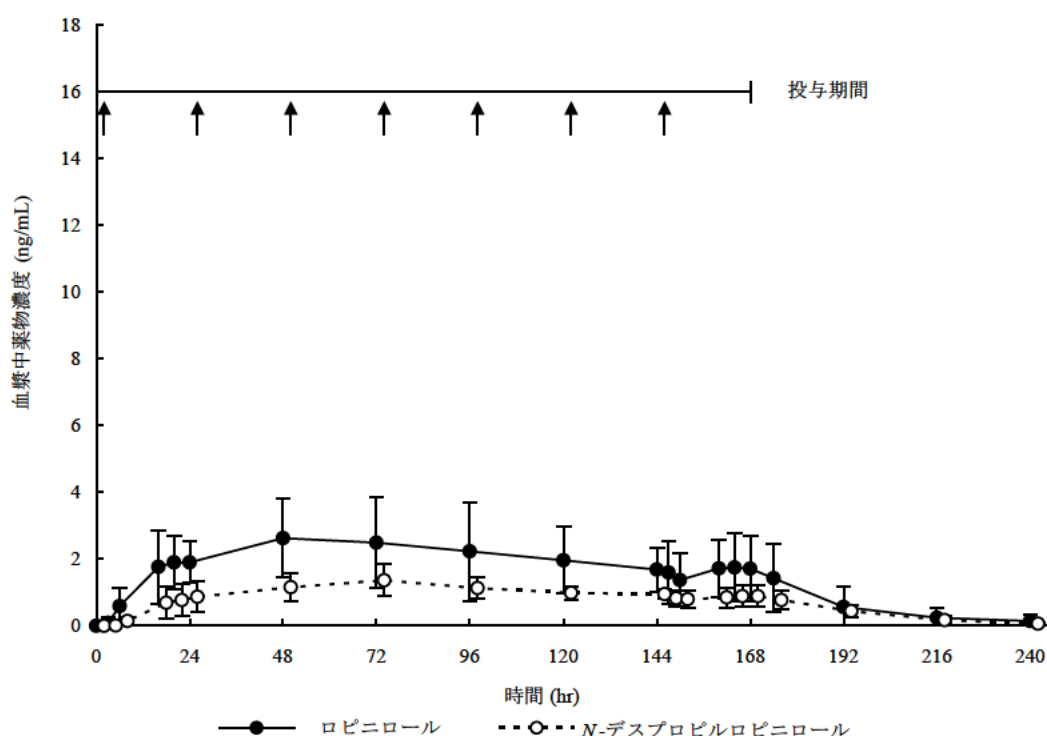
投与群ごとのロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中薬物濃度の経時的推移図を図 2.7.6.4-1 に示した。

血漿中ロピニロール濃度は、いずれの投与群においても、治験薬投与開始後 48～72hr で定常状態に達しているものと考えられた。最終剥離後（治験薬投与開始後 168 時間採血後）では、治験薬投与開始後 240hr にかけて緩やかに減少した。

血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度は、いずれの投与群においても、血漿中ロピニロール濃度より低値で推移したものの、治験薬投与開始後 48～72hr で定常状態に達した。最終剥離後では、治験薬投与開始後 240hr にかけて緩やかに減少した。

図 2.7.6.4-1 HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 及び HP-3000-20.3 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）

<6.8mg 群>



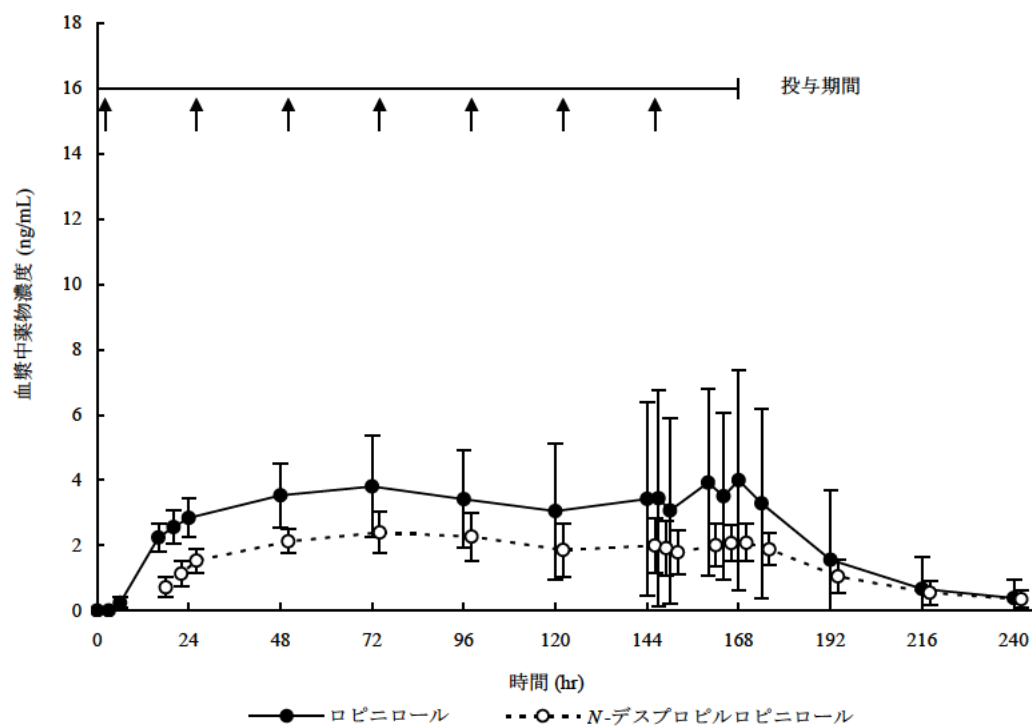
例数

ロピニロール：0～120hr (n=8)、144hr (n=7)、147～240hr (n=8)

N-デスプロピルロピニロール：0～6hr (n=4)、16hr (n=7)、20～120hr (n=8)、144hr (n=7)、147～192hr (n=8)、216hr (n=6)、240hr (n=5)

図 2.7.6.4-1 HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 及び HP-3000-20.3 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）（続き）

<13.5mg 群>



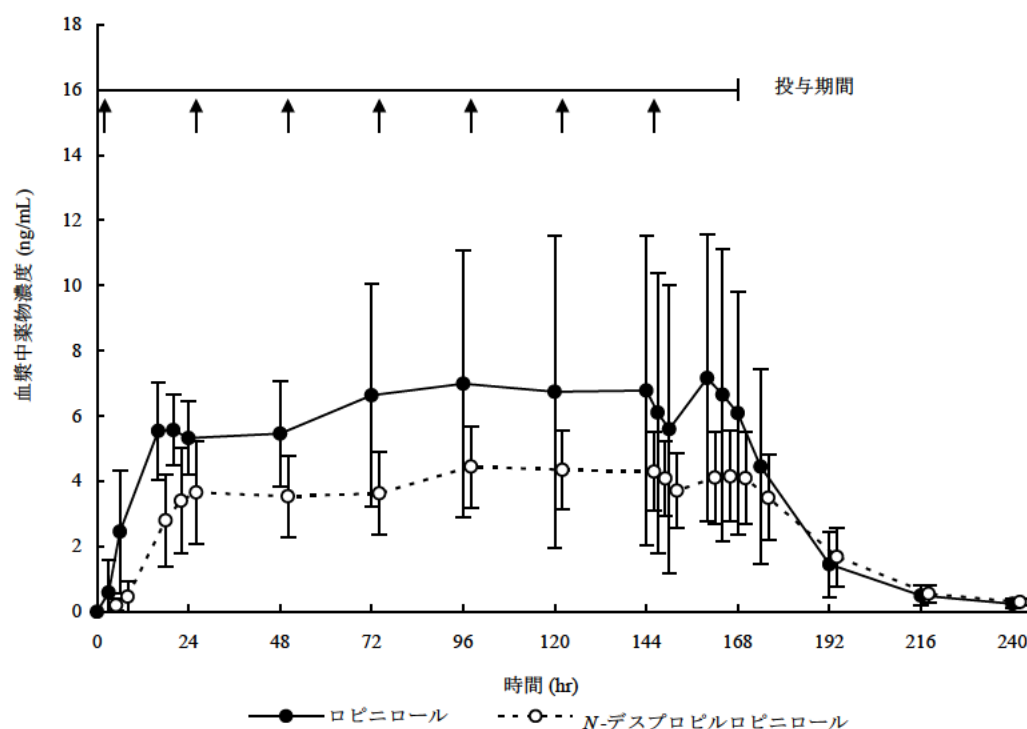
例数

ロピニロール：0～72hr (n=8)、96～240hr (n=7)

N-デスプロピルロピニロール：0～6hr (n=0)、16～72hr (n=8)、96～192hr (n=7)、216hr (n=4)、240hr (n=3)

図 2.7.6.4-1 HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 及び HP-3000-20.3 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）（続き）

<20.3mg 群>



例数

ロピニロール：0～24hr (n=8)、48～240hr (n=7)

N-デスプロピルロピニロール：0hr (n=0)、3hr (n=2)、6～24hr (n=8)、48～216hr (n=7)、240hr (n=6)

平均値 ± 標準偏差

JP-03 試験総括報告書図 11.5-1、図 11.5-2 及び図 11.5-3 より作成

2.7.6.4.5.2 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータの記述統計量について、血漿中ロピニロールの結果を表 2.7.6.4-3 に、血漿中 N-デスプロピルロピニロールの結果を表 2.7.6.4-4 に示した。

血漿中ロピニロールの治験薬投与 1 回目及び治験薬投与 7 回目の AUC_{0-24} (平均値) 及び C_{max} (平均値) は、いずれの時点においても、おおむね投与量に応じた増加が認められた。 t_{max} の (最頻値) 及び $t_{1/2}$ (平均値) は、投与群間に大きな違いは認められなかった。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ はともに約 20hr と考えられた。

血漿中 N-デスプロピルロピニロールの治験薬投与 1 回目及び治験薬投与 7 回目の C_{max} (平均値) 並びに治験薬投与 7 回目の AUC_{0-24} (平均値) は、おおむね投与量に応じた増加が認められた。 t_{max} は約 20～24hr と考えられた。 $t_{1/2}$ は、いずれの投与群においてもおおむね同程度であり、未変化体と同様に約 20hr と考えられた。

表 2.7.6.4-3 血漿中ロビニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与群		血漿中ロビニロール						
		治験薬投与 1 回目			治験薬投与 7 回目			
		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
6.8mg 群	例数	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	27.9	2.17	21.5	38.5	1.88	15.3	20.3
	標準偏差	14.9	1.03	3.0	20.6	0.966	8.0	4.84
	変動係数	53.6	47.5	13.8	53.5	51.5	52.3	23.9
	最小値	8.03	1.04	16.0	18.3	0.844	3.0	13.8
	中央値	26.4	1.99	22.0	35.8	1.83	18.0	20.3
	最大値	57.7	4.15	24.0	83.5	3.91	24.0	27.2
	最頻値	—	—	24.0	—	—	20.0	—
13.5mg 群	例数	8	8	8	7	7	7	7
	平均値	33.1	2.89	22.5	84.8	4.21	20.6	20.8
	標準偏差	6.13	0.567	3.0	69.5	3.31	4.3	4.03
	変動係数	18.5	19.7	13.2	82.0	78.6	20.8	19.4
	最小値	26.0	2.32	16.0	37.0	1.92	16.0	15.3
	中央値	31.1	2.77	24.0	71.5	3.61	24.0	19.5
	最大値	43.0	3.99	24.0	237	11.5	24.0	27.0
	最頻値	—	—	24.0	—	—	24.0	—
20.3mg 群	例数	8	8	8	7	7	7	7
	平均値	89.4	5.91	19.5	154	7.16	16.0	19.0
	標準偏差	30.0	1.31	3.3	104	4.40	0.0	4.30
	変動係数	33.6	22.1	17.1	67.8	61.4	0.0	22.6
	最小値	58.8	4.59	16.0	76.8	3.72	16.0	14.1
	中央値	81.8	5.64	20.0	112	5.28	16.0	17.4
	最大値	149	8.53	24.0	380	16.5	16.0	25.1
	最頻値	—	—	16.0	—	—	16.0	—

JP-03 試験総括報告書表 11.5-1 を一部改変

表 2.7.6.4-4 血漿中 *N*-デスプロビ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）

投与群		血漿中 <i>N</i> -デスプロビルロピニロール						
		治験薬投与 1 回目			治験薬投与 7 回目			
		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
6.8mg 群	例数	4	8	8	8	8	8	5
	平均値	12.6	0.870	24.0	20.3	0.968	15.0	18.3
	標準偏差	8.29	0.457	0.0	6.47	0.301	9.5	2.68
	変動係数	65.9	52.6	0.0	32.0	31.1	63.6	14.7
	最小値	6.20	0.340	24.0	6.33	0.322	3.0	16.1
	中央値	9.75	0.825	24.0	20.9	1.01	18.0	16.8
	最大値	24.6	1.76	24.0	26.1	1.31	24.0	22.7
	最頻値	—	—	24.0	—	—	24.0	—
13.5mg 群	例数	0	8	8	7	7	7	3
	平均値	—	1.53	24.0	46.7	2.18	19.3	22.6
	標準偏差	—	0.375	0.0	15.8	0.611	7.5	7.73
	変動係数	—	24.5	0.0	33.7	28.0	38.7	34.2
	最小値	—	0.964	24.0	28.3	1.60	3.0	13.9
	中央値	—	1.61	24.0	44.3	2.08	20.0	25.1
	最大値	—	2.02	24.0	68.2	3.11	24.0	28.8
	最頻値	—	—	24.0	—	—	20.0	—
20.3mg 群	例数	0	8	8	7	7	7	6
	平均値	—	3.66	23.5	96.4	4.34	8.4	18.6
	標準偏差	—	1.56	1.4	30.2	1.36	9.3	1.92
	変動係数	—	42.7	6.0	31.3	31.3	110.8	10.3
	最小値	—	1.70	20.0	69.3	3.24	3.0	16.1
	中央値	—	3.61	24.0	85.5	3.77	3.0	18.2
	最大値	—	6.36	24.0	157	7.08	24.0	21.3
	最頻値	—	—	24.0	—	—	3.0	—

JP-03 試験総括報告書表 11.5-2 を一部改変

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

AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の治験薬投与 1 回目及び治験薬投与 7 回目における N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比を表 2.7.6.4-5 に示した。

AUC₀₋₂₄ の N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値）は、6.8mg 群でやや低いものの治験薬投与 7 回目において投与群間で大きな違いはないものと考えられた。C_{max} の N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値）は、6.8mg 群でやや低いものの投与群間で大きな違いはないものと考えられた。

表 2.7.6.4-5 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)

投与群		N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比			
		AUC ₀₋₂₄		C _{max}	
		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
6.8mg 群	例数	4	8	8	8
	平均値	0.420	0.591	0.425	0.574
	標準偏差	0.152	0.250	0.183	0.222
	変動係数	36.2	42.3	43.1	38.7
	最小値	0.204	0.240	0.196	0.252
	中央値	0.469	0.582	0.415	0.563
	最大値	0.540	1.068	0.713	0.991
13.5mg 群	例数	0	7	8	7
	平均値	—	0.686	0.556	0.641
	標準偏差	—	0.242	0.191	0.215
	変動係数	—	35.3	34.4	33.6
	最小値	—	0.288	0.318	0.270
	中央値	—	0.604	0.650	0.587
	最大値	—	0.958	0.762	0.901
20.3mg 群	例数	0	7	8	7
	平均値	—	0.745	0.610	0.705
	標準偏差	—	0.276	0.191	0.255
	変動係数	—	37.1	31.3	36.1
	最小値	—	0.413	0.337	0.400
	中央値	—	0.877	0.625	0.840
	最大値	—	1.010	0.874	0.934

治験薬投与 1 回目の 13.5mg 群及び 20.3mg 群の AUC₀₋₂₄ はいずれも参考値であったため、記述統計量は算出せず。

JP-03 試験総括報告書表 11.5-3 から引用

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

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を表 2.7.6.4-6 に示した。

各測定時点の血漿中ロピニロール濃度 / 初回投与開始後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比の平均値は、いずれの投与群も、治験薬投与開始後 48hr 又は 72hr から治験薬投与開始後 168hr で同程度の値を示したことから、血漿中ロピニロール濃度はおおむね治験薬投与開始後 48～72hr で定常状態に達するものと考えられた。

表 2.7.6.4-6 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）

投与群		時間 (hr) ^{a)}					
		48	72	96	120	144	168
6.8mg 群	例数	8	8	8	8	7	8
	平均値	1.379	1.259	1.217	1.102	0.947	0.897
	標準偏差	0.371	0.347	0.781	0.624	0.422	0.335
	変動係数	26.9	27.6	64.2	56.6	44.5	37.3
	最小値	1.031	0.850	0.656	0.553	0.614	0.407
	中央値	1.186	1.210	0.879	0.867	0.813	0.828
	最大値	1.940	2.042	2.760	2.452	1.837	1.454
13.5mg 群	例数	8	8	7	7	7	7
	平均値	1.243	1.318	1.189	1.042	1.128	1.318
	標準偏差	0.190	0.293	0.339	0.533	0.683	0.747
	変動係数	15.3	22.2	28.5	51.1	60.5	56.7
	最小値	0.846	1.042	0.734	0.233	0.478	0.755
	中央値	1.316	1.254	1.121	1.015	1.088	1.051
	最大値	1.425	1.867	1.622	1.799	2.449	2.882
20.3mg 群	例数	7	7	7	7	7	7
	平均値	1.068	1.241	1.305	1.233	1.247	1.141
	標準偏差	0.262	0.420	0.516	0.586	0.574	0.491
	変動係数	24.5	33.9	39.5	47.5	46.0	43.0
	最小値	0.725	0.616	0.857	0.674	0.783	0.589
	中央値	0.987	1.287	1.208	1.110	1.135	1.068
	最大値	1.420	1.943	2.229	2.457	2.486	1.971

a: 投与開始時を 0hr とした経過時間

JP-03 試験総括報告書表 11.5-4 から引用

2.7.6.4.5.5 ロピニロールの累積係数

AUC₀₋₂₄ の累積係数 (平均値 ± 標準偏差) は、6.8mg 群で 1.773 ± 1.322 、13.5mg 群で 2.378 ± 1.468 、20.3mg 群で 1.826 ± 0.827 であり、C_{max} の累積係数は、6.8mg 群で 0.958 ± 0.474 、13.5mg 群で 1.377 ± 0.743 、20.3mg 群で 1.246 ± 0.569 であった。AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の累積係数は、投与群間において大きな違いは認められなかった。

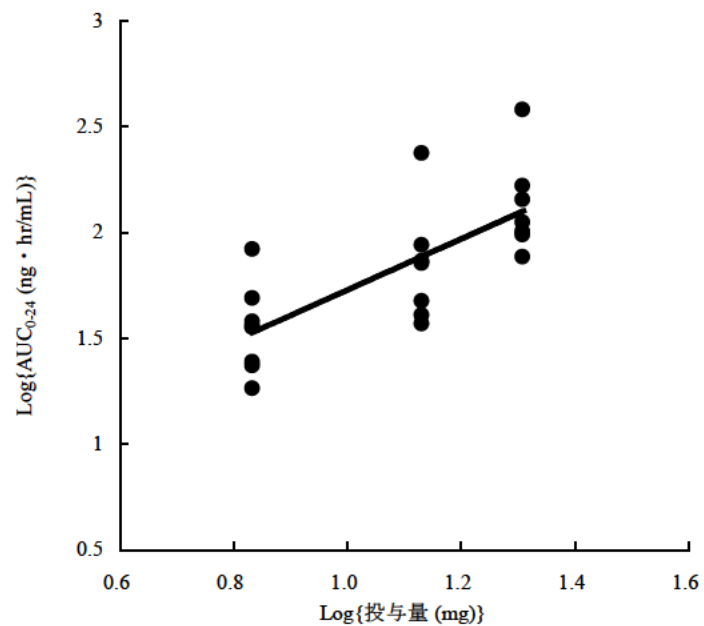
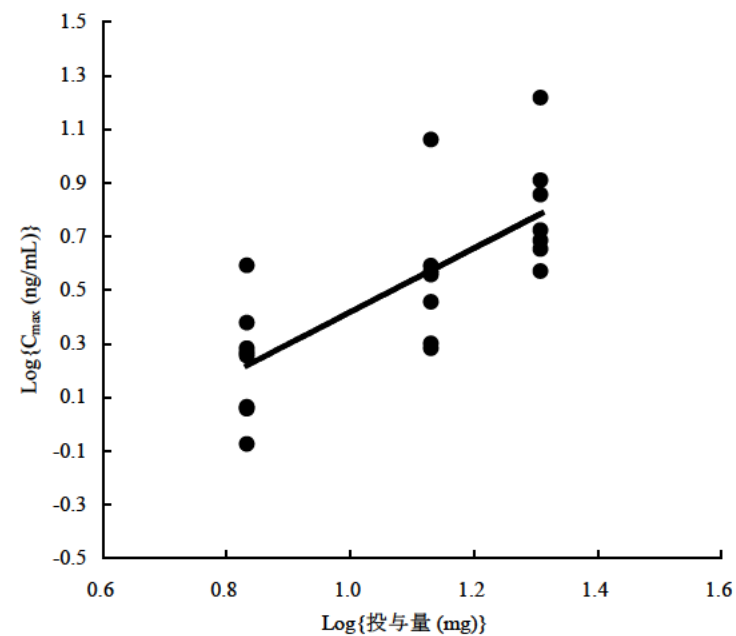
2.7.6.4.5.6 薬物動態パラメータの用量相関性

血漿中ロピニロールの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の用量相関性の散布図を [図 2.7.6.4-2](#) に示した。

対数変換後の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} を応答変数とし、説明変数に対数変換後の投与量を固定効果（連続量）とした power モデルを用いて、モデルのパラメータ推定値、標準誤差及びその 95%信頼区間を算出した。

定常状態に達したと考えられる以降の時点である治験薬投与 7 回目において、AUC₀₋₂₄ の傾き (β) の推定値 (95%信頼区間下限～上限) は 1.205 (0.685～1.725) であり、C_{max} の傾き (β) の推定値は 1.190 (0.689～1.691) であった。これらのことから、AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は 6.8～20.3mg 間でほぼ投与量に比例して増加することが確認された。

図 2.7.6.4-2 血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの用量相関性（散布図）（薬物動態解析対象集団）

治験薬投与7回目のAUC₀₋₂₄治験薬投与7回目のC_{max}

図中の線は power モデル [$Y = \alpha X^\beta$ (対数変換後の回帰式: $\log Y = \alpha + \beta \log X$)] により推定された α 及び β の推定値を用いて描いたもの。

JP-03 試験総括報告書図 11.5-4 から引用

2.7.6.4.5.7 推定吸収量及び推定吸収率

各評価時点におけるロピニロール塩酸塩の推定吸収率（平均値 ± 標準偏差）は、6.8mg 群において治験薬投与 1 回目 $29.0 \pm 14.9\%$ 、治験薬投与 7 回目 $23.4 \pm 9.6\%$ 、13.5mg 群において治験薬投与 1 回目 $19.7 \pm 4.2\%$ 、治験薬投与 7 回目 $19.0 \pm 3.8\%$ 、20.3mg 群において治験薬投与 1 回目 $42.8 \pm 11.3\%$ 、治験薬投与 7 回目 $33.5 \pm 9.8\%$ であった。各投与群における推定吸収率は、いずれの評価時点においても大きな違いは認められなかった。ロピニロール塩酸塩の推定吸収率は 20～40% 程度と考えられた。

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

L-DOPA 併用の有無別による血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（ AUC_{0-24} 及び C_{max} ）について、投与量を 6.8mg に基準化した血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータを付録 表 2.7.6.4-9 に、体重補正した血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータを付録 表 2.7.6.4-10 に示した。

投与量の基準化による検討及び体重補正による検討のいずれにおいても、治験薬投与 1 回目の AUC_{0-24} 及び C_{max} で L-DOPA 非併用が L-DOPA 併用に比較してわずかに高い傾向が認められたが、治験薬投与 7 回目は同程度であり、ロピニロールの薬物動態は、L-DOPA 併用の有無による違いはないと考えられた。

2.7.6.4.6 安全性

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

治験薬投与開始後に発現した有害事象について、有害事象及び因果関係を否定できない有害事象発現率を表 2.7.6.4-7 に示した。

(1) 事象名別

有害事象発現率は、6.8mg 群 50.0% (4/8 例)、13.5mg 群 87.5% (7/8 例)、20.3mg 群 87.5% (7/8 例) であった。

6.8mg 群の有害事象は、血中尿酸増加、食欲減退、頸部痛、傾眠、浮動性めまい、紅斑、起立性低血圧が各 12.5% (1/8 例) であった。13.5mg 群で最も発現率が高かった有害事象は、便秘、適用部位紅斑が各 37.5% (3/8 例)、次いで適用部位そう痒感 25.0% (2/8 例)、悪心、蜂巣炎、総蛋白減少、起立血圧低下、白血球数減少、傾眠、口腔咽頭不快感、紅斑、発疹、蕁麻疹が各 12.5% (1/8 例) であった。20.3mg 群で最も発現率が高かった有害事象は、総蛋白減少、傾眠が各 37.5% (3/8 例)、次いで嘔吐、適用部位そう痒感、挫傷、血中ナトリウム減少、頭痛が各 25.0% (2/8 例)、便秘、悪心、適用部位紅斑、転倒、起立血圧低下、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、血中ビリルビン増加、血中クロール減少、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、血中カリウム減少、体温上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数増加、白血球数増加、尿中蛋白陽性、血中アルカリホスファターゼ増加、譫妄、不眠症が各 12.5% (1/8 例) であった。

因果関係を否定できない有害事象発現率は、6.8mg 群 37.5% (3/8 例)、13.5mg 群 62.5% (5/8 例)、20.3mg 群 87.5% (7/8 例) であった。

6.8mg 群の因果関係を否定できない有害事象は、食欲減退、傾眠、浮動性めまい、起立性低血圧が各 12.5% (1/8 例) であった。13.5mg 群で最も発現率が高かった因果関係を否定できない有害事象は、適用部位紅斑が 37.5% (3/8 例)、次いで適用部位そう痒感 25.0% (2/8 例)、便秘、悪心、総蛋白減少、起立血圧低下、白血球数減少、傾眠が各 12.5% (1/8 例) であった。20.3mg 群で最も発現率が高かった因果関係を否定できない有害事象は、傾眠 37.5% (3/8 例)、次いで嘔吐、適用部位そう痒感、総蛋白減少、頭痛が各 25.0% (2/8 例)、悪心、適用部位紅斑、転倒、血中ナトリウム減少、起立血圧低下、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、血中ビリルビン増加、血中クロール減少、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、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数増加、白血球数増加、尿中蛋白陽性、血中アルカリホスファターゼ増加、譫妄が各 12.5% (1/8 例) であった。

(2) 重症度別

重症度別の有害事象発現率は、6.8mg 群では軽度 50.0% (4/8 例)、13.5mg 群では軽度 62.5% (5/8 例) 及び中等度 25.0% (2/8 例)、20.3mg 群では軽度 62.5% (5/8 例)、中等度及び高度が各 12.5% (1/8 例) であった。中等度の有害事象は、13.5mg 群の蜂巣炎、白血球数減少が各 12.5% (1/8 例)、20.3mg 群の嘔吐 25.0% (2/8 例)、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 12.5% (1/8 例) であり、いずれの事象も消失した。なお、高度の有害事象は 20.3mg 群の譫妄 12.5% (1/8 例) のみであり、対症治療により消失した。

重症度別の因果関係を否定できない有害事象発現率は、6.8mg 群では軽度 37.5% (3/8 例)、13.5mg 群では軽度 50.0% (4/8 例) 及び中等度 12.5% (1/8 例)、20.3mg 群では軽度 62.5% (5/8 例)、中等度及び高度が各 12.5% (1/8 例) であった。中等度の因果関係を否定できない有害事象は、13.5mg 群の白血球数減少 12.5% (1/8 例)、20.3mg 群の嘔吐 25.0% (2/8 例)、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 12.5% (1/8 例) であった。白血球数減少の 1 例は、治験薬の投与を中止することなく、また対症治療を施すことなく消失した。嘔吐を発現した 2 例のうち、1 例は治験薬の投与を中止することなく対症治療により消失したが、別の 1 例は嘔吐により治験薬の投与を中止し、対症治療により消失した。なお、本患者は中等度の血中ビリルビン増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加も治験薬の投与中止後に発現しており、いずれの事象も治療を施すことなく消失した。高度の因果関係を否定できない有害事象は、20.3mg 群の譫妄 12.5% (1/8 例) のみであり、対症治療により消失した。

表 2.7.6.4-7 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		
投与群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群
安全性解析対象例数	8	8	8	8	8	8
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	0 (0.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (37.5)
便秘	0 (0.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
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	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)
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)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
臨床検査	1 (12.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	4 (50.0)
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)
起立血圧低下	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
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)	1 (12.5)
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)	1 (12.5)
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 (12.5)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
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 (12.5)
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 (12.5)
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)
血中尿酸増加	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	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)	1 (12.5)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	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 (12.5)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
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)	1 (12.5)
代謝および栄養障害	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸部痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)

表 2.7.6.4-7 有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

因果関係 投与群	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群
安全性解析対象例数	8	8	8	8	8	8
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

事象名：MedDRA/J ver. ■■■

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

2.7.6.4.6.2 L-DOPA 併用の有無別における有害事象

L-DOPA 併用の有無別における有害事象及び因果関係を否定できない有害事象発現率を付録表 2.7.6.4-11 に示した。

有害事象発現率は、L-DOPA 非併用では 6.8mg 群 50.0% (2/4 例)、13.5mg 群 75.0% (3/4 例)、20.3mg 群 75.0% (3/4 例)、L-DOPA 併用では 6.8mg 群 50.0% (2/4 例)、13.5mg 群 100.0% (4/4 例)、20.3mg 群 100.0% (4/4 例) であった。

L-DOPA 併用の有無別における有害事象のうち、傾眠は、L-DOPA 非併用に比較して L-DOPA 併用で発現率が高い傾向がみられたが [L-DOPA 非併用 8.3% (1/12 例)、L-DOPA 併用 33.3% (4/12 例)]、その他の事象では明らかな違いは認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象発現率は、L-DOPA 非併用では 6.8mg 群 25.0% (1/4 例)、13.5mg 群 50.0% (2/4 例)、20.3mg 群 75.0% (3/4 例)、L-DOPA 併用では 6.8mg 群 50.0% (2/4 例)、13.5mg 群 75.0% (3/4 例)、20.3mg 群 100.0% (4/4 例) であった。

L-DOPA 併用の有無別における因果関係を否定できない有害事象においても、傾眠は L-DOPA 非併用に比較して L-DOPA 併用で発現率が高い傾向がみられたが [L-DOPA 非併用 8.3% (1/12 例)、L-DOPA 併用 33.3% (4/12 例)]、その他の事象では明らかな違いは認められなかった。

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

HP-3000 を投与した部位に発現した有害事象は、適用部位紅斑 [6.8mg 群 0.0% (0/8 例)、13.5mg 群 37.5% (3/8 例)、20.3mg 群 12.5% (1/8 例)、以下同順] 及び適用部位そう痒感 [0.0% (0/8 例)、25.0% (2/8 例)、25.0% (2/8 例)] であった。いずれの事象も因果関係を否定できない有害事象と判断されたが、重症度は軽度であり、治験薬を中止することなく、また対症治療を施さずに消失した。

2.7.6.4.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験では死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、20.3mg 群（L-DOPA 非併用）に譫妄が 1 例 1 件みられた。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「関連あるかもしれない」と判断された。

重篤な有害事象の詳細を付録 表 2.7.6.4-12 に示した。

2.7.6.4.6.5 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）として、治験薬の投与を中止した有害事象の嘔吐が 1 例に認められた。治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」と判断された。なお、本患者は重篤な有害事象を発現した患者と同一である。

2.7.6.4.6.6 臨床検査値の評価

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。

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。

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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの記述統計量を付録 表 2.7.6.4-13 に示した。

体温、血圧（収縮期及び拡張期）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。

(2) 12 誘導心電図

入院時検査の正常から各評価時期に異常となった変動は認められなかった。

2.7.6.4.7 結論

パーキンソン病患者を対象に、HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 又は HP-3000-20.3 を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性から HP-3000 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。

重症度別の有害事象発現状況及び重篤な有害事象の発現状況を踏まえ、HP-3000 の初回投与量は、安全性上 13.5mg まで問題ないと考えた。

また、HP-3000-6.8、HP-3000-13.5 又は HP-3000-20.3 を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の血漿中ロピニロールは、おおむね投与開始後 48～72 時間で定常状態に到達し、薬物動態パラメータ（AUC₀₋₂₄ 及び C_{max}）は 6.8～20.3mg 間でほぼ投与量に比例して増加することが確認された。UPDRS

part II、UPDRS part III 及び UPDRS part II + UPDRS part III による有効性の検討では、HP-3000-13.5 及び HP-3000-20.3 で減少傾向が認められた。

2.7.6.4.8 付録

表 2.7.6.4-8 L-DOPA 併用の有無別における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）

表 2.7.6.4-9 投与量を 6.8mg に基準化した L-DOPA 併用の有無別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

表 2.7.6.4-10 体重補正した L-DOPA 併用の有無別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

表 2.7.6.4-11 L-DOPA 併用の有無別における有害事象及び因果関係を否定できない有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.4-12 重篤な有害事象の叙述

表 2.7.6.4-13 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.4-8 L-DOPA 併用の有無別における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）

L-DOPA 併用の有無	投与群		6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群
L-DOPA 非併用	薬物動態解析対象集団採用例		4	4	4
	性別	男	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
		女	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
	年齢 ^{a)} (歳)	65 歳未満	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
		65 歳以上	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
		例数	4	4	4
		平均値 ± 標準偏差	64.5 ± 8.3	71.5 ± 6.2	70.5 ± 2.4
		中央値	64.0	73.0	70.5
		最小値～最大値	55～75	63～77	68～73
	身長 (cm)	例数	4	4	4
		平均値 ± 標準偏差	156.98 ± 11.22	156.33 ± 7.04	160.85 ± 5.11
		中央値	157.10	157.35	161.80
		最小値～最大値	144.8～168.9	147.0～163.6	154.0～165.8
	体重 (kg)	例数	4	4	4
		平均値 ± 標準偏差	55.55 ± 11.58	52.83 ± 10.54	61.93 ± 7.04
		中央値	53.55	54.55	60.30
		最小値～最大値	45.4～69.7	40.5～61.7	55.8～71.3
	改訂 Hoehn & Yahr 重症度	1 度	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1.5 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 度	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
		2.5 度	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
		3 度	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
		4 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	罹病期間 ^{b)} (ヵ月)	例数	4	4	4
		平均値 ± 標準偏差	19.8 ± 3.2	26.0 ± 25.6	28.3 ± 5.7
		中央値	21.0	18.5	30.5
		最小値～最大値	15～22	4～63	20～32

表 2.7.6.4-8 L-DOPA 併用の有無別における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) (続き)

L-DOPA 併用の有無	投与群		6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群
L-DOPA 併用	薬物動態解析対象集団採用例		4	4	4
	性別	男	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
		女	4 (100.0)	4 (100.0)	2 (50.0)
	年齢 ^{a)} (歳)	65 歳未満	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
		65 歳以上	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
		例数	4	4	4
		平均値 ± 標準偏差	66.0 ± 5.0	64.8 ± 6.4	65.5 ± 8.5
		中央値	66.5	64.5	67.0
		最小値～最大値	60～71	58～72	54～74
	身長 (cm)	例数	4	4	4
		平均値 ± 標準偏差	149.30 ± 8.76	151.00 ± 3.81	162.98 ± 7.97
		中央値	147.85	151.80	162.20
		最小値～最大値	141.8～159.7	146.0～154.4	155.5～172.0
	体重 (kg)	例数	4	4	4
		平均値 ± 標準偏差	52.70 ± 10.68	53.70 ± 6.70	58.83 ± 17.11
		中央値	50.65	54.00	57.60
		最小値～最大値	43.8～65.7	45.2～61.6	39.5～80.6
	改訂 Hoehn & Yahr 重症度	1 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1.5 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 度	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
		2.5 度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
		3 度	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
		4 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	罹病期間 ^{b)} (ヵ月)	例数	4	4	4
		平均値 ± 標準偏差	35.8 ± 31.0	35.5 ± 22.6	72.3 ± 42.9
		中央値	32.0	34.0	72.5
		最小値～最大値	9～70	10～64	30～114

例数 (%)

a: 治験薬投与開始日の年齢とした。

b: 発症時期から治験薬投与開始日までの期間を罹病期間 (ヵ月) とした。

JP-03 試験総括報告書表 11.2-1 より作成

表 2.7.6.4-9 投与量を 6.8mg に基準化した L-DOPA 併用の有無別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

L-DOPA 併用の有無	記述統計量	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)		C _{max} (ng/mL)	
		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
L-DOPA 非併用	例数	12	11	12	11
	平均値	29.5	45.1	2.10	2.22
	標準偏差	13.0	26.3	0.825	1.26
	変動係数	43.9	58.4	39.2	56.9
	最小値	16.3	23.5	1.20	1.14
	中央値	24.6	37.4	1.90	1.82
	最大値	57.7	119	4.15	5.79
L-DOPA 併用	例数	12	11	12	11
	平均値	20.2	42.9	1.63	2.03
	標準偏差	8.45	33.7	0.495	1.46
	変動係数	41.9	78.5	30.4	71.8
	最小値	8.03	18.3	1.04	0.844
	中央値	17.9	32.6	1.50	1.50
	最大値	37.3	127	2.62	5.53

JP-03 試験総括報告書表 14.2.4-11 から引用

表 2.7.6.4-10 体重補正した L-DOPA 併用の有無別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

L-DOPA 併用の有無	記述統計量	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)		C _{max} (ng/mL)	
		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
L-DOPA 非併用	例数	12	11	12	11
	平均値	242	359	17.1	17.6
	標準偏差	101	161	5.69	7.61
	変動係数	41.7	44.8	33.2	43.2
	最小値	129	167	10.3	10.1
	中央値	247	327	16.3	16.4
	最大値	463	710	27.7	34.5
L-DOPA 併用	例数	12	11	12	11
	平均値	168	341	13.3	16.1
	標準偏差	86.1	267	5.06	11.7
	変動係数	51.4	78.4	38.1	72.6
	最小値	52.1	124	6.74	6.70
	中央値	136	231	11.8	12.0
	最大値	303	1010	22.8	43.8

JP-03 試験総括報告書表 14.2.4-27 から引用

表 2.7.6.4-11 L-DOPA 併用の有無別における有害事象及び因果関係を否定できない有害事象発現率（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					
L-DOPA 併用の有無	L-DOPA 非併用			L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用			L-DOPA 併用		
投与群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群
安全性解析対象例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
有害事象	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
便秘	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	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	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
適用部位紅斑	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (25.0)	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 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (25.0)	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 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
臨床検査	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	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 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	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)	1 (25.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	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 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (25.0)	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 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	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 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-11 L-DOPA 併用の有無別における有害事象及び因果関係を否定できない有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

因果関係	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
L-DOPA 併用の有無	L-DOPA 非併用			L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用			L-DOPA 併用		
投与群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群	6.8mg 群	13.5mg 群	20.3mg 群
安全性解析対象例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
有害事象	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
傾眠	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (25.0)	1 (25.0)	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 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (25.0)	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 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	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)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

事象名：MedDRA/J ver. ■■■

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 2.7.6.4-12 重篤な有害事象の叙述

20.3mg 群 (L-DOPA 非併用)

被験者識別コード：3000-03-023

有害事象名	譫妄 (医師記載名：せん妄)	
有害事象の内容	発現時期、発現日	3 日 6 時間 13 分後
	転帰	消失 (有害事象発現日から 79 日 12 時間 22 分)
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	投与期間外のため処置なし
本症例で発現したその他の有害事象 (非重篤)	嘔吐 (医師記載名：嘔吐)	
	発現時期、発現日	4 時間 9 分後
	転帰	消失 (有害事象発現日から 2 日 16 時間 36 分)
	重症度	中等度
	治験薬との因果関係	明らかに関連あり
	治験薬の処置	中止
	治療の有無	あり
	白血球数増加 (医師記載名：白血球数増加)	
	発現時期、発現日	3 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 3 日目 ^{a)})
	グレード	Grade1
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	投与期間外のため処置なし
	治療の有無	なし
	好中球数増加 (医師記載名：好中球増加)	
	発現時期、発現日	3 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 2 日目 ^{a)})
	グレード	Grade1
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	投与期間外のため処置なし
	治療の有無	なし
	血中ビリルビン増加 (医師記載名：総ビリルビン上昇)	
	発現時期、発現日	3 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 3 日目 ^{a)})
	グレード	Grade2
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	投与期間外のため処置なし
	治療の有無	なし
	血中乳酸脱水素酵素増加 (医師記載名：LDH 上昇)	
	発現時期、発現日	4 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 2 日目 ^{a)})
	グレード	Grade1
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	投与期間外のため処置なし
	治療の有無	なし
	血中ナトリウム減少 (医師記載名：Na 低下)	
	発現時期、発現日	3 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 2 日目 ^{a)})
	グレード	Grade1
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	投与期間外のため処置なし
	治療の有無	なし

	血中クロール減少（医師記載名：Cl 低下） 発現時期、発現日： 3 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 2 日目^{a)}） グレード： Grade1 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 投与期間外のため処置なし 治療の有無： なし
	尿中蛋白陽性（医師記載名：尿蛋白陽性） 発現時期、発現日： 3 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 2 日目^{a)}） グレード： Grade1 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 投与期間外のため処置なし 治療の有無： なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記載名：CK 上昇） 発現時期、発現日： 3 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 7 日目^{a)}） グレード： Grade2 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 投与期間外のため処置なし 治療の有無： なし
	起立血圧低下（医師記載名：立位血圧低下） 発現時期、発現日： 3 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 1 日目^{a)}） グレード： Grade1 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 投与期間外のため処置なし 治療の有無： なし
患者背景	73 歳、男性、63.3kg、合併症：狭心症、頸椎椎間板ヘルニア、過活動膀胱、胃潰瘍、便秘症、既往歴：なし
併用薬（有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・ シンメトレル錠 50mg、アーテン錠（2mg）（目的：対象疾患） ・ プルゼニド錠 12mg、ラキシベロン内用液 0.75%、ベシケア OD 錠 2.5mg、ヘルベッサール R カプセル 100mg、パリエット錠 10mg（目的：合併症） ・ ヤクバンテープ 40mg（目的：その他 / 肩こり） ・ ビタメジン静注用（目的：その他 / ビタミン欠乏症予防） ・ ソルデム 3A 輸液（目的：有害事象 / 嘔吐、その他 / 脱水予防） ・ ガスモチン錠 5mg、ソリタ - T1 号輸液、ナウゼリン坐剤 60、ナウゼリン OD 錠 10（目的：有害事象 / 嘔吐）
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	セレネース注 5mg [5mg]、リスパダール内用液 1mg/mL [1mg/回]、ドグマチールカプセル 50mg [150mg]、テトラミド錠 10mg [10mg]、リスパダール錠 1mg [1mg]、ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用）[7.5g]、アリセプト D 錠 3mg [1mg]、ランドセン細粒 0.1% [0.5mg]、ランドセン細粒 0.1% [0.3mg]、グラマリール錠 25mg [12.5mg]
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	せん妄は治験薬中止後に発現しており、環境の変化、嘔吐による脱水、ストレス、併用薬剤（アーテン、シンメトレル、ベシケア OD）等によりせん妄を発症したと推測しているが、体内に残存していた治験薬が影響する可能性もあり、治験薬との因果関係は否定できない。せん妄発症後、誤嚥性肺炎を併発し、人工呼吸器装着、ICU 管理等、身体的、精神的ストレスが増大し、せん妄の回復が遅れ、また、入院期間の延長を余儀なくされた。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	せん妄：関連あるかもしれない（治験薬投与終了後に発現した事象であり、因果関係を否定する根拠がないため。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算又は発現日時からの経過時間

JP-03 試験総括報告書表 14.3.3-1 及び表 16.2.8 より作成

表 2.7.6.4-13 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）

投与群			6.8mg 群				13.5mg 群				20.3mg 群			
バイタルサイン項目	体位	評価時期	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
体温 (C)	—	入院時検査	8	36.61 ± 0.33	36.70	35.9～36.9	8	36.38 ± 0.34	36.45	35.7～36.8	8	36.63 ± 0.30	36.50	36.2～37.2
		治験薬投与 4 回目	8	36.33 ± 0.42	36.30	35.5～36.8	8	36.56 ± 0.29	36.60	35.9～36.8	7	36.70 ± 0.62	36.80	35.7～37.7
		治験薬投与 8 回目	8	36.35 ± 0.35	36.20	36.0～37.0	7	36.70 ± 0.29	36.80	36.3～37.0	7	36.56 ± 0.48	36.60	35.9～37.3
		治験薬投与 11 回目	8	36.28 ± 0.47	36.50	35.4～36.7	7	36.53 ± 0.36	36.60	36.0～37.1	7	36.81 ± 0.20	36.80	36.6～37.1
拡張期血圧 (mmHg)	臥位	入院時検査	8	75.9 ± 9.3	75.5	64～96	8	68.9 ± 7.1	67.0	61～82	8	65.5 ± 5.6	65.5	59～76
		治験薬投与 4 回目	8	69.8 ± 8.3	67.0	61～86	8	69.5 ± 7.3	68.5	60～81	7	66.9 ± 7.3	67.0	54～77
		治験薬投与 8 回目	8	79.5 ± 11.6	77.0	67～102	7	63.7 ± 5.9	62.0	59～76	7	67.9 ± 8.0	66.0	60～82
		治験薬投与 11 回目	8	74.8 ± 5.4	73.5	68～85	7	67.4 ± 9.9	66.0	57～83	7	68.3 ± 5.2	68.0	62～75
	立位 1 分	入院時検査	8	82.1 ± 12.9	80.5	63～108	8	71.4 ± 8.9	72.0	59～83	8	67.6 ± 8.0	68.0	52～80
		治験薬投与 4 回目	8	78.6 ± 9.1	77.5	64～96	8	70.8 ± 8.7	72.5	54～82	7	71.4 ± 6.9	71.0	63～83
		治験薬投与 8 回目	8	79.3 ± 11.4	78.5	60～97	7	68.9 ± 8.3	72.0	52～78	7	71.7 ± 6.5	71.0	64～82
		治験薬投与 11 回目	8	80.6 ± 6.9	82.0	69～89	7	72.7 ± 8.5	72.0	59～83	7	71.3 ± 6.0	70.0	66～83
	立位 3 分	入院時検査	8	81.1 ± 10.9	79.5	65～102	8	74.1 ± 9.1	72.5	63～92	8	70.9 ± 7.5	71.0	60～81
		治験薬投与 4 回目	8	78.8 ± 10.4	79.0	62～98	8	71.6 ± 9.7	71.0	55～85	7	73.4 ± 7.5	71.0	67～88
		治験薬投与 8 回目	8	79.9 ± 10.6	80.5	58～92	7	66.4 ± 7.8	70.0	52～75	7	72.0 ± 7.4	71.0	60～82
		治験薬投与 11 回目	8	78.8 ± 5.3	81.0	68～84	7	72.7 ± 9.5	73.0	60～85	7	73.6 ± 4.7	74.0	67～79
収縮期血圧 (mmHg)	臥位	入院時検査	8	126.3 ± 22.1	121.5	101～174	8	114.5 ± 12.5	115.5	100～130	8	107.5 ± 9.4	106.5	94～126
		治験薬投与 4 回目	8	115.3 ± 11.7	111.5	100～134	8	117.1 ± 16.0	113.5	99～143	7	108.1 ± 12.7	104.0	91～127
		治験薬投与 8 回目	8	128.0 ± 21.3	127.0	100～156	7	108.4 ± 13.3	105.0	94～129	7	110.6 ± 16.1	107.0	93～142
		治験薬投与 11 回目	8	121.0 ± 12.8	120.5	103～137	7	116.1 ± 17.0	115.0	91～141	7	111.3 ± 10.1	112.0	92～125
	立位 1 分	入院時検査	8	124.3 ± 22.3	120.5	104～171	8	113.9 ± 16.3	113.0	93～136	8	103.3 ± 18.0	105.5	69～133
		治験薬投与 4 回目	8	119.9 ± 10.6	123.5	106～135	8	114.0 ± 15.9	116.0	87～139	7	111.0 ± 9.4	109.0	101～130
		治験薬投与 8 回目	8	120.5 ± 18.8	113.5	97～148	7	104.4 ± 12.4	108.0	78～117	7	108.0 ± 10.8	108.0	93～127
		治験薬投与 11 回目	8	122.5 ± 10.9	121.0	109～142	7	114.0 ± 18.6	119.0	78～138	7	113.1 ± 16.8	114.0	90～137
	立位 3 分	入院時検査	8	124.1 ± 18.5	120.0	107～161	8	115.9 ± 17.3	112.0	96～144	8	111.0 ± 13.8	106.5	95～136
		治験薬投与 4 回目	8	122.0 ± 12.6	123.0	102～145	8	114.5 ± 18.9	116.5	84～140	7	112.0 ± 12.4	108.0	100～130
		治験薬投与 8 回目	8	120.3 ± 15.5	116.0	99～143	7	107.6 ± 14.0	113.0	79～118	7	112.1 ± 12.1	107.0	94～127
		治験薬投与 11 回目	8	119.9 ± 8.7	119.5	109～135	7	119.0 ± 19.4	121.0	85～147	7	116.3 ± 16.7	111.0	99～140

表 2.7.6.4-13 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

投与群			6.8mg 群				13.5mg 群				20.3mg 群			
バイタルサイン項目	体位	評価時期	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
脈拍数 (回/min)	臥位	入院時検査	8	80.5 ± 13.2	79.5	63～105	8	66.9 ± 7.8	65.0	56～82	8	69.0 ± 10.9	68.5	55～84
		治験薬投与 4 回目	8	74.4 ± 13.0	75.5	56～97	8	66.3 ± 6.3	64.0	60～79	7	69.7 ± 7.9	65.0	62～81
		治験薬投与 8 回目	8	75.4 ± 12.9	75.0	57～92	7	70.3 ± 8.9	70.0	61～88	7	75.1 ± 7.7	70.0	68～87
		治験薬投与 11 回目	8	75.4 ± 10.5	75.0	60～92	7	67.4 ± 8.0	67.0	57～81	7	80.0 ± 11.5	76.0	66～95
	立位 1 分	入院時検査	8	84.9 ± 12.4	85.0	65～105	8	75.8 ± 7.3	76.5	66～90	8	75.6 ± 9.0	74.0	63～89
		治験薬投与 4 回目	8	80.6 ± 12.5	84.0	62～100	8	76.4 ± 5.8	74.5	71～88	7	77.7 ± 8.1	75.0	68～90
		治験薬投与 8 回目	8	87.3 ± 12.0	87.5	65～105	7	81.3 ± 10.1	76.0	73～100	7	85.0 ± 10.2	83.0	74～98
		治験薬投与 11 回目	8	82.8 ± 10.8	84.5	69～97	7	77.3 ± 8.4	77.0	65～90	7	88.0 ± 16.0	82.0	65～111
	立位 3 分	入院時検査	8	82.3 ± 10.4	80.0	67～97	8	75.4 ± 9.2	76.5	61～93	8	74.0 ± 8.6	71.0	63～88
		治験薬投与 4 回目	8	80.3 ± 13.9	81.5	63～103	8	75.4 ± 5.8	75.0	68～84	7	78.0 ± 8.8	76.0	67～89
		治験薬投与 8 回目	8	81.8 ± 10.1	82.0	64～97	7	80.3 ± 12.0	76.0	67～101	7	83.9 ± 10.4	79.0	74～98
		治験薬投与 11 回目	8	80.5 ± 10.7	78.5	69～96	7	75.9 ± 8.4	74.0	63～89	7	88.4 ± 15.1	83.0	67～111

JP-03 試験総括報告書表 14 3 5-2 から引用

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）

治験の標題：HP-3000 の 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	
治験実施医療機関：51 施設	
治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20 年 月 日	第 II 相
治験終了日 [最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）]：	臨床試験の種類：
20 年 月 日	探索的試験
目的： L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 を 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。	
治験方法： 同意取得し、適格性を確認したうえで患者の仮登録を行い、4 日間～4 週間以上の観察期間（washout 期間を含む）を設けた。観察期終了後に再度適格性を確認したうえで患者の本登録を行い、HP-3000 群又は HP-3000 プラセボ群のいずれかにランダムに割り付けた。治験薬投与期として HP-3000-6.8 (4.5cm²) (又は HP-3000-6.8 プラセボ) から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には 1～4 週までは 1 週間ごと、5～16 週までは 2 週間ごとに 4.5cm² ずつ増量した。治験薬投与期終了後、1～7 日間の漸減期を設けた。 観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.5-1 に示した。	
症例数（計画時及び解析時）： [計画時] 目標登録例数：265 例 解析対象例数：225 例（HP-3000 群：150 例、HP-3000 プラセボ群：75 例） [解析時] 本登録例数：277 例（HP-3000 群：184 例、プラセボ群：93 例） 治験薬投与例数：275 例（HP-3000 群：183 例、プラセボ群：92 例） 有効性解析対象集団 FAS：269 例（HP-3000 群：179 例、プラセボ群：90 例） PPS：259 例（HP-3000 群：172 例、プラセボ群：87 例） 安全性解析対象集団：269 例（HP-3000 群：179 例、プラセボ群：90 例） [症例数の設定根拠] 類薬の L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（2 試験）^{1),2)}においてロピニロール群（徐放製剤を含む）及びプラセボ群における 16 週間以降の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差は-5.00 及び-4.60 であった。また、各群の UPDRS part III 合計スコアの変化量の標準偏差は 7.90～9.65 であった。 上記 2 試験の結果からロピニロール群とプラセボ群の差は少なくとも 4 以上あり、また各群の	

標準偏差は 10 程度であると予測し、HP-3000 群と HP-3000 プラセボ群の群間差を-4、各群の標準偏差を 10 と設定した。

以上の設定より、HP-3000 群と HP-3000 プラセボ群の割付比を 2:1 と設定した本試験において、両側有意水準 5%の t 検定で検出力 80%を確保するために必要な解析対象例数は、225 例 (HP-3000 群 150 例、HP-3000 プラセボ群 75 例) と算出された。

登録後、治験実施中の逸脱等により PPS から除外される患者の割合を 15%程度と見込み、目標登録例数を 265 例と設定した。

診断及び主要な組入れ基準：

[対象疾患]

L-DOPA 併用パーキンソン病

[選択基準]

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 「UK parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に準じ、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2 度～4 度の患者

【改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類】

0：パーキンソニズムなし

1：一側性パーキンソニズム

1.5：一側性パーキンソニズム + 体幹障害

2：両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし

2.5：軽度両側性パーキンソニズム + 後方突進があるが自分で立ち直れる

3：軽～中等度パーキンソニズム + 平衡障害、肉体的には介助不要

4：高度のパーキンソニズム、歩行は介助なしでどうにか可能

5：介助なしでは、車椅子又はベッドに寝たきり（介助でも歩行は困難）

(2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者

(3) 下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者

- wearing off 現象が発現している患者
- on-off 現象が発現している患者
- no-on / delayed on 現象が発現している患者
- L-DOPA の効果が十分に認められていない患者

(4) ドパミンアゴニストを使用している場合は、washout 可能な患者

(5) パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者

(6) 年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）

(7) 受診区分：外来、入院

(8) 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、治験参加に関する文書同意が得られた患者

[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) ロピニロールに対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 治験薬投与開始前 6 ヶ月（26 週間）以内に重篤な精神症状（重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等）が認められた患者（抗パーキンソン病薬によるものを含む）
- (3) 評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害 [第 1 来院日での MMSE（認知機能検査）スコアが 23 以下] のある患者
- (4) 第 2 来院日での UPDRS part III（on 時）合計スコアが 10 以下の患者
- (5) パーキンソン病に対する外科的手術療法（脳深部刺激療法等）を実施した既往のある患者
- (6) 第 1 来院日から第 2 来院日までの検査において臨床的に問題となる低血圧又は起立性低血圧が認められた患者
- (7) 第 1 来院日から第 2 来院日までの検査において臨床的に問題となる心電図異常が認められた患者
- (8) 臨床的に問題となる腎機能障害（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える）のある患者
- (9) 臨床的に問題となる肝機能障害（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える）のある患者
- (10) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者（重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする）
- (11) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する患者（悪性腫瘍は同意取得前 5 年以上再発していないと判断された患者は組入れ可とする。重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする）
- (12) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 4 週間以内に使用した患者
 - 1) ドパミン受容体遮断作用を有する抗精神病薬（フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、ベンザミド系薬剤等）
 - 2) ドパミン受容体遮断作用を有する循環器用剤（レセルピン等）
- (13) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者
 - 1) ドパミン受容体遮断作用を有する消化器管用剤 [メトクロプラミド、スルピリド等（ドンペリドンを除く）]
 - 2) 顕著な 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）
 - 3) 高用量（添付文書で定められた用法・用量を超える）のエストロゲン含有製剤
- (14) 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患者
- (15) 治験薬投与予定部位に、治験薬投与により悪化する可能性がある皮膚異常（皮膚の疾患又は感染、皮疹、萎縮性、易損性又は異常乾燥皮膚、投与部位の切り傷や擦り傷等）のある患者
- (16) 治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑があり、治験薬投与部位を十分に確保できない患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者
- (17) 同意取得前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者

- (18) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び治験期間中に妊娠を希望する患者
 (19) 他施設で本治験に参加している患者、又は本治験に参加し本剤の投与を受けた経験のある患者
 (20) 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患者

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬

1) 被験薬

- HP-3000-6.8 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 6.8mg を含有する 4.5cm² のテープ剤)
 HP-3000-13.5 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 13.5mg を含有する 9.0cm² のテープ剤)
 HP-3000-20.3 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 20.3mg を含有する 13.5cm² のテープ剤)
 HP-3000-27.0 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 27.0mg を含有する 18.0cm² のテープ剤)

2) 対照薬

- HP-3000-6.8 プラセボ
 HP-3000-13.5 プラセボ
 HP-3000-20.3 プラセボ
 HP-3000-27.0 プラセボ

(2) 用量及び投与方法

1) 治験薬投与期

HP-3000-6.8 (4.5cm²) (又は HP-3000-6.8 プラセボ) から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には 4.5cm² ずつ増量し、患者ごとに至適用量を定めた。治験薬投与開始 4 週後 (第 6 来院日) までは原則として 1 週間ごとに増量し、以降は 2 週間ごとに増量した。

ただし、以下のいずれかに該当したときは増量せず、その用量を維持した。

- HP-3000-27.0 × 2 枚 (18.0cm² × 2 枚) (又は HP-3000-27.0 プラセボ × 2 枚) に達したとき (HP-3000 として 54.0mg/d に達したとき)
- 有害事象により増量が困難と判断したとき
- パーキンソン病症状が消失したとき
- 患者が増量を希望しないとき

また、以下のいずれかに該当したときは減量を可とし、4.5cm² 減量した。なお、減量は 1 回のみに可とし、減量した場合は以降増量しないこととした。

- 対症療法 (併用禁止薬の使用を除く) により有害事象が消失しないとき
- 治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき
- 有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき

投与する治験薬及び投与枚数は下表に従い、治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。

用量 \ 治験薬	HP-3000-6.8 (4.5cm ²)	HP-3000-13.5 (9.0cm ²)	HP-3000-20.3 (13.5cm ²)	HP-3000-27.0 (18.0cm ²)
4.5cm ² (6.8mg)	1 枚			
9.0cm ² (13.5mg)		1 枚		
13.5cm ² (20.3mg)			1 枚	
18.0cm ² (27.0mg)				1 枚
22.5cm ² (33.8mg)	1 枚			1 枚
27.0cm ² (40.5mg)		1 枚		1 枚
31.5cm ² (47.3mg)			1 枚	1 枚
36.0cm ² (54.0mg)				2 枚

2) 漸減期

16 週間投与（又は中止）後、最終の投与量から 1 日ごとに 4.5cm² ずつ、HP-3000-6.8（4.5cm²）まで減量し、第 13 来院日前日まで HP-3000-6.8（4.5cm²）を投与した。治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。

※第 12 来院日（又は中止日）時点での用量が HP-3000-6.8（4.5cm²）の患者は、漸減は不要とした。

第 12 来院日（又は中止日）時点での用量が HP-3000-13.5（9.0cm²）以上の患者は、最終の投与量から 1 日ごとに 4.5cm² ずつ、HP-3000-6.8（4.5cm²）まで減量し、HP-3000-6.8（4.5cm²）を投与した翌日に来院した。なお、HP-3000-6.8（4.5cm²）投与翌日の来院ができない場合は、第 12 来院日（又は中止日）より 10 日以内に第 13 来院日を設定し、HP-3000-6.8（4.5cm²）に達した以降は第 13 来院日の前日まで同用量の投与を継続することとした。

(3) 製造番号

HP-3000-6.8、HP-3000-6.8 プラセボ： XXXXXXXXXX

HP-3000-13.5、HP-3000-13.5 プラセボ： XXXXXXXXXX

HP-3000-20.3、HP-3000-20.3 プラセボ： XXXXXXXXXX

HP-3000-27.0、HP-3000-27.0 プラセボ： XXXXXXXXXX

投与期間：

治験薬投与期：16 週間

漸減期：治験薬の最終投与量に応じて 1～7 日間

[最終投与量が HP-3000-6.8（4.5cm²）の患者は漸減期なし]

評価基準：

[有効性]

(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

※第 2 来院日の評価データをベースラインとした。

(2) 副次評価項目

1) 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

2) off 時間のベースラインからの変化量

3) 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

- ジスキネジアを伴わない on 時間
- 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

・ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 4) 次の on 時間のベースラインからの変化量 ・ジスキネジアを伴わない on 時間 ・苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 5) UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンスの割合 6) 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 7) UPDRS part II (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 8) 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 9) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (on 時) 10) 医師による全般的印象－改善度 (CGI-I) 11) 患者による全般的印象－改善度 (PGI-I) 12) パーキンソン病睡眠スケール (PDSS)	※第 2 来院日の評価データをベースラインとした。 [安全性] (1) 有害事象 (自覚症状・他覚所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図) 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、表示、集計にあたっては、Grade1 を軽度、Grade2 を中等度、Grade3 及び 4 を高度と読み替えた。 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。 【治験薬との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、原疾患、合併症、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、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合 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。 (2) 臨床検査値 (3) バイタルサイン (4) 12 誘導心電図
統計手法： [有効性] PPS（主要な解析対象集団）及び FAS を対象とし、以下の解析を行った。 (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 投与群ごとに各評価時点及び第 12 来院日（LOCF）のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。 また、第 12 来院日（LOCF）の UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較を、投与群及びベースライン値を説明変数、第 12 来院日（LOCF）のベースラインからの変化量を従属変数とした共分散分析により行った。投与群ごとの最小二乗平均、95%信頼区間、群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及び p 値を算出した。 (2) 副次評価項目 1) 以下に示す有効性評価項目について、主要評価項目と同様の解析を行った。 (a) 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 (b) off 時間のベースラインからの変化量 (c) 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 ・ ジスキネジアを伴わない on 時間 ・ 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ 苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 (d) 次の on 時間のベースラインからの変化量 ・ ジスキネジアを伴わない on 時間 ・ 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ 苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 (e) 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 (f) UPDRS part II（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 (g) 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 (h) PDSS のベースラインからの変化量

- 2) UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンドー (ベースラインから 20%以上の改善) について、投与群ごとに各評価時点及び第 12 来院日 (LOCF) の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、Fisher の直接確率法により第 12 来院日 (LOCF) の投与群間の比較を行った。
- 3) CGI-I について、投与群ごとに各評価時点及び第 12 来院日 (LOCF) の頻度を集計した。また、CGI-I のレスポンドー (「著明改善」及び「中等度改善」) の割合及び 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率法により第 12 来院日 (LOCF) の投与群間の比較を行った。
- 4) PGI-I について、投与群ごとに各評価時点及び第 12 来院日 (LOCF) の頻度を集計した。また、PGI-I のレスポンドー (「大幅な改善」及び「中程度の改善」) の割合及び 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率法により第 12 来院日 (LOCF) の投与群間の比較を行った。
- 5) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度について、投与群ごとに各評価時点の頻度を集計した。
- 6) HP-3000 群の第 12 来院日 (LOCF) の UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンドーの割合及び 95%信頼区間を最終評価時点の 1 日投与量別に算出した。

[安全性]

安全性解析対象集団を対象とし、以下の解析を行った。

- (1) 有害事象 (因果関係を問わない)

発現した有害事象全てについて、集計・分析には、MedDRA / J Ver ■■■ で読み替えた用語 (SOC、PT) を用いた。

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。

- (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

各評価時点の心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団 (サブグループ) 解析 :

有効性解析対象集団 (PPS 及び FAS) について、有効性の主要評価項目 [第 12 来院日 (LOCF) の UPDRS part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量] の記述統計量を患者背景因子別に算出した。

その他、必要に応じて有効性及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団の検討を行った。検討対象とする患者背景因子及び評価項目は統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数 :

有意水準は両側 5%としたが、患者背景因子の不均衡を検討する際の有意水準は両側 15%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.5-1 治験スケジュール

Visit	同 ^{a)} 意 取 得 日	観察期 ^{b)}		治験薬投与期 ^{d)}										漸減期 ^{e)}	
		V1	V2 ^{c)}	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12 又は 中止日	V13	
週			0	1	2	3	4	6	8	10	12	14	16		
日		~4週間 又は ~4日	0日	7± 3日	14± 3日	21± 3日	28± 3日	42± 5日	56± 5日	70± 5日	84± 5日	98± 5日	112± 5日	V12を 起点に 1~7+3日	
同意取得	○														
患者背景の調査		○													
適格性の確認		○													
症例登録	仮登録	○													
	本登録		○												
バイタルサイン (血圧・脈拍数)		○	○		○		○		○		○		○		
心電図検査		○	○		○		○		○		○		○		
臨床検査 (血液・尿)		○	○		○		○		○		○		○		
妊娠検査 (尿) ^{f)}			○												
MMSE		○													
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 ^{g)}		○	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○		
UPDRS ^{g)}			○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○		
CGI-I ^{h)}				(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○		
PGI-I				(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○		
PDSS			○										○		
増量/減量の判断 ^{g)}				○	○	○	○	○	○	○	○	○			
自覚症状・他覚所見				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
症状日誌	交付	○		○		○		○		○		○			
	回収		○		○		○		○		○		○		
治験薬/治験薬 貼付記録	交付		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	回収			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

- a: 同意取得日と観察期開始日 (V1) は同日とすることを可とした。
- b: ドパミンアゴニストを服用している患者は、治験薬投与開始前までにドパミンアゴニストを4週間以上 washout した。
なお、ドパミンアゴニストの washout のために漸減が必要な場合は、漸減開始時点を V1 とした (その場合であっても、漸減期間は含まずにドパミンアゴニストの washout 期間として4週間以上設けた)。
ドパミンアゴニストを服用していない患者は、4日間以上の観察期を設けた。
- c: 全観察、検査及び評価項目の実施が完了した時点を V2 (0日) とし、本登録を行った。なお、V2 の-5日以内に実施された改訂 Hoehn & Yahr 重症度、UPDRS 及び症状日誌データ、-7日以内に実施されたバイタルサイン、心電図検査及び臨床検査結果を V2 のデータとして使用することを可とした。
- d: HP-3000-6.8 (4.5cm²) (又は HP-3000-6.8 プラセボ) から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には4.5cm² ずつ増量し、患者ごとに至適用量を定めた。原則として治験薬投与開始4週間 (V6) までは1週間ごとに増量/減量の判断を行い、以降は2週間ごとに増量/減量の判断を行った。
- e: V12 (又は中止) 時点での投与量が HP-3000-6.8 (4.5cm²) の患者は、V13 の来院は不要とした。
V12 (又は中止) 時点での投与量が HP-3000-13.5 (9.0cm²) 以上の患者は、最終の投与量から1日ごとに4.5cm² ずつ減量し、HP-3000-6.8 (4.5cm²) 投与となった翌日に来院した。なお、前述の日程で来院できない場合は、V12 より10日以内に V13 を設定し、HP-3000-6.8 (4.5cm²) に達した以降は V13 の前日まで同用量の投与を継続することとした。
- f: 該当する女性患者にのみ実施した。
- g: 原則として、同一の医師が一貫して評価した。
- h: 治験期間中は同一の医師が一貫して評価した。第2来院日と同一の医師が評価できない場合は欠測とした。
- i: (○): 治験薬の用量維持に移行すると判断した場合は評価した。
- JP-04 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

2.7.6.5.1 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.5-1 に、解析対象集団の構成を表 2.7.6.5-2 示した。

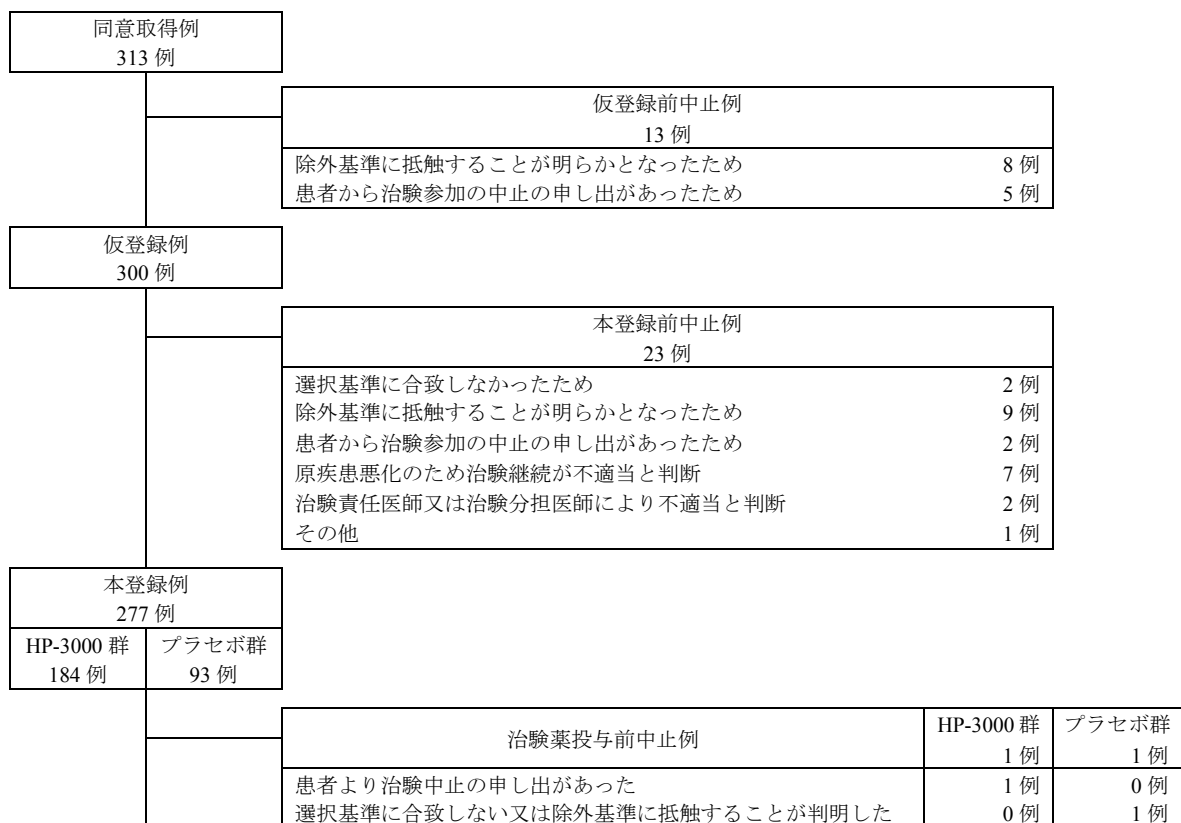
文書による同意を取得した 313 例のうち、300 例が本試験に仮登録された。ランダム化（本登録）された 277 例のうち、試験薬投与前中止例（HP-3000 群 1 例、プラセボ群 1 例）を除く 275 例（HP-3000 群 183 例、プラセボ群 92 例）に試験薬が投与され、試験薬投与期中中止例（HP-3000 群 25 例、プラセボ群 13 例）を除く 237 例（HP-3000 群 158 例、プラセボ群 79 例）が試験を完了した。

FAS は、本登録例から FAS 不採用例（HP-3000 群 5 例、プラセボ群 3 例）を除いた 269 例（HP-3000 群 179 例、プラセボ群 90 例）であった。FAS 不採用の理由（重複集計）は、原資料焼失のため「重大な GCP 不遵守」が 6 例（HP-3000 群 4 例、プラセボ群 2 例）、「試験薬未投与」及び「ランダム化後の有効性データなし」が各 2 例（HP-3000 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

PPS は、FAS から PPS 不採用例（HP-3000 群 7 例、プラセボ群 3 例）を除いた 259 例（HP-3000 群 172 例、プラセボ群 87 例）であった。

安全性解析対象集団は、本登録例から安全性解析対象集団不採用例（HP-3000 群 5 例、プラセボ群 3 例）を除いた 269 例であった。不採用の理由（重複集計）は、原資料焼失のため「重大な GCP 不遵守」が 6 例（HP-3000 群 4 例、プラセボ群 2 例）、「試験薬未投与」が 2 例（HP-3000 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

図 2.7.6.5-1 患者の内訳（同意取得例）



（次のページに続く）

図 2.7.6.5-1 患者の内訳（続き）

(前ページ続き)				
治験薬投与例 275 例				
HP-3000 群 183 例	プラセボ群 92 例			
		治験薬投与期中止例	HP-3000 群 25 例	プラセボ群 13 例
		患者より治験中止の申し出があった	5 例	6 例
		選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	2 例	0 例
		原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	0 例	1 例
		有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	13 例	5 例
		治験薬の用量を 2 回以上減量しなければいけないと判断した	1 例	0 例
		治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	2 例	1 例
		その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	2 例	0 例
治験薬投与期完了例 237 例				
HP-3000 群 158 例	プラセボ群 79 例			

JP-04 試験総括報告書図 10.1-1 を一部改変

表 2.7.6.5-2 解析対象集団の構成（本登録例）

投与群	HP-3000 群	プラセボ群
本登録例	184	93
有効性解析対象例（FAS）	179	90
有効性解析対象除外例（FAS）	5	3
重大な GCP 不遵守	4	2
治験薬未投与	1 ^{a)}	1 ^{a)}
ランダム化後の有効性データなし	1 ^{a)}	1 ^{a)}
有効性解析対象例（PPS）	172	87
有効性解析対象除外例（PPS）	7	3
不適格	2	0
除外基準（8）	1	0
除外基準（13）	1	0
割付違反	1	0
用法・用量違反	1	0
併用薬剤・併用療法違反	1	1
観察・検査・評価方法、時期違反	2	2
安全性解析対象例	179	90
安全性解析対象除外例	5	3
重大な GCP 不遵守	4	2
治験薬未投与	1	1

例数（重複集計）

a: 重複あり

JP-04 試験総括報告書表 11.1-1 及び表 11.1-2 より作成

2.7.6.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-3 に示した。

表 2.7.6.5-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS)

投与群		HP-3000 群	プラセボ群	検定結果 ^{a)}
有効性解析対象例数 (PPS)		172	87	
性別	男性 女性	88 (51.2) 84 (48.8)	30 (34.5) 57 (65.5)	p = 0.0109
年齢 (歳)	30～< 40 歳	1 (0.6)	0 (0.0)	p = 0.8088
	40～< 50 歳	5 (2.9)	2 (2.3)	
	50～< 60 歳	14 (8.1)	5 (5.7)	
	60～< 70 歳	58 (33.7)	35 (40.2)	
	70～< 80 歳	93 (54.1)	45 (51.7)	
	80～< 90 歳	1 (0.6)	0 (0.0)	
	< 65 歳	42 (24.4)	18 (20.7)	p = 0.6245
	65～< 75 歳	88 (51.2)	50 (57.5)	
	75 歳～	42 (24.4)	19 (21.8)	
	例数	172	87	p = 0.6645
	平均値 ± 標準偏差	68.6 ± 7.7	69.0 ± 6.9	
	中央値	70.0	70.0	
	最小値～最大値	39 ～ 80	44 ～ 79	
身長 (cm)	120～< 130cm	0 (0.0)	1 (1.1)	p = 0.1623
	130～< 140cm	2 (1.2)	3 (3.4)	
	140～< 150cm	38 (22.1)	22 (25.3)	
	150～< 160cm	59 (34.3)	35 (40.2)	
	160～< 170cm	51 (29.7)	14 (16.1)	
	170～< 180cm	21 (12.2)	12 (13.8)	
	180～< 190cm	1 (0.6)	0 (0.0)	
	例数	172	87	p = 0.0885
	平均値 ± 標準偏差	157.70 ± 9.74	155.47 ± 10.33	
	中央値	156.40	154.20	
	最小値～最大値	130.4 ～ 185.0	122.5 ～ 175.6	
体重 (kg)	30～< 40kg	14 (8.1)	9 (10.3)	p = 0.3101
	40～< 50kg	40 (23.3)	22 (25.3)	
	50～< 60kg	47 (27.3)	33 (37.9)	
	60～< 70kg	49 (28.5)	14 (16.1)	
	70～< 80kg	18 (10.5)	7 (8.0)	
	80～< 90kg	3 (1.7)	2 (2.3)	
	90～< 100kg	1 (0.6)	0 (0.0)	
	例数	172	87	p = 0.1519
	平均値 ± 標準偏差	56.59 ± 11.54	54.42 ± 11.27	
	中央値	56.00	53.30	
	最小値～最大値	33.8 ～ 93.1	33.3 ～ 85.5	
肝機能障害の有無	なし あり	171 (99.4) 1 (0.6)	85 (97.7) 2 (2.3)	p = 0.2224
eCL _{CR} (mL/min)	90mL/min～ 60～< 90mL/min 30～< 60mL/min < 30mL/min	32 (18.6) 99 (57.6) 41 (23.8) 0 (0.0)	15 (17.2) 47 (54.0) 25 (28.7) 0 (0.0)	p = 0.6938
罹病期間 (年)	< 1 年	6 (3.5)	5 (5.7)	p = 0.4619
	1～< 5 年	96 (55.8)	41 (47.1)	
	5～< 10 年	54 (31.4)	34 (39.1)	
	10～< 15 年	12 (7.0)	7 (8.0)	
	15～< 20 年	2 (1.2)	0 (0.0)	
	20 年～	2 (1.2)	0 (0.0)	
	例数	172	87	p = 0.6965
	平均値 ± 標準偏差	5.01 ± 3.82	5.19 ± 3.17	
	中央値	4.10	4.80	
	最小値～最大値	0.3 ～ 27.3	0.6 ～ 14.2	

表 2.7.6.5-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS) (続き)

投与群		HP-3000 群	プラセボ群	検定結果 ^{a)}
有効性解析対象例数 (PPS)		172	87	
前治療 L-DOPA 投与量 (mg)	～300mg	120 (69.8)	61 (70.1)	p = 0.5731
	300 <～600mg	48 (27.9)	22 (25.3)	
	600 <～900mg	4 (2.3)	4 (4.6)	
	900mg <	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	172	87	p = 0.6045
	平均値 ± 標準偏差	321.5 ± 129.2	331.0 ± 158.2	
中央値	300.0	300.0		
最小値～最大値	100 ～ 700	50 ～ 900		
前治療の有無 (ドパミンアゴニスト)	なし	142 (82.6)	66 (75.9)	p = 0.2006
	あり	30 (17.4)	21 (24.1)	
前治療の有無 (L-DOPA 及びドパミンアゴニスト以外の抗パーキンソン病薬)	なし	64 (37.2)	33 (37.9)	p = 0.9098
	あり	108 (62.8)	54 (62.1)	
併用治療の有無 (抗パーキンソン病薬以外)	なし	4 (2.3)	4 (4.6)	p = 0.3182
	あり	168 (97.7)	83 (95.4)	
ドンペリドン	なし	138 (80.2)	65 (74.7)	p = 0.3081
	あり	34 (19.8)	22 (25.3)	
CYP1A2 阻害薬	なし	122 (70.9)	70 (80.5)	p = 0.0981
	あり	50 (29.1)	17 (19.5)	
L-DOPA による問題症状				
wearing off 現象の発現の有無	なし	106 (61.6)	60 (69.0)	p = 0.2450
	あり	66 (38.4)	27 (31.0)	
on-off 現象の発現の有無	なし	164 (95.3)	81 (93.1)	p = 0.4504
	あり	8 (4.7)	6 (6.9)	
no-on / delayed on 現象の発現の有無	なし	166 (96.5)	86 (98.9)	p = 0.2729
	あり	6 (3.5)	1 (1.1)	
L-DOPA の効果が不十分	なし	48 (27.9)	18 (20.7)	p = 0.2081
	あり	124 (72.1)	69 (79.3)	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (on 時)	2	55 (32.0)	22 (25.3)	p = 0.3708
	2.5	51 (29.7)	24 (27.6)	
	3	65 (37.8)	39 (44.8)	
	4	1 (0.6)	2 (2.3)	
	UPDRS part III (on 時)	11～20	77 (44.8)	40 (46.0)
21～30		65 (37.8)	31 (35.6)	
31～40		27 (15.7)	15 (17.2)	
41～50		3 (1.7)	0 (0.0)	
51～		0 (0.0)	1 (1.1)	
例数		172	87	p = 0.6098
平均値 ± 標準偏差		22.5 ± 8.0	23.1 ± 8.8	
中央値		22.0	22.0	
UPDRS part II (on 時)	最小値～最大値	11 ～ 47	11 ～ 61	p = 0.1346
	< 10	125 (72.7)	66 (75.9)	
	10 ～< 20	46 (26.7)	18 (20.7)	
	20 ～< 30	1 (0.6)	3 (3.4)	
	30～	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	172	87	p = 0.3309
	平均値 ± 標準偏差	7.1 ± 4.2	7.7 ± 5.3	
	中央値	7.0	7.0	
	最小値～最大値	0 ～ 21	0 ～ 29	

表 2.7.6.5-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS) (続き)

投与群		HP-3000 群	プラセボ群	検定結果 ^{a)}
有効性解析対象例数 (PPS)		172	87	
PDRS part II (off 時)	< 10	36 (20.9)	20 (23.0)	p = 0.3021
	10 ~ < 20	45 (26.2)	19 (21.8)	
	20 ~ < 30	3 (1.7)	4 (4.6)	
	30 ~	1 (0.6)	2 (2.3)	
	off 時なし	87 (50.6)	42 (48.3)	
	例数	85	45	p = 0.1287
UPDRS part II (on 時と off 時の平均)	平均値 ± 標準偏差	10.7 ± 5.2	12.4 ± 7.0	p = 0.0071
	中央値	11.0	11.0	
	最小値 ~ 最大値	1 ~ 30	2 ~ 33	
	< 10	113 (65.7)	59 (67.8)	
	10 ~ < 20	58 (33.7)	22 (25.3)	
	20 ~ < 30	1 (0.6)	6 (6.9)	p = 0.1283
UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時)	30 ~	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	172	87	
	平均値 ± 標準偏差	8.18 ± 4.23	9.13 ± 5.52	
	中央値	8.00	8.00	
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 25.5	1.0 ~ 29.0	
UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時)	11 ~ < 20	33 (19.2)	14 (16.1)	p = 0.4331
	20 ~ < 30	48 (27.9)	29 (33.3)	
	30 ~ < 40	55 (32.0)	21 (24.1)	
	40 ~ < 50	32 (18.6)	17 (19.5)	
	50 ~ < 60	1 (0.6)	3 (3.4)	
	60 ~ < 70	2 (1.2)	2 (2.3)	p = 0.3236
UPDRS part I	70 ~	1 (0.6)	1 (1.1)	
	例数	172	87	
	平均値 ± 標準偏差	30.68 ± 10.74	32.18 ± 12.97	
	中央値	30.00	30.00	
	最小値 ~ 最大値	11.0 ~ 70.5	13.0 ~ 90.0	
	< 5	170 (98.8)	86 (98.9)	p = 0.9924
UPDRS part IV	5 ~	2 (1.2)	1 (1.1)	
	例数	172	87	
	平均値 ± 標準偏差	1.1 ± 1.3	0.8 ± 1.1	
	中央値	1.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 6	0 ~ 5	
off 時間 (hr)	< 5	148 (86.0)	74 (85.1)	p = 0.8299
	5 ~	24 (14.0)	13 (14.9)	
	例数	172	87	
	平均値 ± 標準偏差	2.1 ± 2.2	2.1 ± 2.2	
	中央値	2.0	2.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 10	0 ~ 9	p = 0.9393
off 時間 (hr)	< 2hr	110 (64.0)	51 (58.6)	p = 0.4033
	2hr ~	62 (36.0)	36 (41.4)	
	例数	172	87	
	平均値 ± 標準偏差	2.10 ± 3.14	2.28 ± 3.32	
	中央値	0.00	0.00	
	最小値 ~ 最大値	0.0 ~ 12.7	0.0 ~ 15.0	p = 0.6696

例数 (%)

a: 頻度集計は χ^2 検定、記述統計量は対応のない t 検定にて投与群間を比較 (有意水準 15%)

JP-04 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.6.5.3 治験薬の投与状況

安全性解析対象集団における治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群 105.1 ± 22.1d、プラセボ群 103.4 ± 24.6d、治験薬の使用率（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群 99.01 ± 5.24%、プラセボ群 98.91 ± 3.47%であった。

治験薬を 54.0mg まで増量した患者は、HP-3000 群では、12 週 65.0%（106/163 例）、16 週 67.7%（105/155 例）で、16 週の平均投与量は 47.61mg であった。プラセボ群では、12 週 77.9%（60/77 例）、16 週 80.5%（62/77 例）で、16 週の平均投与量は 49.97mg であった。

治験薬の最終評価時点の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群 45.11 ± 12.58mg、プラセボ群 47.56 ± 11.79mg、治験薬投与期を通じた最頻投与量は HP-3000 群 44.85 ± 12.80mg、プラセボ群 46.96 ± 12.83mg、治験薬投与期を通じた最高投与量は HP-3000 群 45.71 ± 12.11mg、プラセボ群 48.01 ± 11.28mg であった。

2.7.6.5.4 有効性

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

(1) 主解析：投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較

PPS を対象とし、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアの変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.5-4 に示した。また、FAS の結果を付録 表 2.7.6.5-21 に示した。

PPS において、投与群及び UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は-3.5（-5.2, -1.7）であり、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（ $p = 0.0001$ ）。

FAS の結果においても、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアの変化量の群間差の推定値（95%信頼区間）は-3.1（-4.9, -1.4）であり、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（ $p = 0.0006$ ）。

表 2.7.6.5-4 投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3000 群	-8.4	0.5	-9.4 ~ -7.3	-3.5	-5.2 ~ -1.7	0.0001
プラセボ群	-4.9	0.7	-6.3 ~ -3.5	-	-	-

投与群及び UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-04 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

(2) 副次解析

1) 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアを表 2.7.6.5-5 に示した。また、FAS の結果を付録 表 2.7.6.5-22 に示した。

表 2.7.6.5-5 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア (PPS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	投与開始前	172	22.5	8.0	11	22.0	47
	2 週	171	19.7	8.7	1	19.0	45
	4 週	168	17.5	9.2	0	17.0	45
	8 週	163	15.5	9.4	0	14.0	48
	12 週	160	14.3	9.2	0	13.0	48
	16 週	153	13.7	9.3	0	12.0	48
	16 週 (LOCF)	172	14.2	9.4	0	13.0	48
プラセボ群	投与開始前	87	23.1	8.8	11	22.0	61
	2 週	85	20.8	9.5	4	19.0	53
	4 週	85	19.9	10.0	4	18.0	70
	8 週	79	18.3	9.2	1	19.0	40
	12 週	75	17.5	9.3	1	17.0	40
	16 週	74	17.3	9.3	3	17.5	42
	16 週 (LOCF)	87	18.1	10.8	2	18.0	70

JP-04 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

2) 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアの変化量を表 2.7.6.5-6 及び図 2.7.6.5-2 に示した。また、FAS の結果を付録 表 2.7.6.5-23 に示した。

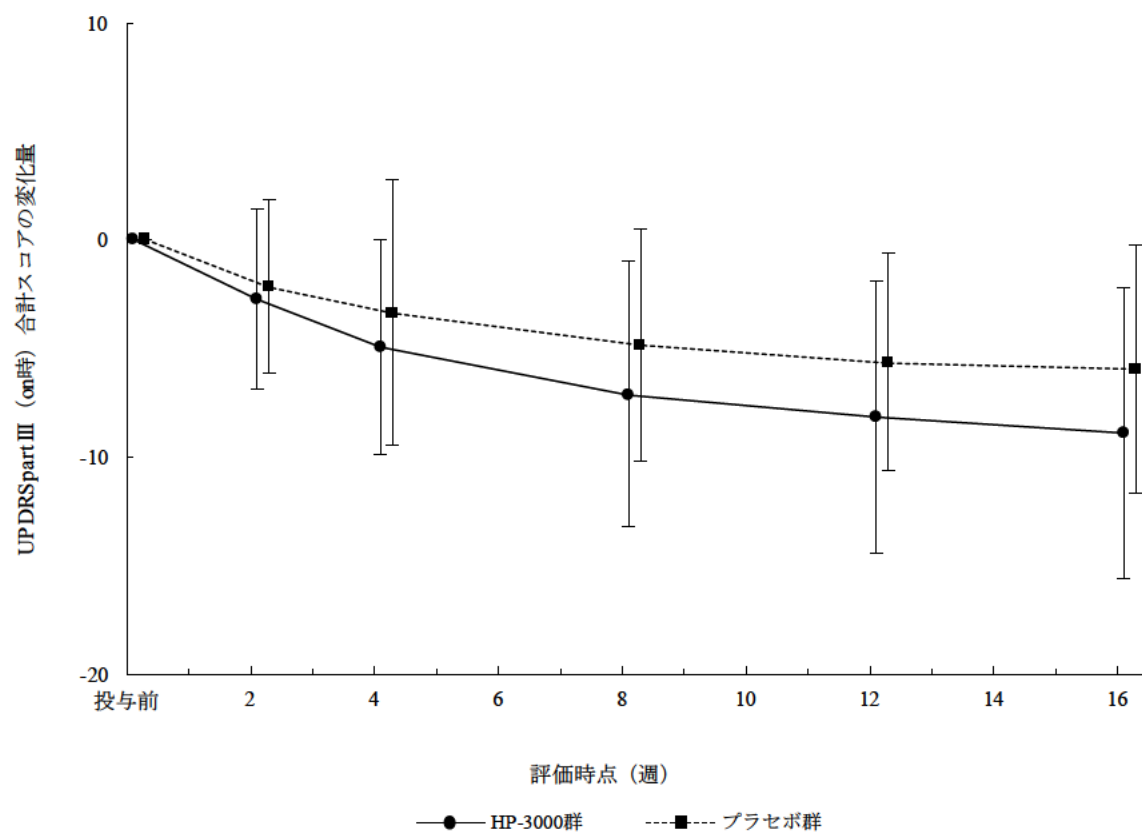
PPS において、両群ともに経時的な減少がみられたが、全ての評価時点において、HP-3000 群における減少幅がプラセボ群を上回っていた。FAS における結果も同様であった。

表 2.7.6.5-6 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアの変化量 (PPS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	2 週	171	-2.8	4.2	-27	-2.0	9
	4 週	168	-5.0	5.0	-22	-5.0	9
	8 週	163	-7.1	6.2	-34	-7.0	8
	12 週	160	-8.2	6.3	-33	-8.0	4
	16 週	153	-8.9	6.7	-34	-8.0	5
	16 週 (LOCF)	172	-8.3	6.9	-34	-8.0	11
プラセボ群	2 週	85	-2.2	4.0	-15	-1.0	14
	4 週	85	-3.4	6.2	-27	-3.0	32
	8 週	79	-4.9	5.3	-27	-4.0	7
	12 週	75	-5.7	5.0	-27	-5.0	4
	16 週	74	-6.0	5.7	-30	-6.0	3
	16 週 (LOCF)	87	-4.9	7.0	-30	-5.0	32

JP-04 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

図 2.7.6.5-2 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアの変化量の推移図 (PPS)



投与群	評価時点					
	投与前	2週	4週	8週	12週	16週
HP-3000群	172	171	168	163	160	153
プラセボ群	87	85	85	79	75	74

例数

平均値 ± 標準偏差

JP-04 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

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

(1) 各評価時点における変化量

PPS を対象とした、各評価時点における覚醒時間に占める off 時間の割合の変化量を表 2.7.6.5-7 に示した。

表 2.7.6.5-7 各評価時点における覚醒時間に占める off 時間の割合の変化量 (PPS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	投与開始前 ^{a)}	73	31.67	18.90	0.9	32.32	84.2
	2 週	73	-3.92	14.64	-39.2	-2.70	36.9
	4 週	70	-8.43	17.25	-70.9	-9.28	29.9
	8 週	69	-11.26	21.19	-58.1	-10.08	53.0
	12 週	68	-11.38	24.20	-70.9	-11.31	60.4
	16 週	66	-14.91	20.94	-70.9	-15.51	46.9
	16 週 (LOCF)	73	-14.18	22.30	-70.9	-15.13	52.5
プラセボ群	投与開始前 ^{a)}	43	29.43	20.83	0.9	25.50	100.0
	2 週	42	-1.31	18.93	-32.9	-2.23	81.4
	4 週	42	-4.50	20.15	-40.2	-3.79	81.4
	8 週	39	-4.43	20.90	-34.7	-2.80	86.9
	12 週	37	-7.38	17.66	-56.7	-6.23	37.7
	16 週	37	-7.86	18.84	-53.8	-7.77	41.1
	16 週 (LOCF)	43	-6.04	22.78	-53.8	-6.86	81.4

単位：％

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 11.4-4 及び表 11.4-5 より作成

(2) 投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間比較

PPS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における覚醒時間に占める off 時間の割合の変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.5-8 に示した。

投与群及び覚醒時間に占める off 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における覚醒時間に占める off 時間の割合の変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は-7.22 (-15.26, 0.82) %であった。

表 2.7.6.5-8 投与開始後 16 週 (LOCF) における覚醒時間に占める off 時間の割合の変化量の群間比較 (PPS)

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3000 群	-13.84	2.47	-18.73 ～ -8.95	-7.22	-15.26 ～ 0.82	0.0778
プラセボ群	-6.62	3.22	-12.99 ～ -0.25	-	-	-

単位：％

投与群及び覚醒時間に占める off 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-04 試験総括報告書表 11.4-6 を一部改変

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

(1) 各評価時点における変化量

PPS を対象とした、各評価時点における off 時間の変化量を表 2.7.6.5-9 に示した。

表 2.7.6.5-9 各評価時点における off 時間の変化量の記述統計量 (PPS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	投与開始前 ^{a)}	73	4.94	3.03	0.2	4.50	12.7
	2 週	73	-0.46	2.38	-6.8	-0.50	6.3
	4 週	70	-1.24	2.70	-9.5	-1.17	5.7
	8 週	69	-1.65	3.45	-8.8	-1.50	9.1
	12 週	68	-1.73	3.79	-9.5	-1.50	10.2
	16 週	66	-2.26	3.37	-9.5	-2.33	8.8
	16 週 (LOCF)	73	-2.18	3.54	-9.5	-1.83	8.8
プラセボ群	投与開始前 ^{a)}	43	4.61	3.40	0.2	4.00	15.0
	2 週	42	-0.24	3.16	-5.7	-0.33	14.3
	4 週	42	-0.69	3.35	-5.5	-0.75	14.3
	8 週	39	-0.70	3.21	-6.0	-0.83	14.0
	12 週	37	-1.14	2.59	-8.3	-1.17	5.2
	16 週	37	-1.24	2.77	-7.8	-1.17	6.2
	16 週 (LOCF)	43	-1.03	3.62	-7.8	-1.17	14.3

単位：hr

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 11.4-7 及び表 11.4-8 より作成

(2) 投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間比較

PPS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における off 時間の変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.5-10 に示した。

投与群及び off 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における off 時間の変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -1.01 (-2.28, 0.25) hr であった。

表 2.7.6.5-10 投与開始後 16 週 (LOCF) における off 時間の変化量の群間比較 (PPS)

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3000 群	-2.13	0.39	-2.90 ~ -1.36	-1.01	-2.28 ~ 0.25	0.1144
プラセボ群	-1.12	0.51	-2.12 ~ -0.11	-	-	-

単位：hr

投与群及び off 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-04 試験総括報告書表 11.4-9 を一部改変

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

(1) 覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間の割合 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では $84.25 \pm 22.36\%$ 、プラセボ群では $83.41 \pm 23.44\%$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では $4.45 \pm 16.01\%$ 、プラセボ群では 3.13 ± 16.06 であった。

投与群及び覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 1.52 (-2.39, 5.44) %であった。

(2) 覚醒時間に占める苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の覚醒時間に占める苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では $1.97 \pm 7.56\%$ 、プラセボ群では $1.89 \pm 9.20\%$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では $1.06 \pm 7.09\%$ 、プラセボ群では $-0.13 \pm 4.26\%$ であった。

投与群及び覚醒時間に占める苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 1.18 (-0.44, 2.81) %であった。

(3) 覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では $86.22 \pm 20.05\%$ 、プラセボ群では $85.30 \pm 20.73\%$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では $5.51 \pm 15.64\%$ 、プラセボ群では $3.01 \pm 16.19\%$ であった。

投与群及び覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 2.83 (-0.81, 6.48) %であった。

(4) 覚醒時間に占める苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の覚醒時間に占める苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間の割合 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では $0.34 \pm 2.27\%$ 、プラセボ群では $0.15 \pm 0.99\%$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では $0.41 \pm 4.80\%$ 、プラセボ群では $-0.04 \pm 0.49\%$ であった。

投与群及び覚醒時間に占める苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.58 (-0.39, 1.54) %であった。

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

(1) ジスキネジアを伴わない on 時間

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) のジスキネジアを伴わない on 時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では $13.16 \pm 3.71\text{hr}$ 、プラセボ群では $13.11 \pm 3.99\text{hr}$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では $0.81 \pm 2.75\text{hr}$ 、プラセボ群では $0.28 \pm 2.88\text{hr}$ であった。

投与群及びジスキネジアを伴わない on 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.54 (-0.14, 1.23) hr であった。

(2) 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 (平均値 ± 標準偏差) は、HP-3000 群では 2.85 ± 2.55 hr、プラセボ群では 3.64 ± 3.85 hr であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では 0.39 ± 2.61 hr、プラセボ群では -0.62 ± 1.84 hr であった。

投与群及び苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 1.02 (-1.27, 3.32) hr であった。

(3) ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) のジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 (平均値 ± 標準偏差) は、HP-3000 群では 13.48 ± 3.37 hr、プラセボ群では 13.56 ± 3.31 hr であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では 0.97 ± 2.65 hr、プラセボ群では 0.27 ± 2.87 hr であった。

投与群及びジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.67 (0.04, 1.31) hr であり、有意差がみられた ($p = 0.0378$)。

(4) 苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 (平均値 ± 標準偏差) は、HP-3000 群では 1.87 ± 1.22 hr、プラセボ群では 1.00 ± 0.24 hr であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では -1.17 ± 1.29 hr、プラセボ群では -0.17 ± 0.71 hr であった。

投与群及び苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は $-0.27 (-2.41, 1.87)$ hr であった。

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

(1) 各評価時点における変化量

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時) 合計スコアの変化量を表 2.7.6.5-11 及び図 2.7.6.5-3 に示した。

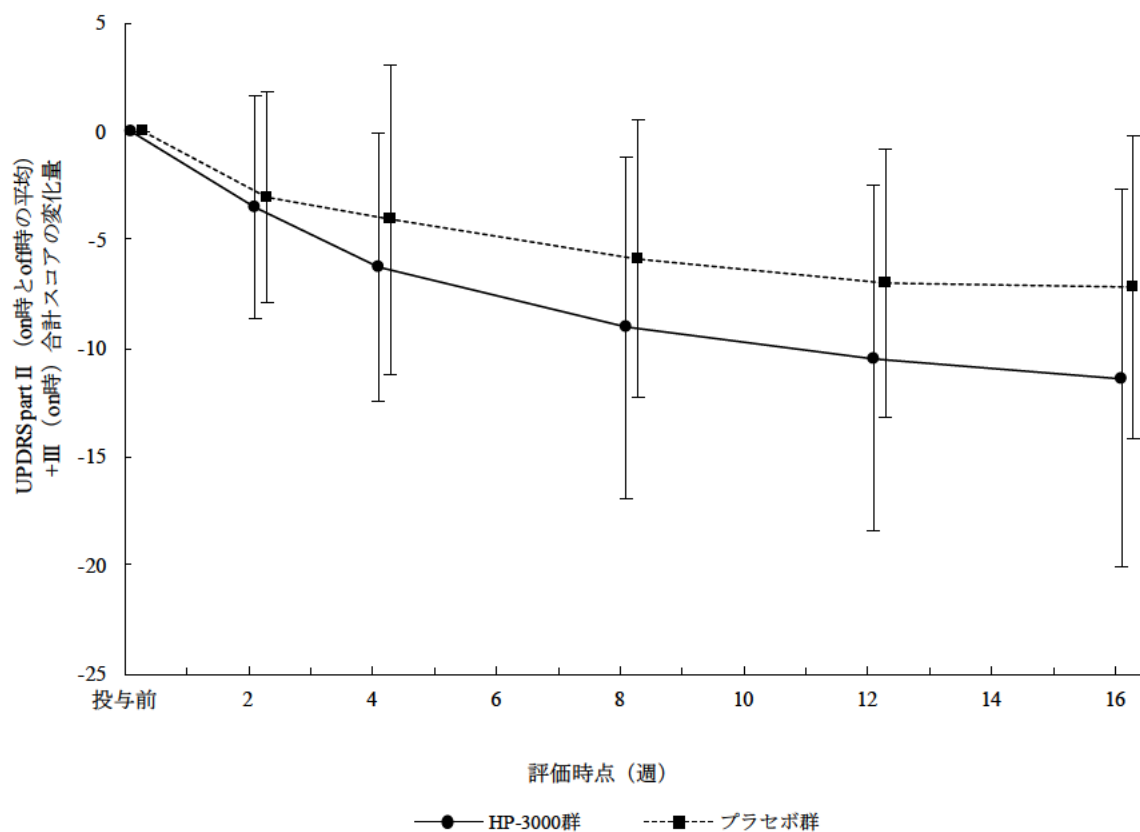
表 2.7.6.5-11 各評価時点における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時)
合計スコアの変化量の記述統計量 (PPS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	投与開始前 ^{a)}	172	30.68	10.74	11.0	30.00	70.5
	2 週	171	-3.49	5.16	-35.0	-2.00	9.0
	4 週	168	-6.27	6.15	-29.0	-6.00	9.5
	8 週	163	-9.06	7.85	-42.0	-8.50	8.0
	12 週	160	-10.50	7.96	-41.0	-10.00	7.0
	16 週	153	-11.39	8.68	-45.0	-11.00	7.0
	16 週 (LOCF)	172	-10.70	8.88	-45.0	-10.25	13.5
プラセボ群	投与開始前 ^{a)}	87	32.18	12.97	13.0	30.00	90.0
	2 週	85	-3.05	4.91	-18.0	-2.00	11.0
	4 週	85	-4.09	7.11	-33.0	-4.00	35.5
	8 週	79	-5.87	6.41	-33.0	-5.00	9.0
	12 週	75	-7.00	6.16	-34.0	-6.00	4.0
	16 週	74	-7.18	6.98	-37.0	-6.75	3.0
	16 週 (LOCF)	87	-5.94	8.32	-37.0	-6.00	35.5

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 11.4-28 及び表 11.4-29 より作成

図 2.7.6.5-3 各評価時点における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時)
合計スコアの変化量の推移図 (PPS)



投与群	評価時点					
	投与前	2週	4週	8週	12週	16週
HP-3000群	172	171	168	163	160	153
プラセボ群	87	85	85	79	75	74

例数

平均値 ± 標準偏差

JP-04 試験総括報告書図 11.4-4 から引用

(2) 投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間比較

PPS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時) 合計スコアの変化量を群間比較した結果を表 2.7.6.5-12 に示した。

投与群及び 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値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時) 合計スコアの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95% 信頼区間) は -4.91 (-7.16, -2.67) であり、有意差がみられた ($p < 0.0001$)。

表 2.7.6.5-12 投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時) 合計スコアの変化量の群間比較 (PPS)

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3000 群	-10.75	0.66	-12.05 ~ -9.45	-4.91	-7.16 ~ -2.67	< 0.0001
プラセボ群	-5.84	0.93	-7.67 ~ -4.01	-	-	-

投与群及び 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値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-04 試験総括報告書表 11.4-30 を一部改変

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

(1) on 時と off 時の平均

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の UPDRS part II (on 時と off 時の平均) 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では 8.18 ± 4.23 、プラセボ群では 9.13 ± 5.52 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では -2.37 ± 3.02 、プラセボ群では -0.99 ± 2.52 であった。

投与群及び UPDRS part II (on 時と off 時の平均) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -1.50 (-2.23, -0.77) であり、有意差がみられた ($p < 0.0001$)。

(2) on 時

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の UPDRS part II (on 時) 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では 7.1 ± 4.2 、プラセボ群では 7.7 ± 5.3 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では -2.1 ± 3.0 、プラセボ群では -0.9 ± 2.6 であった。

投与群及び UPDRS part II (on 時) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -1.3 (-2.0, -0.6) であり、有意差がみられた ($p = 0.0003$)。

(3) off 時

PPS を対象とした、投与開始前（ベースライン）の UPDRS part II（off 時）合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群では 10.7 ± 5.2 、プラセボ群では 12.4 ± 7.0 であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量は、HP-3000 群では -2.7 ± 3.3 、プラセボ群では -1.1 ± 2.5 であった。

投与群及び UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は -1.7 ($-2.8, -0.5$) であり、有意差がみられた ($p = 0.0051$)。

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

(1) UPDRS part I

PPS を対象とした、投与開始前（ベースライン）の UPDRS part I 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群では 1.1 ± 1.3 、プラセボ群では 0.8 ± 1.1 であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量は、HP-3000 群では -0.3 ± 1.1 、プラセボ群では -0.1 ± 1.0 であった。

投与群及び UPDRS part I 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は -0.1 ($-0.3, 0.2$) であった。

(2) UPDRS part IV

PPS を対象とした、投与開始前（ベースライン）の UPDRS part IV 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群では 2.1 ± 2.2 、プラセボ群では 2.1 ± 2.2 であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量は、HP-3000 群では -0.4 ± 1.7 、プラセボ群では -0.2 ± 1.3 であった。

投与群及び UPDRS part IV 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は -0.2 ($-0.6, 0.1$) であった。

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

PPS を対象とした、投与開始前（ベースライン）の PDSS（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群では 116.50 ± 20.28 、プラセボ群では 115.95 ± 22.22 であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量は、HP-3000 群では 2.71 ± 19.10 、プラセボ群では 1.61 ± 15.67 であった。

投与群及び PDSS のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は 1.13 ($-3.19, 5.45$) であった。

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ドー（ベースラインから 20%以上の改善）

(1) 投与開始後 16 週（LOCF）におけるレスポンドー群間比較

PPS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアについて、ベースラインから 20%以上の改善を示したレスポンドーの割合を群間比較した結果を表 2.7.6.5-13 に示した。

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンドー（改善率 20%以上）の割合の群間差（95%信頼区間）は 19.2（6.8, 31.6）%であり、有意差がみられた（ $p = 0.0032$ 、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.5-13 投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンドーの割合の群間比較（PPS）

投与群	例数	レスポンドー（改善率 20%以上）			
		改善例数（%）	改善割合の群間差 ^{a)}	改善割合の差の 95%信頼区間 ^{a)}	p 値 ^{b)}
HP-3000 群	172	126 (73.3)	19.2	6.8 ~ 31.6	0.0032
プラセボ群	87	47 (54.0)	-	-	-

a: 単位 %

b: Fisher の直接確率法（有意水準 5%）

JP-04 試験総括報告書表 11.4-49 から引用

(2) 各評価時点におけるレスポンドー

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンドーを表 2.7.6.5-14 に示した。

表 2.7.6.5-14 各評価時点における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンドー（PPS）

投与群	評価時点	例数	レスポンドー（改善率 20%以上）	
			改善例数（%）	改善割合の 95%信頼区間 ^{a)}
HP-3000 群	2 週	171	47 (27.5)	20.9 ~ 34.8
	4 週	168	87 (51.8)	44.0 ~ 59.5
	8 週	163	109 (66.9)	59.1 ~ 74.0
	12 週	160	119 (74.4)	66.9 ~ 80.9
	16 週	153	115 (75.2)	67.5 ~ 81.8
	16 週（LOCF）	172	126 (73.3)	66.0 ~ 79.7
プラセボ群	2 週	85	22 (25.9)	17.0 ~ 36.5
	4 週	85	34 (40.0)	29.5 ~ 51.2
	8 週	79	38 (48.1)	36.7 ~ 59.6
	12 週	75	43 (57.3)	45.4 ~ 68.7
	16 週	74	44 (59.5)	47.4 ~ 70.7
	16 週（LOCF）	87	47 (54.0)	43.0 ~ 64.8

a: 単位 %

JP-04 試験総括報告書表 11.4-50 から引用

(3) 最終評価時点の1日投与量別のレスポnder [投与開始後16週 (LOCF)]

PPSを対象とした、投与開始後16週 (LOCF)におけるUPDRS part III (on時) 合計スコアについて、最終評価時点の1日投与量別のレスポnder (改善率20%以上) を表 2.7.6.5-15 に示した。

レスポnderは両群ともに最終評価時の1日投与量13.5mgよりみられ、54.0mgであった患者が最も多かった。

表 2.7.6.5-15 最終評価時点の1日投与量別の投与開始後16週 (LOCF) におけるUPDRS part III (on時) 合計スコアのレスポnder (PPS)

投与群	最終評価時点の 1日投与量 (mg)	例数	16週 (LOCF) における レスポnder (改善率20%以上)	
			改善例数 (%)	改善割合の 95%信頼区間 ^{a)}
HP-3000 群	6.8	1	0 (0.0)	0.0 ~ 97.5
	13.5	1	1 (100.0)	2.5 ~ 100.0
	20.3	7	4 (57.1)	18.4 ~ 90.1
	27.0	18	12 (66.7)	41.0 ~ 86.7
	33.8	13	10 (76.9)	46.2 ~ 95.0
	40.5	19	18 (94.7)	74.0 ~ 99.9
	47.3	6	5 (83.3)	35.9 ~ 99.6
	54.0	107	76 (71.0)	61.5 ~ 79.4
プラセボ群	6.8	2	0 (0.0)	0.0 ~ 84.2
	13.5	2	1 (50.0)	1.3 ~ 98.7
	20.3	1	0 (0.0)	0.0 ~ 97.5
	27.0	1	0 (0.0)	0.0 ~ 97.5
	33.8	7	3 (42.9)	9.9 ~ 81.6
	40.5	9	3 (33.3)	7.5 ~ 70.1
	47.3	3	3 (100.0)	29.2 ~ 100.0
	54.0	62	37 (59.7)	46.4 ~ 71.9

a: 単位 %

JP-04 試験総括報告書表 11.4-51 から引用

(4) 治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポnder [投与開始後16週 (LOCF)]

PPSを対象とした、投与開始後16週 (LOCF)におけるUPDRS part III (on時) 合計スコアについて、治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポnder (改善率20%以上) を表 2.7.6.5-16 に示した。

レスポnderは治験薬投与期を通じた最頻投与量20.3mg (HP-3000 群)、13.5mg (プラセボ群)よりみられ、両群ともに54.0mgであった患者が最も多かった。

表 2.7.6.5-16 治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンス（PPS）

投与群	治験薬投与期を通じた最頻投与量（mg）	例数	16 週（LOCF）におけるレスポンス（改善率 20%以上）	
			改善例数（%）	改善割合の 95%信頼区間 ^{a)}
HP-3000 群	6.8	1	0 (0.0)	0.0 ~ 97.5
	13.5	0	-	-
	20.3	8	5 (62.5)	24.5 ~ 91.5
	27.0	17	12 (70.6)	44.0 ~ 89.7
	33.8	15	10 (66.7)	38.4 ~ 88.2
	40.5	20	19 (95.0)	75.1 ~ 99.9
	47.3	6	4 (66.7)	22.3 ~ 95.7
	54.0	105	76 (72.4)	62.8 ~ 80.7
プラセボ群	6.8	3	0 (0.0)	0.0 ~ 70.8
	13.5	3	1 (33.3)	0.8 ~ 90.6
	20.3	0	-	-
	27.0	0	-	-
	33.8	9	4 (44.4)	13.7 ~ 78.8
	40.5	7	2 (28.6)	3.7 ~ 71.0
	47.3	4	3 (75.0)	19.4 ~ 99.4
	54.0	61	37 (60.7)	47.3 ~ 72.9

a: 単位 %

JP-04 試験総括報告書表 11.4-52 から引用

2.7.6.5.4.11 副次評価項目：CGI-I 及び PGI-I

各評価時点における CGI-I のレスポンスを表 2.7.6.5-17 に、PGI-I のレスポンスを表 2.7.6.5-18 に示した。

また、投与開始後 16 週（LOCF）における CGI-I のレスポンス（「中等度改善」以上）の割合の群間差（95%信頼区間）は 24.6（14.1, 35.1）%であり、有意差がみられた（ $p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率法）。また、投与開始後 16 週（LOCF）における PGI-I のレスポンス（「中程度の改善」以上）の割合の群間差（95%信頼区間）は 18.2（7.4, 29.1）%であり、有意差がみられた（ $p = 0.0027$ 、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.5-17 各評価時点における CGI-I のレスポnder (PPS)

投与群	評価時点	例数	CGI-I							レスポnder (「中等度改善」以上)	
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	改善例数 (%)	改善割合の 95%信頼区間 (%)
HP-3000 群	2 週	166	0 (0.0)	11 (6.6)	65 (39.2)	88 (53.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (6.6)	3.4 ~ 11.5
	4 週	166	3 (1.8)	26 (15.7)	90 (54.2)	47 (28.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (17.5)	12.0 ~ 24.1
	8 週	163	8 (4.9)	38 (23.3)	73 (44.8)	40 (24.5)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (28.2)	21.5 ~ 35.8
	12 週	158	9 (5.7)	48 (30.4)	68 (43.0)	28 (17.7)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (36.1)	28.6 ~ 44.1
	16 週	151	13 (8.6)	51 (33.8)	57 (37.7)	28 (18.5)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	64 (42.4)	34.4 ~ 50.7
	16 週 (LOCF)	172	13 (7.6)	55 (32.0)	69 (40.1)	31 (18.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	68 (39.5)	32.2 ~ 47.3
プラセボ群	2 週	85	0 (0.0)	3 (3.5)	25 (29.4)	54 (63.5)	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.5)	0.7 ~ 10.0
	4 週	84	0 (0.0)	8 (9.5)	32 (38.1)	41 (48.8)	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.5)	4.2 ~ 17.9
	8 週	79	1 (1.3)	12 (15.2)	27 (34.2)	36 (45.6)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (16.5)	9.1 ~ 26.5
	12 週	75	0 (0.0)	11 (14.7)	34 (45.3)	30 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (14.7)	7.6 ~ 24.7
	16 週	74	1 (1.4)	11 (14.9)	25 (33.8)	32 (43.2)	5 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (16.2)	8.7 ~ 26.6
	16 週 (LOCF)	87	1 (1.1)	12 (13.8)	26 (29.9)	40 (46.0)	7 (8.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	13 (14.9)	8.2 ~ 24.2

JP-04 試験総括報告書表 11.4-54 から引用

表 2.7.6.5-18 各評価時点における PGI-I のレスポnder (PPS)

投与群	評価時点	例数	PGI-I							レスポnder (「中程度の改善」以上)	
			大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	改善例数 (%)	改善割合の 95%信頼区間 (%)
HP-3000 群	2 週	171	1 (0.6)	15 (8.8)	66 (38.6)	85 (49.7)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (9.4)	5.4 ~ 14.7
	4 週	169	4 (2.4)	31 (18.3)	70 (41.4)	59 (34.9)	4 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	35 (20.7)	14.9 ~ 27.6
	8 週	165	11 (6.7)	41 (24.8)	67 (40.6)	42 (25.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	52 (31.5)	24.5 ~ 39.2
	12 週	160	9 (5.6)	46 (28.8)	52 (32.5)	43 (26.9)	9 (5.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	55 (34.4)	27.1 ~ 42.3
	16 週	153	12 (7.8)	48 (31.4)	61 (39.9)	25 (16.3)	6 (3.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	60 (39.2)	31.4 ~ 47.4
	16 週 (LOCF)	172	13 (7.6)	50 (29.1)	69 (40.1)	28 (16.3)	9 (5.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	63 (36.6)	29.4 ~ 44.3
プラセボ群	2 週	85	0 (0.0)	7 (8.2)	23 (27.1)	50 (58.8)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	7 (8.2)	3.4 ~ 16.2
	4 週	85	0 (0.0)	9 (10.6)	27 (31.8)	43 (50.6)	4 (4.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	9 (10.6)	5.0 ~ 19.2
	8 週	79	3 (3.8)	6 (7.6)	27 (34.2)	35 (44.3)	7 (8.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	9 (11.4)	5.3 ~ 20.5
	12 週	75	1 (1.3)	12 (16.0)	25 (33.3)	33 (44.0)	2 (2.7)	2 (2.7)	0 (0.0)	13 (17.3)	9.6 ~ 27.8
	16 週	74	2 (2.7)	14 (18.9)	23 (31.1)	31 (41.9)	3 (4.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	16 (21.6)	12.9 ~ 32.7
	16 週 (LOCF)	87	2 (2.3)	14 (16.1)	26 (29.9)	35 (40.2)	6 (6.9)	3 (3.4)	1 (1.1)	16 (18.4)	10.9 ~ 28.1

JP-04 試験総括報告書表 11.4-58 から引用

2.7.6.5.4.12 副次評価項目：改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）

各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度を表 2.7.6.5-19 に示した。

表 2.7.6.5-19 各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度（PPS）

投与群	評価時点	例数	改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）							
			0	1	1.5	2	2.5	3	4	5
HP-3000 群	投与開始前	172	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (32.0)	51 (29.7)	65 (37.8)	1 (0.6)	0 (0.0)
	2 週	171	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (2.3)	64 (37.4)	48 (28.1)	50 (29.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
	4 週	169	1 (0.6)	5 (3.0)	5 (3.0)	72 (42.6)	46 (27.2)	39 (23.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	8 週	165	3 (1.8)	7 (4.2)	10 (6.1)	73 (44.2)	42 (25.5)	29 (17.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
	12 週	160	2 (1.3)	13 (8.1)	8 (5.0)	71 (44.4)	41 (25.6)	24 (15.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	16 週	153	4 (2.6)	12 (7.8)	9 (5.9)	75 (49.0)	32 (20.9)	20 (13.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
	16 週（LOCF）	172	4 (2.3)	13 (7.6)	9 (5.2)	83 (48.3)	35 (20.3)	26 (15.1)	2 (1.2)	0 (0.0)
プラセボ群	投与開始前	87	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (25.3)	24 (27.6)	39 (44.8)	2 (2.3)	0 (0.0)
	2 週	85	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	25 (29.4)	25 (29.4)	29 (34.1)	4 (4.7)	0 (0.0)
	4 週	85	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	29 (34.1)	26 (30.6)	23 (27.1)	4 (4.7)	0 (0.0)
	8 週	79	0 (0.0)	6 (7.6)	1 (1.3)	30 (38.0)	15 (19.0)	25 (31.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
	12 週	75	0 (0.0)	8 (10.7)	0 (0.0)	28 (37.3)	18 (24.0)	19 (25.3)	2 (2.7)	0 (0.0)
	16 週	74	0 (0.0)	4 (5.4)	1 (1.4)	29 (39.2)	21 (28.4)	17 (23.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
	16 週（LOCF）	87	0 (0.0)	5 (5.7)	1 (1.1)	30 (34.5)	24 (27.6)	23 (26.4)	4 (4.6)	0 (0.0)

例数（%）

JP-04 試験総括報告書表 11.4-61 から引用

投与開始後 16 週（LOCF）における改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群 -0.41 ± 0.63 、プラセボ群 -0.20 ± 0.50 であり、有意差がみられた（ $p = 0.0349$ 、Wilcoxon の順位和検定）。

投与開始後 16 週（LOCF）に改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）が減少した患者の割合（95%信頼区間）は、HP-3000 群 48.3（40.6, 56.0）%、プラセボ群 40.2（29.9, 51.3）%であった。

2.7.6.5.5 安全性

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

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 2.7.6.5-20 に示した。

(1) 有害事象

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。

発現率 2%以上の有害事象は、HP-3000 群で鼻咽頭炎 16.8%（30/179 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.6%（28/179 例）、適用部位紅斑 14.5%（26/179 例）、適用部位そう痒感、起立血圧低下が各 12.3%（22/179 例）、血中乳酸脱水素酵素増加 11.2%（20/179 例）、傾眠 9.5%（17/179 例）、悪心、ジスキネジーが各 7.8%（14/179 例）、幻覚 6.7%（12/179 例）、便秘 6.1%（11/179 例）、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%（9/179 例）、腹部不快感、挫傷が各 4.5%（8/179 例）、リンパ球百分率減少、食欲減退が各 3.9%（7/179 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加が各 3.4%（6/179 例）、嘔吐、擦過傷、血中尿素増加、尿中血陽性、浮動性めまい、頭痛、起立性低血圧が各 2.8%（5/179 例）、好中球百分率増加、体位

性めまい、幻視が各 2.2% (4/179 例)、プラセボ群で鼻咽頭炎 13.3% (12/90 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 10.0% (9/90 例)、適用部位紅斑、適用部位そう痒感が各 8.9% (8/90 例)、便秘 6.7% (6/90 例)、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 5.6% (5/90 例)、悪心、挫傷、起立血圧低下、幻視が各 4.4% (4/90 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、尿中血陽性、白血球数増加、背部痛、傾眠が各 3.3% (3/90 例)、心室性期外収縮、下痢、胃炎、倦怠感、異常感、肺炎、歯牙破折、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、関節痛、筋骨格痛、ジスキネジー、味覚異常、不眠症、そう痒症が各 2.2% (2/90 例) であった。

プラセボ群の発現率に対し HP-3000 群の発現率が 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% (28/179 例)、プラセボ群 5.6% (5/90 例)、以下同順]、適用部位紅斑 [14.5% (26/179 例)、8.9% (8/90 例)]、起立血圧低下 [12.3% (22/179 例)、4.4% (4/90 例)]、傾眠 [9.5% (17/179 例)、3.3% (3/90 例)]、ジスキネジー [7.8% (14/179 例)、2.2% (2/90 例)]、幻覚 [6.7% (12/179 例)、1.1% (1/90 例)] であった。起立血圧低下、傾眠、ジスキネジー、幻覚は、主にドパミンアゴニストにみられる有害事象であるがいずれの発現率も著しく高いものではなかった。

重症度別有害事象発現率は、HP-3000 群が軽度 67.6% (121/179 例)、中等度 15.6% (28/179 例)、高度 5.6% (10/179 例)、プラセボ群が軽度 64.4% (58/90 例)、中等度 8.9% (8/90 例)、高度 4.4% (4/90 例) であり、発現した有害事象の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。重症度が高度の有害事象は、HP-3000 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例、血圧上昇 2 例、網膜剥離、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、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、乳癌、意識消失、譫妄が各 1 例であった。

(2) 因果関係が否定できない有害事象

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。

発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群で適用部位紅斑 14.0% (25/179 例)、適用部位そう痒感 12.3% (22/179 例)、起立血圧低下 11.7% (21/179 例)、傾眠 8.4% (15/179 例)、ジスキネジー 7.8% (14/179 例)、血中乳酸脱水素酵素増加、悪心、幻覚が各 6.7% (12/179 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.1% (11/179 例)、便秘 4.5% (8/179 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.9% (7/179 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.4% (6/179 例)、浮動性めまい 2.8% (5/179 例)、腹部不快感、体位性めまい、幻視が各 2.2% (4/179 例)、プラセボ群で適用部位紅斑、適用部位そう痒感が各 8.9% (8/90 例)、嘔吐、起立血圧低下が各 4.4% (4/90 例)、悪心、便秘、血中乳酸脱水素酵素増加、傾眠、幻視が各 3.3% (3/90 例)、心室性期外収縮、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、背部痛、ジスキネジー、不眠症が各 2.2% (2/90 例) であった。

重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 群が軽度 53.1% (95/179 例)、中等度 7.3% (13/179 例)、高度 2.2% (4/179 例)、プラセボ群が軽度 38.9% (35/90 例)、中等度 4.4% (4/90 例)、高度 1.1% (1/90 例) であり、多くは重症度が軽度又は中等度の事象であった。

表 2.7.6.5-20 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	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	179	90	179	90
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				
骨髄浮腫	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)
右脚ブロック	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
心室性期外収縮	2 (1.1)	2 (2.2)	1 (0.6)	2 (2.2)
第一度房室ブロック	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
硬化性肝臓腫	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)
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)
内分泌障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	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)
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)
胃腸障害	48 (26.8)	19 (21.1)	28 (15.6)	11 (12.2)
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)
齲歯	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
下痢	2 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液欠乏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
出血性胃潰瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
メレナ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-20 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		因果関係が否定できない	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	179	90	179	90
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)
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)
胸部不快感	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
倦怠感	2 (1.1)	2 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.1)
適用部位腫脹	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	1 (0.6)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
注射部位血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.1)
歩行障害	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
口渇	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
適用部位変色	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
肝機能異常	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)
鼻咽頭炎	30 (16.8)	12 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (1.1)	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)
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)
転倒	3 (1.7)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	2 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍瘡	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟骨損傷	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	82 (45.8)	31 (34.4)	48 (26.8)	12 (13.3)
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)
血中クレアチニン減少	3 (1.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-20 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		因果関係が否定できない	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	179	90	179	90
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.7)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
白血球数減少	3 (1.7)	2 (2.2)	1 (0.6)	2 (2.2)
単球百分率増加	3 (1.7)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
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)
血中尿酸増加	2 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	2 (1.1)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中尿酸減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (0.6)	1 (1.1)	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)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.1)	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)
代謝および栄養障害	9 (5.0)	2 (2.2)	3 (1.7)	1 (1.1)
食欲減退	7 (3.9)	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (1.1)
脱水	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
背部痛	9 (5.0)	3 (3.3)	1 (0.6)	2 (2.2)
筋肉痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体幹前屈症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
姿勢異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
横紋筋融解症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
頸変形	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.1)
椎間板障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
頸部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
半月板変性	0 (0.0)	1 (1.1)	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）	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	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)
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)

表 2.7.6.5-20 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		因果関係が否定できない	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	179	90	179	90
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)
頸腕症候群	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)
腎および尿路障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	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)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	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)
湿疹	2 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
丘疹	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
そう痒症	1 (0.6)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
発疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅色汗疹	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
網状皮斑	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.5-20 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		因果関係が否定できない	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	179	90	179	90
血管障害	9 (5.0)	1 (1.1)	5 (2.8)	1 (1.1)
起立性低血圧	5 (2.8)	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (1.1)
高血圧	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

例数 (%)

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 から引用

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

治験薬投与部位の有害事象発現率を付録 表 2.7.6.5-24 に示した。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、HP-3000 群 18.4% (33/179 例)、プラセボ群 13.3% (12/90 例) であった。主な治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑 [HP-3000 群 14.5% (26/179 例)、プラセボ群 8.9% (8/90 例)]、次いで適用部位そう痒感 [HP-3000 群 12.3% (22/179 例)、プラセボ群 8.9% (8/90 例)] であった。HP-3000 群で発現した適用部位紅斑 1 例を除き、因果関係が否定されなかったが、発現した治験薬投与部位の有害事象の重症度は HP-3000 群の中等度 2 例を除きいずれの事象も軽度であり、重症度が高度のものはなかった。

2.7.6.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象は、HP-3000 群 4 例 7 件、プラセボ群 5 例 5 件であった。HP-3000 群での内訳は、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 件であった。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、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、深部静脈血栓症であった。プラセボ群での内訳は、肺炎、上腕骨骨折、乳癌、意識消失、譫妄が各 1 件であり、譫妄を除き、治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象の詳細を付録 表 2.7.6.5-25 に示した。

2.7.6.5.5.4 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されている以外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）の発現率は、HP-3000 群 10.6% (19/179 例)、プラセボ群 2.2% (2/90 例) であった。

HP-3000 群での他の重要な有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、幻覚が各 1.7% (3/179 例)、血圧上昇、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、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、リンパ球百分率減少、頸変形、体幹前屈症が各 0.6% (1/179 例) であった。

プラセボ群で発現した他の重要な有害事象は、骨髄浮腫、軟骨損傷、半月板変性、うつ病が各 1.1% (1/90 例) であった。

HP-3000 群で最も発現率の高かった他の重要な有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、幻覚が各 1.7% (3/179 例) であり、いずれの事象もプラセボ群での発現はみられなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は著しい臨床検査値異常(重症度が高度)の有害事象が 2 例、発現により治験薬の投与を中止した有害事象が 1 例であった。幻覚は発現により治験薬の投与を中止した有害事象が 3 例であった。ともにドパミンアゴニストにみられる有害事象であり、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 3 例中 1 例、幻覚は 3 例中 3 例が治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.5.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率(重篤な有害事象を含む)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、頸変形、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。

2.7.6.5.5.6 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査について、臨床検査値の記述統計量を付録 表 2.7.6.5-26 に示した。また、尿検査について、臨床検査値の時期別集計を付録 表 2.7.6.5-27 に示した。

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、両群ともに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。

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。

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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの記述統計量を付録 表 2.7.6.5-28 に示した。

血圧(収縮期 / 拡張期血圧)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。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図の時期別集計を付録 表 2.7.6.5-29 に示した。

12 誘導心電図の異常所見の有無において、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違いは認められなかった。

2.7.6.5.6 結論

- 主要評価項目である UPDRS part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。
- 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及び off 時間のベースラインからの変化量において、全ての評価時点において HP-3000 群の減少幅がプラセボ群を上回る傾向がみられた。
- ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースラインからの変化量において、有意差がみられた。
- 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、UPDRS part II (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、UPDRS part II (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量及び UPDRS part II (off 時) 合計スコアのベースラインからの変化量において、有意差がみられた。
- UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンド率 (改善率 20%以上) の割合において、有意差がみられた。
- CGI-I のレスポンド率 (「中等度改善」以上) 及び PGI-I のレスポンド率 (「中程度の改善」以上) の割合において、有意差がみられた。
- 改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (on 時) の変化量において、有意差がみられた。
- 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。
- プラセボ群の発現率に対し HP-3000 群の発現率が 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、適用部位紅斑、起立血圧低下、傾眠、ジスキネジー、幻覚であった。起立血圧低下、傾眠、ジスキネジー、幻覚は、主にドパミンアゴニストにみられる有害事象であり、いずれの発現率も著しく高いものではなかった。
- 発現した有害事象の多くは、両群ともに重症度が軽度又は中等度であった。

以上より、HP-3000 の 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与は L-DOPA 併用パーキンソン病患者に対して有効であり、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.5.7 付録

表 2.7.6.5-21 投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III (on 時) 合計スコアの変化量の群間比較 (FAS)

表 2.7.6.5-22 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア (FAS)

表 2.7.6.5-23 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアの変化量 (FAS)

表 2.7.6.5-24 治験薬投与部位の有害事象発現率 (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.5-25 重篤な有害事象の叙述

表 2.7.6.5-26 臨床検査値の記述統計量 (血液学的検査及び血液生化学検査) (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.5-27 臨床検査値の時期別集計 (尿検査) (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.5-28 バイタルサインの記述統計量 (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.5-29 12 誘導心電図の時期別集計 (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.5-21 投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III (on 時) 合計スコアの変化量の群間比較 (FAS)

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3000 群	-8.0	0.5	-9.0 ~ -7.0	-3.1	-4.9 ~ -1.4	0.0006
プラセボ群	-4.9	0.7	-6.3 ~ -3.4	-	-	-

投与群及び UPDRS part III (on 時) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-04 試験総括報告書表 14.2.1-1 を一部改変

表 2.7.6.5-22 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア (FAS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	投与開始前	179	22.6	8.2	11	22.0	48
	2 週	178	19.9	8.6	1	19.0	45
	4 週	171	17.5	9.2	0	17.0	45
	8 週	166	15.5	9.3	0	14.0	48
	12 週	162	14.4	9.2	0	13.0	48
	16 週	154	13.7	9.3	0	12.0	48
	16 週 (LOCF)	179	14.7	9.7	0	14.0	48
プラセボ群	投与開始前	90	23.0	8.7	11	22.0	61
	2 週	90	20.7	9.4	4	19.0	53
	4 週	88	19.8	10.1	4	18.0	70
	8 週	81	18.5	9.2	1	19.0	40
	12 週	77	17.6	9.3	1	17.0	40
	16 週	77	17.2	9.5	3	17.0	42
	16 週 (LOCF)	90	18.2	10.9	3	17.5	70

JP-04 試験総括報告書表 14.2.1-2 から引用

表 2.7.6.5-23 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアの変化量 (FAS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	2 週	178	-2.6	4.2	-27	-1.0	11
	4 週	171	-5.0	4.9	-22	-5.0	9
	8 週	166	-7.2	6.1	-34	-7.0	8
	12 週	162	-8.2	6.3	-33	-8.0	4
	16 週	154	-8.8	6.7	-34	-8.0	5
	16 週 (LOCF)	179	-8.0	7.0	-34	-8.0	11
プラセボ群	2 週	90	-2.3	4.1	-15	-1.0	14
	4 週	88	-3.3	6.1	-27	-3.0	32
	8 週	81	-4.6	5.5	-27	-4.0	7
	12 週	77	-5.5	5.1	-27	-5.0	4
	16 週	77	-5.8	5.8	-30	-6.0	6
	16 週 (LOCF)	90	-4.9	7.0	-30	-5.0	32

JP-04 試験総括報告書表 14.2.1-3 から引用

表 2.7.6.5-24 治験薬投与部位の有害事象発現率 (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				プラセボ群			
安全性解析対象例数	179				90			
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
治験薬投与部位の有害事象	33 (18.4)	31 (17.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (13.3)	12 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	26 (14.5)	24 (13.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	8 (8.9)	8 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	22 (12.3)	21 (11.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	8 (8.9)	8 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位腫脹	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係	因果関係が否定できない							
投与群	HP-3000 群				プラセボ群			
安全性解析対象例数	179				90			
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
治験薬投与部位の有害事象	32 (17.9)	30 (16.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (13.3)	12 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	25 (14.0)	23 (12.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	8 (8.9)	8 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	22 (12.3)	21 (11.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	8 (8.9)	8 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位腫脹	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

事象名 : MedDRA/J Ver. ■■■

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 12.2-4 から引用

表 2.7.6.5-25 重篤な有害事象の叙述

[HP-3000 群] 薬剤番号：16 組 3 番

有害事象名	深部静脈血栓症（医師記載名：深部静脈血栓症） 意識変容状態（医師記載名：意識障害） 横紋筋融解症（医師記載名：横紋筋融解症） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記載名：血中 CK 上昇）	
有害事象の内容 （深部静脈血栓症）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 87 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 61 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	中止
有害事象の内容 （意識変容状態）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 87 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 23 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	中止
有害事象の内容 （横紋筋融解症）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 87 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 61 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	中止
有害事象の内容 （血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 87 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 10 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度（Grade4）
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	適用部位そう痒感（医師記載名：そう痒感）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 15 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 72 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血中ビリルビン増加（医師記載名：総ビリルビン上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 57 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 26 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度（Grade2）
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	抱合ビリルビン増加（医師記載名：直接ビリルビン上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 57 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 26 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

	血中尿素増加（医師記載名：BUN 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 57 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 26 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	起立血圧低下（医師記載名：立位血圧低下） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 57 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 26 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	挫傷（医師記載名：右肩打撲） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 62 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 17 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	うつ病（医師記載名：抑うつ状態） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 71 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 49 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	擦過傷〔医師記載名：擦過傷（右膝）〕 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 78 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 22 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	紅斑〔医師記載名：発赤（両肘、両膝）〕 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 87 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 23 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	皮下出血〔医師記載名：出血斑（大腿部）〕 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 87 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 23 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	落ち着きのなさ（医師記載名：不穏） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 88 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 2 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
患者背景	54 歳、男性、79.7kg、合併症：高血圧症、高脂血症、糖尿病、逆流性食道炎、腰椎症、頸椎症、既往歴：なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・シンメトレル錠、アーテン錠、エフピーOD錠（目的：対象疾患） ・プレミネント配合錠、ノルバスク錠、ガスポートD錠（目的：合併症） ・アローゼン、ツムラ 54 抑肝散エキス顆粒、マグラックス、アレビアチン、ホリゾン、キシロカインゼリー 2%、0.025W/V デアミトール水（目的：その他） ・アドフィードパップ、ラセナゾリン（目的：有害事象）				
L-DOPA 及び 治験薬の投与状況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		マドパー錠	450mg	治験薬投与開始前 12 週間より前	86 日目
		ドパストン注	50mg	87 日目	87 日目
		ドパストン注	150mg	88 日目	88 日目
		ドパストン注	250mg	89 日目	89 日目
		ドパストン注	16.7mg	90 日目	90 日目
		マドパー錠	450mg	90 日目	治験期間終了以降も継続して投与
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000	6.8mg	1 日目	7 日目
			13.5mg	8 日目	14 日目
			20.3mg	15 日目	18 日目
			27.0mg	19 日目	28 日目
			33.8mg	29 日目	42 日目
			40.5mg	43 日目	56 日目
			47.3mg	57 日目	70 日目
	40.5mg	71 日目	86 日目		
重篤な有害事象に対する薬剤： 薬剤名又は内容 [1 日量]	深部静脈血栓症：ワーファリン錠 [1mg] 意識変容状態：ワーファリン錠 [2mg] 横紋筋融解症：ワルファリンカリウム錠「HD」 [0.25mg] 血中クレアチンホスホキナーゼ増加：ラクテック注 [500mL]、ソルデム 3A 輸液 [1000mL]、ビタメジン [1V]、ノボヘパリン [4000 単位]、ノボヘパリン [10000 単位]、ノボヘパリン [12000 単位]、生理食塩液 [500mL]、ソルデム 3A 輸液 [500mL]				
治験責任医師又は 治験分担医師の コメント	血中クレアチンホスホキナーゼ増加：87 日目及び 96 日目の CK 値は院内検査値である。 【CK 値】発現日：3057U/L ↑（基準値：62～287U/L） 消失日：94U/L（基準値：62～287U/L）				
治験薬との因果 関係に関する治 験依頼者の見解	深部静脈血栓症：関連あるかもしれない（治験薬投与後発現しており、否定する要因がないため。） 意識変容状態：おそらく関連あり（既知事象が投与後発現しているため。） 横紋筋融解症：おそらく関連あり（既知事象が投与後発現しているため。） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加：おそらく関連あり（既知事象が投与後発現しているため。）				

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を1日目、治験薬投与開始日前日を-1日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：29 組 2 番

有害事象名	腸閉塞（医師記載名：腸閉塞）				
有害事象の内容 （腸閉塞）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 65 日目			
	転帰	消失（有害事象発現日から 12 日目 ^{a)} ）			
	重症度	中等度			
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの			
	治験薬との因果関係	関連なし			
	治験薬の処置	継続			
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記載名：CK 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 57 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし				
患者背景	78 歳、男性、59.4kg、合併症：高血圧症、緑内障、便秘、徐脈、既往歴：腸閉塞				
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・レスキュラ点眼液 0.12%、プロプレス錠 8、ツムラ大建中湯エキス顆粒（医療用）、ガスモチン錠 5mg、マグラックス錠 330mg、ラキソベロン内用液 0.75%（目的：合併症） ・補液（目的：その他）				
L-DOPA 及び 治験薬の投与状況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		ドパコール錠 100mg	300mg	治験薬投与開始前 12 週間より前	65 日目
		ドパコール錠 100mg	300mg	68 日目	治験期間終了以降も継続して投与
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000	6.8mg	1 日目	7 日目
			13.5mg	8 日目	14 日目
			20.3mg	15 日目	21 日目
			27.0mg	22 日目	28 日目
			33.8mg	29 日目	40 日目
			40.5mg	41 日目	56 日目
			47.3mg	57 日目	68 日目
	40.5mg～6.8mg		69 日目	75 日目	
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	絶飲食 [3 日間]				
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	以前より同程度の腸閉塞にて入院を繰り返していること及び今回も同様に合併症（便秘）の悪化によるものであり、治験薬投与期間から考えても関連なしと判断する。				
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（以前より同程度の腸閉塞にて入院を繰り返しており、今回も同様に合併症（便秘）の悪化による事象と考えられるため。）				

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：35 組 6 番

有害事象名	胃癌（医師記載名：胃がん）	
有害事象の内容 （胃癌）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 29 日目
	転帰	不変（有害事象発現日から 42 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの、その他の重大な医学的事象
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	挫傷（医師記載名：臀部打撲）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 27 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 12 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	ヘモグロビン減少（医師記載名：ヘモグロビン低下）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 29 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 13 日目 ^{a)} ）
	重症度：	高度（Grade4）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	リンパ球百分率減少（医師記載名：リンパ球減少）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 29 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 23 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度（Grade2）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	白血球数増加（医師記載名：白血球上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 36 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 2 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血中尿素増加（医師記載名：BUN 上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 36 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 6 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記載名：CK 上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 36 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 9 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度（Grade2）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

	譫妄（医師記載名：せん妄） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 37 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 9 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし				
患者背景	73 歳、男性、61.1kg、合併症：高血圧症、不安神経症、浮腫（両下腿）、白内障、既往歴：なし				
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・エフピーOD 錠（目的：対象疾患） ・オルメテック錠、アーチスト錠、リーゼ錠、フルイトラン錠（目的：合併症） ・モーラステープ（目的：有害事象）				
L-DOPA 及び 治験薬の投与状況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		マドパー配合錠	100mg	治験薬投与開始前 24 週間より前	治験期間終了以降も継続して投与
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000	6.8mg	1 日目	7 日目
			13.5mg	8 日目	14 日目
			20.3mg	15 日目	21 日目
			27.0mg	22 日目	28 日目
			33.8mg	29 日目	35 日目
	27.0mg～6.8mg	36 日目	40 日目		
重篤な有害事象に対する薬剤： 薬剤名又は内容 [1 日量]	トロンビン液ソフトボトル 1 万 [10000 単位]、アドナ注（静脈用）50mg [100mg]、トランサミン注 5%[10mL]、ポタコール R 輸液（500ml 袋）[500mL]、ポタコール R 輸液（500mL 袋）[500mL]、ソリタ-T3 号輸液（200mL）[200mL]、ビカーボン輸液 [500mL]、ビーフリード輸液（500mL）[500mL～1000mL]、ソリタ-T3 号輸液（500mL）[500mL]、ビタメジン静注用 [1V]、オメプラール注用 20 [40mg]、パリエット錠 [20mg]、ガストローム顆粒 [3g]、幽門側胃切除術 [1 回]				
治験責任医師又は 治験分担医師の コメント	治験薬投与開始後 1 ヶ月で発生するとは考えにくいため。治験薬とは関連がなく、がんの転移疑いもあり症状消失が見込めないため追跡終了。				
治験薬との因果 関係に関する治 験依頼者の見解	関連なし（治験薬投与開始 1 ヶ月で発生するとは考えにくいため。）				

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：51 組 6 番

有害事象名	網膜剥離（医師記載名：右眼網膜はく離）	
有害事象の内容 （網膜剥離）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 94 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 33 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	蕁麻疹 [医師記載名：じんま疹（四肢）] 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 75 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 26 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり	
患者背景	65 歳、女性、46.5kg、合併症：萎縮性胃炎、高コレステロール血症、骨粗鬆症、歯槽膿漏、飛蚊症、既往歴：便秘症	

併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・エフピーOD錠（目的：対象疾患） ・エディロールカプセル、エビスタ錠、リピトール錠、ガモファーD錠、ムコスタ錠、ネオステリンググリーンうがい液0.2%（目的：合併症） ・タリオン OD錠 10mg、アンテベートクリーム 0.05%（目的：有害事象）				
L-DOPA 及び 治験薬の投与状況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		マドパー配合錠	100mg	治験薬投与開始前 4 週間より前	治験期間終了以降も継続して投与
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000	6.8mg	1 日目	7 日目
			13.5mg	8 日目	13 日目
			20.3mg	14 日目	21 日目
			27.0mg	22 日目	28 日目
			33.8mg	29 日目	42 日目
			40.5mg	43 日目	58 日目
			47.3mg	59 日目	70 日目
			54.0mg	71 日目	112 日目
	47.3mg～6.8mg		113 日目	119 日目	
重篤な有害事象に対する薬剤： 薬剤名又は内容 [1 日量]	右網膜剥離手術 [単回]				
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	治験前から飛蚊症あり、加齢による網膜はく離に至ったと考えられる。				
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（合併症飛蚊症が、加齢により悪化し網膜はく離に至ったものと考えられるため。）				

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を1日目、治験薬投与開始日前日を-1日目として起算

[プラセボ群] 薬剤番号：23組3番

有害事象名	乳癌（医師記載名：右乳腺癌）	
有害事象の内容（乳癌）	発現時期、発現日	治験薬投与開始50日目
	転帰	不変（有害事象発現日から11日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	その他の重大な医学的事象
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	なし	
患者背景	66歳、女性、42.8kg、合併症：ドライアイ、高血圧、高脂血症、頻尿、動脈硬化症、骨粗鬆症、右胸湿疹、白内障、左上腕痛、既往歴：なし	
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・ボナロン錠35mg、エバデールS900、マイザー軟膏、アンテベート軟膏0.05%、ベシケアOD錠5mg、ヒアレイン点眼液、ジクアス点眼液3%（目的：合併症） ・セオノマール錠5、ナウゼリン錠5、マグラックス錠330mg、ワイバックス錠0.5、リボトリール錠0.5mg、レキソタン錠2（目的：その他）	

2.7.6 個々の試験のまとめ

L-DOPA 及び 治験薬の投与状況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		ネオドパストン配合錠 L100	200mg	治験薬投与開始前 4 週間より前	-1 日目
		ドパコール錠 100mg	200mg	1 日目	治験期間終了以降も継続して投与
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000 プラセボ	6.8 mg	1 日目	10 日目
			13.5mg	11 日目	14 日目
			20.3mg	15 日目	24 日目
			27.0mg	25 日目	28 日目
			33.8mg	29 日目	41 日目
			40.5mg	42 日目	53 日目
40.5mg～6.8 mg			54 日目	59 日目	
重篤な有害事象に対する薬剤： 薬剤名又は内容 [1 日量]	なし				
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	乳がんの発症は治験薬投与以前であると判断できるため、治験薬との因果関係はない。今後は他院にてフォローするため追跡不要と判断した。				
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（治験開始前よりあったと考えられるため。）				

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[プラセボ群] 薬剤番号：23 組 5 番

有害事象名	肺炎（医師記載名：肺炎）	
有害事象の内容 （肺炎）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 69 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 16 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	用量維持
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	血小板数増加（医師記載名：血小板数増加）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 84 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 28 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
治療の有無：	なし	
	鼻咽頭炎（医師記載名：感冒）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 61 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 3 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
治療の有無：	あり	
患者背景	75 歳、男性、58.8kg、合併症：高血圧、前立腺肥大、既往歴：皮膚湿疹（背中）	
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・フリバズ錠 75mg、アムロジン錠 5mg、ディオバン錠 40mg（目的：合併症） ・フロモックス錠 100mg、イソジンガーグル液 7%、カロナール錠 200、ムコブリン 15mg、アストミン錠 10mg（目的：有害事象） ・ファモチジン D 錠 10mg「サワイ」（目的：その他）	

2.7.6 個々の試験のまとめ

L-DOPA 及び 治験薬の投与状 況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		ドパコール錠 100mg	200mg	治験薬投与開 始前 12 週間よ り前	治験期間終了 以降も継続し て投与
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000 プラセボ	6.8 mg	1 日目	8 日目
			13.5mg	9 日目	15 日目
			20.3mg	16 日目	21 日目
			27.0mg	22 日目	28 日目
			33.8mg	29 日目	42 日目
			40.5mg	43 日目	56 日目
			47.3mg	57 日目	110 日目
			40.5mg～6.8 mg	111 日目	119 日目
重篤な有害事象 に対する薬剤： 薬剤名又は内容 [1 日量]	コロナール錠 200 [400mg]、ロキソニン 60mg [60mg]、クラビット錠 250mg [500mg]、 注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位 [800 万単位]、注射用ペニシリン G カリウム 100 万単位 [1600 万単位]、メロペン点滴用バイアル 0.5g [1g]、ハルトマン液「コバヤシ」 [500mL]、ソリタ-T3 号輸液 [500mL]、ロキソニン錠 60mg [60mg/回 (頓用)]				
治験責任医師又は 治験分担医師 のコメント	咽頭炎からの二次感染による肺炎と判断出来る為、因果関係なし。				
治験薬との因果 関係に関する治 験依頼者の見解	関連なし（二次感染によるもののため。）				

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[プラセボ群] 薬剤番号：26 組 2 番

有害事象名	譫妄（医師記載名：せん妄）	
有害事象の内容 （譫妄）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 56 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 138 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	おそらく関連あり
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	幻視（医師記載名：幻視）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 36 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	用量維持
	治療の有無：	なし
	肺炎（医師記載名：肺炎）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 52 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 73 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	嘔吐（医師記載名：嘔吐）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 22 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記載名：CK 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 57 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ） 重症度 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし				
	血中乳酸脱水素酵素増加（医師記載名：LD 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 57 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 33 日目 ^{a)} ） 重症度 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし				
	白血球数増加（医師記載名：白血球数増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 57 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 41 日目 ^{a)} ） 重症度 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし				
患者背景	75 歳、女性、37.0kg、合併症：高脂血症、変形性膝関節症、頸椎症、骨粗鬆症、左股関節炎（結核性）、白内障、既往歴：なし				
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・ シンメトレル錠、パキソナール錠、エフピーOD 錠（目的：対象疾患） ・ セレコックス錠、リビートル錠（目的：合併症） ・ マグラックス錠（目的：その他） ・ カロナール錠（目的：有害事象）				
L-DOPA 及び 治験薬の投与状況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		イーシー・ドパール 配合錠	750mg	治験薬投与開始前 4 週間より前	55 日目
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000 プラセボ	6.8mg	1 日目	8 日目
			13.5mg	9 日目	14 日目
			20.3mg	15 日目	21 日目
			27.0mg	22 日目	28 日目
			33.8mg	29 日目	56 日目
			27.0mg～6.8mg	57 日目	60 日目
重篤な有害事象に対する薬剤： 薬剤名又は内容 [1 日量]	アタラックス-P カプセル 25mg [25mg]、アタラックス-P 注射液 25mg/mL [25mg]、ロヒブノール静注用 2mg [2mg]、アネキセート注射液 0.5mg [0.5mg]、セルシン注射液 10mg [10mg]、ドルミカム注射液 10mg [10mg]				
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	なし				
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	おそらく関連あり（原疾患の影響及び発熱の影響が考えられるが、既知事象が投与後発現しており、医師判断を考慮し判断。）				

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[プラセボ群] 薬剤番号：52 組 2 番

有害事象名	上腕骨骨折（医師記載名：左上腕骨近位端骨折）				
有害事象の内容 （上腕骨骨折）	発現時期、発現日		治験薬投与開始 32 日目		
	転帰		消失（有害事象発現日から 19 日目 ^{a)} ）		
	重症度		中等度		
	重篤と判断した理由		治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係		関連なし		
	治験薬の処置		中止		
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	擦過傷（医師記載名：左肘擦過傷）				
	発現時期、発現日		治験薬投与開始 13 日目		
	転帰		消失（有害事象発現日から 16 日目 ^{a)} ）		
	重症度		軽度		
	治験薬との因果関係		関連なし		
	治験薬の処置		継続		
	治療の有無		なし		
	血中アルカリホスファターゼ増加（医師記載名：ALP 増加）				
	発現時期、発現日		治験薬投与開始 47 日目		
	転帰		不変（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ）		
	重症度		軽度（Grade1）		
	治験薬との因果関係		関連なし		
	治験薬の処置		継続		
	治療の有無		なし		
	血中クレアチンホスホキナーゼ減少（医師記載名：CK 低下）				
	発現時期、発現日		治験薬投与開始 47 日目		
	転帰		不変（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ）		
	重症度		軽度（Grade1）		
	治験薬との因果関係		関連なし		
	治験薬の処置		継続		
治療の有無		なし			
尿中ブドウ糖陽性（医師記載名：尿糖陽性）					
発現時期、発現日		治験薬投与開始 47 日目			
転帰		消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ）			
重症度		軽度（Grade1）			
治験薬との因果関係		関連なし			
治験薬の処置		継続			
治療の有無		なし			
患者背景	75 歳、女性、44.3kg、合併症：便秘症、骨粗鬆症、腰痛症、糖尿病、既往歴：なし				
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・エフピーOD 錠 2.5（目的：対象疾患） ・マグミット錠 330mg、エディロールカプセル 0.75μg、アドフィードパップ 40mg（目的：合併症）				
L-DOPA 及び 治験薬の投与状況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		ネオドパストン配合錠 L100	300mg	治験薬投与開始前 24 週間より前	治験期間終了以降も継続して投与
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000 プラセボ	6.8mg	1 日目	6 日目
			13.5mg	7 日目	13 日目
			20.3mg	14 日目	20 日目
			27.0mg	21 日目	27 日目
			33.8mg	28 日目	46 日目
			27.0mg～6.8mg	47 日目	53 日目
	重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	ロキソニン錠 60mg [180mg]、骨接合術（髄内釘固定法）[1 回]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	パーキンソン病の症状であるすくみ足により転倒し生じた事象であると考えられる。				

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（パーキンソン病の症状であるすくみ足により、転倒し起こった事象であるため。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を1日目、治験薬投与開始日前日を-1日目として起算

[プラセボ群] 薬剤番号：53組4番

有害事象名	意識消失（医師記載名：意識消失発作）				
有害事象の内容 （意識消失）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 26 日目			
	転帰	消失（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ）			
	重症度	高度			
	重篤と判断した理由	治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの			
	治験薬との因果関係	関連なし			
	治験薬の処置	継続			
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	なし				
患者背景	70 歳、男性、65.1kg、合併症：不眠症、高血圧、左肩関節周囲炎、既往歴：慢性硬膜下血腫				
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・グッドミン（目的：合併症）				
L-DOPA 及び 治験薬の投与状況	L-DOPA	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		マドパー配合錠	300mg	治験薬投与開始前 24 週間より前	治験期間終了以降も継続して投与
	治験薬	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
		HP-3000 プラセボ	6.8mg	1 日目	14 日目
			13.5mg	15 日目	28 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	セルシン注射液 10mg [1A]				
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	治験参加前よりみられている多発性陳旧性脳梗塞によると考えられる				
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（治験参加前よりみられている多発性陳旧性脳梗塞が原因と考えられるため。）				

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を1日目、治験薬投与開始日前日を-1日目として起算

JP-04 試験総括報告書表 14.3.3-1 及び表 16.2.8 より作成

表 2.7.6.5-26 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
白血球数 (/μL)	投与開始前	179	5654.7 ± 1728.3	5400.0	3100 ～ 15900	90	5791.1 ± 1494.7	5650.0	2900 ～ 9900
	2 週	178	5466.3 ± 1422.7	5150.0	3000 ～ 9200	90	5581.1 ± 1523.5	5400.0	3000 ～ 10900
	4 週	171	5355.6 ± 1392.6	5100.0	2800 ～ 10500	87	5681.6 ± 1388.5	5600.0	3100 ～ 9000
	8 週	168	5405.4 ± 1471.2	5200.0	2800 ～ 10300	82	5540.2 ± 1392.1	5500.0	3300 ～ 11600
	12 週	162	5362.3 ± 1415.8	5300.0	2800 ～ 10100	77	5600.0 ± 1435.5	5300.0	3100 ～ 10900
	16 週	154	5397.4 ± 1465.0	5300.0	2700 ～ 11000	77	5536.4 ± 1463.6	5400.0	2900 ～ 9200
	16 週 (LOCF)	179	5378.8 ± 1468.3	5300.0	2700 ～ 11000	90	5715.6 ± 1645.9	5400.0	2900 ～ 11600
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	投与開始前	179	435.8 ± 39.8	433.0	353 ～ 533	90	433.7 ± 45.1	435.5	336 ～ 545
	2 週	178	434.1 ± 39.3	432.0	338 ～ 544	90	434.5 ± 47.8	436.5	348 ～ 548
	4 週	171	431.0 ± 39.6	429.0	338 ～ 539	87	432.5 ± 44.8	433.0	343 ～ 544
	8 週	168	433.8 ± 40.6	432.0	283 ～ 543	82	437.0 ± 47.0	438.0	348 ～ 541
	12 週	162	429.5 ± 42.4	429.0	336 ～ 529	77	435.3 ± 47.8	435.0	341 ～ 534
	16 週	154	434.4 ± 41.5	431.5	333 ～ 535	77	436.5 ± 47.0	440.0	342 ～ 549
	16 週 (LOCF)	179	432.8 ± 43.2	431.0	280 ～ 535	90	436.5 ± 46.3	439.0	342 ～ 549
ヘモグロビン (g/dL)	投与開始前	179	13.50 ± 1.32	13.60	10.1 ～ 17.1	90	13.30 ± 1.40	13.30	9.2 ～ 16.8
	2 週	178	13.45 ± 1.29	13.50	10.1 ～ 17.0	90	13.34 ± 1.50	13.30	9.0 ～ 17.5
	4 週	171	13.33 ± 1.29	13.40	9.4 ～ 16.6	87	13.26 ± 1.42	13.20	8.8 ～ 17.0
	8 週	168	13.40 ± 1.35	13.50	8.9 ～ 17.1	82	13.38 ± 1.46	13.40	8.6 ～ 16.4
	12 週	162	13.24 ± 1.36	13.40	9.9 ～ 16.2	77	13.32 ± 1.45	13.40	9.4 ～ 17.1
	16 週	154	13.36 ± 1.35	13.25	9.8 ～ 16.4	77	13.38 ± 1.39	13.50	9.4 ～ 16.9
	16 週 (LOCF)	179	13.33 ± 1.42	13.30	8.1 ～ 16.4	90	13.37 ± 1.38	13.25	9.4 ～ 16.9
ヘマトクリット値 (%)	投与開始前	179	41.55 ± 3.73	41.60	32.9 ～ 51.1	90	41.12 ± 3.90	41.45	30.2 ～ 50.7
	2 週	178	41.38 ± 3.70	41.50	30.7 ～ 53.7	90	41.20 ± 4.30	41.05	29.9 ～ 52.0
	4 週	171	40.97 ± 3.73	41.30	30.5 ～ 51.1	87	40.92 ± 4.03	41.10	28.5 ～ 50.8
	8 週	168	41.21 ± 3.92	41.70	27.4 ～ 53.0	82	41.25 ± 4.14	41.65	28.8 ～ 50.1
	12 週	162	40.77 ± 3.95	40.90	32.5 ～ 50.2	77	41.10 ± 4.24	41.40	29.4 ～ 51.5
	16 週	154	41.19 ± 3.89	40.95	31.0 ～ 50.9	77	41.17 ± 4.07	40.90	29.4 ～ 50.6
	16 週 (LOCF)	179	41.03 ± 4.10	41.00	25.9 ～ 50.9	90	41.20 ± 4.01	41.20	29.4 ～ 50.6

表 2.7.6.5-26 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群			HP-3000 群				プラセボ群				
臨床検査項目		評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	
血小板数 (×10 ⁴ /μL)			投与開始前	179	22.17 ± 4.68	22.10	11.8 ～ 36.8	89	22.96 ± 5.37	22.70	11.0 ～ 37.0
			2 週	178	22.29 ± 4.84	21.90	11.4 ～ 35.5	90	23.11 ± 5.41	22.80	11.7 ～ 37.2
			4 週	170	22.59 ± 5.62	22.05	12.3 ～ 67.0	87	22.49 ± 5.47	22.50	9.9 ～ 38.0
			8 週	168	22.49 ± 4.89	21.50	12.4 ～ 39.1	82	23.11 ± 5.39	22.80	11.4 ～ 39.1
			12 週	161	22.77 ± 5.31	22.10	12.8 ～ 42.9	77	23.10 ± 5.97	22.40	11.5 ～ 49.8
			16 週	154	22.51 ± 5.23	21.65	11.9 ～ 38.6	77	22.79 ± 5.76	22.30	9.9 ～ 35.4
			16 週 (LOCF)	179	22.50 ± 5.13	21.70	11.9 ～ 38.6	90	22.99 ± 5.57	22.30	9.9 ～ 35.4
白血球分画	好中球 (%)	投与開始前	179	63.05 ± 8.66	63.20	45.0 ～ 90.2	90	62.92 ± 7.87	63.45	46.6 ～ 80.4	
		2 週	178	62.10 ± 8.17	62.30	37.7 ～ 82.9	90	62.50 ± 7.36	62.70	45.0 ～ 81.8	
		4 週	171	61.97 ± 8.97	61.80	38.3 ～ 84.2	87	63.35 ± 7.78	63.10	47.0 ～ 80.5	
		8 週	168	62.52 ± 8.05	62.75	46.4 ～ 80.2	82	62.81 ± 7.94	63.10	47.2 ～ 83.3	
		12 週	162	62.94 ± 8.06	63.70	45.0 ～ 84.6	77	63.47 ± 7.78	63.60	47.6 ～ 84.8	
		16 週	154	63.14 ± 8.73	62.70	44.2 ～ 89.7	77	62.94 ± 7.01	63.10	44.7 ～ 78.2	
		16 週 (LOCF)	179	63.30 ± 9.09	63.30	39.1 ～ 89.7	90	63.30 ± 7.45	63.40	44.7 ～ 83.3	
	リンパ球 (%)	投与開始前	179	28.56 ± 7.87	28.30	6.7 ～ 46.8	90	28.73 ± 7.47	29.05	10.9 ～ 46.6	
		2 週	178	29.47 ± 7.79	28.65	13.6 ～ 53.1	90	29.18 ± 7.25	29.20	9.6 ～ 47.7	
		4 週	171	29.58 ± 8.24	29.40	10.5 ～ 49.6	87	28.16 ± 7.14	28.40	9.5 ～ 42.6	
		8 週	168	29.05 ± 7.35	28.80	13.8 ～ 46.2	82	28.77 ± 7.37	28.60	10.6 ～ 44.3	
		12 週	162	28.51 ± 7.55	28.10	10.3 ～ 46.1	77	27.78 ± 6.96	28.30	11.0 ～ 39.0	
		16 週	154	28.58 ± 8.15	28.15	8.4 ～ 47.1	77	28.49 ± 7.29	28.80	10.4 ～ 48.1	
		16 週 (LOCF)	179	28.35 ± 8.27	28.10	8.4 ～ 47.1	90	28.31 ± 7.62	28.30	10.4 ～ 48.1	
	単球 (%)	投与開始前	179	5.76 ± 1.49	5.60	2.8 ～ 11.4	90	5.48 ± 1.49	5.30	3.0 ～ 13.3	
		2 週	178	5.70 ± 1.44	5.65	2.9 ～ 9.4	90	5.39 ± 1.28	5.20	3.5 ～ 9.6	
		4 週	171	5.63 ± 1.64	5.40	2.7 ～ 10.8	87	5.57 ± 1.37	5.20	3.5 ～ 9.7	
		8 週	168	5.55 ± 1.58	5.30	2.0 ～ 10.6	82	5.53 ± 1.41	5.15	2.4 ～ 9.3	
		12 週	162	5.58 ± 1.47	5.40	2.6 ～ 12.1	77	5.35 ± 1.26	5.20	2.0 ～ 8.9	
		16 週	154	5.33 ± 1.48	5.20	1.5 ～ 13.0	77	5.51 ± 1.20	5.40	3.0 ～ 10.2	
		16 週 (LOCF)	179	5.46 ± 1.60	5.30	1.5 ～ 13.0	90	5.55 ± 1.27	5.40	3.0 ～ 10.2	

表 2.7.6.5-26 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群			HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目		評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
白血球分画	好酸球 (%)	投与開始前	179	2.11 ± 1.63	1.80	0.1 ～ 10.3	90	2.41 ± 2.45	1.70	0.0 ～ 13.9
		2 週	178	2.20 ± 1.77	1.70	0.2 ～ 10.5	90	2.46 ± 2.59	1.70	0.0 ～ 19.0
		4 週	171	2.27 ± 1.87	1.70	0.2 ～ 12.9	87	2.44 ± 2.70	1.70	0.2 ～ 18.9
		8 週	168	2.31 ± 1.92	1.70	0.0 ～ 12.4	82	2.38 ± 1.94	1.80	0.0 ～ 10.1
		12 週	162	2.44 ± 1.71	1.95	0.4 ～ 9.7	77	2.86 ± 3.82	1.90	0.0 ～ 27.7
		16 週	154	2.40 ± 2.16	2.00	0.0 ～ 19.8	77	2.53 ± 2.39	1.90	0.2 ～ 15.8
		16 週 (LOCF)	179	2.34 ± 2.13	1.90	0.0 ～ 19.8	90	2.33 ± 2.30	1.70	0.0 ～ 15.8
	好塩基球 (%)	投与開始前	179	0.52 ± 0.31	0.50	0.0 ～ 2.2	90	0.46 ± 0.26	0.40	0.0 ～ 1.3
		2 週	178	0.52 ± 0.28	0.50	0.0 ～ 1.8	90	0.47 ± 0.30	0.50	0.0 ～ 1.7
		4 週	171	0.56 ± 0.32	0.50	0.0 ～ 2.0	87	0.49 ± 0.30	0.50	0.0 ～ 1.8
		8 週	168	0.57 ± 0.37	0.50	0.1 ～ 2.6	82	0.50 ± 0.29	0.50	0.0 ～ 1.2
		12 週	162	0.53 ± 0.32	0.50	0.0 ～ 2.3	77	0.54 ± 0.38	0.50	0.0 ～ 2.1
		16 週	154	0.56 ± 0.35	0.50	0.0 ～ 2.6	77	0.53 ± 0.29	0.50	0.0 ～ 1.4
		16 週 (LOCF)	179	0.55 ± 0.35	0.50	0.0 ～ 2.6	90	0.51 ± 0.29	0.50	0.0 ～ 1.4
総ビリルビン (mg/dL)	投与開始前	179	0.58 ± 0.24	0.50	0.2 ～ 1.6	90	0.53 ± 0.21	0.50	0.3 ～ 1.5	
	2 週	178	0.57 ± 0.23	0.50	0.3 ～ 1.4	90	0.56 ± 0.27	0.50	0.2 ～ 2.2	
	4 週	171	0.58 ± 0.24	0.50	0.2 ～ 1.8	87	0.55 ± 0.27	0.50	0.2 ～ 2.0	
	8 週	168	0.56 ± 0.24	0.50	0.2 ～ 1.6	82	0.57 ± 0.28	0.50	0.2 ～ 2.2	
	12 週	162	0.54 ± 0.21	0.50	0.2 ～ 1.2	77	0.56 ± 0.26	0.50	0.2 ～ 2.0	
	16 週	154	0.54 ± 0.23	0.50	0.2 ～ 1.3	77	0.61 ± 0.42	0.50	0.2 ～ 3.0	
	16 週 (LOCF)	179	0.54 ± 0.23	0.50	0.2 ～ 1.6	90	0.59 ± 0.39	0.50	0.2 ～ 3.0	
直接ビリルビン (mg/dL)	投与開始前	179	0.18 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.5	90	0.17 ± 0.09	0.20	0.1 ～ 0.6	
	2 週	178	0.19 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.6	90	0.18 ± 0.10	0.20	0.1 ～ 0.8	
	4 週	171	0.19 ± 0.09	0.20	0.1 ～ 0.6	87	0.17 ± 0.10	0.20	0.1 ～ 0.7	
	8 週	168	0.18 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.5	82	0.18 ± 0.09	0.20	0.0 ～ 0.6	
	12 週	162	0.17 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.4	77	0.18 ± 0.09	0.20	0.1 ～ 0.7	
	16 週	154	0.17 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.4	77	0.18 ± 0.15	0.10	0.1 ～ 1.1	
	16 週 (LOCF)	179	0.18 ± 0.09	0.20	0.1 ～ 0.7	90	0.18 ± 0.14	0.10	0.1 ～ 1.1	

表 2.7.6.5-26 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
AST (U/L)	投与開始前	179	21.9 ± 7.4	21.0	12 ~ 68	90	22.2 ± 7.9	21.0	13 ~ 63
	2 週	178	22.3 ± 8.0	20.0	11 ~ 61	90	22.5 ± 8.0	21.0	11 ~ 54
	4 週	171	22.5 ± 8.8	21.0	11 ~ 76	87	22.9 ± 9.3	21.0	12 ~ 61
	8 週	167	23.3 ± 11.9	21.0	10 ~ 147	82	23.1 ± 9.7	20.5	12 ~ 67
	12 週	161	23.7 ± 12.5	22.0	11 ~ 159	77	22.6 ± 8.2	21.0	12 ~ 57
	16 週	153	24.1 ± 9.5	22.0	10 ~ 82	76	23.7 ± 9.5	21.5	11 ~ 62
	16 週 (LOCF)	179	24.9 ± 13.8	22.0	10 ~ 159	90	23.9 ± 9.8	21.0	11 ~ 62
ALT (U/L)	投与開始前	179	18.9 ± 9.5	17.0	4 ~ 56	90	19.6 ± 13.4	16.0	5 ~ 90
	2 週	178	19.3 ± 10.0	17.0	4 ~ 63	90	19.8 ± 16.0	16.5	6 ~ 105
	4 週	171	19.2 ± 10.5	17.0	4 ~ 67	87	20.9 ± 16.8	16.0	4 ~ 107
	8 週	168	20.4 ± 14.1	16.5	4 ~ 142	82	20.0 ± 17.7	16.0	6 ~ 109
	12 週	162	21.1 ± 15.0	19.0	5 ~ 167	77	19.5 ± 13.1	16.0	5 ~ 71
	16 週	154	21.1 ± 12.1	18.0	5 ~ 92	77	19.6 ± 15.3	15.0	5 ~ 109
	16 週 (LOCF)	179	21.9 ± 16.3	19.0	5 ~ 167	90	19.8 ± 14.4	16.5	5 ~ 109
ALP (U/L)	投与開始前	179	233.9 ± 72.8	221.0	83 ~ 434	90	246.4 ± 77.7	232.0	115 ~ 487
	2 週	178	234.2 ± 70.8	229.0	86 ~ 446	90	240.9 ± 72.8	228.0	122 ~ 506
	4 週	171	232.4 ± 69.8	220.0	74 ~ 481	87	239.9 ± 71.0	229.0	117 ~ 492
	8 週	167	234.5 ± 70.4	232.0	77 ~ 471	82	243.1 ± 72.1	233.5	112 ~ 464
	12 週	161	244.6 ± 79.7	232.0	91 ~ 564	77	243.2 ± 69.6	234.0	128 ~ 407
	16 週	153	240.6 ± 67.5	232.0	90 ~ 433	76	244.1 ± 70.7	233.5	127 ~ 447
	16 週 (LOCF)	179	239.1 ± 73.3	229.0	90 ~ 564	90	243.5 ± 74.6	235.5	127 ~ 447
LDH (U/L)	投与開始前	179	198.2 ± 40.3	195.0	113 ~ 422	90	199.7 ± 40.9	199.0	96 ~ 324
	2 週	178	201.9 ± 51.1	188.0	124 ~ 410	90	207.3 ± 61.0	196.5	91 ~ 523
	4 週	171	202.7 ± 49.1	192.0	122 ~ 499	87	197.7 ± 41.6	190.0	107 ~ 335
	8 週	167	209.1 ± 48.4	200.0	130 ~ 391	82	208.6 ± 57.0	199.0	121 ~ 488
	12 週	161	211.0 ± 54.1	197.0	121 ~ 462	77	205.2 ± 44.5	194.0	116 ~ 368
	16 週	153	216.7 ± 53.5	204.0	128 ~ 409	76	212.3 ± 70.0	198.5	101 ~ 549
	16 週 (LOCF)	179	216.7 ± 53.7	205.0	122 ~ 409	90	215.9 ± 72.2	204.0	101 ~ 549

表 2.7.6.5-26 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
γ-GTP (U/L)	投与開始前	179	27.5 ± 23.2	22.0	9 ～ 189	90	25.7 ± 15.3	21.0	9 ～ 112
	2 週	178	27.0 ± 19.7	22.5	9 ～ 155	90	25.6 ± 17.5	22.0	9 ～ 146
	4 週	171	25.7 ± 17.5	21.0	8 ～ 152	87	25.7 ± 17.8	21.0	9 ～ 141
	8 週	168	25.9 ± 18.2	21.0	9 ～ 153	82	25.7 ± 18.6	21.0	9 ～ 140
	12 週	162	25.1 ± 15.3	21.0	10 ～ 110	77	25.6 ± 17.3	21.0	10 ～ 124
	16 週	154	25.2 ± 15.0	21.0	10 ～ 106	77	26.8 ± 20.9	21.0	10 ～ 154
	16 週 (LOCF)	179	25.9 ± 18.0	21.0	8 ～ 153	90	25.9 ± 19.6	21.5	10 ～ 154
総蛋白 (g/dL)	投与開始前	179	7.03 ± 0.40	7.00	5.6 ～ 8.1	90	7.01 ± 0.44	7.10	5.4 ～ 8.0
	2 週	178	7.01 ± 0.40	7.00	5.7 ～ 8.0	90	7.04 ± 0.46	7.10	5.4 ～ 8.1
	4 週	171	6.96 ± 0.42	7.00	5.4 ～ 8.2	87	7.01 ± 0.43	7.00	5.8 ～ 7.9
	8 週	167	7.00 ± 0.44	7.00	5.9 ～ 8.5	82	7.05 ± 0.44	7.10	5.6 ～ 8.0
	12 週	161	6.97 ± 0.42	7.00	5.6 ～ 8.1	77	7.04 ± 0.45	7.00	5.8 ～ 8.1
	16 週	153	6.98 ± 0.38	7.00	6.0 ～ 8.3	76	7.01 ± 0.49	7.10	5.2 ～ 8.1
	16 週 (LOCF)	179	6.94 ± 0.40	6.90	5.0 ～ 8.3	90	7.02 ± 0.46	7.10	5.2 ～ 8.1
BUN (mg/dL)	投与開始前	179	16.00 ± 4.16	15.20	8.3 ～ 37.9	90	16.26 ± 5.17	15.45	9.1 ～ 40.1
	2 週	178	15.85 ± 4.20	15.35	7.2 ～ 27.5	90	16.14 ± 4.46	15.20	7.5 ～ 28.9
	4 週	171	15.94 ± 4.45	15.80	7.1 ～ 45.9	87	15.88 ± 3.96	15.20	8.0 ～ 28.4
	8 週	168	15.89 ± 4.76	14.95	7.1 ～ 39.5	82	15.84 ± 3.88	15.25	8.3 ～ 25.8
	12 週	162	16.16 ± 4.10	15.85	7.0 ～ 29.2	77	15.93 ± 4.07	15.70	8.0 ～ 28.1
	16 週	154	16.04 ± 4.02	15.40	8.2 ～ 29.7	77	16.21 ± 4.03	16.10	8.9 ～ 31.1
	16 週 (LOCF)	179	16.27 ± 4.25	15.70	8.2 ～ 33.8	90	16.20 ± 4.07	15.95	8.9 ～ 31.1
尿酸 (mg/dL)	投与開始前	179	4.70 ± 1.19	4.60	1.9 ～ 9.0	90	4.65 ± 1.46	4.35	2.2 ～ 8.6
	2 週	178	4.59 ± 1.14	4.50	2.0 ～ 8.0	90	4.54 ± 1.33	4.30	2.4 ～ 8.0
	4 週	171	4.58 ± 1.20	4.40	2.3 ～ 8.3	87	4.56 ± 1.35	4.50	2.2 ～ 8.1
	8 週	168	4.54 ± 1.17	4.50	2.1 ～ 8.5	82	4.53 ± 1.20	4.40	2.6 ～ 7.7
	12 週	162	4.55 ± 1.14	4.40	1.9 ～ 8.4	77	4.52 ± 1.23	4.30	2.5 ～ 7.5
	16 週	154	4.52 ± 1.14	4.40	2.2 ～ 7.6	77	4.42 ± 1.21	4.40	2.3 ～ 7.4
	16 週 (LOCF)	179	4.56 ± 1.11	4.50	2.2 ～ 7.6	90	4.43 ± 1.26	4.30	2.3 ～ 7.8

表 2.7.6.5-26 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
クレアチニン (mg/dL)	投与開始前	179	0.724 ± 0.187	0.680	0.40 ～ 1.44	90	0.700 ± 0.200	0.650	0.41 ～ 1.50
	2 週	178	0.725 ± 0.182	0.700	0.39 ～ 1.52	90	0.702 ± 0.197	0.660	0.43 ～ 1.40
	4 週	171	0.721 ± 0.183	0.690	0.34 ～ 1.46	87	0.692 ± 0.190	0.660	0.41 ～ 1.39
	8 週	168	0.717 ± 0.180	0.690	0.40 ～ 1.67	82	0.694 ± 0.189	0.670	0.43 ～ 1.35
	12 週	162	0.719 ± 0.176	0.705	0.38 ～ 1.45	77	0.696 ± 0.180	0.650	0.48 ～ 1.32
	16 週	154	0.713 ± 0.168	0.690	0.40 ～ 1.44	77	0.694 ± 0.188	0.650	0.43 ～ 1.30
	16 週 (LOCF)	179	0.720 ± 0.173	0.700	0.40 ～ 1.44	90	0.694 ± 0.187	0.660	0.42 ～ 1.30
T-Cho (mg/dL)	投与開始前	179	192.8 ± 35.4	186.0	126 ～ 299	90	194.8 ± 33.3	195.5	117 ～ 283
	2 週	178	191.7 ± 32.4	189.5	108 ～ 294	90	194.5 ± 31.0	195.0	122 ～ 274
	4 週	171	186.7 ± 30.1	186.0	107 ～ 267	87	194.3 ± 31.2	198.0	122 ～ 252
	8 週	168	186.8 ± 30.3	187.5	117 ～ 268	82	194.3 ± 31.4	197.0	120 ～ 262
	12 週	162	186.5 ± 30.5	185.5	115 ～ 295	77	192.5 ± 31.3	197.0	117 ～ 255
	16 週	154	187.8 ± 29.4	188.0	118 ～ 265	77	194.2 ± 34.0	195.0	108 ～ 268
	16 週 (LOCF)	179	187.1 ± 29.7	186.0	118 ～ 265	90	193.2 ± 33.3	192.5	108 ～ 268
CK (U/L)	投与開始前	179	103.0 ± 52.8	91.0	37 ～ 419	90	103.5 ± 56.5	87.0	23 ～ 344
	2 週	178	112.7 ± 95.7	91.5	39 ～ 892	90	107.8 ± 73.1	94.5	24 ～ 586
	4 週	171	135.1 ± 188.5	94.0	35 ～ 1730	87	101.0 ± 61.9	91.0	27 ～ 477
	8 週	168	121.7 ± 86.3	98.0	38 ～ 680	82	103.0 ± 52.5	87.5	25 ～ 327
	12 週	162	125.2 ± 80.2	97.5	39 ～ 472	77	97.3 ± 45.6	89.0	34 ～ 323
	16 週	154	119.3 ± 67.3	100.0	36 ～ 467	77	103.6 ± 58.9	88.0	26 ～ 438
	16 週 (LOCF)	179	127.7 ± 83.4	100.0	36 ～ 554	90	113.7 ± 93.3	89.0	26 ～ 695
Na (mEq/L)	投与開始前	179	141.1 ± 2.1	141.0	133 ～ 146	90	141.2 ± 2.5	141.5	128 ～ 145
	2 週	178	140.8 ± 2.2	141.0	130 ～ 146	90	141.4 ± 2.5	142.0	128 ～ 145
	4 週	171	140.4 ± 2.4	141.0	130 ～ 146	87	141.0 ± 2.5	141.0	128 ～ 146
	8 週	168	140.9 ± 2.2	141.0	130 ～ 146	82	141.3 ± 2.6	141.0	127 ～ 146
	12 週	162	140.5 ± 2.4	141.0	128 ～ 146	77	141.2 ± 2.7	142.0	125 ～ 145
	16 週	154	140.7 ± 2.3	141.0	133 ～ 147	77	141.0 ± 2.8	141.0	127 ～ 146
	16 週 (LOCF)	179	140.6 ± 2.4	141.0	129 ～ 147	90	141.0 ± 2.8	141.0	127 ～ 146

表 2.7.6.5-26 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
K (mEq/L)	投与開始前	179	4.20 ± 0.34	4.20	3.2 ～ 5.2	90	4.14 ± 0.33	4.10	3.3 ～ 5.0
	2 週	178	4.22 ± 0.32	4.20	3.3 ～ 5.5	90	4.17 ± 0.40	4.20	3.1 ～ 5.3
	4 週	171	4.21 ± 0.33	4.20	3.3 ～ 5.3	87	4.15 ± 0.36	4.10	3.3 ～ 5.1
	8 週	167	4.24 ± 0.32	4.20	3.4 ～ 5.1	82	4.22 ± 0.32	4.20	3.6 ～ 5.2
	12 週	161	4.25 ± 0.33	4.30	3.2 ～ 5.2	77	4.17 ± 0.31	4.20	3.3 ～ 4.8
	16 週	153	4.22 ± 0.33	4.20	3.4 ～ 5.1	76	4.16 ± 0.35	4.20	3.1 ～ 5.0
	16 週 (LOCF)	179	4.22 ± 0.33	4.20	3.2 ～ 5.1	90	4.20 ± 0.39	4.20	3.1 ～ 5.2
Cl (mEq/L)	投与開始前	179	103.9 ± 2.7	104.0	96 ～ 111	90	104.2 ± 2.7	104.5	93 ～ 110
	2 週	178	103.7 ± 2.9	104.0	94 ～ 110	90	103.9 ± 2.9	104.0	91 ～ 110
	4 週	171	103.5 ± 2.9	103.0	92 ～ 112	87	104.0 ± 2.6	104.0	92 ～ 111
	8 週	168	103.9 ± 2.9	104.0	91 ～ 113	82	104.3 ± 2.8	105.0	90 ～ 109
	12 週	162	103.8 ± 2.8	104.0	90 ～ 111	77	104.0 ± 3.0	104.0	90 ～ 109
	16 週	154	104.0 ± 2.9	104.0	96 ～ 111	77	104.3 ± 3.1	104.0	93 ～ 112
	16 週 (LOCF)	179	103.9 ± 3.0	104.0	94 ～ 111	90	104.1 ± 3.1	104.0	93 ～ 112

JP-04 試験総括報告書表 12.4-1 から引用

表 2.7.6.5-27 臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	投与群	評価時点	－	±	＋	2＋	3＋	4＋	合計
ブドウ糖	HP-3000 群	投与開始前	160 (89.4)	3 (1.7)	4 (2.2)	5 (2.8)	7 (3.9)	0 (0.0)	179
		2 週	158 (88.8)	6 (3.4)	4 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.4)	0 (0.0)	178
		4 週	151 (88.3)	4 (2.3)	5 (2.9)	3 (1.8)	8 (4.7)	0 (0.0)	171
		8 週	151 (89.9)	4 (2.4)	2 (1.2)	1 (0.6)	10 (6.0)	0 (0.0)	168
		12 週	144 (89.4)	4 (2.5)	3 (1.9)	4 (2.5)	6 (3.7)	0 (0.0)	161
		16 週	135 (87.7)	5 (3.2)	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (4.5)	0 (0.0)	154
		16 週 (LOCF)	159 (88.8)	5 (2.8)	4 (2.2)	4 (2.2)	7 (3.9)	0 (0.0)	179
	プラセボ群	投与開始前	87 (96.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	90
		2 週	86 (95.6)	3 (3.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	90
		4 週	82 (94.3)	3 (3.4)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	87
		8 週	76 (92.7)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	82
		12 週	75 (97.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	77
		16 週	71 (92.2)	2 (2.6)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	77
		16 週 (LOCF)	83 (92.2)	2 (2.2)	4 (4.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	90
蛋白	HP-3000 群	投与開始前	141 (78.8)	29 (16.2)	9 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	179
		2 週	146 (82.0)	25 (14.0)	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	178
		4 週	145 (84.8)	20 (11.7)	4 (2.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	171
		8 週	136 (81.0)	28 (16.7)	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	168
		12 週	131 (81.4)	25 (15.5)	4 (2.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	161
		16 週	130 (84.4)	21 (13.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	154
		16 週 (LOCF)	146 (81.6)	29 (16.2)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	179
	プラセボ群	投与開始前	76 (84.4)	12 (13.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	90
		2 週	76 (84.4)	9 (10.0)	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	90
		4 週	75 (86.2)	10 (11.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	87
		8 週	72 (87.8)	8 (9.8)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	82
		12 週	69 (89.6)	6 (7.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	77
		16 週	64 (83.1)	10 (13.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	77
		16 週 (LOCF)	74 (82.2)	11 (12.2)	4 (4.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	90
潜血	HP-3000 群	投与開始前	156 (87.2)	11 (6.1)	6 (3.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	179
		2 週	156 (87.6)	9 (5.1)	7 (3.9)	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	178
		4 週	152 (88.9)	8 (4.7)	7 (4.1)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	171
		8 週	148 (88.1)	12 (7.1)	4 (2.4)	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	168
		12 週	139 (86.3)	12 (7.5)	2 (1.2)	8 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	161
		16 週	134 (87.0)	11 (7.1)	4 (2.6)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	154
		16 週 (LOCF)	157 (87.7)	11 (6.1)	5 (2.8)	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	179
	プラセボ群	投与開始前	79 (87.8)	6 (6.7)	3 (3.3)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	90
		2 週	80 (88.9)	5 (5.6)	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	90
		4 週	74 (85.1)	8 (9.2)	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	87
		8 週	70 (85.4)	6 (7.3)	3 (3.7)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	82
		12 週	72 (93.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	77
		16 週	66 (85.7)	5 (6.5)	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	77
		16 週 (LOCF)	75 (83.3)	5 (5.6)	6 (6.7)	3 (3.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	90

例数 (%)

JP-04 試験総括報告書表 12.4-2 から引用

表 2.7.6.5-28 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
拡張期血圧 (mmHg) 臥位	投与開始前	179	76.3 ± 10.0	76.0	53 ~ 105	90	74.0 ± 10.0	74.5	49 ~ 99
	2 週	178	75.5 ± 10.4	75.0	50 ~ 113	90	72.9 ± 11.0	74.0	46 ~ 98
	4 週	172	74.6 ± 10.7	74.0	42 ~ 110	87	72.9 ± 10.4	73.0	49 ~ 96
	8 週	168	74.3 ± 10.3	74.0	51 ~ 120	81	73.0 ± 10.2	74.0	55 ~ 104
	12 週	162	74.7 ± 10.6	74.5	52 ~ 114	77	75.1 ± 10.8	75.0	50 ~ 98
	16 週	154	74.3 ± 10.1	73.0	50 ~ 109	77	73.4 ± 10.7	72.0	54 ~ 104
	16 週 (LOCF)	179	74.1 ± 9.9	73.0	50 ~ 109	90	72.6 ± 10.8	71.0	51 ~ 104
拡張期血圧 (mmHg) 立位 1 分	投与開始前	179	76.2 ± 11.4	76.0	51 ~ 106	90	76.7 ± 13.1	77.0	49 ~ 110
	2 週	178	75.4 ± 12.5	75.5	41 ~ 109	90	75.2 ± 14.3	76.0	49 ~ 115
	4 週	172	75.4 ± 11.9	75.0	36 ~ 116	87	75.7 ± 12.3	75.0	49 ~ 108
	8 週	168	74.1 ± 12.2	74.0	43 ~ 110	81	75.1 ± 13.1	76.0	40 ~ 111
	12 週	162	74.0 ± 11.4	74.0	44 ~ 107	77	77.2 ± 12.9	78.0	40 ~ 107
	16 週	154	74.5 ± 11.6	75.0	42 ~ 109	76	74.1 ± 12.7	71.5	52 ~ 101
	16 週 (LOCF)	179	74.5 ± 11.7	75.0	42 ~ 109	90	74.1 ± 13.6	71.5	46 ~ 108
拡張期血圧 (mmHg) 立位 3 分	投与開始前	179	77.5 ± 12.9	78.0	44 ~ 108	90	77.0 ± 12.5	76.0	50 ~ 107
	2 週	178	76.3 ± 12.3	76.0	40 ~ 128	90	76.1 ± 13.3	75.0	52 ~ 122
	4 週	172	75.8 ± 12.4	76.0	42 ~ 112	87	76.3 ± 11.7	76.0	50 ~ 107
	8 週	168	76.0 ± 12.5	76.0	50 ~ 122	81	76.5 ± 11.4	76.0	51 ~ 106
	12 週	162	74.6 ± 11.0	75.0	50 ~ 104	77	78.1 ± 12.4	80.0	50 ~ 104
	16 週	154	75.1 ± 11.5	74.5	48 ~ 110	76	76.2 ± 12.4	74.5	54 ~ 103
	16 週 (LOCF)	179	75.3 ± 11.5	75.0	48 ~ 110	90	76.4 ± 12.6	75.5	54 ~ 103
収縮期血圧 (mmHg) 臥位	投与開始前	179	131.3 ± 16.9	130.0	86 ~ 174	90	128.5 ± 17.7	128.0	93 ~ 176
	2 週	178	129.2 ± 17.5	130.0	92 ~ 211	90	125.1 ± 16.8	124.0	84 ~ 167
	4 週	172	127.7 ± 16.8	128.0	80 ~ 192	87	124.4 ± 16.6	124.0	86 ~ 164
	8 週	168	127.5 ± 17.0	126.0	86 ~ 184	81	122.5 ± 16.4	123.0	82 ~ 168
	12 週	162	127.2 ± 15.9	127.0	93 ~ 195	77	127.6 ± 15.3	128.0	95 ~ 166
	16 週	154	127.4 ± 15.7	127.0	93 ~ 187	77	123.9 ± 17.1	122.0	87 ~ 165
	16 週 (LOCF)	179	127.3 ± 15.4	128.0	93 ~ 187	90	123.1 ± 17.6	121.0	82 ~ 167

表 2.7.6.5-28 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
収縮期血圧 (mmHg) 立位 1 分	投与開始前	179	124.7 ± 20.4	124.0	78 ～ 182	90	123.7 ± 21.0	124.0	84 ～ 172
	2 週	178	121.7 ± 20.7	121.0	71 ～ 198	90	118.9 ± 20.9	116.5	80 ～ 185
	4 週	172	120.2 ± 18.8	119.0	77 ～ 183	87	118.6 ± 19.7	117.0	80 ～ 157
	8 週	168	119.1 ± 20.9	120.0	70 ～ 176	81	117.1 ± 19.2	119.0	76 ～ 166
	12 週	162	119.4 ± 18.6	120.0	76 ～ 175	77	121.5 ± 18.7	120.0	80 ～ 170
	16 週	154	119.5 ± 19.9	119.0	70 ～ 174	77	118.6 ± 18.4	118.0	82 ～ 173
	16 週 (LOCF)	179	119.3 ± 19.4	120.0	70 ～ 174	90	118.2 ± 19.6	118.0	79 ～ 185
収縮期血圧 (mmHg) 立位 3 分	投与開始前	179	125.3 ± 20.2	124.0	82 ～ 183	90	125.4 ± 20.3	126.0	84 ～ 176
	2 週	178	122.6 ± 19.6	123.0	70 ～ 180	90	121.4 ± 19.2	120.0	87 ～ 181
	4 週	172	121.3 ± 18.5	123.5	72 ～ 167	87	121.0 ± 18.6	120.0	80 ～ 169
	8 週	168	121.6 ± 20.6	121.0	72 ～ 178	81	120.5 ± 17.4	123.0	85 ～ 159
	12 週	162	120.6 ± 19.8	120.0	72 ～ 180	77	123.0 ± 18.2	124.0	82 ～ 175
	16 週	154	120.5 ± 19.2	120.0	73 ～ 183	77	121.1 ± 18.6	117.0	89 ～ 180
	16 週 (LOCF)	179	120.7 ± 18.9	120.0	73 ～ 183	90	120.7 ± 19.3	116.0	89 ～ 181
脈拍数 (回/min) 臥位	投与開始前	179	71.8 ± 10.7	72.0	49 ～ 99	90	73.2 ± 10.6	72.5	52 ～ 103
	2 週	178	73.3 ± 10.9	73.0	47 ～ 108	90	71.6 ± 10.2	71.5	50 ～ 106
	4 週	172	73.1 ± 11.3	72.0	45 ～ 103	87	72.6 ± 10.2	72.0	53 ～ 100
	8 週	168	72.2 ± 11.7	71.5	46 ～ 107	81	72.4 ± 10.5	72.0	48 ～ 103
	12 週	162	72.9 ± 11.1	72.0	48 ～ 107	77	74.1 ± 10.3	73.0	54 ～ 101
	16 週	154	73.4 ± 12.2	72.0	45 ～ 110	77	72.3 ± 9.5	72.0	52 ～ 98
	16 週 (LOCF)	179	73.0 ± 12.1	72.0	45 ～ 110	90	72.7 ± 9.8	72.0	52 ～ 98
脈拍数 (回/min) 立位 1 分	投与開始前	179	78.7 ± 12.0	79.0	50 ～ 115	90	79.5 ± 11.3	80.0	58 ～ 112
	2 週	178	80.4 ± 13.4	80.0	43 ～ 125	90	79.2 ± 11.3	78.0	51 ～ 116
	4 週	172	80.6 ± 12.7	80.0	45 ～ 111	87	80.7 ± 10.7	81.0	56 ～ 108
	8 週	168	80.4 ± 13.2	79.0	47 ～ 118	81	80.7 ± 11.2	81.0	56 ～ 116
	12 週	162	80.5 ± 12.3	80.0	57 ～ 126	77	81.5 ± 10.7	82.0	56 ～ 110
	16 週	154	80.9 ± 13.0	80.0	57 ～ 120	77	81.0 ± 11.2	83.0	51 ～ 109
	16 週 (LOCF)	179	80.4 ± 13.0	80.0	47 ～ 120	90	81.5 ± 11.4	83.0	51 ～ 109

表 2.7.6.5-28 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
脈拍数 (回/min) 立位 3 分	投与開始前	179	78.6 ± 11.9	78.0	50 ～ 106	90	80.3 ± 11.4	79.5	58 ～ 112
	2 週	178	80.1 ± 14.2	80.0	45 ～ 171	90	78.6 ± 10.8	77.0	51 ～ 112
	4 週	172	79.8 ± 12.6	80.0	45 ～ 115	87	79.6 ± 9.8	80.0	54 ～ 109
	8 週	168	79.8 ± 13.1	79.0	48 ～ 118	81	79.4 ± 10.7	80.0	55 ～ 116
	12 週	162	79.9 ± 12.4	80.0	55 ～ 121	77	80.9 ± 10.0	81.0	53 ～ 103
	16 週	154	80.7 ± 13.5	78.5	56 ～ 120	77	80.8 ± 10.7	83.0	55 ～ 109
	16 週 (LOCF)	179	80.1 ± 13.5	78.0	48 ～ 120	90	81.0 ± 11.2	82.5	55 ～ 109

JP-04 試験総括報告書表 14.3.5-1 から引用

表 2.7.6.5-29 12 誘導心電図の時期別集計（安全性解析対象集団）

投与群	評価時点	正常	異常	合計
HP-3000 群	投与開始前	164 (91.6)	15 (8.4)	179
	2 週	161 (90.4)	17 (9.6)	178
	4 週	157 (91.3)	15 (8.7)	172
	8 週	152 (90.5)	16 (9.5)	168
	12 週	149 (92.0)	13 (8.0)	162
	16 週	137 (89.0)	17 (11.0)	154
	16 週 (LOCF)	161 (89.9)	18 (10.1)	179
プラセボ群	投与開始前	75 (83.3)	15 (16.7)	90
	2 週	75 (83.3)	15 (16.7)	90
	4 週	76 (86.4)	12 (13.6)	88
	8 週	70 (86.4)	11 (13.6)	81
	12 週	68 (88.3)	9 (11.7)	77
	16 週	68 (88.3)	9 (11.7)	77
	16 週 (LOCF)	77 (85.6)	13 (14.4)	90

例数 (%)

JP-04 試験総括報告書表 14.3.5-3 から引用

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)

治験の標題: HP-3000 の 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	
治験実施医療機関: 50 施設	
治験期間:	開発のフェーズ:
治験開始日 (最初の患者の同意取得日): 20 年 月 日	第 II 相
治験終了日 [最後の患者の最終観察日 (追跡調査日を含む)]: 20 年 月 日	臨床試験の種類:
	探索的試験
目的: L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 を 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与し、UPDRS 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。	
治験方法: 同意取得後、適格性の確認を行い仮登録した後、患者の本登録を行った。ドパミンアゴニストを服用中の患者には、仮登録後に 4 週間以上の観察期 (washout 期間) を設け、観察期終了後に再度適格性を確認したうえで患者の本登録を行った。患者は HP-3000 群又は HP-3000 プラセボ群のいずれかにランダムに割り付けた。治験薬投与期として HP-3000-6.8 (4.5cm²) (又は HP-3000-6.8 プラセボ) から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には 1~4 週までは 1 週間ごと、5~16 週までは 2 週間ごとに 4.5cm² ずつ増量した。治験薬投与期終了後、1~7 日間の漸減期を設けた。 観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.6-1 に示した。	
症例数 (計画時及び解析時): [計画時] 目標登録例数: 210 例 解析対象例数: 177 例 (HP-3000 群: 118 例、HP-3000 プラセボ群: 59 例) [解析時] 本登録例数: 217 例 (HP-3000 群: 145 例、プラセボ群: 72 例) 治験薬投与例数: 216 例 (HP-3000 群: 144 例、プラセボ群: 72 例) 有効性解析対象集団 FAS: 208 例 (HP-3000 群: 139 例、プラセボ群: 69 例) PPS: 205 例 (HP-3000 群: 136 例、プラセボ群: 69 例) 安全性解析対象集団: 210 例 (HP-3000 群: 140 例、プラセボ群: 70 例) [症例数の設定根拠] 類薬の L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験³⁾において、ロピニロール群及びプラセボ群における 24 週後の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差は-5.66 であった。一方、L-DOPA 併用パーキンソン病患者第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験^{1),2)}では、ロピニロール群 (徐放製剤を含む) 及びプラセボ群	

における 16 週後以降の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差は-5.00 及び-4.60 であった。また、各群の UPDRS part III 合計スコアの変化量の標準偏差は 7.90～9.65 であった。

いずれの試験においてもロピニロール群とプラセボ群の差は 4.5 以上であり、各群の標準偏差は 10 以下であったことから、HP-3000 群と HP-3000 プラセボ群の群間差を-4.5、各群の標準偏差を 10 と設定した。

以上の設定より、HP-3000 群と HP-3000 プラセボ群の割付比を 2:1 と設定した本試験において、両側有意水準 5%の t 検定で検出力 80%を確保するために必要な解析対象例数は、177 例 (HP-3000 群 118 例、HP-3000 プラセボ群 59 例) と算出された。

登録後、治験実施中の逸脱等により有効性評価の主要な解析対象集団 (PPS) から除外される患者の割合を 15%程度と見込み、目標登録例数を 210 例と設定した。

診断及び主要な組入れ基準：

[対象疾患]

L-DOPA 非併用パーキンソン病

[選択基準]

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

- (1) 「UK parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に準じ、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度の患者

【改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類】

0：パーキンソニズムなし

1：一側性パーキンソニズム

1.5：一側性パーキンソニズム + 体幹障害

2：両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし

2.5：軽度両側性パーキンソニズム + 後方突進があるが自分で立ち直れる

3：軽～中等度パーキンソニズム + 平衡障害、肉体的には介助不要

4：高度のパーキンソニズム、歩行は介助なしでどうにか可能

5：介助なしでは、車椅子又はベッドに寝たきり (介助でも歩行は困難)

- (2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつパーキンソン病診断のために L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用した場合は、その累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者

- (3) ドパミンアゴニストを使用している場合は、washout 可能な患者

- (4) パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者

- (5) 年齢：20 歳以上 80 歳未満 (同意取得時)

- (6) 受診区分：外来、入院

- (7) 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、治験参加に関する文書同意が得られた患者

[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) ロピニロールに対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 治験薬投与開始前 6 ヶ月 (26 週間) 以内に重篤な精神症状 (重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等) が認められた患者 (抗パーキンソン病薬によるものを含む)
- (3) 評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害 [第 1 来院日 (又は第 2 来院日) での MMSE (認知機能検査) スコアが 23 以下] のある患者
- (4) 第 2 来院日での UPDRS part III 合計スコアが 10 以下の患者
- (5) パーキンソン病に対する外科的手術療法 (脳深部刺激療法等) を実施した既往のある患者
- (6) 第 1 来院日から第 2 来院日までの検査において臨床的に問題となる低血圧又は起立性低血圧が認められた患者
- (7) 第 1 来院日から第 2 来院日までの検査において臨床的に問題となる心電図異常が認められた患者
- (8) 臨床的に問題となる腎機能障害 (血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える) のある患者
- (9) 臨床的に問題となる肝機能障害 (AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える) のある患者
- (10) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者 (重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする)
- (11) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する患者 (悪性腫瘍は同意取得前 5 年以上再発していないと判断された患者は組入れ可とする。重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする)
- (12) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 4 週間以内に使用した患者
 - 1) ドパミン受容体遮断作用を有する抗精神病薬 (フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、ベンザミド系薬剤等)
 - 2) ドパミン受容体遮断作用を有する循環器用剤 (レセルピン等)
- (13) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者
 - 1) ドパミン受容体遮断作用を有する消化器管用剤 [メトクロプラミド、スルピリド等 (ドンペリドンを除く)]
 - 2) 顕著な 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)
 - 3) 高用量 (添付文書で定められた用法・用量を超える) のエストロゲン含有製剤
- (14) 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患者
- (15) 治験薬投与予定部位に、治験薬投与により悪化する可能性がある皮膚異常 (皮膚の疾患又は感染、皮疹、萎縮性、易損性又は異常乾燥皮膚、投与部位の切り傷や擦り傷等) のある患者
- (16) 治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑があり、治験薬投与部位を十分に確保できない患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者
- (17) 同意取得前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者

- (18) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び治験期間中に妊娠を希望する患者
 (19) 他施設で本治験に参加している患者、又は本治験に参加し本剤の投与を受けた経験のある患者
 (20) 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患者

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬

1) 被験薬

- HP-3000-6.8 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 6.8mg を含有する 4.5cm² のテープ剤)
 HP-3000-13.5 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 13.5mg を含有する 9.0cm² のテープ剤)
 HP-3000-20.3 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 20.3mg を含有する 13.5cm² のテープ剤)
 HP-3000-27.0 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 27.0mg を含有する 18.0cm² のテープ剤)

2) 対照薬

- HP-3000-6.8 プラセボ
 HP-3000-13.5 プラセボ
 HP-3000-20.3 プラセボ
 HP-3000-27.0 プラセボ

(2) 用量及び投与方法

1) 治験薬投与期

HP-3000-6.8 (4.5cm²) (又は HP-3000-6.8 プラセボ) から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には 4.5cm² ずつ増量し、患者ごとに至適用量を定めた。治験薬投与開始 4 週後 (第 6 来院日) までは原則として 1 週間ごとに増量し、以降は 2 週間ごとに増量した。

ただし、以下のいずれかに該当したときは増量せず、その用量を維持した。

- HP-3000-27.0 × 2 枚 (18.0cm² × 2 枚) (又は HP-3000-27.0 プラセボ × 2 枚) に達したとき (HP-3000 として 54.0mg/d に達したとき)
- 有害事象により増量が困難と判断したとき
- パーキンソン病症状が消失したとき
- 患者が増量を希望しないとき

また、以下のいずれかに該当したときは減量を可とし、4.5cm² 減量した。なお、減量は 1 回のみに可とし、減量した場合は以降増量しないこととした。

- 対症療法 (併用禁止薬の使用を除く) により有害事象が消失しないとき
- 治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき
- 有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき

投与する治験薬及び投与枚数は下表に従い、治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。

治験薬 用量	HP-3000-6.8 (4.5cm ²)	HP-3000-13.5 (9.0cm ²)	HP-3000-20.3 (13.5cm ²)	HP-3000-27.0 (18.0cm ²)
4.5cm ² (6.8mg)	1 枚			
9.0cm ² (13.5mg)		1 枚		
13.5cm ² (20.3mg)			1 枚	
18.0cm ² (27.0mg)				1 枚
22.5cm ² (33.8mg)	1 枚			1 枚
27.0cm ² (40.5mg)		1 枚		1 枚
31.5cm ² (47.3mg)			1 枚	1 枚
36.0cm ² (54.0mg)				2 枚

2) 漸減期

16 週間投与（又は中止）後、最終の投与量から 1 日ごとに 4.5cm² ずつ、HP-3000-6.8（4.5cm²）まで減量し、第 13 来院日前日まで HP-3000-6.8（4.5cm²）を投与した。治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。

※第 12 来院日（又は中止日）時点での用量が HP-3000-6.8（4.5cm²）の患者は、漸減は不要とした。

第 12 来院日（又は中止日）時点での用量が HP-3000-13.5（9.0cm²）以上の患者は、最終の投与量から 1 日ごとに 4.5cm² ずつ、HP-3000-6.8（4.5cm²）まで減量し、HP-3000-6.8（4.5cm²）を投与した翌日に来院した。なお、HP-3000-6.8（4.5cm²）投与翌日の来院ができない場合は、第 12 来院日（又は中止日）より 10 日以内に第 13 来院日を設定し、HP-3000-6.8（4.5cm²）に達した以降は第 13 来院日の前日まで同用量の投与を継続することとした。

(3) 製造番号

HP-3000-6.8、HP-3000-6.8 プラセボ： XXXXXXXXXX

HP-3000-13.5、HP-3000-13.5 プラセボ： XXXXXXXXXX

HP-3000-20.3、HP-3000-20.3 プラセボ： XXXXXXXXXX

HP-3000-27.0、HP-3000-27.0 プラセボ： XXXXXXXXXX

投与期間：

治験薬投与期：16 週間

漸減期：治験薬の最終投与量に応じて 1～7 日間

[最終投与量が HP-3000-6.8（4.5cm²）の患者は漸減期なし]

評価基準：

[有効性]

(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

※第 2 来院日の評価データをベースラインとした。

(2) 副次評価項目

- 1) UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量
- 2) 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
- 3) パーキンソン病睡眠スケール（PDSS）
- 4) UPDRS part III 合計スコアのレスポンスの割合
- 5) 医師による全般的印象－改善度（CGI-I）

6) 患者による全般的印象－改善度 (PGI-I) 7) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度 ※第 2 来院日の評価データをベースラインとした。 [安全性] (1) 有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図） 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、表示、集計にあたっては、Grade1 を軽度、Grade2 を中等度、Grade3 及び 4 を高度と読み替えた。 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。 【治験薬との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、原疾患、合併症、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、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合 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。 (2) 臨床検査値 (3) バイタルサイン (4) 12 誘導心電図

統計手法：

〔有効性〕

PPS（主要な解析対象集団）及び FAS を対象とし、以下の解析を行った。

(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

投与群ごとに各評価時点及び第 12 来院日（LOCF）のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。

また、第 12 来院日（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較を、投与群及びベースライン値を説明変数、第 12 来院日（LOCF）のベースラインからの変化量を従属変数とした共分散分析により行った。投与群ごとの最小二乗平均、95%信頼区間、群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及び p 値を算出した。

(2) 副次評価項目

1) 以下に示す有効性評価項目について、主要評価項目と同様の解析を行った。

(a) UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量

(b) 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

(c) PDSS のベースラインからの変化量

2) UPDRS part III 合計スコアのレスポonder（ベースラインから 20%以上の改善）について、投与群ごとに各評価時点及び第 12 来院日（LOCF）の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、Fisher の直接確率法により第 12 来院日（LOCF）の投与群間の比較を行った。

3) CGI-I について、投与群ごとに各評価時点及び第 12 来院日（LOCF）の頻度を集計した。また、CGI-I のレスポonder（「著明改善」及び「中程度改善」）の割合及び 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率法により第 12 来院日（LOCF）の投与群間の比較を行った。

4) PGI-I について、投与群ごとに各評価時点及び第 12 来院日（LOCF）の頻度を集計した。また、PGI-I のレスポonder（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）の割合及び 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率法により第 12 来院日（LOCF）の投与群間の比較を行った。

5) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度について、投与群ごとに各評価時点の頻度を集計した。

6) HP-3000 群の第 12 来院日（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのレスポonderの割合及び 95%信頼区間を最終評価時点の 1 日投与量別に算出した。

〔安全性〕

安全性解析対象集団を対象とし、以下の解析を行った。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

発現した有害事象全てについて、集計・分析には、MedDRA/J Ver. ■■■ で読み替えた用語（SOC、PT）を用いた。

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。

(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

各評価時点の心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団（サブグループ）解析：

有効性解析対象集団（PPS 及び FAS）について、有効性の主要評価項目〔第 12 来院日（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量〕の記述統計量を患者背景因子別に算出した。

その他、必要に応じて有効性及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団の検討を行った。検討対象とする患者背景因子及び評価項目は統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数：

有意水準は両側 5%としたが、患者背景因子の不均衡を検討する際の有意水準は両側 15%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.6-1 治験スケジュール

Visit	同意 取得 日	観察期 ^{b)}		治験薬投与期 ^{d)}										漸減期 ^{e)}	
		V1	V2 ^{c)}	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12 又は 中止日	V13	
週			0	1	2	3	4	6	8	10	12	14	16		
日		~4 週間	0 日	7 ± 3 日	14 ± 3 日	21 ± 3 日	28 ± 3 日	42 ± 5 日	56 ± 5 日	70 ± 5 日	84 ± 5 日	98 ± 5 日	112 ± 5 日	V12 を 起点に 1~7+3 日	
同意取得	○														
患者背景の調査		○													
適格性の確認		●													
症例登録	仮登録	●													
	本登録		○												
バイタルサイン (血圧・脈拍数)		○	○		○		○		○		○		○		
心電図検査		○	○		○		○		○		○		○		
臨床検査 (血液・尿)		○	○		○		○		○		○		○		
妊娠検査 (尿) ^{f)}			○												
MMSE		●													
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 ^{g)}		○	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○		
UPDRS ^{g)}			○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○		
CGI-I ^{h)}				(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○		
PGI-I				(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○	(○) ⁱ⁾	○		
PDSS			○										○		
増量/減量の判断 ^{g)}				○	○	○	○	○	○	○	○	○			
自覚症状・他覚所見				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
治験薬/治験薬 貼付記録	交付		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
	回収			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

●：ドパミンアゴニストの washout が不要な患者の場合、V2 までに実施した項目。

- a: ドパミンアゴニストの washout が必要な患者は同意取得日と V1、ドパミンアゴニストの washout が不要な患者は同意取得日と V2 を同日とする (V1 を省略する) ことを可とした。
- b: ドパミンアゴニストを服用している患者は、治験薬投与開始前までにドパミンアゴニストを 4 週間以上 washout した。なお、ドパミンアゴニストの washout のために漸減が必要な場合は、漸減開始時点を V1 とした (その場合であっても、漸減期間は含まずにドパミンアゴニストの washout 期間として 4 週間以上設けた)。
- c: 全観察、検査及び評価項目の実施が完了した時点を V2 (0 日) とし、本登録を行った。なお、同意取得後に実施された MMSE、V2 の-5 日以内に実施された改訂 Hoehn & Yahr 重症度、UPDRS データ、-7 日以内に実施されたバイタルサイン、心電図検査及び臨床検査結果を V2 のデータとして使用することを可とした。
- d: HP-3000-6.8 (4.5cm²) (又は HP-3000-6.8 プラセボ) から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には 4.5cm² ずつ増量し、患者ごとに至適用量を定めた。原則として治験薬投与開始 4 週後 (V6) までは 1 週間ごとに増量/減量の判断を行い、以降は 2 週間ごとに増量/減量の判断を行った。
- e: V12 (又は中止) 時点での投与量が HP-3000-6.8 (4.5cm²) の患者は、V13 の来院は不要とした。
V12 (又は中止) 時点での投与量が HP-3000-13.5 (9.0cm²) 以上の患者は、最終の投与量から 1 日ごとに 4.5cm² ずつ減量し、HP-3000-6.8 (4.5cm²) 投与となった翌日に来院した。なお、前述の日程で来院できない場合は、V12 より 10 日以内に V13 を設定し、HP-3000-6.8 (4.5cm²) に達した以降は V13 の前日まで同用量の投与を継続することとした。
- f: 該当する女性患者にのみ実施した。
- g: 原則として、同一の医師が一貫して評価した。
- h: 治験期間中は同一の医師が一貫して評価した。第 2 来院日と同一の医師が評価できない場合は欠測とした。
- i: (○)：治験薬の用量維持に移行すると判断した場合は評価した。

JP-05 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

2.7.6.6.1 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.6-1 に、解析対象集団の構成を表 2.7.6.6-2 に示した。

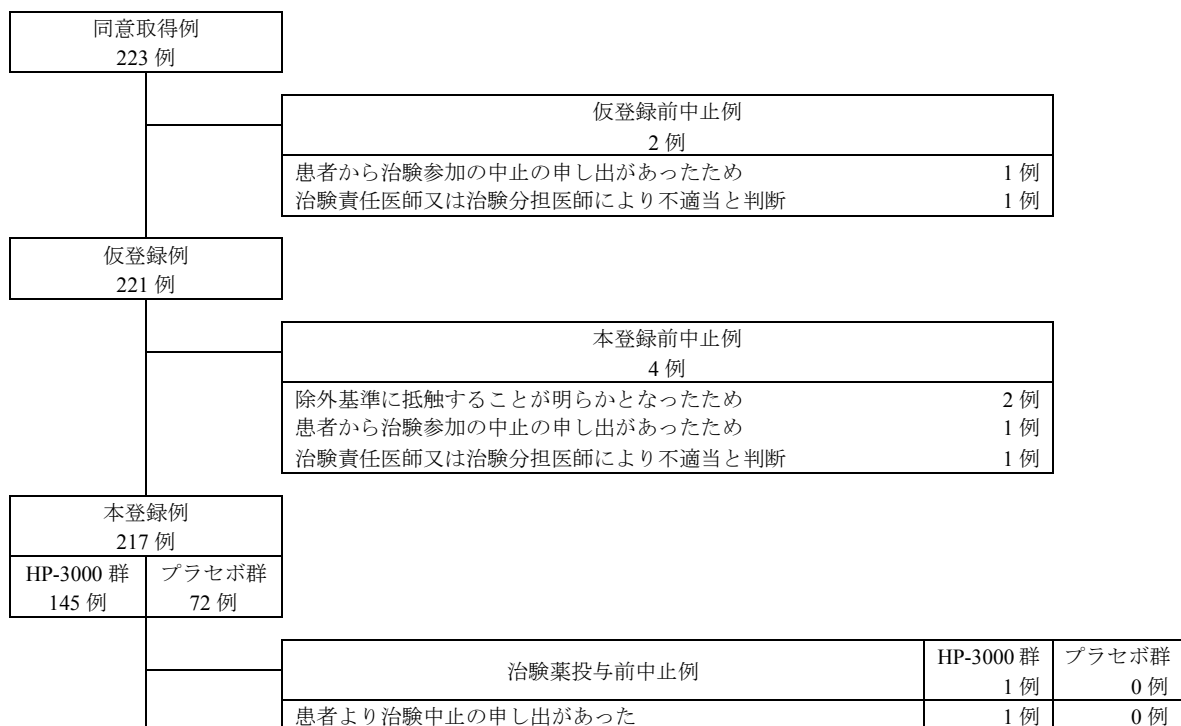
文書による同意を取得した 223 例のうち、221 例が本試験に仮登録された。ランダム化（本登録）された 217 例のうち、試験薬投与前中止例（HP-3000 群 1 例）を除く 216 例（HP-3000 群 144 例、プラセボ群 72 例）に試験薬が投与され、試験薬投与期中中止例（HP-3000 群 16 例、プラセボ群 10 例）を除く 190 例（HP-3000 群 128 例、プラセボ群 62 例）が試験を完了した。

FAS は、本登録例から FAS 不採用例（HP-3000 群 6 例、プラセボ群 3 例）を除いた 208 例（HP-3000 群 139 例、プラセボ群 69 例）であった。FAS 不採用の理由（重複集計）は、原資料焼失のため「重大な GCP 不遵守」が 6 例（HP-3000 群 4 例、プラセボ群 2 例）、「ランダム化後の有効性データなし」が 3 例（HP-3000 群 2 例、プラセボ群 1 例）、「試験薬未投与」が 1 例（HP-3000 群）であった。

PPS は、FAS から PPS 不採用例（HP-3000 群 3 例）を除いた 205 例（HP-3000 群 136 例、プラセボ群 69 例）であった。

安全性解析対象集団は、本登録例から安全性解析対象集団不採用例（HP-3000 群 5 例、プラセボ群 2 例）を除いた 210 例であった。不採用の理由（重複集計）は、原資料焼失のため「重大な GCP 不遵守」が 6 例（HP-3000 群 4 例、プラセボ群 2 例）、「試験薬未投与」が 1 例（HP-3000 群）であった。

図 2.7.6.6-1 患者の内訳



（次のページに続く）

図 2.7.6.6-1 患者の内訳（続き）

(前ページ続き)				
治験薬投与例 216 例				
HP-3000 群 144 例	プラセボ群 72 例			
		治験薬投与期中止例	HP-3000 群 16 例	プラセボ群 10 例
		患者より治験中止の申し出があった	5 例	5 例
		選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	2 例	1 例
		選択基準 (4)	1 例	0 例
		除外基準 (11)	1 例	1 例
		原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	1 例	1 例
		有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	5 例	2 例
		治験薬の用量を 2 回以上減量しなければいけないと判断した	1 例	0 例
		治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	1 例	0 例
		その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	1 例	1 例
治験薬投与期完了例 190 例				
HP-3000 群 128 例	プラセボ群 62 例			

JP-05 試験総括報告書図 10.1-1 を一部改変

表 2.7.6.6-2 解析対象集団の構成（本登録例）

投与群	HP-3000 群	プラセボ群
本登録例	145	72
有効性解析対象例（FAS）	139	69
有効性解析対象除外例（FAS）	6	3
重大な GCP 不遵守	4	2
治験薬未投与	1 ^{a)}	0
ランダム化後の有効性データなし	2 ^{a)}	1
有効性解析対象例（PPS）	136	69
有効性解析対象除外例（PPS）	3	0
不適格	2 ^{a)}	0
選択基準 (4)	1 ^{a)}	0
除外基準 (11)	1	0
割付違反	1	0
併用薬剤・併用療法違反	1 ^{a)}	0
安全性解析対象例	140	70
安全性解析対象除外例	5	2
重大な GCP 不遵守	4	2
治験薬未投与	1	0

例数（重複集計）

a: 重複あり

JP-05 試験総括報告書表 11.1-1 及び表 11.1-2 より作成

2.7.6.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-3 に示した。

表 2.7.6.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS)

投与群		HP-3000 群	プラセボ群	検定結果 ^{a)}
有効性解析対象例数 (PPS)		136	69	
性別	男性 女性	57 (41.9) 79 (58.1)	33 (47.8) 36 (52.2)	p = 0.4201
年齢 (歳)	30～< 40 歳	1 (0.7)	0 (0.0)	p = 0.1699
	40～< 50 歳	10 (7.4)	1 (1.4)	
	50～< 60 歳	16 (11.8)	12 (17.4)	
	60～< 70 歳	57 (41.9)	23 (33.3)	
	70～< 80 歳	52 (38.2)	33 (47.8)	
	80～< 90 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	
	< 65 歳	48 (35.3)	18 (26.1)	p = 0.2007
	65～< 75 歳	59 (43.4)	39 (56.5)	
	75 歳～	29 (21.3)	12 (17.4)	p = 0.1558
	例数	136	69	
	平均値 ± 標準偏差	65.8 ± 9.6	67.7 ± 7.8	
	中央値	67.5	69.0	
	最小値～最大値	34 ～ 79	49 ～ 79	
身長 (cm)	120～< 130cm	0 (0.0)	0 (0.0)	p = 0.7803
	130～< 140cm	2 (1.5)	1 (1.4)	
	140～< 150cm	22 (16.2)	14 (20.3)	
	150～< 160cm	54 (39.7)	26 (37.7)	
	160～< 170cm	43 (31.6)	20 (29.0)	
	170～< 180cm	12 (8.8)	8 (11.6)	
	180～< 190cm	3 (2.2)	0 (0.0)	
	例数	136	69	p = 0.9922
	平均値 ± 標準偏差	158.01 ± 9.25	158.00 ± 9.02	
	中央値	157.95	157.00	
	最小値～最大値	137.1 ～ 182.4	138.0 ～ 174.3	
体重 (kg)	30～< 40kg	8 (5.9)	2 (2.9)	p = 0.3754
	40～< 50kg	37 (27.2)	26 (37.7)	
	50～< 60kg	50 (36.8)	20 (29.0)	
	60～< 70kg	26 (19.1)	10 (14.5)	
	70～< 80kg	12 (8.8)	10 (14.5)	
	80～< 90kg	3 (2.2)	1 (1.4)	
	90～< 100kg	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	136	69	p = 0.8062
	平均値 ± 標準偏差	55.53 ± 11.13	55.13 ± 11.19	
	中央値	53.95	52.50	
	最小値～最大値	30.0 ～ 86.0	36.7 ～ 81.4	
肝機能障害の有無	なし あり	133 (97.8) 1 (0.7)	68 (98.6) 1 (1.4)	p = 0.6310
eCL _{CR} (mL/min)	90mL/min～ 60～< 90mL/min 30～< 60mL/min < 30mL/min	29 (21.3) 77 (56.6) 30 (22.1) 0 (0.0)	13 (18.8) 38 (55.1) 18 (26.1) 0 (0.0)	p = 0.7888

表 2.7.6.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS) (続き)

投与群		HP-3000 群	プラセボ群	検定結果 ^{a)}
有効性解析対象例数 (PPS)		136	69	
罹病期間 (年)	<1 年	48 (35.3)	28 (40.6)	p = 0.6284
	1 ~ <5 年	77 (56.6)	34 (49.3)	
	5 ~ <10 年	10 (7.4)	7 (10.1)	
	10 ~ <15 年	1 (0.7)	0 (0.0)	
	15 ~ <20 年	0 (0.0)	0 (0.0)	
	20 年 ~	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	136	69	p = 0.4614
	平均値 ± 標準偏差	1.98 ± 1.83	1.79 ± 1.68	
	中央値	1.20	1.20	
	最小値 ~ 最大値	0.2 ~ 10.3	0.1 ~ 6.4	
前治療の有無 (ドパミンアゴニスト)	なし	134 (98.5)	67 (97.1)	p = 0.4849
	あり	2 (1.5)	2 (2.9)	
前治療の有無 (L-DOPA 及びドパミンアゴニスト以外の抗パーキンソン病薬)	なし	106 (77.9)	58 (84.1)	p = 0.3008
	あり	30 (22.1)	11 (15.9)	
併用治療の有無 (抗パーキンソン病薬以外)	なし	11 (8.1)	6 (8.7)	p = 0.8815
	あり	125 (91.9)	63 (91.3)	
ドンペリドン	なし	122 (89.7)	65 (94.2)	p = 0.2823
	あり	14 (10.3)	4 (5.8)	
CYP1A2 阻害薬	なし	107 (78.7)	56 (81.2)	p = 0.6773
	あり	29 (21.3)	13 (18.8)	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度	1	7 (5.1)	6 (8.7)	p = 0.8159
	1.5	12 (8.8)	5 (7.2)	
	2	67 (49.3)	32 (46.4)	
	2.5	23 (16.9)	14 (20.3)	
	3	27 (19.9)	12 (17.4)	
UPDRS part III	11 ~ 20	71 (52.2)	36 (52.2)	p = 0.9482
	21 ~ 30	50 (36.8)	24 (34.8)	
	31 ~ 40	14 (10.3)	8 (11.6)	
	41 ~ 50	1 (0.7)	1 (1.4)	
	51 ~	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	136	69	p = 0.7844
	平均値 ± 標準偏差	21.2 ± 7.1	21.5 ± 7.5	
	中央値	20.0	19.0	
	最小値 ~ 最大値	11 ~ 44	11 ~ 43	
UPDRS part II	< 10	104 (76.5)	54 (78.3)	p = 0.7599
	10 ~ < 20	31 (22.8)	15 (21.7)	
	20 ~ < 30	1 (0.7)	0 (0.0)	
	30 ~	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	136	69	p = 0.9645
	平均値 ± 標準偏差	6.8 ± 3.6	6.9 ± 3.7	
	中央値	6.5	7.0	
	最小値 ~ 最大値	1 ~ 22	1 ~ 19	
UPDRS part II + III	11 ~ < 20	31 (22.8)	14 (20.3)	p = 0.6491
	20 ~ < 30	51 (37.5)	28 (40.6)	
	30 ~ < 40	40 (29.4)	17 (24.6)	
	40 ~ < 50	11 (8.1)	8 (11.6)	
	50 ~ < 60	3 (2.2)	1 (1.4)	
	60 ~ < 70	0 (0.0)	1 (1.4)	
	70 ~	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	136	69	p = 0.8254
	平均値 ± 標準偏差	28.1 ± 9.5	28.4 ± 10.2	
	中央値	28.0	27.0	
	最小値 ~ 最大値	13 ~ 58	13 ~ 62	

表 2.7.6.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS) (続き)

投与群		HP-3000 群	プラセボ群	検定結果 ^{a)}
有効性解析対象例数 (PPS)		136	69	
UPDRS part I	< 5	135 (99.3)	69 (100.0)	p = 0.4752
	5 ~	1 (0.7)	0 (0.0)	
	例数	136	69	p = 0.6090
	平均値 ± 標準偏差	0.9 ± 1.2	0.8 ± 1.0	
	中央値	0.0	0.0	
UPDRS part IV	最小値 ~ 最大値	0 ~ 5	0 ~ 4	
	< 5	136 (100.0)	69 (100.0)	-
	5 ~	0 (0.0)	0 (0.0)	
	例数	136	69	p = 0.2363
	平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	
	中央値	0.0	0.0	
	最小値 ~ 最大値	0 ~ 3	0 ~ 2	

例数 (%)

a: 頻度集計は χ^2 検定、記述統計量は対応のない t 検定にて投与群間を比較 (有意水準 15%)

JP-05 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.6.6.3 治験薬の投与状況

安全性解析対象集団における治験薬の投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は、HP-3000 群 106.1 ± 22.4 d、プラセボ群 103.2 ± 24.5 d、治験薬の使用率 (平均値 ± 標準偏差) は、HP-3000 群 $99.50 \pm 1.35\%$ 、プラセボ群 $99.24 \pm 2.57\%$ であった。

治験薬を 54.0mg まで増量した患者は、HP-3000 群では、12 週 80.5% (103/128 例)、16 週 82.4% (103/125 例) で、16 週の平均投与量は 51.20mg であった。プラセボ群では、12 週 91.8% (56/61 例)、16 週 93.3% (56/60 例) で、16 週の平均投与量は 52.88mg であった。

治験薬の最終評価時点の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、HP-3000 群 49.14 ± 10.55 mg、プラセボ群 49.95 ± 9.50 mg、治験薬投与期を通じた最頻投与量は HP-3000 群 48.80 ± 10.77 mg、プラセボ群 49.76 ± 9.96 mg、治験薬投与期を通じた最高投与量は HP-3000 群 49.76 ± 9.92 mg、プラセボ群 50.24 ± 9.08 mg であった。

2.7.6.6.4 有効性

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

(1) 主解析：投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較

PPS を対象とし、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアの変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.6-4 に示した。また、FAS の結果を付録 表 2.7.6.6-17 に示した。

PPS において、投与群及び UPDRS part III 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は-4.8（-6.5, -3.2）であり、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（ $p < 0.0001$ ）。

FAS の結果においても、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアの変化量の群間差の推定値（95%信頼区間）は-4.7（-6.4, -3.0）であり、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（ $p < 0.0001$ ）。

表 2.7.6.6-4 投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3000 群	-8.4	0.5	-9.4 ~ -7.4	-4.8	-6.5 ~ -3.2	<0.0001
プラセボ群	-3.5	0.7	-4.9 ~ -2.2	-	-	-

投与群及び UPDRS part III 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-05 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

(2) 副次解析

1) 各評価時点における UPDRS part III 合計スコア

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS part III 合計スコアを表 2.7.6.6-5 に示した。また、FAS の結果を付録 表 2.7.6.6-18 に示した。

表 2.7.6.6-5 各評価時点における UPDRS part III 合計スコア (PPS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	投与開始前	136	21.2	7.1	11	20.0	44
	2 週	136	18.7	7.7	0	18.0	44
	4 週	134	16.2	8.1	1	15.0	41
	8 週	130	14.9	8.0	1	14.0	36
	12 週	127	12.9	8.0	1	13.0	34
	16 週	124	12.6	8.1	1	12.0	34
	16 週 (LOCF)	136	12.9	8.1	1	12.5	34
プラセボ群	投与開始前	69	21.5	7.5	11	19.0	43
	2 週	69	20.1	8.0	8	19.0	39
	4 週	68	18.5	8.5	1	17.0	40
	8 週	65	17.6	8.2	2	17.0	38
	12 週	61	17.4	8.3	2	15.0	40
	16 週	60	17.0	8.4	4	16.0	40
	16 週 (LOCF)	69	18.0	9.8	3	16.0	49

JP-05 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

2) 各評価時点における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS part III 合計スコアの変化量を表 2.7.6.6-6 及び図 2.7.6.6-2 に示した。また、FAS の結果を付録 表 2.7.6.6-19 に示した。

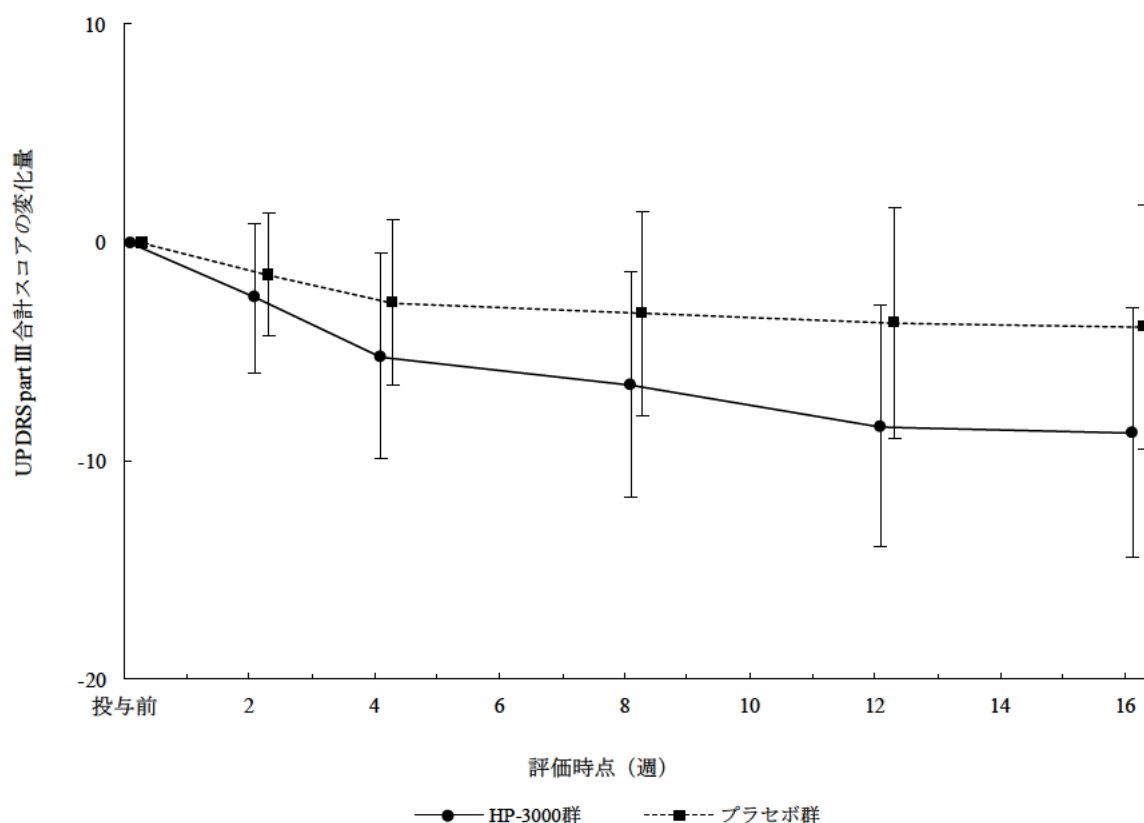
PPS において、両群ともに経時的な減少がみられたが、全ての評価時点において、HP-3000 群における減少幅がプラセボ群を上回っていた。FAS における結果も同様であった。

表 2.7.6.6-6 各評価時点における UPDRS part III 合計スコアの変化量 (PPS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	2 週	136	-2.5	3.4	-18	-1.0	7
	4 週	134	-5.2	4.7	-21	-5.0	5
	8 週	130	-6.5	5.2	-25	-6.0	4
	12 週	127	-8.4	5.6	-27	-8.0	8
	16 週	124	-8.7	5.7	-25	-9.0	9
	16 週 (LOCF)	136	-8.4	5.9	-25	-9.0	9
プラセボ群	2 週	69	-1.5	2.8	-7	-1.0	7
	4 週	68	-2.8	3.8	-12	-3.0	7
	8 週	65	-3.2	4.7	-16	-3.0	9
	12 週	61	-3.7	5.3	-15	-4.0	13
	16 週	60	-3.9	5.6	-15	-4.0	14
	16 週 (LOCF)	69	-3.6	5.9	-15	-4.0	16

JP-05 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

図 2.7.6.6-2 各評価時点における UPDRS part III 合計スコアの変化量の推移図 (PPS)



投与群	評価時点					
	投与前	2週	4週	8週	12週	16週
HP-3000群	136	136	134	130	127	124
プラセボ群	69	69	68	65	61	60

例数

平均値 ± 標準偏差

JP-05 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

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

(1) 各評価時点における変化量

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS part II + III 合計スコアの変化量を表 2.7.6.6-7 及び図 2.7.6.6-3 に示した。

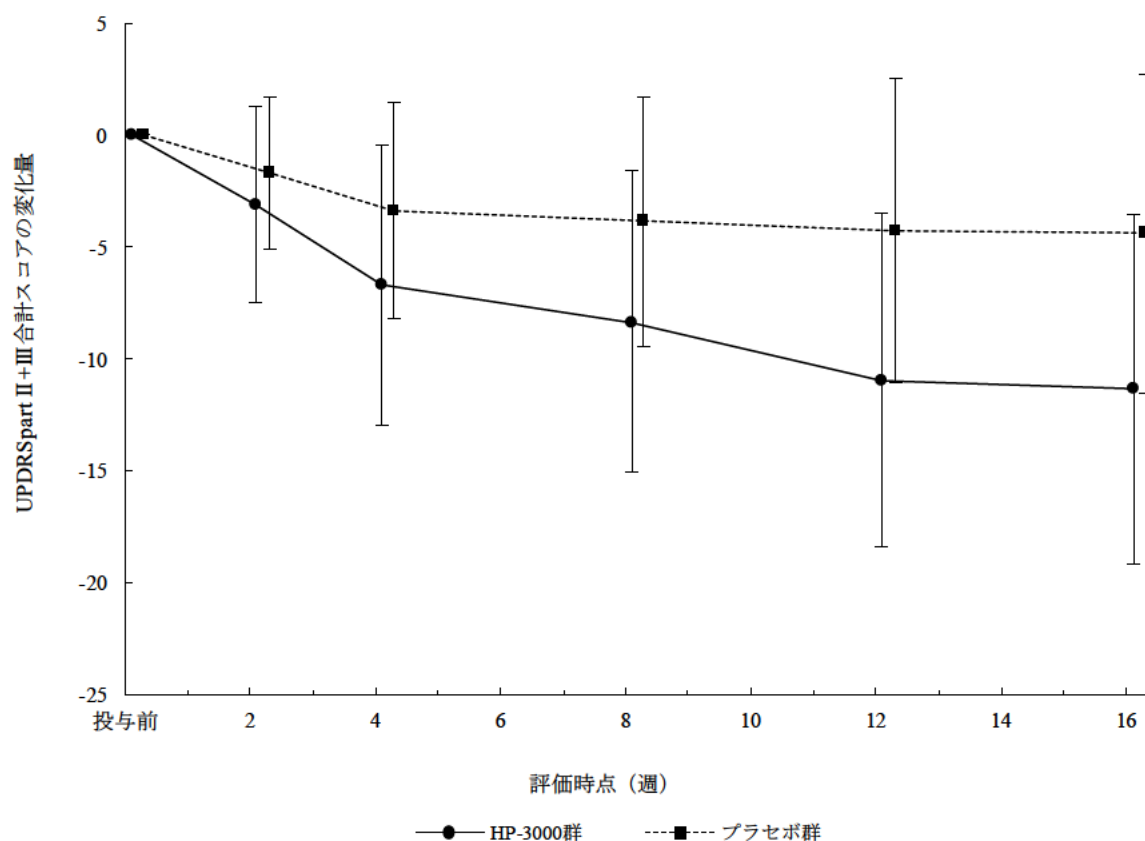
表 2.7.6.6-7 各評価時点における UPDRS part II + III 合計スコアの変化量 (PPS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	投与開始前 ^{a)}	136	28.1	9.5	13	28.0	58
	2 週	136	-3.1	4.4	-26	-2.0	10
	4 週	134	-6.7	6.2	-26	-6.0	11
	8 週	130	-8.3	6.7	-28	-8.0	7
	12 週	127	-10.9	7.5	-33	-11.0	9
	16 週	124	-11.4	7.8	-30	-12.0	11
	16 週 (LOCF)	136	-10.9	7.9	-30	-11.0	11
プラセボ群	投与開始前 ^{a)}	69	28.4	10.2	13	27.0	62
	2 週	69	-1.7	3.4	-9	-1.0	9
	4 週	68	-3.4	4.8	-16	-3.0	9
	8 週	65	-3.8	5.6	-19	-4.0	10
	12 週	61	-4.3	6.8	-18	-4.0	16
	16 週	60	-4.4	7.1	-18	-4.0	19
	16 週 (LOCF)	69	-3.8	7.7	-18	-4.0	26

a: ベースライン値

JP-05 試験総括報告書表 11.4.4 及び表 11.4.5 より作成

図 2.7.6.6-3 各評価時点における UPDRS part II + III 合計スコアの変化量の推移図 (PPS)



投与群	評価時点					
	投与前	2週	4週	8週	12週	16週
HP-3000群	136	136	134	130	127	124
プラセボ群	69	69	68	65	61	60

例数

平均値 ± 標準偏差

JP-05 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

(2) 投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間比較

PPS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II + III 合計スコアの変化量を群間比較した結果を表 2.7.6.6-8 に示した。

投与群及び UPDRS part II + III 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II + III 合計スコアの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -7.1 (-9.4, -4.8) であり、有意差がみられた ($p < 0.0001$)。

表 2.7.6.6-8 投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II + III 合計スコアの変化量の群間比較 (PPS)

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3000 群	-10.9	0.7	-12.2 ~ -9.6	-7.1	-9.4 ~ -4.8	< 0.0001
プラセボ群	-3.8	0.9	-5.7 ~ -1.9	-	-	-

投与群及び UPDRS part II + III 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-05 試験総括報告書表 11.4-6 を一部改変

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

(1) UPDRS part I

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の UPDRS part I 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では 0.9 ± 1.2 、プラセボ群では 0.8 ± 1.0 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では -0.4 ± 0.9 、プラセボ群では -0.1 ± 0.7 であった。

投与群及び UPDRS part I 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -0.2 (-0.4, 0.0) であり、有意差がみられた ($p = 0.0465$)。

(2) UPDRS part II

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の UPDRS part II 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では 6.8 ± 3.6 、プラセボ群では 6.9 ± 3.7 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では -2.5 ± 3.1 、プラセボ群では -0.3 ± 2.7 であった。

投与群及び UPDRS part II 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -2.3 (-3.1, -1.5) であり、有意差がみられた ($p < 0.0001$)。

(3) UPDRS part IV

PPS を対象とした、投与開始前 (ベースライン) の UPDRS part IV 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群では 0.2 ± 0.5 、プラセボ群では 0.1 ± 0.3 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) における変化量は、HP-3000 群では 0.2 ± 0.7 、プラセボ群では 0.2 ± 0.6 であった。

投与群及び UPDRS part IV 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95% 信頼区間）は 0.1（-0.1, 0.2）であった。

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

PPS を対象とした、投与開始前（ベースライン）の PDSS（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群では 124.26 ± 18.66、プラセボ群では 120.74 ± 18.76 であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量は、HP-3000 群では 1.01 ± 18.01、プラセボ群では -0.30 ± 16.73 であった。

投与群及び PDSS のベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95% 信頼区間）は 2.81（-1.65, 7.28）であった。

2.7.6.6.4.5 副次評価項目：UPDRS part III 合計スコアのレスポonder（ベースラインから 20%以上の改善）

(1) 投与開始後 16 週（LOCF）におけるレスポonder群間比較

PPS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアについて、ベースラインから 20%以上の改善を示したレスポonderの割合を群間比較した結果を表 2.7.6.6-9 に示した。

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのレスポonder（改善率 20%以上）の割合の群間差（95% 信頼区間）は 26.4（12.5, 40.3）%であり、有意差がみられた（ $p = 0.0003$ 、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.6-9 投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのレスポonderの群間比較（PPS）

投与群	例数	レスポonder（改善率 20%以上）			
		改善例数（%）	改善割合の群間差 ^{a)}	改善割合の差の 95% 信頼区間 ^{a)}	p 値 ^{b)}
HP-3000 群	136	101 (74.3)	26.4	12.5 ~ 40.3	0.0003
プラセボ群	69	33 (47.8)	-	-	-

a: 単位 %

b: Fisher の直接確率法（有意水準 5%）

JP-05 試験総括報告書表 11.4-19 から引用

(2) 各評価時点におけるレスポonder

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS part III 合計スコアのレスポonderを表 2.7.6.6-10 に示した。

表 2.7.6.6-10 各評価時点における UPDRS part III 合計スコアのレスポonder (PPS)

投与群	評価時点	例数	レスポonder (改善率 20%以上)	
			改善例数 (%)	改善割合の 95%信頼区間 ^{a)}
HP-3000 群	2 週	136	32 (23.5)	16.7 ~ 31.6
	4 週	134	69 (51.5)	42.7 ~ 60.2
	8 週	130	79 (60.8)	51.8 ~ 69.2
	12 週	127	95 (74.8)	66.3 ~ 82.1
	16 週	124	94 (75.8)	67.3 ~ 83.0
	16 週 (LOCF)	136	101 (74.3)	66.1 ~ 81.4
プラセボ群	2 週	69	13 (18.8)	10.4 ~ 30.1
	4 週	68	27 (39.7)	28.0 ~ 52.3
	8 週	65	29 (44.6)	32.3 ~ 57.5
	12 週	61	29 (47.5)	34.6 ~ 60.7
	16 週	60	30 (50.0)	36.8 ~ 63.2
	16 週 (LOCF)	69	33 (47.8)	35.6 ~ 60.2

a: 単位 %

JP-05 試験総括報告書表 11.4-20 から引用

(3) 最終評価時点の 1 日投与量別のレスポonder [投与開始後 16 週 (LOCF)]

PPS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアについて、最終評価時点の 1 日投与量別のレスポonder (改善率 20%以上) を表 2.7.6.6-11 に示した。

レスポonderは HP-3000 群で 20.3mg、プラセボ群で 27.0mg よりみられ、両群ともに 54.0mg の患者が最も多かった。

表 2.7.6.6-11 最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアのレスポonder (PPS)

投与群	最終評価時点の 1 日投与量 (mg)	例数	16 週 (LOCF) における レスポonder (改善率 20%以上)	
			改善例数 (%)	改善割合の 95%信頼区間 ^{a)}
HP-3000 群	6.8	0	-	-
	13.5	0	-	-
	20.3	5	2 (40.0)	5.3 ~ 85.3
	27.0	3	2 (66.7)	9.4 ~ 99.2
	33.8	5	4 (80.0)	28.4 ~ 99.5
	40.5	10	6 (60.0)	26.2 ~ 87.8
	47.3	8	6 (75.0)	34.9 ~ 96.8
	54.0	105	81 (77.1)	67.9 ~ 84.8
プラセボ群	6.8	0	-	-
	13.5	0	-	-
	20.3	1	0 (0.0)	0.0 ~ 97.5
	27.0	3	2 (66.7)	9.4 ~ 99.2
	33.8	2	1 (50.0)	1.3 ~ 98.7
	40.5	5	1 (20.0)	0.5 ~ 71.6
	47.3	2	1 (50.0)	1.3 ~ 98.7
	54.0	56	28 (50.0)	36.3 ~ 63.7

a: 単位 %

JP-05 試験総括報告書表 11.4-21 から引用

(4) 治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポナー [投与開始後 16 週 (LOCF)]

PPS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアについて、治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポナー (改善率 20%以上) を表 2.7.6.6-12 に示した。

レスポナーは治験薬投与期を通じた最頻投与量 20.3mg (HP-3000 群)、27.0mg (プラセボ群) よりみられ、両群ともに 54.0mg であった患者が最も多かった。

表 2.7.6.6-12 治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアのレスポナー (PPS)

投与群	治験薬投与期を通じた 最頻投与量 (mg)	例数	16 週 (LOCF) における レスポナー (改善率 20%以上)	
			改善例数 (%)	改善割合の 95%信頼区間 ^{a)}
HP-3000 群	6.8	0	-	-
	13.5	0	-	-
	20.3	5	2 (40.0)	5.3 ~ 85.3
	27.0	4	2 (50.0)	6.8 ~ 93.2
	33.8	6	5 (83.3)	35.9 ~ 99.6
	40.5	10	5 (50.0)	18.7 ~ 81.3
	47.3	8	6 (75.0)	34.9 ~ 96.8
	54.0	103	81 (78.6)	69.5 ~ 86.1
プラセボ群	6.8	0	-	-
	13.5	1	0 (0.0)	0.0 ~ 97.5
	20.3	0	-	-
	27.0	3	2 (66.7)	9.4 ~ 99.2
	33.8	3	2 (66.7)	9.4 ~ 99.2
	40.5	4	0 (0.0)	0.0 ~ 60.2
	47.3	2	1 (50.0)	1.3 ~ 98.7
	54.0	56	28 (50.0)	36.3 ~ 63.7

a: 単位 %

JP-05 試験総括報告書表 11.4-22 から引用

2.7.6.6.4.6 副次評価項目 : CGI-I 及び PGI-I

各評価時点における CGI-I のレスポナーを表 2.7.6.6-13 に、PGI-I のレスポナーを表 2.7.6.6-14 に示した。

また、投与開始後 16 週 (LOCF) における CGI-I のレスポナー (「中等度改善」以上) の割合の群間差 (95%信頼区間) は 31.7 (21.2, 42.3) %であり、有意差がみられた ($p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率法)。投与開始後 16 週 (LOCF) における PGI-I のレスポナー (「中程度の改善」以上) の割合の群間差 (95%信頼区間) は 28.8 (18.0, 39.7) %であり、有意差がみられた ($p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率法)。

表 2.7.6.6-13 各評価時点における CGI-I のレスポンス (PPS)

投与群	評価時点	例数	CGI-I							レスポンス (「中程度改善」以上)	
			著明改善	中程度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中程度悪化	著明悪化	改善例数 (%)	改善割合の 95%信頼区間 (%)
HP-3000 群	2 週	134	1 (0.7)	7 (5.2)	49 (36.6)	76 (56.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.0)	2.6 ~ 11.4
	4 週	131	2 (1.5)	23 (17.6)	63 (48.1)	42 (32.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (19.1)	12.7 ~ 26.9
	8 週	129	4 (3.1)	28 (21.7)	64 (49.6)	31 (24.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (24.8)	17.6 ~ 33.2
	12 週	127	8 (6.3)	38 (29.9)	53 (41.7)	28 (22.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (36.2)	27.9 ~ 45.2
	16 週	124	8 (6.5)	44 (35.5)	44 (35.5)	27 (21.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	52 (41.9)	33.1 ~ 51.1
	16 週 (LOCF)	136	8 (5.9)	47 (34.6)	47 (34.6)	31 (22.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (40.4)	32.1 ~ 49.2
プラセボ群	2 週	68	0 (0.0)	1 (1.5)	18 (26.5)	46 (67.6)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0.0 ~ 7.9
	4 週	67	0 (0.0)	3 (4.5)	26 (38.8)	35 (52.2)	2 (3.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (4.5)	0.9 ~ 12.5
	8 週	64	0 (0.0)	4 (6.3)	20 (31.3)	35 (54.7)	5 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.3)	1.7 ~ 15.2
	12 週	60	0 (0.0)	5 (8.3)	18 (30.0)	29 (48.3)	7 (11.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (8.3)	2.8 ~ 18.4
	16 週	60	0 (0.0)	5 (8.3)	19 (31.7)	30 (50.0)	6 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.3)	2.8 ~ 18.4
	16 週 (LOCF)	69	0 (0.0)	6 (8.7)	22 (31.9)	34 (49.3)	6 (8.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	6 (8.7)	3.3 ~ 18.0

JP-05 試験総括報告書表 11.4-24 から引用

表 2.7.6.6-14 各評価時点における PGI-I のレスポンス (PPS)

投与群	評価時点	例数	PGI-I							レスポンス (「中程度の改善」以上)	
			大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	改善例数 (%)	改善割合の 95%信頼区間 (%)
HP-3000 群	2 週	136	1 (0.7)	6 (4.4)	50 (36.8)	77 (56.6)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.1)	2.1 ~ 10.3
	4 週	134	1 (0.7)	21 (15.7)	60 (44.8)	42 (31.3)	10 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (16.4)	10.6 ~ 23.8
	8 週	130	5 (3.8)	26 (20.0)	66 (50.8)	30 (23.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (23.8)	16.8 ~ 32.1
	12 週	127	9 (7.1)	32 (25.2)	44 (34.6)	36 (28.3)	5 (3.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	41 (32.3)	24.3 ~ 41.2
	16 週	124	14 (11.3)	38 (30.6)	40 (32.3)	27 (21.8)	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	52 (41.9)	33.1 ~ 51.1
	16 週 (LOCF)	136	14 (10.3)	39 (28.7)	46 (33.8)	29 (21.3)	8 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (39.0)	30.7 ~ 47.7
プラセボ群	2 週	69	0 (0.0)	3 (4.3)	21 (30.4)	38 (55.1)	7 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	0.9 ~ 12.2
	4 週	68	0 (0.0)	6 (8.8)	22 (32.4)	35 (51.5)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	3.3 ~ 18.2
	8 週	65	0 (0.0)	5 (7.7)	17 (26.2)	25 (38.5)	17 (26.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (7.7)	2.5 ~ 17.0
	12 週	61	0 (0.0)	5 (8.2)	16 (26.2)	25 (41.0)	14 (23.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (8.2)	2.7 ~ 18.1
	16 週	60	0 (0.0)	6 (10.0)	18 (30.0)	14 (23.3)	19 (31.7)	3 (5.0)	0 (0.0)	6 (10.0)	3.8 ~ 20.5
	16 週 (LOCF)	69	0 (0.0)	7 (10.1)	21 (30.4)	16 (23.2)	21 (30.4)	4 (5.8)	0 (0.0)	7 (10.1)	4.2 ~ 19.8

JP-05 試験総括報告書表 11.4-28 から引用

2.7.6.6.4.7 副次評価項目：改訂 Hoehn & Yahr 重症度

各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度を表 2.7.6.6-15 に示した。

表 2.7.6.6-15 各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (PPS)

投与群	評価時点	例数	改訂 Hoehn & Yahr 重症度							
			0	1	1.5	2	2.5	3	4	5
HP-3000 群	投与開始前	136	0 (0.0)	7 (5.1)	12 (8.8)	67 (49.3)	23 (16.9)	27 (19.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週	136	0 (0.0)	13 (9.6)	14 (10.3)	62 (45.6)	22 (16.2)	25 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4 週	134	0 (0.0)	19 (14.2)	16 (11.9)	59 (44.0)	20 (14.9)	20 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 週	130	0 (0.0)	22 (16.9)	14 (10.8)	63 (48.5)	15 (11.5)	16 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12 週	127	1 (0.8)	21 (16.5)	20 (15.7)	59 (46.5)	14 (11.0)	12 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	16 週	124	0 (0.0)	28 (22.6)	18 (14.5)	55 (44.4)	11 (8.9)	12 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	16 週 (LOCF)	136	0 (0.0)	28 (20.6)	20 (14.7)	61 (44.9)	13 (9.6)	13 (9.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
プラセボ群	投与開始前	69	0 (0.0)	6 (8.7)	5 (7.2)	32 (46.4)	14 (20.3)	12 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週	69	0 (0.0)	5 (7.2)	8 (11.6)	32 (46.4)	14 (20.3)	10 (14.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4 週	68	0 (0.0)	6 (8.8)	7 (10.3)	32 (47.1)	14 (20.6)	8 (11.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
	8 週	65	0 (0.0)	7 (10.8)	6 (9.2)	32 (49.2)	11 (16.9)	9 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12 週	61	0 (0.0)	6 (9.8)	8 (13.1)	26 (42.6)	11 (18.0)	10 (16.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	16 週	60	0 (0.0)	8 (13.3)	8 (13.3)	25 (41.7)	10 (16.7)	9 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	16 週 (LOCF)	69	0 (0.0)	10 (14.5)	8 (11.6)	29 (42.0)	11 (15.9)	10 (14.5)	0 (0.0)	1 (1.4)

例数 (%)

JP-05 試験総括報告書表 11.4-31 から引用

投与開始後 16 週 (LOCF) における改訂 Hoehn & Yahr 重症度の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、HP-3000 群 -0.31 ± 0.52 、プラセボ群 -0.09 ± 0.49 であり、有意差がみられた ($p = 0.0023$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

投与開始後 16 週 (LOCF) に改訂 Hoehn & Yahr 重症度が減少した患者の割合 (95%信頼区間) は、HP-3000 群 42.6 (34.2, 51.4) %、プラセボ群 23.2 (13.9, 34.9) %であった。

2.7.6.6.5 安全性

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

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 2.7.6.6-16 に示した。

(1) 有害事象

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。

発現率 2%以上の有害事象は、HP-3000 群で悪心 19.3% (27/140 例)、傾眠 15.7% (22/140 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.0% (21/140 例)、鼻咽頭炎 14.3% (20/140 例)、便秘、適用部位紅斑が各 13.6% (19/140 例)、適用部位そう痒感 12.1% (17/140 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 8.6% (12/140 例)、嘔吐 6.4% (9/140 例)、上室性期外収縮、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、好中球百分率増加、尿中蛋白陽性、起立血圧低下、食欲減退が各 4.3% (6/140 例)、リンパ球百分率減少、背部痛、体位性めまいが各 3.6% (5/140 例)、下痢、挫傷、浮動性めまいが各 2.9% (4/140 例)、腹部不快感、腹部膨満、気管支炎、四肢痛、頭痛、幻覚、幻視、不眠症が各 2.1% (3/140 例)、プラセボ群で鼻咽頭炎 12.9% (9/70 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 10.0% (7/70 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、傾眠が各 7.1% (5/70 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.7%

Confidential

(4/70 例)、悪心、適用部位紅斑、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、起立血圧低下、好酸球百分率増加、血中アルカリホスファターゼ増加、筋肉痛が各 4.3% (3/70 例)、便秘、嘔吐、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、適用部位そう痒感、気管支炎、転倒、白血球数増加、血中尿酸増加、白血球数減少、単球百分率増加、食欲減退、浮動性めまい、ジストニー、うつ病、高血圧が各 2.9% (2/70 例) であった。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、悪心、傾眠、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、鼻咽頭炎、適用部位紅斑、便秘、適用部位そう痒感、血中乳酸脱水素酵素増加、嘔吐、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であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し HP-3000 群の発現率が 5%以上高かった有害事象は、悪心 [HP-3000 群 19.3% (27/140 例)、プラセボ群 4.3% (3/70 例) (以下同順)]、傾眠 [15.7% (22/140 例)、7.1% (5/70 例)]、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [15.0% (21/140 例)、4.3% (3/70 例)]、便秘 [13.6% (19/140 例)、2.9% (2/70 例)]、適用部位紅斑 [13.6% (19/140 例)、4.3% (3/70 例)]、適用部位そう痒感 [12.1% (17/140 例)、2.9% (2/70 例)] であった。傾眠は主にドパミンアゴニストにみられる有害事象であるが、発現率は著しく高いものではなかった。

重症度別有害事象発現率は、HP-3000 群が軽度 76.4% (107/140 例)、中等度 7.9% (11/140 例)、高度 5.0% (7/140 例)、プラセボ群が軽度 64.3% (45/70 例)、中等度 14.3% (10/70 例)、高度 2.9% (2/70 例) であり、発現した有害事象の多くは軽度であった。重症度が高度の有害事象は、HP-3000 群で脊椎圧迫骨折 2 例、大腿骨頸部骨折、ヘモグロビン減少、血中カリウム減少、膀胱新生物、喘息、高炭酸ガス血症各 1 例、プラセボ群で機械的イレウス、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、 γ -グルタミル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各 1 例であった。

(2) 因果関係が否定できない有害事象

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。

発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群で悪心 17.1% (24/140 例)、傾眠、適用部位紅斑が各 13.6% (19/140 例)、適用部位そう痒感 12.1% (17/140 例)、便秘 7.9% (11/140 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.0% (7/140 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 4.3% (6/140 例)、嘔吐、起立血圧低下、体位性めまいが各 3.6% (5/140 例)、食欲減退 2.9% (4/140 例)、上室性期外収縮、腹部不快感、尿中血陽性、浮動性めまい、幻視、不眠症が各 2.1% (3/140 例)、プラセボ群で傾眠 7.1% (5/70 例)、適用部位紅斑 4.3% (3/70 例)、適用部位そう痒感、起立血圧低下、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、食欲減退、ジストニーが各 2.9% (2/70 例) であった。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった因果関係が否定できない有害事象のうち、プラセボ群の発現率に対し HP-3000 群の発現率が 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は悪心 [HP-3000 群 17.1% (24/140 例)、プラセボ群 1.4% (1/70 例) (以下同順)]、傾眠 [13.6% (19/140 例)、7.1% (5/70 例)]、適用部位紅斑 [13.6% (19/140 例)、4.3% (3/70 例)]、適用部位そう痒感 [12.1% (17/140 例)、2.9% (2/70 例)]、便秘 [7.9% (11/140 例)、1.4% (1/70 例)] であった。

重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 群が軽度 57.1% (80/140 例)、中等度 5.0% (7/140 例)、高度 0.7% (1/140 例)、プラセボ群が軽度 34.3% (24/70 例)、中等度 4.3% (3/70 例)、高度 0.0% (0/70 例) であり、多くは軽度の事象であった。

重症度が高度の因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群の大腿骨頸部骨折 1 例のみであった。

表 2.7.6.6-16 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	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	140	70	140	70
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)
上室性期外収縮	6 (4.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
右脚ブロック	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
心房細動	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
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)
胃腸障害	56 (40.0)	12 (17.1)	38 (27.1)	4 (5.7)
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)
腹痛	2 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲齒	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.4)
胃潰瘍	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
機械的イレウス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-16 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		因果関係が否定できない	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	140	70	140	70
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)
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)
疲労	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	2 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	1 (1.4)
倦怠感	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
適用部位刺激感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.4)
胸部不快感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
不快感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
口渇	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位びらん	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	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)
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)
膀胱炎	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.4)
限局性感染	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手白癬	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	14 (10.0)	4 (5.7)	2 (1.4)	0 (0.0)
挫傷	4 (2.9)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
凍瘡	2 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	2 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頸部骨折	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
皮下血腫	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	59 (42.1)	28 (40.0)	28 (20.0)	7 (10.0)
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)
血中ビリルビン増加	2 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)
血圧低下	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-16 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		因果関係が否定できない	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	140	70	140	70
ヘマトクリット減少	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	2 (1.4)	0 (0.0)	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)
抱合ビリルビン増加	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中尿酸減少	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
血中尿酸増加	1 (0.7)	2 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
心電図 ST 部分異常	1 (0.7)	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	1 (0.7)	5 (7.1)	1 (0.7)	2 (2.9)
総蛋白減少	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.7)	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)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (1.4)	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	6 (4.3)	2 (2.9)	4 (2.9)	2 (2.9)
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	18 (12.9)	6 (8.6)	3 (2.1)	1 (1.4)
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)
筋痙攣	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (1.4)	3 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
関節痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜疼痛症候群	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (1.4)	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）	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胆管癌	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
膀胱新生物	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)

表 2.7.6.6-16 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		因果関係が否定できない	
投与群	HP-3000 群	プラセボ群	HP-3000 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	140	70	140	70
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)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰囊紅斑	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸部および縦隔障害	7 (5.0)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	2 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
接触性皮膚炎	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	2 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
発疹	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
酒さ	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
網状皮斑	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
血管障害	3 (2.1)	4 (5.7)	2 (1.4)	0 (0.0)
起立性低血圧	2 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.7)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

事象名：MedDRA/J Ver. ■■■

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 から引用

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

治験薬投与部位の有害事象発現率を付録 表 2.7.6.6-20 に示した。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、HP-3000 群 20.0% (28/140 例)、プラセボ群 8.6% (6/70 例) であった。治験薬投与部位の主な有害事象は、適用部位紅斑 [HP-3000 群 13.6% (19/140 例)、プラセボ群 4.3% (3/70 例)]、次いで適用部位そう痒感 [HP-3000 群 12.1% (17/140 例)、プラセボ

Confidential

群 2.9% (2/70 例)] であった。発現した全ての治験薬投与部位の有害事象は、因果関係が否定されなかったが、重症度は軽度であった。

2.7.6.6.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において死亡例の報告はなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3000 群 7 例 8 件、プラセボ群 1 例 1 件であった。HP-3000 群での内訳は、脊椎圧迫骨折 2 件、十二指腸潰瘍、大腿骨頸部骨折、ヘモグロビン減少、胆管癌、膀胱新生物、喘息各 1 件であった。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、大腿骨頸部骨折、胆管癌であった。プラセボ群での内訳は、機械的イレウスが 1 件であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の詳細を付録 表 2.7.6.6-21 に示した。

2.7.6.6.5.4 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されている以外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）の発現率は、HP-3000 群 3.6% (5/140 例)、プラセボ群 2.9% (2/70 例) であった。

HP-3000 群での他の重要な有害事象は、視力低下、発熱、血中カリウム減少、高炭酸ガス血症、起立性低血圧が各 0.7% (1/140 例) であった。

プラセボ群で発現した他の重要な有害事象は、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、血中尿酸増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、ジストニーが各 1.4% (1/70 例) であった。

HP-3000 群で発現した他の重要な有害事象のうち、血中カリウム減少 1 例は著しい臨床検査値異常（重症度が高度）の有害事象であった。視力低下、発熱、起立性低血圧各 1 例は、発現により治験薬の投与中止に至った有害事象であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。高炭酸ガス血症 1 例は、発現により重要な併用療法の追加が行われた有害事象であった。

2.7.6.6.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（重篤な有害事象を含む）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、大腿骨頸部骨折、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。

2.7.6.6.5.6 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査について、臨床検査値の記述統計量を付録 表 2.7.6.6-22 に示した。また、尿検査について、臨床検査値の時期別集計を付録 表 2.7.6.6-23 に示した。

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、両群ともに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。

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。

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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの記述統計量を付録 表 2.7.6.6-24 に示した。

血圧（収縮期／拡張期血圧）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。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図の時期別集計を付録 表 2.7.6.6-25 に示した。

12 誘導心電図の異常所見の有無において、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違いは認められなかった。

2.7.6.6.6 結論

- 主要評価項目である UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。
- UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量、UPDRS part I 合計スコアのベースラインからの変化量及び UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量において、有意差がみられた。
- UPDRS part III 合計スコアのレスポンド率（改善率 20%以上）の割合において、有意差がみられた。
- CGI-I のレスポンド率（「中等度改善」以上）及び PGI-I のレスポンド率（「中程度の改善」以上）の割合において、有意差がみられた。
- 改訂 Hoehn & Yahr 重症度の変化量において、有意差がみられた。
- 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。
- プラセボ群の発現率に対し HP-3000 群の発現率が 5%以上高かった有害事象は、悪心、傾眠、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、便秘、適用部位紅斑、適用部位そう痒感であった。傾眠は、主にドパミンアゴニストにみられる有害事象であるが、発現率は著しく高いものではなかった。
- 発現した有害事象の多くは、両群ともに重症度が軽度であった。

以上より、HP-3000 の 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与は L-DOPA 非併用パーキンソン病患者に対して有効であり、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.6.7 付録

表 2.7.6.6-17 投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアの変化量の群間比較 (FAS)

表 2.7.6.6-18 各評価時点における UPDRS part III 合計スコア (FAS)

表 2.7.6.6-19 各評価時点における UPDRS part III 合計スコアの変化量 (FAS)

表 2.7.6.6-20 治験薬投与部位の有害事象発現率 (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.6-21 重篤な有害事象の叙述

表 2.7.6.6-22 臨床検査値の記述統計量 (血液学的検査及び血液生化学検査) (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.6-23 臨床検査値の時期別集計 (尿検査) (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.6-24 バイタルサインの記述統計量 (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.6-25 12 誘導心電図の時期別集計 (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.6-17 投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアの変化量の群間比較 (FAS)

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3000 群	-8.3	0.5	-9.2 ~ -7.3	-4.7	-6.4 ~ -3.0	<0.0001
プラセボ群	-3.5	0.7	-4.9 ~ -2.2	-	-	-

投与群及び UPDRS part III 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-05 試験総括報告書表 14.2.1-1 を一部改変

表 2.7.6.6-18 各評価時点における UPDRS part III 合計スコア (FAS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	投与開始前	139	21.2	7.1	11	20.0	44
	2 週	137	18.7	7.7	0	18.0	44
	4 週	135	16.1	8.0	1	15.0	41
	8 週	131	14.9	8.0	1	14.0	36
	12 週	128	12.9	8.0	1	13.0	34
	16 週	124	12.6	8.1	1	12.0	34
	16 週 (LOCF)	139	12.9	8.0	1	13.0	34
プラセボ群	投与開始前	69	21.5	7.5	11	19.0	43
	2 週	69	20.1	8.0	8	19.0	39
	4 週	68	18.5	8.5	1	17.0	40
	8 週	65	17.6	8.2	2	17.0	38
	12 週	61	17.4	8.3	2	15.0	40
	16 週	60	17.0	8.4	4	16.0	40
	16 週 (LOCF)	69	18.0	9.8	3	16.0	49

JP-05 試験総括報告書表 14.2.1-2 から引用

表 2.7.6.6-19 各評価時点における UPDRS part III 合計スコアの変化量 (FAS)

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3000 群	2 週	137	-2.5	3.4	-18	-1.0	7
	4 週	135	-5.2	4.7	-21	-5.0	5
	8 週	131	-6.5	5.1	-25	-6.0	4
	12 週	128	-8.4	5.5	-27	-8.0	8
	16 週	124	-8.7	5.7	-25	-9.0	9
	16 週 (LOCF)	139	-8.2	5.9	-25	-9.0	9
プラセボ群	2 週	69	-1.5	2.8	-7	-1.0	7
	4 週	68	-2.8	3.8	-12	-3.0	7
	8 週	65	-3.2	4.7	-16	-3.0	9
	12 週	61	-3.7	5.3	-15	-4.0	13
	16 週	60	-3.9	5.6	-15	-4.0	14
	16 週 (LOCF)	69	-3.6	5.9	-15	-4.0	16

JP-05 試験総括報告書表 14.2.1-3 から引用

表 2.7.6.6-20 治験薬投与部位の有害事象発現率 (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				プラセボ群			
安全性解析対象例数	140				70			
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
治験薬投与部位の有害事象	28 (20.0)	28 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.6)	6 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	19 (13.6)	19 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	17 (12.1)	17 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位刺激感	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係	因果関係が否定できない							
投与群	HP-3000 群				プラセボ群			
安全性解析対象例数	140				70			
重症度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度
治験薬投与部位の有害事象	28 (20.0)	28 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.6)	6 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	19 (13.6)	19 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	17 (12.1)	17 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位刺激感	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

事象名: MedDRA/J Ver. ■■■

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 12.2.4 から引用

表 2.7.6.6-21 重篤な有害事象の叙述

[HP-3000 群] 薬剤番号：109 組 4 番

有害事象名	喘息（医師記載名：喘息性気管支炎）	
有害事象の内容 （喘息）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 114 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 42 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	好中球百分率増加（医師記載名：好中球数増加）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 15 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 15 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	リンパ球百分率減少（医師記載名：リンパ球数減少）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 85 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 29 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度（Grade2）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血中尿酸減少（医師記載名：尿酸値減少）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 85 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 71 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記載名：CK 増加）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 113 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 43 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	高炭酸ガス血症（医師記載名：炭酸ガスナルコーシス）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 115 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 12 日目 ^{a)} ）
	重症度：	高度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
患者背景	65 歳、男性、50.0kg、合併症：左内頸動脈狭窄症、気管支喘息、肺気腫、既往歴：なし	
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・アーテン錠（2mg）（目的：対象疾患） ・ストメリン D エアロゾル（目的：合併症）	

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験薬の投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	6.8mg	1 日目	7 日目
		13.5mg	8 日目	14 日目
		20.3mg	15 日目	21 日目
		27.0mg	22 日目	28 日目
		33.8mg	29 日目	42 日目
		40.5mg	43 日目	56 日目
		47.3mg	57 日目	70 日目
		54.0mg	71 日目	112 日目
		40.5～6.8mg	113 日目	122 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	ソル・コーテブ注射用 100mg [200mg]、ネオフィリン注 250mg [750mg]、パンスポリン静注用 1g [2g]、ネオフィリン注 250mg [500mg]、リンデロン注 2mg (0.4%) [6mg]、セフトラジジム静注用 1g [1g]、ビソルボン注 4mg [16mg]、リンデロン注 2mg (0.4%) [4mg]、セフトラジジム静注用 1g [2g]、クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL [500mg]、ビソルボン吸入液 0.2% [2mL]、デカドロン注射液 3.3mg [0.5mL]、メプチン吸入液 0.01% [0.2mL]、オノンカプセル 112.5mg [450mg]、ムコサール-L カプセル 45mg [45mg]、アドエア 500 ディスカス 60 吸入用 [2 吸入]、ユニフィル LA 錠 200mg [400mg]、ビソルボン注 4mg [8mg]、フロモックス錠 100mg [300mg]、ネオフィリン注 250mg [250mg]、酸素吸入 [全日]、喀痰吸引 [適宜]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	元々気管支喘息を合併されており、季節的要因による感染や気候変化によって発現したと考えられるため、関連なしと判断。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし [合併症 (気管支炎)、季節的要因による感染及び気候変化により発現したと考えられるため。]			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：111 組 5 番

有害事象名	脊椎圧迫骨折 (医師記載名：第 5 腰椎圧迫骨折)	
有害事象の内容 (脊椎圧迫骨折)	発現時期、発現日	治験薬投与開始 63 日目
	転帰	軽快 (有害事象発現日から 63 日目 ^{a)})
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象 (非重篤)	心電図 ST 部分異常 (医師記載名：非特異的 ST の変化)	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 71 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 55 日目 ^{a)})
	重症度	軽度 (Grade1)
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	右脚ブロック (医師記載名：不完全右脚ブロック)	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 71 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 55 日目 ^{a)})
	重症度	軽度 (Grade1)
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	接触性皮膚炎 [医師記載名：接触性皮膚炎 (両頬部)]	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 75 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 11 日目 ^{a)})
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	あり

	酒さ〔医師記載名：酒さ様皮膚炎（両頬部）〕 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 75 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 11 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり			
患者背景	74 歳、女性、43.1kg、合併症：湿疹（前額部、頬部、鼻翼周囲）、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・セレスターナ配合錠、オロパタジン塩酸塩 OD 錠 5mg、レミゲン静注 20mL、アンテベート軟膏 0.05%、スタデルムクリーム 5%、ヒルドイドクリーム 0.3%（目的：合併症） ・ツムラ大黃甘草湯エキス顆粒（医療用）、ツムラ抑肝散加陳皮半夏エキス顆粒（医療用）（目的：その他）			
治験薬の投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	6.8mg	1 日目	7 日目
		13.5mg	8 日目	15 日目
		20.3mg	16 日目	21 日目
		27.0mg	22 日目	28 日目
		33.8mg	29 日目	42 日目
		40.5mg	43 日目	56 日目
		47.3mg	57 日目	70 日目
		40.5～6.8mg	71 日目	76 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容〔1 日量〕	ロキソニン錠 60mg〔120～180mg〕、ロキソプロフェン Na 錠 60mg〔60mg/回（頓用）〕、理学療法〔毎日〕、安静療法（腰部コルセット）〔日中装着〕			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	加齢に伴う骨組織の変化に加え偶発的な負荷のため、治験薬との関連なし。状態安定と考え追跡終了と判断する。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（偶発的な事象のため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

〔HP-3000 群〕 薬剤番号：124 組 1 番

有害事象名	膀胱新生物（医師記載名：膀胱腫瘍）	
有害事象の内容（膀胱新生物）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 48 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 37 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	便秘（医師記載名：便秘悪化）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 43 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 34 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続
治療の有無	あり	
患者背景	68 歳、男性、65.5kg、合併症：糖尿病、痔核、胃炎、既往歴：膀胱腫瘍	
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・エクア錠 50mg、ノボラピッド 30 ミックス注フレックスペン、アマリール 0.5mg 錠、ボラザ G 坐剤、ガスロン N OD 錠 2mg、ポラプレジンク〔OD 錠〕75mg、ネリプロクト坐剤（目的：合併症） ・プルゼニド錠 12mg、セニラン錠 5mg、センノサイド錠 12mg、セニラン錠 2mg、イチジク浣腸 20g、キシロカインゼリー 2%、アミカシン硫酸塩注射液（目的：その他） ・新レシカルボン坐剤（目的：有害事象）	

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験薬の投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	6.8mg	1 日目	5 日目
		13.5mg	6 日目	14 日目
		20.3mg	15 日目	21 日目
		27.0mg	22 日目	28 日目
		33.8mg	29 日目	42 日目
		40.5mg	43 日目	56 日目
		47.3mg	57 日目	75 日目
		54.0mg	76 日目	112 日目
		47.3～6.8mg	113 日目	119 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	経尿道的膀胱腫瘍切除術 [1 回]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	膀胱腫瘍の再発は稀ではなく、本事象も治験薬投与開始後のタイミングで偶然に再発したと考える。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（既往の「膀胱腫瘍」が偶然治験薬投与開始後のタイミングで再発したものであるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：124 組 5 番

有害事象名	脊椎圧迫骨折（医師記載名：第 4 腰椎圧迫骨折）			
有害事象の内容 （脊椎圧迫骨折）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 72 日目		
	転帰	軽快（有害事象発現日から 49 日目 ^{a)} ）		
	重症度	高度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	継続		
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	陰嚢紅斑（医師記載名：陰嚢発赤） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 100 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり			
患者背景	72 歳、男性、58.6kg、合併症：腰部脊柱管狭窄症、高血圧症、不眠、便秘、既往歴：大腸ポリープ、逆流性食道炎、ヘリコバクターピロリ感染			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・エクセグラン散 20%（目的：対象疾患） ・ツムラ大黃甘草湯エキス顆粒、メチコバール錠 500μg、レンドルミン D 錠 0.25mg、プロプレス錠 4、マグミット錠 330mg、マイスリー錠 5mg（目的：合併症） ・ヨウ化カリウム丸 50mg「日医工」、ユーパン錠 0.5mg、パービューザミン注、ミオ MIBG-I 123 注射液（目的：その他）			
治験薬の投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	6.8mg	1 日目	5 日目
		13.5mg	6 日目	14 日目
		20.3mg	15 日目	21 日目
		27.0mg	22 日目	28 日目
		33.8mg	29 日目	47 日目
		40.5mg	48 日目	56 日目
		47.3mg	57 日目	75 日目
		54.0mg	76 日目	112 日目
	47.3～6.8mg	113 日目	119 日目	

重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	フェルビナクテープ 70mg 「EMEC」 [適宜]、ロキソプロフェン錠 60mg 「EMEC」 [120mg]、イドメシンコーワゲル 1% [適量]、アルファロールカプセル 0.5μg [0.5μg]、ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒 [2.5mg]、ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒 [5.0mg]、コルセット（腰部） [常時]
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	日常生活における腰部の負担によって治験期間中に偶発した事象であると考え、治験薬との関連はない。また、圧迫骨折の治療は安静が一般的治療方針であり、症状消失時期についての判断は難しい。治験としての追跡をせず、今後は通常診療で経過を観察する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（偶発的な事象と考えられるため。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：128 組 2 番

有害事象名	ヘモグロビン減少（医師記載名：Hb 低下） 十二指腸潰瘍（医師記載名：十二指腸潰瘍）	
有害事象の内容 （ヘモグロビン減少）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 36 日目
	転帰	軽快（有害事象発現日から 79 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度（Grade3）
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
有害事象の内容 （十二指腸潰瘍）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 36 日目
	転帰	軽快（有害事象発現日から 86 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	胃潰瘍（医師記載名：胃潰瘍）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 36 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 86 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	適用部位そう痒感（医師記載名：掻痒感）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 43 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 79 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	適用部位紅斑（医師記載名：発赤）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 43 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 79 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	赤血球数減少（医師記載名：RBC 低値）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 31 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 84 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

	ヘマトクリット減少（医師記載名：Ht 低値） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 31 日目 転帰： 軽快（有害事象発現日から 84 日目^{a)}） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし 結膜炎（医師記載名：結膜炎） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 113 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 9 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり			
患者背景	78 歳、男性、84.0kg、合併症：不整脈、高血圧症、高尿酸血症、狭心症、脂漏性皮膚炎（両耳・陰股部）、乾燥性湿疹（全身）、皮脂欠乏症（全身）、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・ピルジニックカプセル 25、ジゴキシン錠 0.125mg、シルニジピン錠 10mg、バイアスピリン錠 100mg、プロプレス錠 4、サロベール錠 100mg、ボンアルファクリーム 2μg/g 0.0002%、ヒルドイドソフト軟膏 0.3%、プロパデルム軟膏 0.025%（目的：合併症） ・マグミット錠 330mg、センノサイド錠 12mg、ミオ MIBG-I 123 注射液、ニューロライト注射液第一、ミダゾラム、フルマゼニル、キシロカインビスカス、キシロカインポンプスプレー、キシロカインゼリー、ガスコンドロップ 2%（目的：その他）			
治験薬の投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	6.8mg	1 日目	10 日目
		13.5mg	11 日目	17 日目
		20.3mg	18 日目	24 日目
		27.0mg	25 日目	30 日目
		33.8mg	31 日目	39 日目
		40.5mg	40 日目	52 日目
		47.3mg	53 日目	73 日目
		54.0mg	74 日目	113 日目
		47.3～6.8mg	114 日目	120 日目
重篤な有害事象に対する薬剤： 薬剤名又は内容 [1 日量]	ヘモグロビン減少： 照射赤血球濃厚液 LR [280ml] 十二指腸潰瘍： ラクテック注 [500ml]、ネキシウムカプセル 20mg [20mg]、ラクテック注 [1000ml]、ビタメジン静注用 [1 瓶]、オメプラール注用 20 20mg [40mg]、アルト [1 瓶]、ソルデム 3A [500ml]、ヒーターブローブ [1 回]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	ヘモグロビン減少： 併用薬のバイアスピリンによる薬剤性の十二指腸潰瘍から出血したため Hb 低下した。よって、因果関係はないと判断する。第 12 来院までに Hb 11.2g/dL まで上昇したため、軽快と判断し通常診療内でフォローするため追跡不要。 治験薬投与開始 36 日目（発現日） Hb：6.7g/dL、基準値：13.5～17.0g/dL 十二指腸潰瘍： 幽門前庭部を中心に散在した多発性の胃潰瘍を合併した十二指腸潰瘍であることから、併用薬のバイアスピリンによる薬剤性潰瘍であると判断したため、治験薬との関連はなし。Hb 値が上昇していることや普通便が出ていることより、軽快と判断し通常診療内でフォローするため追跡不要。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	ヘモグロビン減少：関連なし（併用薬のバイアスピリンの副作用により十二指腸潰瘍からの出血が原因と考えられるため。） 十二指腸潰瘍：関連なし（併用薬のバイアスピリンの副作用によるもののため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：133 組 2 番

有害事象名	大腿骨頸部骨折（医師記載名：右大腿骨頸部骨折）	
有害事象の内容 （大腿骨頸部骨折）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 87 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 6 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	悪心（医師記載名：嘔気）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 2 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	不眠症（医師記載名：不眠）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 22 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 74 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	嘔吐（医師記載名：嘔吐）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 30 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 66 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	意識消失（医師記載名：意識消失発作）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 87 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	鼻咽頭炎（医師記載名：感冒）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 83 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 13 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	倦怠感（医師記載名：倦怠感）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 75 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 14 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	便秘（医師記載名：便秘）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 87 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 9 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり

	赤血球数減少（医師記載名：赤血球数減少） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 93 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 21 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	ヘモグロビン減少（医師記載名：血色素量減少） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 93 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 21 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	ヘマトクリット減少（医師記載名：ヘマトクリット値低下） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 93 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 21 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	白血球数増加（医師記載名：白血球数増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 87 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 5 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	C-反応性蛋白増加（医師記載名：CRP 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 91 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 23 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	血中アルブミン減少（医師記載名：アルブミン低下） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 93 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 21 日目 ^{a)} ） 重症度： 中等度（Grade2） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記載名：CK 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 87 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 13 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	総蛋白減少（医師記載名：総蛋白低下） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 93 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 21 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度（Grade1） 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
患者背景	77 歳、女性、56.5kg、合併症：高血圧症、右三叉神経痛、右足背浮腫、既往歴：なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・エックスフォージ配合錠、リリカカプセル 75mg、トリプタノール錠 10mg、テグレート錠 100mg（目的：合併症） ・ガスターD 錠 10mg、リスパダール内用液 1mg/mL（目的：その他） ・ハルシオン 0.25mg 錠、ナウゼリン錠 10、クラリス錠 200、PL 配合顆粒、アモバン錠 7.5、センナリド錠 12mg（目的：有害事象）			
治験薬の投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	6.8mg	1 日目	7 日目
		13.5mg	8 日目	14 日目
		20.3mg	15 日目	21 日目
		27.0mg	22 日目	28 日目
		33.8mg	29 日目	42 日目
		40.5mg	43 日目	56 日目
		47.3mg	57 日目	70 日目
		54.0mg	71 日目	86 日目
		47.3～6.8mg	88 日目	94 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	コロナール錠 200 [400mg（頓用）]、インテバン坐剤 25 [25mg（頓用）]、人工骨頭置換術 [1 回]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	なし			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連あるかもしれない（意識消失発作による二次事象のため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：162 組 5 番

有害事象名	胆管癌（医師記載名：胆管腫瘍）	
有害事象の内容（胆管癌）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 99 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 66 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	鼻咽頭炎（医師記載名：感冒）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 44 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	あり
	右脚ブロック（医師記載名：完全右脚ブロック）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 30 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 15 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	右脚ブロック（医師記載名：完全右脚ブロック）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 85 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 16 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度（Grade1）
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

患者背景	77 歳、男性、57.0kg、合併症：便秘症、白内障、高血圧症、前立腺肥大症、心房細動、心冠動脈狭窄、不眠症、発作性上室性頻拍症、う歯、膵管内乳頭粘液性腫瘍、左加齢黄斑変性症、耳管開放症、アレルギー性鼻炎、胸腹部大動脈解離、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・ハルナール D 錠 0.2mg、カルブブロック錠 8mg、プロプレス錠 12、ワーファリン錠 1mg、メインテート錠 0.625mg、マグラックス錠 330mg、サンリズムカプセル 50mg、カリーユニ点眼液 0.005%、リスミー錠 2mg、アローゼン顆粒（目的：合併症） ・ニューロライト注射液第一 600MBq、ミオ MIBG-I 123 注射液（目的：その他） ・PL 配合顆粒（目的：有害事象）			
治験薬の投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	6.8mg	1 日目	8 日目
		13.5mg	9 日目	15 日目
		20.3mg	16 日目	22 日目
		27.0mg	23 日目	29 日目
		33.8mg	30 日目	43 日目
		40.5mg	44 日目	59 日目
		47.3mg	60 日目	99 日目
		40.5～6.8mg	100 日目	108 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	胆管腫瘍の手術 [1 回]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	合併症の定期検査で発見された。患者の年齢及び治験薬投与期間、または治験薬の作用機序を考慮すると治験薬との因果関係は低いことが予想されるが、治験薬投与期間中に発現したため因果関係は否定できないと判断した。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連あるかもしれない（治験薬投与中に発現しており、因果関係を否定する要因がないため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

[プラセボ群] 薬剤番号：158 組 2 番

有害事象名	機械的イレウス（医師記載名：絞扼性腸閉塞）	
有害事象の内容（機械的イレウス）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 46 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 13 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	胸水（医師記載名：右胸水貯留） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 52 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 3 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし	
患者背景	79 歳、男性、42.7kg、合併症：術後逆流性食道炎、前立腺肥大、陳旧性脳梗塞、糖尿病、高脂血症、既往歴：胃がん	
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・オメプラゾール 20mg、ガナトン錠 50mg、フオイパン錠 100mg マーロックス懸濁用配合顆粒、ベイスン OD 錠 0.2、エパデール S600、タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1mg（目的：合併症） ・クリアナール錠 200mg、ミオ MIBG-I 123 注射液（目的：その他）	

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験薬の投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	6.8mg	1 日目	7 日目
		13.5mg	8 日目	14 日目
		20.3mg	15 日目	21 日目
		27.0mg	22 日目	28 日目
		33.8mg	29 日目	42 日目
		40.5mg	43 日目	46 日目
		33.8～6.8mg	48 日目	52 日目
重篤な有害事象に対する薬剤： 薬剤名又は内容 [1 日量]	KN1 号輸液 (500mL/本) [500mL]、ソルデム 3A 輸液 (500mL/本) [1-2 本/適宜]、ソセゴン注射液 15mg (1mL/A) [3A まで/疼痛時頓用]、腸閉塞解除術 [1 回]、イレウス管 [全日]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	10 年前、胃がんのために施行された胃切除術により腸管が癒着し、体動等による偶発的な捻転により腸管が絞扼・閉塞したと考えられる。また、炎症や腫瘍性病変が認められないため、治験薬との因果関係は否定できる。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（胃がんのために施行された胃切除術により腸管が癒着し、偶発的な捻転により腸管が絞扼・閉塞したと考えられるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 薬剤の投与開始日及び終了日、治験薬投与開始日を 1 日目、治験薬投与開始日前日を-1 日目として起算

JP-05 試験総括報告書表 14.3.3-1 及び表 16.2.8 より作成

表 2.7.6.6-22 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
白血球数 (/μL)	投与開始前	140	5600.0 ± 1317.9	5600.0	3100 ～ 9600	70	5504.3 ± 1377.1	5300.0	3400 ～ 9600
	2 週	136	5595.6 ± 1497.8	5400.0	2800 ～ 9800	69	5440.6 ± 1474.4	5100.0	3200 ～ 10900
	4 週	135	5542.2 ± 1681.8	5300.0	2900 ～ 16300	68	5358.8 ± 1247.1	5100.0	3300 ～ 9000
	8 週	131	5455.0 ± 1300.1	5200.0	2400 ～ 9400	65	5349.2 ± 1234.5	5100.0	3400 ～ 9600
	12 週	128	5369.5 ± 1309.7	5250.0	2900 ～ 9400	61	5185.2 ± 1186.4	4900.0	3100 ～ 8000
	16 週	125	5297.6 ± 1285.4	5300.0	2800 ～ 10900	60	5271.7 ± 1105.9	5050.0	3600 ～ 8200
	16 週 (LOCF)	138	5294.2 ± 1280.1	5250.0	2800 ～ 10900	69	5352.2 ± 1326.6	5000.0	3600 ～ 10200
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	投与開始前	140	443.1 ± 48.1	444.5	162 ～ 568	70	440.4 ± 37.6	440.0	366 ～ 546
	2 週	136	437.6 ± 47.7	440.5	206 ～ 571	69	438.3 ± 36.8	432.0	346 ～ 537
	4 週	135	437.9 ± 46.9	438.0	284 ～ 563	68	439.5 ± 35.7	440.0	365 ～ 543
	8 週	131	434.8 ± 45.0	432.0	333 ～ 590	65	440.9 ± 34.1	435.0	371 ～ 519
	12 週	128	435.5 ± 45.2	432.0	300 ～ 581	61	439.9 ± 38.2	434.0	334 ～ 524
	16 週	125	437.1 ± 45.0	429.0	326 ～ 591	60	440.2 ± 39.3	436.5	352 ～ 517
	16 週 (LOCF)	138	435.7 ± 45.9	428.0	318 ～ 591	69	438.8 ± 38.5	436.0	352 ～ 517
ヘモグロビン (g/dL)	投与開始前	140	13.77 ± 1.37	13.80	7.4 ～ 17.4	70	13.59 ± 1.09	13.40	11.3 ～ 15.8
	2 週	136	13.60 ± 1.36	13.70	8.3 ～ 16.9	69	13.53 ± 1.11	13.40	10.8 ～ 16.1
	4 週	135	13.58 ± 1.40	13.60	8.6 ～ 17.0	68	13.56 ± 1.07	13.60	10.8 ～ 16.1
	8 週	131	13.46 ± 1.36	13.50	10.0 ～ 17.6	65	13.61 ± 1.04	13.60	11.2 ～ 16.2
	12 週	128	13.44 ± 1.34	13.40	9.8 ～ 16.9	61	13.53 ± 1.10	13.50	11.0 ～ 16.3
	16 週	125	13.48 ± 1.41	13.50	10.3 ～ 17.4	60	13.54 ± 1.14	13.45	10.9 ～ 16.2
	16 週 (LOCF)	138	13.45 ± 1.43	13.50	9.7 ～ 17.4	69	13.51 ± 1.13	13.40	10.9 ～ 16.2
ヘマトクリット値 (%)	投与開始前	140	42.07 ± 3.99	42.00	21.1 ～ 51.7	70	41.77 ± 3.07	42.00	35.7 ～ 49.1
	2 週	136	41.60 ± 3.95	41.70	25.6 ～ 51.9	69	41.43 ± 3.19	41.20	33.7 ～ 48.6
	4 週	135	41.61 ± 4.12	41.30	27.3 ～ 51.6	68	41.56 ± 2.89	41.35	35.3 ～ 48.7
	8 週	131	41.24 ± 3.90	41.40	32.3 ～ 52.7	65	41.69 ± 2.93	41.90	35.6 ～ 49.0
	12 週	128	41.16 ± 3.94	41.00	30.0 ～ 52.3	61	41.45 ± 3.21	41.40	33.0 ～ 49.3
	16 週	125	41.38 ± 4.12	41.40	31.8 ～ 52.9	60	41.44 ± 3.37	41.35	34.2 ～ 49.4
	16 週 (LOCF)	138	41.25 ± 4.22	41.25	29.9 ～ 52.9	69	41.36 ± 3.33	41.30	34.2 ～ 49.4

表 2.7.6.6-22 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群			HP-3000 群				プラセボ群				
臨床検査項目		評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	
血小板数 (×10 ⁴ /μL)			投与開始前	140	22.67 ± 5.15	22.30	9.1 ~ 37.6	70	23.19 ± 5.94	22.65	13.4 ~ 54.0
			2 週	136	22.90 ± 5.31	22.80	7.9 ~ 36.8	69	22.98 ± 5.74	22.70	13.0 ~ 46.4
			4 週	135	23.15 ± 5.35	23.10	9.2 ~ 42.8	68	23.35 ± 6.73	22.50	13.2 ~ 51.0
			8 週	131	23.04 ± 5.22	22.80	9.0 ~ 36.9	65	22.93 ± 5.36	22.70	14.5 ~ 47.5
			12 週	128	22.73 ± 5.12	22.85	7.5 ~ 37.9	61	23.40 ± 6.28	23.10	14.1 ~ 51.0
			16 週	123	22.64 ± 5.47	22.20	6.7 ~ 38.8	59	22.83 ± 5.90	22.60	13.2 ~ 50.1
			16 週 (LOCF)	138	22.66 ± 5.34	22.15	6.7 ~ 38.8	69	22.82 ± 5.59	22.50	13.2 ~ 50.1
白血球分画	好中球 (%)	投与開始前	140	61.83 ± 8.68	62.25	39.0 ~ 86.2	70	61.81 ± 7.78	61.90	43.7 ~ 80.2	
		2 週	136	61.70 ± 9.31	60.55	34.2 ~ 85.7	69	60.93 ± 9.27	61.00	38.2 ~ 86.4	
		4 週	135	61.33 ± 8.68	61.90	38.7 ~ 89.9	68	61.35 ± 8.82	61.35	36.2 ~ 82.9	
		8 週	131	62.22 ± 7.94	62.20	39.7 ~ 81.2	65	60.70 ± 8.84	60.20	31.4 ~ 82.0	
		12 週	128	61.99 ± 7.80	61.80	38.6 ~ 80.6	61	60.85 ± 8.11	61.30	31.2 ~ 75.5	
		16 週	125	62.50 ± 7.49	62.30	39.7 ~ 79.3	60	60.90 ± 8.67	59.30	30.6 ~ 80.7	
		16 週 (LOCF)	138	62.22 ± 7.79	62.30	39.7 ~ 79.3	69	61.42 ± 9.02	61.50	30.6 ~ 83.0	
	リンパ球 (%)	投与開始前	140	30.18 ± 8.17	29.40	10.9 ~ 56.1	70	29.96 ± 7.45	29.40	13.4 ~ 48.6	
		2 週	136	30.19 ± 8.79	30.40	10.1 ~ 56.8	69	30.61 ± 8.69	31.40	10.7 ~ 49.1	
		4 週	135	30.76 ± 8.14	30.60	6.7 ~ 51.6	68	30.30 ± 8.44	29.65	11.2 ~ 51.6	
		8 週	131	29.86 ± 7.40	29.80	12.3 ~ 50.0	65	31.36 ± 8.71	31.20	9.6 ~ 56.4	
		12 週	128	30.04 ± 7.46	29.75	14.0 ~ 51.9	61	30.69 ± 7.66	29.50	15.3 ~ 56.0	
		16 週	125	29.60 ± 6.86	29.50	16.1 ~ 50.5	60	30.48 ± 8.23	30.75	13.8 ~ 56.8	
		16 週 (LOCF)	138	29.75 ± 7.23	29.55	16.1 ~ 50.5	69	30.11 ± 8.51	30.30	10.0 ~ 56.8	
	単球 (%)	投与開始前	140	5.35 ± 1.28	5.30	2.6 ~ 9.1	70	5.59 ± 1.53	5.45	2.1 ~ 9.1	
		2 週	136	5.33 ± 1.47	5.15	2.3 ~ 10.4	69	5.82 ± 1.76	5.40	2.4 ~ 9.6	
		4 週	135	5.22 ± 1.18	5.20	2.9 ~ 8.6	68	5.68 ± 1.49	5.40	2.6 ~ 11.4	
		8 週	131	5.19 ± 1.48	4.90	2.3 ~ 10.9	65	5.38 ± 1.38	5.00	3.2 ~ 8.9	
		12 週	128	5.22 ± 1.42	4.90	2.3 ~ 9.9	61	5.66 ± 1.34	5.70	2.8 ~ 10.1	
		16 週	125	5.28 ± 1.38	5.10	2.3 ~ 10.0	60	5.71 ± 1.49	5.60	2.5 ~ 10.9	
		16 週 (LOCF)	138	5.32 ± 1.42	5.15	2.3 ~ 10.0	69	5.70 ± 1.44	5.60	2.5 ~ 10.9	

表 2.7.6.6-22 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群			HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目		評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
白血球分画	好酸球 (%)	投与開始前	140	2.15 ± 1.62	1.70	0.1 ～ 10.3	70	2.12 ± 2.02	1.35	0.2 ～ 10.5
		2 週	136	2.27 ± 1.72	1.70	0.0 ～ 10.7	69	2.13 ± 1.73	1.60	0.2 ～ 6.9
		4 週	135	2.16 ± 1.50	1.80	0.1 ～ 9.5	68	2.15 ± 1.54	1.70	0.2 ～ 6.1
		8 週	131	2.19 ± 1.54	1.70	0.2 ～ 8.3	65	2.07 ± 1.55	1.50	0.2 ～ 6.9
		12 週	128	2.22 ± 1.77	1.80	0.0 ～ 9.5	61	2.24 ± 1.68	1.60	0.2 ～ 8.7
		16 週	125	2.07 ± 1.97	1.50	0.2 ～ 14.7	60	2.36 ± 1.94	1.90	0.2 ～ 10.4
		16 週 (LOCF)	138	2.16 ± 1.93	1.60	0.2 ～ 14.7	69	2.22 ± 1.87	1.80	0.2 ～ 10.4
	好塩基球 (%)	投与開始前	140	0.49 ± 0.27	0.50	0.0 ～ 1.9	70	0.52 ± 0.34	0.45	0.0 ～ 1.9
		2 週	136	0.51 ± 0.35	0.40	0.0 ～ 1.8	69	0.51 ± 0.32	0.40	0.0 ～ 1.5
		4 週	135	0.53 ± 0.32	0.40	0.0 ～ 2.0	68	0.52 ± 0.32	0.50	0.1 ～ 1.9
		8 週	131	0.55 ± 0.32	0.50	0.0 ～ 2.0	65	0.49 ± 0.29	0.40	0.0 ～ 1.2
		12 週	128	0.53 ± 0.33	0.50	0.0 ～ 2.4	61	0.56 ± 0.37	0.50	0.1 ～ 1.9
		16 週	125	0.55 ± 0.36	0.50	0.0 ～ 2.1	60	0.56 ± 0.37	0.50	0.1 ～ 2.1
		16 週 (LOCF)	138	0.55 ± 0.35	0.50	0.0 ～ 2.1	69	0.54 ± 0.36	0.50	0.1 ～ 2.1
総ビリルビン (mg/dL)		投与開始前	140	0.57 ± 0.23	0.50	0.2 ～ 1.3	70	0.57 ± 0.24	0.50	0.2 ～ 1.4
		2 週	136	0.57 ± 0.24	0.50	0.2 ～ 1.5	68	0.54 ± 0.20	0.50	0.3 ～ 1.2
		4 週	135	0.59 ± 0.25	0.50	0.2 ～ 1.7	68	0.55 ± 0.22	0.50	0.2 ～ 1.5
		8 週	131	0.58 ± 0.25	0.50	0.2 ～ 1.8	65	0.56 ± 0.22	0.50	0.3 ～ 1.4
		12 週	128	0.54 ± 0.20	0.50	0.1 ～ 1.3	61	0.53 ± 0.21	0.50	0.3 ～ 1.1
		16 週	125	0.57 ± 0.24	0.50	0.2 ～ 1.6	60	0.55 ± 0.16	0.50	0.2 ～ 0.9
		16 週 (LOCF)	138	0.57 ± 0.25	0.50	0.2 ～ 1.6	69	0.54 ± 0.16	0.50	0.2 ～ 0.9
直接ビリルビン (mg/dL)		投与開始前	140	0.18 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.4	70	0.18 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.4
		2 週	136	0.17 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.4	68	0.16 ± 0.06	0.20	0.1 ～ 0.3
		4 週	135	0.18 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.5	68	0.17 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.5
		8 週	131	0.18 ± 0.09	0.20	0.1 ～ 0.5	65	0.16 ± 0.08	0.10	0.1 ～ 0.6
		12 週	128	0.17 ± 0.07	0.20	0.0 ～ 0.4	61	0.16 ± 0.07	0.10	0.1 ～ 0.4
		16 週	125	0.18 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.5	60	0.16 ± 0.06	0.20	0.1 ～ 0.3
		16 週 (LOCF)	138	0.18 ± 0.08	0.20	0.1 ～ 0.5	69	0.16 ± 0.06	0.20	0.1 ～ 0.3

表 2.7.6.6-22 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
AST (U/L)	投与開始前	138	22.2 ± 6.7	21.0	11 ~ 59	70	21.6 ± 7.0	20.0	13 ~ 59
	2 週	136	21.7 ± 5.8	21.0	12 ~ 52	68	23.1 ± 10.4	20.5	15 ~ 94
	4 週	135	22.0 ± 6.9	20.0	11 ~ 64	67	28.1 ± 47.3	20.0	13 ~ 403
	8 週	131	21.8 ± 5.8	21.0	11 ~ 50	65	32.9 ± 89.7	20.0	15 ~ 744
	12 週	126	21.7 ± 5.6	21.0	12 ~ 58	61	21.3 ± 4.8	21.0	14 ~ 37
	16 週	125	22.1 ± 6.0	22.0	12 ~ 63	60	21.4 ± 5.8	21.0	13 ~ 45
	16 週 (LOCF)	138	22.2 ± 5.9	22.0	12 ~ 63	69	21.2 ± 5.5	21.0	13 ~ 45
ALT (U/L)	投与開始前	140	20.9 ± 12.9	17.0	8 ~ 124	70	19.5 ± 8.5	17.5	8 ~ 56
	2 週	136	19.5 ± 9.0	17.0	7 ~ 62	68	22.1 ± 13.1	18.5	10 ~ 90
	4 週	135	19.3 ± 9.4	17.0	8 ~ 66	68	24.0 ± 26.3	17.5	11 ~ 189
	8 週	131	19.1 ± 8.1	16.0	7 ~ 47	65	25.7 ± 44.4	18.0	8 ~ 369
	12 週	128	19.5 ± 8.5	17.0	7 ~ 56	61	19.7 ± 7.3	19.0	9 ~ 44
	16 週	125	19.8 ± 8.1	18.0	10 ~ 67	60	18.7 ± 7.4	17.0	8 ~ 43
	16 週 (LOCF)	138	20.0 ± 8.1	18.0	10 ~ 67	69	19.0 ± 7.5	17.0	8 ~ 43
ALP (U/L)	投与開始前	138	230.8 ± 62.4	227.5	77 ~ 512	70	226.9 ± 60.7	217.5	92 ~ 374
	2 週	136	229.6 ± 62.3	227.0	76 ~ 494	68	237.0 ± 69.4	231.0	99 ~ 446
	4 週	135	228.0 ± 59.6	225.0	75 ~ 421	67	231.8 ± 61.8	231.0	97 ~ 353
	8 週	131	231.3 ± 61.9	231.0	86 ~ 471	65	233.6 ± 68.7	229.0	98 ~ 437
	12 週	126	235.6 ± 63.7	228.0	104 ~ 580	61	241.2 ± 70.1	230.0	98 ~ 406
	16 週	125	236.1 ± 64.3	230.0	97 ~ 529	60	242.1 ± 77.3	225.0	96 ~ 499
	16 週 (LOCF)	138	236.6 ± 63.2	230.5	97 ~ 529	69	237.2 ± 77.9	224.0	96 ~ 499
LDH (U/L)	投与開始前	138	198.4 ± 58.4	188.5	116 ~ 660	70	190.7 ± 41.6	186.5	134 ~ 356
	2 週	136	192.6 ± 43.1	186.0	112 ~ 406	68	193.1 ± 50.0	179.0	119 ~ 402
	4 週	135	195.0 ± 59.1	183.0	117 ~ 622	67	192.8 ± 52.4	183.0	123 ~ 456
	8 週	131	194.9 ± 46.7	188.0	132 ~ 454	65	199.7 ± 62.6	185.0	129 ~ 510
	12 週	126	195.4 ± 37.8	191.5	120 ~ 330	61	192.5 ± 30.9	186.0	138 ~ 256
	16 週	125	199.8 ± 55.9	188.0	126 ~ 641	60	193.3 ± 43.8	187.5	141 ~ 397
	16 週 (LOCF)	138	198.7 ± 53.9	188.5	126 ~ 641	69	193.2 ± 42.7	187.0	140 ~ 397

表 2.7.6.6-22 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
γ-GTP (U/L)	投与開始前	140	32.2 ± 28.6	22.0	10 ~ 196	70	31.5 ± 34.4	23.0	10 ~ 270
	2 週	136	30.3 ± 24.9	21.0	10 ~ 160	68	36.0 ± 58.2	22.0	10 ~ 472
	4 週	135	28.1 ± 19.7	21.0	9 ~ 119	68	43.9 ± 130.9	22.0	10 ~ 1095
	8 週	131	26.0 ± 16.9	20.0	8 ~ 99	65	49.4 ± 171.6	23.0	8 ~ 1403
	12 週	128	26.8 ± 19.2	20.5	8 ~ 132	61	41.5 ± 97.8	22.0	10 ~ 768
	16 週	125	28.0 ± 21.7	21.0	9 ~ 143	60	37.0 ± 67.1	21.0	9 ~ 511
	16 週 (LOCF)	138	29.4 ± 22.6	21.0	9 ~ 143	69	34.9 ± 62.8	21.0	9 ~ 511
総蛋白 (g/dL)	投与開始前	138	7.16 ± 0.40	7.20	6.0 ~ 8.1	70	7.18 ± 0.41	7.20	6.4 ~ 8.6
	2 週	136	7.09 ± 0.40	7.10	6.0 ~ 8.1	68	7.10 ± 0.38	7.10	6.3 ~ 8.3
	4 週	135	7.10 ± 0.43	7.10	5.9 ~ 8.1	67	7.07 ± 0.34	7.00	6.5 ~ 8.2
	8 週	131	7.04 ± 0.35	7.00	6.0 ~ 8.1	65	7.11 ± 0.34	7.10	6.3 ~ 8.5
	12 週	126	7.05 ± 0.42	7.00	6.1 ~ 8.1	61	7.11 ± 0.33	7.10	6.4 ~ 8.4
	16 週	125	7.09 ± 0.36	7.10	6.1 ~ 8.2	60	7.12 ± 0.33	7.10	6.6 ~ 8.5
	16 週 (LOCF)	138	7.07 ± 0.39	7.10	5.7 ~ 8.2	69	7.10 ± 0.35	7.10	6.3 ~ 8.5
BUN (mg/dL)	投与開始前	140	15.28 ± 3.69	14.75	7.0 ~ 29.4	70	15.91 ± 4.37	15.35	8.6 ~ 30.1
	2 週	136	15.14 ± 3.60	14.70	6.2 ~ 29.0	68	15.86 ± 4.08	15.65	6.9 ~ 28.1
	4 週	135	15.43 ± 4.46	15.10	5.9 ~ 39.9	68	15.48 ± 4.22	14.35	8.1 ~ 28.5
	8 週	131	15.17 ± 3.84	14.70	4.5 ~ 27.6	65	15.83 ± 3.81	15.30	10.3 ~ 25.5
	12 週	128	15.11 ± 3.73	14.70	7.5 ~ 25.7	61	15.95 ± 4.61	15.10	9.4 ~ 29.5
	16 週	125	15.52 ± 3.78	15.30	6.5 ~ 29.3	60	16.47 ± 4.41	15.55	9.7 ~ 26.6
	16 週 (LOCF)	138	15.48 ± 3.78	15.25	6.5 ~ 29.3	69	16.43 ± 4.20	15.50	9.7 ~ 26.6
尿酸 (mg/dL)	投与開始前	140	4.72 ± 1.36	4.40	1.5 ~ 10.2	70	4.87 ± 1.24	4.65	2.0 ~ 8.5
	2 週	136	4.59 ± 1.29	4.50	1.9 ~ 7.6	68	5.00 ± 1.40	4.75	2.2 ~ 9.2
	4 週	135	4.53 ± 1.18	4.40	2.1 ~ 7.2	68	4.90 ± 1.43	4.60	2.1 ~ 11.4
	8 週	131	4.52 ± 1.20	4.40	2.3 ~ 7.6	65	4.87 ± 1.24	4.70	1.8 ~ 8.3
	12 週	128	4.49 ± 1.20	4.30	2.1 ~ 7.2	61	4.93 ± 1.12	4.60	3.1 ~ 7.9
	16 週	125	4.53 ± 1.27	4.40	2.1 ~ 7.6	60	5.03 ± 1.09	4.75	3.1 ~ 7.4
	16 週 (LOCF)	138	4.63 ± 1.32	4.50	2.1 ~ 9.4	69	4.87 ± 1.17	4.60	1.8 ~ 7.4

表 2.7.6.6-22 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
クレアチニン (mg/dL)	投与開始前	140	0.714 ± 0.161	0.690	0.46 ～ 1.38	70	0.730 ± 0.196	0.695	0.46 ～ 1.55
	2 週	136	0.715 ± 0.158	0.700	0.40 ～ 1.21	68	0.722 ± 0.179	0.725	0.42 ～ 1.35
	4 週	135	0.723 ± 0.159	0.710	0.48 ～ 1.32	68	0.708 ± 0.159	0.670	0.40 ～ 1.33
	8 週	131	0.716 ± 0.157	0.690	0.37 ～ 1.20	65	0.719 ± 0.168	0.690	0.46 ～ 1.27
	12 週	128	0.712 ± 0.151	0.710	0.42 ～ 1.16	61	0.723 ± 0.181	0.730	0.41 ～ 1.40
	16 週	125	0.714 ± 0.152	0.700	0.39 ～ 1.17	60	0.713 ± 0.164	0.690	0.46 ～ 1.28
	16 週 (LOCF)	138	0.723 ± 0.163	0.700	0.39 ～ 1.27	69	0.712 ± 0.160	0.690	0.46 ～ 1.28
T-Cho (mg/dL)	投与開始前	140	201.7 ± 32.3	199.5	114 ～ 283	70	201.6 ± 34.9	200.0	107 ～ 286
	2 週	136	199.7 ± 32.0	196.0	120 ～ 286	68	199.3 ± 39.9	199.5	99 ～ 312
	4 週	135	198.3 ± 32.8	197.0	112 ～ 282	68	197.4 ± 35.6	198.0	96 ～ 281
	8 週	131	195.8 ± 31.6	196.0	114 ～ 301	65	202.4 ± 35.3	202.0	102 ～ 302
	12 週	128	196.8 ± 32.0	196.0	119 ～ 304	61	199.8 ± 33.0	205.0	106 ～ 296
	16 週	125	196.6 ± 30.2	195.0	126 ～ 283	60	201.2 ± 37.2	199.5	112 ～ 300
	16 週 (LOCF)	138	197.0 ± 31.1	194.5	126 ～ 304	69	200.1 ± 37.0	201.0	112 ～ 300
CK (U/L)	投与開始前	140	100.4 ± 64.1	85.5	32 ～ 606	70	118.4 ± 222.6	88.5	25 ～ 1922
	2 週	136	112.0 ± 64.4	95.0	37 ～ 385	68	95.2 ± 51.5	86.5	24 ～ 318
	4 週	135	115.3 ± 74.5	92.0	28 ～ 544	68	96.8 ± 59.8	80.5	27 ～ 415
	8 週	131	122.9 ± 78.0	99.0	27 ～ 527	65	93.1 ± 52.3	83.0	24 ～ 393
	12 週	128	119.3 ± 67.8	102.5	36 ～ 495	61	94.7 ± 45.2	85.0	25 ～ 273
	16 週	125	116.3 ± 65.2	105.0	23 ～ 455	60	89.5 ± 38.1	83.5	23 ～ 244
	16 週 (LOCF)	138	118.7 ± 68.7	105.5	23 ～ 455	69	90.6 ± 38.9	85.0	23 ～ 244
Na (mEq/L)	投与開始前	140	141.0 ± 2.1	141.0	131 ～ 146	70	141.7 ± 1.8	142.0	137 ～ 145
	2 週	136	140.8 ± 2.3	141.0	131 ～ 146	68	141.0 ± 1.9	141.0	136 ～ 145
	4 週	135	140.8 ± 2.0	141.0	133 ～ 146	68	141.1 ± 1.8	141.0	136 ～ 146
	8 週	131	140.7 ± 2.3	141.0	131 ～ 146	65	141.2 ± 1.6	141.0	137 ～ 145
	12 週	128	141.0 ± 2.2	141.0	132 ～ 148	61	141.6 ± 1.7	142.0	138 ～ 146
	16 週	125	141.0 ± 1.9	141.0	135 ～ 145	60	141.5 ± 1.8	142.0	136 ～ 146
	16 週 (LOCF)	138	141.0 ± 1.9	141.0	135 ～ 145	69	141.4 ± 2.0	142.0	134 ～ 146

表 2.7.6.6-22 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
K (mEq/L)	投与開始前	138	4.18 ± 0.36	4.20	3.0 ～ 5.1	70	4.23 ± 0.39	4.20	3.3 ～ 5.3
	2 週	136	4.19 ± 0.32	4.20	3.4 ～ 5.4	68	4.20 ± 0.35	4.20	3.4 ～ 5.3
	4 週	135	4.19 ± 0.34	4.20	3.1 ～ 5.5	67	4.20 ± 0.36	4.10	3.4 ～ 5.1
	8 週	131	4.20 ± 0.35	4.20	2.9 ～ 5.5	65	4.24 ± 0.29	4.20	3.4 ～ 4.8
	12 週	126	4.21 ± 0.31	4.20	3.7 ～ 5.6	61	4.21 ± 0.29	4.20	3.2 ～ 5.1
	16 週	125	4.26 ± 0.35	4.20	3.5 ～ 5.4	60	4.19 ± 0.31	4.20	3.4 ～ 5.1
	16 週 (LOCF)	138	4.23 ± 0.37	4.20	2.7 ～ 5.4	69	4.20 ± 0.31	4.20	3.4 ～ 5.1
Cl (mEq/L)	投与開始前	140	104.1 ± 2.6	104.0	93 ～ 110	70	104.2 ± 2.6	104.5	97 ～ 109
	2 週	136	103.9 ± 2.8	104.0	95 ～ 112	68	104.0 ± 2.7	104.0	97 ～ 111
	4 週	135	103.6 ± 2.6	103.0	93 ～ 110	68	104.2 ± 2.5	104.0	97 ～ 110
	8 週	131	103.9 ± 2.7	104.0	95 ～ 113	65	104.1 ± 2.5	104.0	99 ～ 109
	12 週	128	104.2 ± 2.7	104.0	94 ～ 112	61	104.3 ± 2.3	104.0	99 ～ 109
	16 週	125	104.3 ± 2.3	104.0	97 ～ 110	60	104.3 ± 2.3	104.0	99 ～ 112
	16 週 (LOCF)	138	104.2 ± 2.3	104.0	97 ～ 110	69	104.1 ± 2.7	104.0	93 ～ 112

JP-05 試験総括報告書表 12.4-1 から引用

表 2.7.6.6-23 臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	投与群	評価時点	－	±	＋	2＋	3＋	4＋	合計
ブドウ糖	HP-3000 群	投与開始前	128 (91.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	4 (2.9)	0 (0.0)	140
		2 週	124 (91.9)	3 (2.2)	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (3.0)	0 (0.0)	135
		4 週	127 (94.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.2)	0 (0.0)	134
		8 週	122 (93.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.5)	4 (3.1)	0 (0.0)	131
		12 週	119 (93.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	6 (4.7)	0 (0.0)	128
		16 週	116 (92.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	125
		16 週 (LOCF)	126 (91.3)	3 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.4)	4 (2.9)	0 (0.0)	138
	プラセボ群	投与開始前	60 (85.7)	3 (4.3)	2 (2.9)	3 (4.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	70
		2 週	64 (92.8)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	69
		4 週	61 (89.7)	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	68
		8 週	61 (93.8)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	65
		12 週	57 (93.4)	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	61
		16 週	57 (95.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	60
		16 週 (LOCF)	64 (92.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	69
蛋白	HP-3000 群	投与開始前	118 (84.3)	19 (13.6)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	140
		2 週	115 (85.2)	16 (11.9)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	135
		4 週	119 (88.8)	12 (9.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	134
		8 週	111 (84.7)	17 (13.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	131
		12 週	114 (89.1)	12 (9.4)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	128
		16 週	106 (84.8)	16 (12.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	125
		16 週 (LOCF)	113 (81.9)	20 (14.5)	4 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	138
	プラセボ群	投与開始前	58 (82.9)	10 (14.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	70
		2 週	62 (89.9)	5 (7.2)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	69
		4 週	57 (83.8)	10 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	68
		8 週	56 (86.2)	7 (10.8)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	65
		12 週	57 (93.4)	3 (4.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	61
		16 週	52 (86.7)	7 (11.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	60
		16 週 (LOCF)	59 (85.5)	7 (10.1)	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	69
潜血	HP-3000 群	投与開始前	119 (85.0)	10 (7.1)	7 (5.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	140
		2 週	117 (86.7)	7 (5.2)	8 (5.9)	2 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	135
		4 週	116 (86.6)	10 (7.5)	5 (3.7)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	134
		8 週	114 (87.0)	8 (6.1)	5 (3.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	131
		12 週	111 (86.7)	11 (8.6)	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	128
		16 週	105 (84.0)	11 (8.8)	6 (4.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	125
		16 週 (LOCF)	116 (84.1)	12 (8.7)	7 (5.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	138
	プラセボ群	投与開始前	60 (85.7)	6 (8.6)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	70
		2 週	61 (88.4)	5 (7.2)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	69
		4 週	58 (85.3)	6 (8.8)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	68
		8 週	57 (87.7)	3 (4.6)	3 (4.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	65
		12 週	54 (88.5)	5 (8.2)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	61
		16 週	55 (91.7)	2 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	60
		16 週 (LOCF)	63 (91.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	69

例数 (%)

JP-05 試験総括報告書表 12.4-2 から引用

表 2.7.6.6-24 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
拡張期血圧 (mmHg) 臥位	投与開始前	140	76.7 ± 10.3	77.0	48 ～ 103	70	77.5 ± 10.2	76.5	51 ～ 113
	2 週	137	75.5 ± 9.5	74.0	50 ～ 101	69	76.6 ± 9.4	78.0	55 ～ 100
	4 週	135	75.8 ± 10.2	76.0	54 ～ 110	68	75.5 ± 9.7	74.0	50 ～ 104
	8 週	131	75.1 ± 9.9	75.0	50 ～ 105	65	76.4 ± 9.2	76.0	57 ～ 96
	12 週	128	75.0 ± 9.6	74.0	50 ～ 103	61	76.2 ± 8.4	76.0	59 ～ 94
	16 週	125	74.2 ± 8.3	74.0	52 ～ 97	60	77.0 ± 9.6	76.0	61 ～ 105
	16 週 (LOCF)	139	74.5 ± 9.1	74.0	52 ～ 99	69	76.8 ± 9.5	76.0	61 ～ 105
拡張期血圧 (mmHg) 立位 1 分	投与開始前	140	81.2 ± 11.0	81.5	48 ～ 104	70	79.3 ± 11.0	79.0	52 ～ 107
	2 週	137	80.2 ± 11.0	80.0	58 ～ 113	69	79.0 ± 10.4	79.0	57 ～ 109
	4 週	135	79.8 ± 12.0	79.0	50 ～ 124	68	78.5 ± 10.9	77.0	54 ～ 105
	8 週	131	78.8 ± 11.6	79.0	52 ～ 110	65	78.2 ± 11.3	77.0	56 ～ 104
	12 週	128	78.3 ± 11.7	77.0	48 ～ 114	61	78.0 ± 9.4	77.0	58 ～ 98
	16 週	125	78.0 ± 10.5	79.0	51 ～ 102	60	77.5 ± 10.5	78.5	54 ～ 95
	16 週 (LOCF)	139	78.0 ± 11.6	79.0	43 ～ 105	69	76.7 ± 11.0	77.0	54 ～ 95
拡張期血圧 (mmHg) 立位 3 分	投与開始前	140	81.3 ± 11.2	80.5	50 ～ 122	70	81.1 ± 10.6	80.0	60 ～ 107
	2 週	137	79.6 ± 11.4	79.0	53 ～ 123	69	80.0 ± 9.8	81.0	54 ～ 100
	4 週	135	78.7 ± 11.2	79.0	51 ～ 111	68	78.4 ± 10.9	76.5	58 ～ 108
	8 週	131	78.4 ± 11.3	79.0	53 ～ 104	65	79.8 ± 12.1	78.0	52 ～ 104
	12 週	128	77.6 ± 10.8	77.0	51 ～ 100	61	79.2 ± 9.8	80.0	50 ～ 100
	16 週	125	76.7 ± 10.7	77.0	51 ～ 99	60	78.7 ± 9.9	79.0	56 ～ 104
	16 週 (LOCF)	139	76.9 ± 11.2	78.0	51 ～ 101	69	78.2 ± 9.9	80.0	56 ～ 104
収縮期血圧 (mmHg) 臥位	投与開始前	140	129.6 ± 16.3	128.0	96 ～ 177	70	132.8 ± 16.0	135.5	96 ～ 180
	2 週	137	128.2 ± 15.7	127.0	96 ～ 169	69	131.2 ± 16.5	134.0	98 ～ 168
	4 週	135	129.1 ± 16.5	126.0	97 ～ 168	68	130.3 ± 15.2	129.0	95 ～ 180
	8 週	131	126.7 ± 16.9	124.0	89 ～ 166	65	131.5 ± 16.8	132.0	96 ～ 187
	12 週	128	128.4 ± 16.9	127.0	93 ～ 177	61	130.0 ± 14.9	129.0	96 ～ 168
	16 週	125	126.5 ± 16.4	124.0	93 ～ 176	60	130.5 ± 15.7	130.0	102 ～ 177
	16 週 (LOCF)	139	127.5 ± 16.8	124.0	93 ～ 176	69	131.6 ± 15.3	134.0	102 ～ 177

表 2.7.6.6-24 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
収縮期血圧 (mmHg) 立位 1 分	投与開始前	140	127.9 ± 18.1	127.5	86 ～ 167	70	129.6 ± 19.3	130.0	91 ～ 181
	2 週	137	127.6 ± 17.8	128.0	80 ～ 172	69	125.8 ± 18.7	126.0	93 ～ 170
	4 週	135	125.3 ± 18.2	124.0	90 ～ 168	68	124.9 ± 17.7	124.0	92 ～ 185
	8 週	131	123.9 ± 17.4	124.0	91 ～ 169	65	124.7 ± 18.3	122.0	92 ～ 194
	12 週	128	124.7 ± 19.7	123.5	83 ～ 180	61	124.3 ± 18.3	123.0	80 ～ 193
	16 週	125	124.1 ± 18.4	122.0	82 ～ 187	60	125.4 ± 19.0	125.0	88 ～ 191
	16 週 (LOCF)	139	124.9 ± 19.3	122.0	80 ～ 187	69	125.3 ± 18.8	126.0	88 ～ 191
収縮期血圧 (mmHg) 立位 3 分	投与開始前	140	128.6 ± 17.9	126.5	82 ～ 174	70	131.6 ± 17.6	132.5	94 ～ 185
	2 週	137	128.4 ± 17.1	128.0	90 ～ 173	69	128.0 ± 19.3	126.0	88 ～ 180
	4 週	135	125.5 ± 17.2	125.0	90 ～ 168	68	126.2 ± 18.3	125.5	94 ～ 205
	8 週	131	124.9 ± 17.5	125.0	83 ～ 170	65	128.6 ± 18.7	129.0	87 ～ 215
	12 週	128	125.0 ± 18.1	125.0	82 ～ 173	61	126.7 ± 16.6	127.0	81 ～ 179
	16 週	125	123.2 ± 16.3	122.0	88 ～ 170	60	126.8 ± 15.4	126.0	93 ～ 178
	16 週 (LOCF)	139	124.0 ± 17.4	123.0	78 ～ 170	69	127.7 ± 15.5	127.0	93 ～ 178
脈拍数 (回/min) 臥位	投与開始前	140	72.4 ± 11.7	72.0	46 ～ 109	70	73.4 ± 11.2	72.5	54 ～ 96
	2 週	137	72.4 ± 11.0	72.0	43 ～ 107	69	73.1 ± 12.1	71.0	53 ～ 124
	4 週	135	73.9 ± 13.3	71.0	45 ～ 124	68	71.5 ± 10.2	72.0	50 ～ 96
	8 週	131	72.3 ± 10.5	72.0	46 ～ 97	65	71.7 ± 9.9	72.0	52 ～ 91
	12 週	128	72.7 ± 10.5	72.0	48 ～ 101	61	71.6 ± 9.8	73.0	50 ～ 89
	16 週	125	73.0 ± 12.5	72.0	48 ～ 128	60	73.4 ± 10.2	75.5	51 ～ 89
	16 週 (LOCF)	139	72.7 ± 12.4	72.0	48 ～ 128	69	73.4 ± 10.2	75.0	51 ～ 92
脈拍数 (回/min) 立位 1 分	投与開始前	140	79.9 ± 12.4	81.0	53 ～ 116	70	80.7 ± 11.5	80.0	60 ～ 109
	2 週	137	80.9 ± 12.1	80.0	55 ～ 115	69	81.7 ± 13.4	80.0	58 ～ 145
	4 週	135	82.4 ± 13.5	82.0	51 ～ 128	68	79.6 ± 11.3	80.5	60 ～ 107
	8 週	131	81.1 ± 12.3	82.0	54 ～ 119	65	80.1 ± 11.4	80.0	59 ～ 109
	12 週	128	81.1 ± 12.4	79.5	54 ～ 110	61	79.1 ± 11.1	79.0	60 ～ 110
	16 週	125	81.0 ± 12.8	81.0	57 ～ 122	60	81.4 ± 11.3	82.5	57 ～ 106
	16 週 (LOCF)	139	80.8 ± 12.8	81.0	54 ～ 122	69	80.8 ± 11.5	82.0	57 ～ 106

表 2.7.6.6-24 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3000 群				プラセボ群			
バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
脈拍数 (回/min) 立位 3 分	投与開始前	140	79.7 ± 12.7	78.5	55 ～ 113	70	80.9 ± 11.5	81.5	57 ～ 106
	2 週	137	80.2 ± 12.3	78.0	54 ～ 119	69	81.1 ± 14.1	78.0	55 ～ 145
	4 週	135	81.7 ± 13.2	82.0	50 ～ 122	68	79.1 ± 11.6	80.0	52 ～ 101
	8 週	131	80.3 ± 12.5	81.0	52 ～ 121	65	80.3 ± 11.5	80.0	57 ～ 109
	12 週	128	80.8 ± 12.4	81.0	55 ～ 114	61	79.7 ± 11.2	78.0	60 ～ 113
	16 週	125	79.8 ± 12.5	80.0	57 ～ 120	60	80.7 ± 11.4	80.5	58 ～ 110
	16 週 (LOCF)	139	79.6 ± 12.5	80.0	53 ～ 120	69	80.5 ± 11.4	80.0	58 ～ 110

JP-05 試験総括報告書表 14.3.5-1 から引用

表 2.7.6.6-25 12 誘導心電図の時期別集計（安全性解析対象集団）

投与群	評価時点	正常	異常	合計
HP-3000 群	投与開始前	126 (90.0)	14 (10.0)	140
	2 週	118 (86.1)	19 (13.9)	137
	4 週	118 (87.4)	17 (12.6)	135
	8 週	117 (89.3)	14 (10.7)	131
	12 週	112 (87.5)	16 (12.5)	128
	16 週	111 (88.8)	14 (11.2)	125
	16 週 (LOCF)	122 (88.4)	16 (11.6)	138
プラセボ群	投与開始前	67 (95.7)	3 (4.3)	70
	2 週	64 (92.8)	5 (7.2)	69
	4 週	66 (97.1)	2 (2.9)	68
	8 週	62 (95.4)	3 (4.6)	65
	12 週	59 (96.7)	2 (3.3)	61
	16 週	56 (93.3)	4 (6.7)	60
	16 週 (LOCF)	65 (94.2)	4 (5.8)	69

例数 (%)

JP-05 試験総括報告書表 14.3.5-3 から引用

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）

治験の標題：L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした HP-3000 の第 III 相並行群間比較試験	
治験実施医療機関：98 施設	
治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20 年 月 日	第 III 相
治験終了日 [最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）]：	臨床試験の種類：
20 年 月 日	検証的試験
目的： 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 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。	
治験方法： 患者から同意を取得し、観察期を実施した。観察期終了後、治験薬投与期に登録された患者を HP-3000 群、ロピニロール塩酸塩徐放錠群、プラセボ群のいずれかに動的割付した。治験薬投与期では HP-3000 又はロピニロール塩酸塩徐放錠をダブルダミー法で 1 日 1 回 16 週間投与した。治験薬は第 1 用量（HP-3000 8mg 又はロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg）から投与を開始し、臨床的改善が期待できる場合には 1 段階ずつ増量し患者ごとの至適用量を定めた。治験薬投与期終了後、漸減期に最終の投与量から 1 日ごとに治験薬を 1 段階ずつ、第 1 用量まで減量し、投与を終了した。なお、HP-3000 の貼付可能部位は、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。 観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.7-1 に示した。	
症例数（計画時及び解析時）： [計画時] 登録例数：581 例（試験再開後 427 例） 解析対象例数：405 例 （HP-3000 群 162 例、プラセボ群 81 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 162 例） [解析時] 本登録例：587 例 （HP-3000 群 229 例、プラセボ群 129 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 229 例） 治験薬投与例：587 例 （HP-3000 群 229 例、プラセボ群 129 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 229 例） 有効性解析対象集団 FAS：428 例（HP-3000 群 172 例、プラセボ群 85 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 171 例） PPS：417 例（HP-3000 群 169 例、プラセボ群 84 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 164 例）	

安全性解析対象集団

582 例（HP-3000 群 226 例、プラセボ群 127 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 229 例）

[症例数の設定根拠]

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験⁴⁾⁻⁶⁾において、非麦角系ドパミンアゴニストのプラセボに対する UPDRS part III 合計スコアの変化量の差は-6.4~-5.0 であり、海外臨床試験⁷⁾において本治験の対照薬であるロピニロール塩酸塩徐放錠のプラセボに対する UPDRS part III 合計スコアの変化量の差及びその 95%信頼区間は-4.8（-6.56, -2.98）であった。国内臨床試験における非麦角系ドパミンアゴニストのプラセボに対する差の 1/2 が少なくとも-2.5 であり、海外臨床試験におけるロピニロール塩酸塩徐放錠のプラセボに対する差の 95%信頼区間の上限が-2.98 であることから、ロピニロール塩酸塩徐放錠はプラセボに対する差の絶対値は少なくとも 2.5 以上あると考えた。したがって、本治験における非劣性の許容限界値を 2.5 と設定した。なお、非麦角系ドパミンアゴニストの国内非劣性試験^{4),8)}においても、非劣性の許容限界値として 2.5 が用いられた。

本剤の第 II 相試験（JP-04 試験）における UPDRS part III 合計スコアの変化量のプラセボに対する差は-3.2、各群の標準偏差はともに 7.0 であった。一方、非麦角系ドパミンアゴニストの国内のプラセボ対照二重盲検試験⁴⁾⁻⁶⁾における各群の UPDRS part III 合計スコアの変化量の標準偏差は 7.4~10.4 であったため、本治験の例数設計では各群の標準偏差を JP-04 試験で得られた 7.0 よりも大きい 8.0 と設定した。

本治験の例数設計では、本剤のプラセボに対する差を-3.2、非劣性の許容限界値を 2.5、各群の標準偏差を 8.0 と設定した。また、本剤とロピニロール塩酸塩徐放錠に差はないと仮定した。本剤のプラセボに対する優越性の検証に必要な例数は、割付け比を 2:1 とすると実薬群で 150 例、プラセボ群で 75 例となった（両側有意水準 5%、検出力 80%）。また、本剤のロピニロール塩酸塩徐放錠に対する非劣性の検証に必要な例数は、各群 162 例となった（割付け比 1:1、片側有意水準 2.5%、検出力 80%）。

以上より、解析対象例数として HP-3000 群及びロピニロール塩酸塩徐放錠群を各群 162 例、プラセボ群を 81 例とし（割付け比 2:2:1）、主要な解析対象集団（FAS）から除外される割合を 5% 程度と見込み、目標登録例数を 427 例と設定した。

しかしながら、本治験の中断前に登録された 154 例については、事前の計画に基づいたランダム化が行われていなかったため、解析対象集団（FAS 及び PPS）から除外し、本治験再開以降の目標登録例数を 427 例とした。したがって、本治験全体の目標登録例数を 581 例と設定した。

診断及び主要な組入れ基準：

[対象疾患]

パーキンソン病（L-DOPA 併用患者）

[選択基準]

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

- (1) 「UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に則り、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度の患者

【改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類】

- 0 : パーキンソニズムなし
- 1 : 一側性パーキンソニズム
- 1.5 : 一側性パーキンソニズム + 体幹障害
- 2 : 両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし
- 2.5 : 軽度両側性パーキンソニズム + 後方突進があるが自分で立ち直れる
- 3 : 軽～中等度パーキンソニズム + 平衡障害、肉体的には介助不要
- 4 : 高度のパーキンソニズム、歩行は介助なしでどうにか可能
- 5 : 介助なしでは、車椅子又はベッドに寝たきり（介助でも歩行は困難）

- (2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者
- (3) 下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者
 - wearing off 現象が発現している患者
 - on-off 現象が発現している患者
 - no-on / delayed on 現象が発現している患者
 - L-DOPA の効果が十分に認められていない患者
- (4) ドパミンアゴニストを使用している場合は、washout 可能な患者
- (5) パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者
- (6) 年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）
- (7) 受診区分：外来、入院
- (8) 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、治験参加に関する文書同意が得られた患者

[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) ロピニロールに対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 治験薬投与開始前 6 ヶ月（26 週間）以内に重篤な精神症状（重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等）が認められた患者（抗パーキンソン病薬によるものを含む）
- (3) 評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害 [観察期開始日での MMSE（認知機能検査）スコアが 23 以下] のある患者
- (4) 投与開始日での UPDRS Part III（on 時）合計スコアが 10 以下の患者
- (5) パーキンソン病に対する外科的手術療法（脳深部刺激療法等）を実施したことのある患者
- (6) 観察期開始日から投与開始日までの検査において臨床的に問題となる低血圧又は起立性低血圧が認められた患者
- (7) 観察期開始日から投与開始日までの検査において臨床的に問題となる心電図異常が認められた患者
- (8) 臨床的に問題となる腎機能障害（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える）のある患者

(9) 臨床的に問題となる肝機能障害（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える）のある患者 (10) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする〕 (11) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する患者〔悪性腫瘍は同意取得前 5 年以上再発していないと判断された患者は組入れ可とする。重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする〕 (12) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 4 週間以内に使用した患者 1) ドパミン受容体遮断作用を有する抗精神病薬（フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、ベンザミド系薬剤等） 2) ドパミン受容体遮断作用を有する循環器用剤（レセルピン等） (13) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者 1) ドパミン受容体遮断作用を有する消化器用剤〔メトクロプラミド、スルピリド等（ドンペリドンは除く）〕 2) 顕著な 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） 3) 高用量（添付文書で定められた用法・用量を超える）のエストロゲン含有製剤 (14) 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患者 (15) 治験薬投与予定部位に、治験薬投与により悪化する可能性がある皮膚異常（皮膚の疾患又は感染、皮疹、萎縮性、易損性又は異常乾燥皮膚、投与部位の切り傷や擦り傷等）のある患者 (16) 治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑があり、治験薬投与部位を十分に確保できない患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者 (17) 同意取得前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 (18) 過去に HP-3000 の治験薬の投与を受けた経験のある患者、本治験の中断前に本治験への参加に文書同意した患者、及び他施設で本治験に参加している患者 (19) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び治験期間中に妊娠を希望する患者 (20) 自動車の運転を主たる業務とする職業に従事する患者、機械の操作、高所作業等危険を伴う職業に従事している患者 (21) 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患者	治験薬、用量及び投与方法、製造番号： (1) 治験薬 1) 被験薬 HP-3000-8（1 枚中にロピニロール塩酸塩 8mg を含有する 5.33cm² 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 10.67cm² のテープ剤） HP-3000-24（1 枚中にロピニロール塩酸塩 24mg を含有する 16.00cm² のテープ剤） HP-3000-32（1 枚中にロピニロール塩酸塩 32mg を含有する 21.33cm² のテープ剤） HP-3000-40（1 枚中にロピニロール塩酸塩 40mg を含有する 26.67cm² のテープ剤） 2) 対照薬

ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg（ロピニロール塩酸塩 2.28mg を含有する錠剤）
 ロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg（ロピニロール塩酸塩 9.12mg を含有する錠剤）
 HP-3000-8 プラセボ
 HP-3000-16 プラセボ
 HP-3000-24 プラセボ
 HP-3000-32 プラセボ
 HP-3000-40 プラセボ
 ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg プラセボ
 ロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg プラセボ

(2) 用量及び投与方法

1) 各用量における治験薬

用量	HP-3000	数量	合計量 ^{a)}	ロピニロール塩酸塩徐放錠	数量	合計量 ^{b)}
第1用量	8 又は 8 プラセボ	1	8	2mg 又は 2mg プラセボ	1	2
第2用量	16 又は 16 プラセボ	1	16	2mg 又は 2mg プラセボ	2	4
第3用量	24 又は 24 プラセボ	1	24	2mg 又は 2mg プラセボ	3	6
第4用量	32 又は 32 プラセボ	1	32	8mg 又は 8mg プラセボ	1	8
第5用量	40 又は 40 プラセボ	1	40	8mg 又は 8mg プラセボ	1	10
				2mg 又は 2mg プラセボ	1	
第6用量	40 又は 40 プラセボ	1	48	8mg 又は 8mg プラセボ	1	12
	8 又は 8 プラセボ	1		2mg 又は 2mg プラセボ	2	
第7用量	40 又は 40 プラセボ	1	56	8mg 又は 8mg プラセボ	1	14
	16 又は 16 プラセボ	1		2mg 又は 2mg プラセボ	3	
第8用量	40 又は 40 プラセボ	1	64	8mg 又は 8mg プラセボ	2	16
	24 又は 24 プラセボ	1				

a: ロピニロール塩酸塩として (mg)

b: ロピニロールとして (mg)

2) 治験薬投与期における用法・用量

HP-3000 又は HP-3000 プラセボは1日1回、貼付した。また、ロピニロール塩酸塩徐放錠又はロピニロール塩酸塩徐放錠プラセボは1日1回、経口投与した。

治験薬は第1用量から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には1段階ずつ増量し、患者ごとに至適用量を定めた。

治験薬投与開始2週間までは1週間ごとに、以降は2週間ごとに用量を上げた。なお、同一用量の投与期間は7日以上とした。

ただし、以下のいずれかに該当したときは用量を上げず維持した。

- ・ 第8用量（最大用量）に達したとき
- ・ 有害事象により増量が困難と判断したとき
- ・ パーキンソン病症状が消失したとき
- ・ 患者が増量を希望しないとき

また、以下のいずれかに該当したときは1段階の減量を可とし、治験実施計画書で規定した来院日以外に来院した場合でも、減量を可とした。

なお、治験薬投与期における減量は1回のみ可とし、減量した場合は以降増量しなかった。

- ・ 対症療法（併用禁止薬の使用を除く）により有害事象が消失しないとき
- ・ 治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が

悪化し用量を維持できないとき

- 有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき

HP-3000 及び HP-3000 プラセボの治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。

3) 漸減期における用法・用量

HP-3000 又は HP-3000 プラセボは 1 日 1 回、貼付した。また、ロピニロール塩酸塩徐放錠又はロピニロール塩酸塩徐放錠プラセボは 1 日 1 回、経口投与した。

16 週間投与（又は中止）後、最終の投与量から 1 日ごとに 1 段階ずつ、第 1 用量まで減量し、漸減後来院日前日まで投与した。なお、HP-3000 及び HP-3000 プラセボの治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。

(3) 製造番号

【001 組～119 組】

HP-3000-8 及び 8 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-16 及び 16 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-24 及び 24 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-32 及び 32 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-40 及び 40 プラセボ : [REDACTED]

ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 及び 2mg プラセボ : [REDACTED]

ロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg 及び 8mg プラセボ : [REDACTED]

【501 組～620 組】

HP-3000-8 及び 8 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-16 及び 16 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-24 及び 24 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-32 及び 32 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-40 及び 40 プラセボ : [REDACTED]

ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 及び 2mg プラセボ : [REDACTED]

ロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg 及び 8mg プラセボ : [REDACTED]

【701 組～820 組】

HP-3000-8 及び 8 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-16 及び 16 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-24 及び 24 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-32 及び 32 プラセボ : [REDACTED]

HP-3000-40 及び 40 プラセボ : [REDACTED]

ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 及び 2mg プラセボ : [REDACTED]

ロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg 及び 8mg プラセボ : [REDACTED]

投与期間 :

治験薬投与期 : 16 週間

漸減期 : 治験薬の最終投与量に応じて 14 日間以内

[最終投与量が第1用量（HP-3000 8mg 又はロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg）の患者は漸減期なし]
評価基準： [有効性] (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 (2) 副次評価項目 1) 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 2) off 時間のベースラインからの変化量 3) 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 ・ジスキネジアを伴わない on 時間 ・苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 4) 次の on 時間のベースラインからの変化量 ・ジスキネジアを伴わない on 時間 ・苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 5) UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンスの割合 6) 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 7) 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 8) 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 9) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時） 10) 医師による全般的印象－改善度（CGI-I） 11) 患者による全般的印象－改善度（PGI-I） 12) パーキンソン病睡眠スケール（PDSS） [安全性] (1) 有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図） 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。

【治験薬との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、原疾患、合併症、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、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

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。

(2) 臨床検査値

(3) バイタルサイン

(4) 12 誘導心電図

(5) コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)

統計手法：

〔有効性〕

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。本治験の中断前に登録された症例は FAS から除外した。

FAS 及び PPS について、以下の解析を行った。ただし、副次評価項目の評価に非劣性の許容限界値を設定せず、非劣性の検証は行わなかった。

(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

投与群ごとに各評価時点及び投与開始後 16 週 (LOCF) のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。

投与開始後 16 週 (LOCF) の UPDRS Part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較を投与群及びベースライン値を説明変数、投与開始後 16 週 (LOCF) のベースラインからの変化量を従属変数とした共分散分析により行った。投与群ごとの最小二乗平均、95%信頼区間、群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及び p 値を算出し、以下の手順に基づいて HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性を検証した。

1) HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性の検証

HP-3000 群のプラセボ群に対する群間差の 95%信頼区間の上限が 0 を下回った場合、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたと判断した。 2) HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性の検証 HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合、HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する群間差の 95%信頼区間の上限が 2.5 を下回った場合、HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証されたと判断した。 (2) 副次評価項目 1) 以下に示す有効性評価項目について、主要評価項目と同様の解析を行った。 (a) 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 (b) off 時間のベースラインからの変化量 (c) 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 ・ ジスキネジアを伴わない on 時間 ・ 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ 苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 (d) 次の on 時間のベースラインからの変化量 ・ ジスキネジアを伴わない on 時間 ・ 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ 苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 (e) 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 (f) 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 (g) 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 (h) 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 2) UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポonder (ベースラインから 20%以上の改善) について、投与群ごとに各評価時点及び投与開始後 16 週 (LOCF) の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、Fisher の直接確率法により投与開始後 16 週 (LOCF) の投与群間の比較を行った。 3) 医師による全般的印象－改善度 (CGI-I) について、投与群ごとに投与開始後 16 週 (LOCF) の頻度を集計した。また、CGI-I のレスポonder (「著明改善」及び「中等度改善」) の割合及び 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率法により投与開始後 16 週 (LOCF) の投与群間の比較を行った。 4) 患者による全般的印象－改善度 (PGI-I) について、投与群ごとに投与開始後 16 週 (LOCF) の頻度を集計した。また、PGI-I のレスポonder (「大幅な改善」及び「中程度の改善」) の割合及び 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率法により投与開始後 16 週 (LOCF) の投与群間の比較を行った。 5) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度について、投与群ごとに各評価時点の頻度を集計した。

6) HP-3000 群の投与開始後 16 週 (LOCF) の UPDRS Part III (on 時) 合計スコアのレスポンスの割合及び 95%信頼区間を最終評価時点の 1 日投与量別に算出した。

[安全性]

安全性解析対象集団について、投与群ごとに以下の解析を行った。必要に応じて、本治験の再開前後に分けた解析も行った。

(1) 有害事象 (因果関係を問わない)

有害事象全体、事象 (PT、SOC) 別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。PT 及び SOC への読替えには MedDRA/J Ver ■■■ を用いた。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) 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 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

(6) コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)

各評価時点の 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。

部分集団 (サブグループ) 解析 :

FAS について、有効性の主要評価項目 [投与開始後 16 週 (LOCF) の UPDRS part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量] の記述統計量を患者背景因子別に算出した。

その他、必要に応じて、有効性の評価及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数 :

有意水準は両側 5% (片側 2.5%) としたが、患者背景因子の不均衡を検討する際の有意水準は両側 15%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.7-1 治験スケジュール

Visit		同 意 取 得 日	観察期 ^{b)}		治験薬投与期 ^{d)}								漸減期 ^{e)}	
			観察期開始	投与 開始 ^{c)}	投与 1 週	投与 2 週	投与 4 週	投与 6 週	投与 8 週	投与 10 週	投与 12 週	投与 14 週	投与 16 週 又は中止*	漸減後
日			～4 週間 又は～8 日	0 日	7 + 3 日	14 + 5 日	28 ± 5 日	42 ± 5 日	56 ± 5 日	70 ± 5 日	84 ± 5 日	98 ± 5 日	112 ± 5 日	*を基点に 14 日以内
同意取得		○												
患者背景の調査			○											
適格性の確認			○	○										
症例登録	仮登録		○											
	本登録			○										
バイタルサイン（血圧・脈拍数）			○	○		○	○		○		○		○	
12 誘導心電図			○	○		○	○		○		○		○	
臨床検査（血液・尿）			○	○		○	○		○		○		○	
妊娠検査（尿） ^{h)}				○										
MMSE			○											
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 ^{g)}			○	○	△	△	○	△	○	△	○	△	○	
UPDRS ^{g)}				○	△	△	○	△	○	△	○	△	○	
CGI-I ^{h)}													○	
PGI-I													○	
PDSS				○									○	
C-SSRS				○									○	
増量 / 減量の判断 ^{g)}					○	○	○	○	○	○	○	○		
自覚症状・他覚所見					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
症状日誌	説明・交付		○			○		○		○		○		
	確認・回収			○			○		○		○		○	
治験薬 使用記録 ⁱ⁾	説明・交付			○	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
	確認・回収				□	□	□	□	□	□	□	□	□	○

a: 同意取得日と観察期開始日は同日とすることを可とした。

b: ドパミンアゴニストを服用している患者は、治験薬投与開始前までにドパミンアゴニストを 4 週間以上 washout した。なお、washout のために漸減が必要な場合は、漸減開始時点を観察期開始日とした（その場合であっても、washout 期間として漸減期間は含まずに 4 週間以上設けた）。ドパミンアゴニストを服用していない患者は、8 日間以上の観察期を設けた。

c: 全観察、検査及び評価項目の実施が完了した時点を投与開始日（0 日）とし、本登録を行った。

d: 第 1 用量から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には 1 用量ずつ増量し、患者ごとに至適用量を定めた。投与 2 週来院日まで 1 週間ごとに増量 / 減量の判断を行い、以降は 2 週間ごとに増量 / 減量の判断を行った。投与 2 週来院日以降の前回来院日からの来院間隔は、最低でも 7 日間（中 6 日間）とした。

表 2.7.6.7-1 治験スケジュール（続き）

- e: 投与 16 週来院日又は中止日での投与量が第 1 用量の患者は、漸減後の来院を不要とした。投与 16 週来院又は中止時点での投与量が第 2 用量以上の患者は、最終の投与量から 1 日ごとに 1 用量ずつ減量し、第 1 用量投与となった翌日に来院した。なお、前述の日程で来院できない場合は、投与 16 週来院日又は中止日より 14 日以内に漸減後来院日を設定し、第 1 用量に達した以降は漸減後来院日の前日まで同用量の投与を継続することとした。
- f: 該当する女性患者にのみ実施した。
- g: 原則として、同一の医師が一貫して評価した。△については、パーキンソン病症状が消失したため治験薬の用量を維持とする場合に実施した。
- h: 投与開始日の症状を診察した医師と同一の医師による評価できない場合は欠測とした。
- i: □については、記載が完了している月のものは回収し、次回来院日が翌月になる場合には、新たに当該月の使用記録を交付した。なお、投与 16 週（又は中止）来院日での用量が第 1 用量の患者からは、当該来院日に治験薬使用記録を必ず回収した。

JP-06 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

2.7.6.7.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.7-2 に、解析対象集団の構成を表 2.7.6.7-3 に示した。

文書による同意を取得した 664 例のうち、645 例が本試験に仮登録された。

仮登録後、本登録前中止例 58 例を除く 587 例が本登録され、HP-3000 群 229 例、プラセボ群 129 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 229 例にランダムに割り付けられた。本登録された全ての患者に試験薬が投与された。

試験薬投与期中止例 152 例（HP-3000 群 60 例、プラセボ群 36 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 56 例）を除く 435 例（HP-3000 群 169 例、プラセボ群 93 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 173 例）が試験を完了した。

FAS は、本登録例 587 例から FAS 不採用例 159 例（HP-3000 群 57 例、プラセボ群 44 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 58 例、以下同順）を除いた 428 例（172 例、85 例、171 例）であった。FAS 不採用の理由（重複集計）は、「重大な GCP 不遵守（試験責任医師が電子署名を行っていない症例）」5 例（3 例、2 例、0 例）、「ランダム化後の有効性評価のデータが得られていない」3 例（1 例、0 例、2 例）及び「事前の計画に基づいたランダム化が実施されなかったため」154 例（55 例、43 例、56 例）であった。

PPS は、FAS から PPS 不採用例 11 例（3 例、1 例、7 例）を除いた 417 例（169 例、84 例、164 例）であった。

安全性解析対象集団は、本登録例 587 例から「重大な GCP 不遵守（試験責任医師が電子署名を行っていない症例）」5 例（3 例、2 例、0 例）を除いた 582 例（226 例、127 例、229 例）であった。

表 2.7.6.7-2 患者の内訳（同意取得例）

	全体、n	HP-3000 群、 n	プラセボ群、 n	ロピニロール塩酸塩 徐放錠群、n
同意取得例	664	-	-	-
仮登録前中止例	19	-	-	-
選択基準に合致しなかったため	0	-	-	-
除外基準に抵触したため	10	-	-	-
除外基準 (3)	7 ^{a)}	-	-	-
除外基準 (6)	1	-	-	-
除外基準 (21)	3 ^{a)}	-	-	-
患者より試験中止の申し出があった	6	-	-	-
その他、試験責任医師又は試験分担医師により 試験の継続が不適当と判断された	3	-	-	-
仮登録例	645	-	-	-

表 2.7.6.7-2 患者の内訳（同意取得例）（続き）

	全体、n	HP-3000 群、 n	プラセボ群、 n	ロビニロール塩酸塩 徐放錠群、n
本登録前中止例	58	-	-	-
選択基準に合致しなかったため	6	-	-	-
選択基準 (1)	6 ^{a)}	-	-	-
除外基準に抵触したため	11	-	-	-
除外基準 (3)	1	-	-	-
除外基準 (4)	3 ^{a)}	-	-	-
除外基準 (7)	2	-	-	-
除外基準 (8)	3	-	-	-
除外基準 (9)	2	-	-	-
患者より治験中止の申し出があった	16	-	-	-
対象外疾患であることが判明した	0	-	-	-
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適 当と判断した	7	-	-	-
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難 になった	0	-	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師により 治験の継続が不適当と判断された	19	-	-	-
本登録例	587	229	129	229
治験薬投与前中止例	0	0	0	0
選択基準に合致しなかったため	0	0	0	0
除外基準に抵触したため	0	0	0	0
患者より治験中止の申し出があった	0	0	0	0
対象外疾患であることが判明した	0	0	0	0
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適 当と判断した	0	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難 になった	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師により 治験の継続が不適当と判断された	0	0	0	0
治験薬投与例	587	229	129	229
治験薬投与期中中止例	152	60	36	56
選択基準に合致しなかったため	1	1	0	0
選択基準 (1)	1	1	0	0
除外基準に抵触したため	1	1	0	0
除外基準 (8)	1	1	0	0
患者より治験中止の申し出があった	22	7	8	7
対象外疾患であることが判明した	0	0	0	0
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適 当と判断した	1	0	0	1
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断 した	26	13	4	9
治験薬の用量を2回以上減量しなければいけな いと判断した	1	0	0	1
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難 になった	0	0	0	0
本治験の中断により中止した	99	37	24	38
その他、治験責任医師又は治験分担医師により 治験の継続が不適当と判断された	1	1	0	0
治験薬投与期完了例	435	169	93	173

a: 重複あり

JP-06 試験総括報告書表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.7-3 解析対象集団の構成（本登録例）

	全体、n	HP-3000 群、 n	プラセボ群、 n	ロピニロール塩酸塩 徐放錠群、n
本登録例	587	229	129	229
FAS				
採用	428	172	85	171
不採用	159	57	44	58
重大な GCP 不遵守	5 ^{a)}	3 ^{a)}	2 ^{a)}	0
ランダム化後の有効性評価のデータが得られていない	3	1	0	2
その他 ^{b)}	154 ^{a)}	55 ^{a)}	43 ^{a)}	56 ^{a)}
PPS				
採用	417	169	84	164
不採用	11	3	1	7
不適格	1 ^{a)}	1 ^{a)}	0	0
用法・用量違反	5 ^{a)}	0	1	4 ^{a)}
併用薬剤・併用療法違反	1 ^{a)}	0	0	1 ^{a)}
観察・検査・評価方法、時期違反	8 ^{a)}	3 ^{a)}	0	5 ^{a)}
安全性解析対象集団				
採用	582	226	127	229
不採用	5	3	2	0
重大な GCP 不遵守	5	3	2	0

a: 重複あり

b: 事前の計画に基づいたランダム化が実施されなかったため

JP-06 試験総括報告書表 11.1-1 を一部改変

2.7.6.7.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-4 に示した。また、安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を付録 表 2.7.6.7-21 に示した。

表 2.7.6.7-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

背景因子	カテゴリ	投与群			検定結果 ^{a)}
		HP-3000 群 (n = 172)	プラセボ群 (n = 85)	ロピニロール塩酸塩 徐放錠群 (n = 171)	
性別、n (%)	男性	85 (49.4)	40 (47.1)	71 (41.5)	p = 0.3290
	女性	87 (50.6)	45 (52.9)	100 (58.5)	
年齢（歳）、n (%)	< 65	33 (19.2)	22 (25.9)	42 (24.6)	p = 0.5646
	65 ~ < 75	86 (50.0)	43 (50.6)	85 (49.7)	
	75 ~	53 (30.8)	20 (23.5)	44 (25.7)	
年齢、歳	例数	172	85	171	p = 0.1546
	平均値	69.6	67.7	69.2	
	標準偏差	8.1	8.4	6.9	
	中央値	72.0	69.0	70.0	
	最小値	40	43	46	
	最大値	79	79	79	
身長、cm	例数	172	85	171	p = 0.6869
	平均値	157.97	156.91	157.66	
	標準偏差	8.78	9.55	9.41	
	中央値	158.50	156.30	157.50	
	最小値	132.0	137.5	138.0	
	最大値	177.4	176.2	185.7	
体重（kg）、n (%)	< 50	46 (26.7)	28 (32.9)	54 (31.6)	p = 0.5265
	50 ~ < 70	104 (60.5)	44 (51.8)	100 (58.5)	
	70 ~	22 (12.8)	13 (15.3)	17 (9.9)	

表 2.7.6.7-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) (続き)

背景因子	カテゴリ	投与群			検定結果 ^{a)}
		HP-3000 群 (n = 172)	プラセボ群 (n = 85)	ロピニロール塩酸塩 徐放錠群 (n = 171)	
体重、kg	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	172 57.63 11.28 57.20 35.9 93.9	85 57.39 12.68 56.20 36.3 94.9	171 55.98 10.42 55.10 34.7 100.0	p = 0.3623
肝機能障害、n (%)	グレード 0 グレード 1 グレード 2 グレード 3	159 (92.4) 8 (4.7) 5 (2.9) 0 (0.0)	80 (94.1) 5 (5.9) 0 (0.0) 0 (0.0)	161 (94.2) 7 (4.1) 3 (1.8) 0 (0.0)	p = 0.5557
eCL _{CR} (mL/min)、n (%)	90～ 60～<90 30～<60 <30	33 (19.2) 100 (58.1) 38 (22.1) 1 (0.6)	19 (22.4) 41 (48.2) 25 (29.4) 0 (0.0)	27 (15.8) 96 (56.1) 48 (28.1) 0 (0.0)	p = 0.4683
罹病期間 (年)、n (%)	<1 1～<5 5～<10 10～	18 (10.5) 96 (55.8) 37 (21.5) 21 (12.2)	5 (5.9) 53 (62.4) 17 (20.0) 10 (11.8)	11 (6.4) 95 (55.6) 50 (29.2) 15 (8.8)	p = 0.3384
罹病期間、年	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	172 4.70 4.22 3.25 0.2 26.0	85 4.74 4.57 3.00 0.4 32.0	171 4.92 3.99 4.00 0.1 27.0	p = 0.8809
L-DOPA による問題症状					
wearing off 現象の有無、n (%)	なし あり	114 (66.3) 58 (33.7)	57 (67.1) 28 (32.9)	106 (62.0) 65 (38.0)	p = 0.6233
on-off 現象の有無、n (%)	なし あり	168 (97.7) 4 (2.3)	82 (96.5) 3 (3.5)	161 (94.2) 10 (5.8)	p = 0.2413
no-on/delayed on 現象の有無、n (%)	なし あり	168 (97.7) 4 (2.3)	85 (100.0) 0 (0.0)	166 (97.1) 5 (2.9)	p = 0.2971
L-DOPA 効果不十分の有無、n (%)	なし あり	33 (19.2) 139 (80.8)	15 (17.6) 70 (82.4)	39 (22.8) 132 (77.2)	p = 0.5586
前治療の有無 (ドパミンアゴニスト)、n (%)	なし あり	156 (90.7) 16 (9.3)	74 (87.1) 11 (12.9)	155 (90.6) 16 (9.4)	p = 0.6115
前治療の有無 (L-DOPA 及びドパミンアゴニスト以外の抗パーキンソン病薬)、n (%)	なし あり	91 (52.9) 81 (47.1)	32 (37.6) 53 (62.4)	64 (37.4) 107 (62.6)	p = 0.0070
併用治療の有無 (抗パーキンソン病薬以外)、n (%)	なし あり	4 (2.3) 168 (97.7)	4 (4.7) 81 (95.3)	5 (2.9) 166 (97.1)	p = 0.5750
CYP1A2 阻害薬、n (%)	なし あり	136 (79.1) 36 (20.9)	71 (83.5) 14 (16.5)	136 (79.5) 35 (20.5)	p = 0.6781
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (on 時)、n (%)	2 2.5 3 4	70 (40.7) 33 (19.2) 62 (36.0) 7 (4.1)	30 (35.3) 23 (27.1) 29 (34.1) 3 (3.5)	62 (36.3) 41 (24.0) 59 (34.5) 9 (5.3)	p = 0.8139
UPDRS part III (on 時)、n (%)	11～20 21～30 31～40 41～	64 (37.2) 67 (39.0) 31 (18.0) 10 (5.8)	32 (37.6) 34 (40.0) 14 (16.5) 5 (5.9)	64 (37.4) 68 (39.8) 30 (17.5) 9 (5.3)	p = 0.9999
UPDRS part III (on 時)	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	172 24.56 9.03 23.00 11.0 52.0	85 24.60 9.06 24.00 11.0 48.0	171 24.54 8.52 24.00 11.0 51.0	p = 0.9988

表 2.7.6.7-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) (続き)

背景因子	カテゴリ	投与群			検定結果 ^{a)}
		HP-3000 群 (n = 172)	プラセボ群 (n = 85)	ロピニロール塩酸塩 徐放錠群 (n = 171)	
UPDRS part II ^{b)} + III (on 時)、n (%)	11~<20 20~<30 30~<40 40~<50 50~	26 (15.1) 49 (28.5) 51 (29.7) 26 (15.1) 20 (11.6)	14 (16.5) 25 (29.4) 18 (21.2) 16 (18.8) 12 (14.1)	21 (12.3) 53 (31.0) 51 (29.8) 25 (14.6) 21 (12.3)	p = 0.8750
UPDRS part II ^{b)} + III (on 時)	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	172 33.53 13.08 32.25 13.0 74.0	85 32.89 13.15 31.50 13.0 70.0	171 33.39 12.58 32.00 12.0 71.0	p = 0.9310
off 時間 (hr)、n (%)	<2 2~ off 時なし	16 (9.3) 55 (32.0) 101 (58.7)	10 (11.8) 25 (29.4) 50 (58.8)	20 (11.7) 51 (29.8) 100 (58.5)	p = 0.9463
off 時間、hr	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	172 1.86 3.03 0.00 0.0 14.7	85 2.06 3.53 0.00 0.0 15.4	171 1.91 3.17 0.00 0.0 16.4	p = 0.8956

a: 記述統計量は分散分析、頻度集計は χ^2 検定にて投与群間を比較 (有意水準 15%)

b: on 時と off 時の平均とした。

JP-06 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.6.7.3 治験薬の投与状況

安全性解析対象集団における治験薬の投与期間 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は、HP-3000 群で 96.2 ± 31.6 d、プラセボ群で 98.3 ± 26.5 d、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 95.3 ± 32.7 d、治験薬の使用率は、HP-3000 群で $98.11 \pm 6.91\%$ 、プラセボ群で $99.53 \pm 2.56\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $97.88 \pm 8.31\%$ であった。

HP-3000 群において、16 週で治験薬を 64mg まで増量した患者は 58.1% (100/172 例) であり、16 週における投与量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 52.9 ± 15.5 mg であった。プラセボ群において、16 週で 64mg まで増量した患者は 81.1% (77/95 例) であり、16 週における投与量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 58.9 ± 12.2 mg であった。ロピニロール塩酸塩徐放錠群において、16 週で治験薬を 16mg まで増量した患者は 50.0% (88/176 例) であり、16 週における投与量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 12.5 ± 4.2 mg であった。

最終評価時点の 1 日投与量 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は、HP-3000 群で 47.3 ± 18.2 mg、プラセボ群で 53.8 ± 15.3 mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 11.2 ± 4.8 mg、治験薬投与期を通じた最頻投与量は HP-3000 群で 46.4 ± 18.7 mg、プラセボ群で 52.3 ± 16.4 mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 10.9 ± 4.9 mg、治験薬投与期を通じた最高投与量は HP-3000 群で 48.3 ± 17.8 mg、プラセボ群で 54.3 ± 14.7 mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 11.5 ± 4.6 mg であった。

2.7.6.7.4 有効性

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

(1) 主解析：投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較

FAS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の共分散分析による群間比較の結果を表 2.7.6.7-5 に示した。また、PPS の結果を付録 表 2.7.6.7-22 に示した。

FAS において、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は -5.4（-7.3, -3.6）であり、95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は 0.3（-1.2, 1.8）であり、95%信頼区間の上限が 2.5 を下回ったことから、HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が示された。

PPS においても、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は -5.5（-7.2, -3.7）であり、FAS と同様であった。また、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は 0.4（-1.0, 1.9）であり、FAS と同様であった。

表 2.7.6.7-5 投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III (on 時) 合計スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較 (FAS)

最小二乗平均値

投与群	変化量			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限値	上限値
HP-3000 群	-9.8	0.5	-10.8	-8.7
プラセボ群	-4.3	0.8	-5.8	-2.8
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	-10.1	0.5	-11.2	-9.1

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
		下限値	上限値	
HP-3000 群-プラセボ群	-5.4	-7.3	-3.6	< 0.0001
HP-3000 群-ロピニロール塩酸塩徐放錠群	0.3	-1.2	1.8	0.6537
ロピニロール塩酸塩徐放錠群-プラセボ群	-5.8	-7.6	-4.0	< 0.0001

投与群及び UPDRS Part III (on 時) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-06 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

(2) 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア

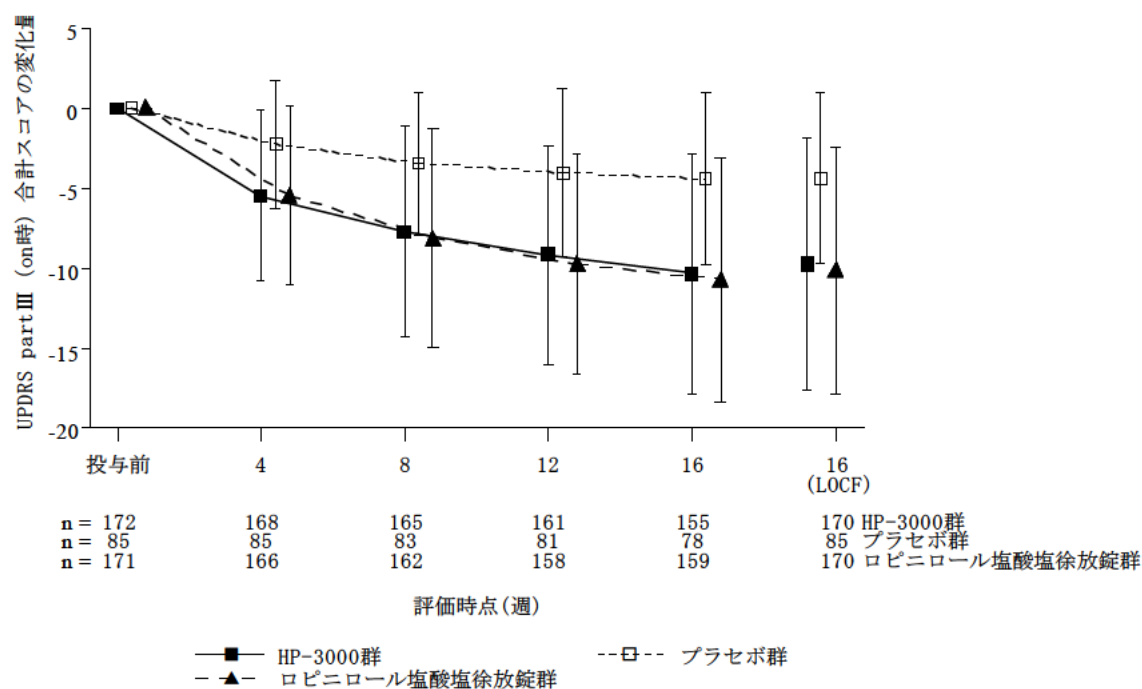
FAS を対象とした、各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-6 に、ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.7-1 に示した。また、PPS の結果を付録 表 2.7.6.7-23 に示した。

表 2.7.6.7-6 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	評価時点	例数	UPDRS part III (on 時) 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3000 群	投与前	172	24.6	9.0	23.0	11	52	-	-	-	-	-
	4 週	168	18.9	8.7	19.0	2	46	-5.5	5.3	-5.0	-24	4
	8 週	165	16.4	8.9	16.0	0	46	-7.7	6.6	-6.0	-30	3
	12 週	161	15.1	8.5	14.0	0	46	-9.1	6.9	-8.0	-35	3
	16 週	155	14.1	8.7	13.0	0	46	-10.3	7.5	-9.0	-41	3
	16 週 (LOCF)	170	14.6	9.5	13.0	0	59	-9.7	7.8	-9.0	-41	20
プラセボ群	投与前	85	24.6	9.1	24.0	11	48	-	-	-	-	-
	4 週	85	22.4	10.1	22.0	1	47	-2.2	4.0	-2.0	-12	12
	8 週	83	21.2	10.0	21.0	0	46	-3.5	4.5	-4.0	-13	7
	12 週	81	20.9	10.5	19.0	0	46	-4.0	5.3	-4.0	-19	13
	16 週	78	20.7	10.5	20.5	0	47	-4.4	5.4	-4.0	-16	13
	16 週 (LOCF)	85	20.2	10.4	20.0	0	47	-4.4	5.3	-4.0	-16	13
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	171	24.5	8.5	24.0	11	51	-	-	-	-	-
	4 週	166	19.2	8.9	20.0	1	40	-5.5	5.6	-4.0	-35	6
	8 週	162	16.7	8.9	17.0	0	36	-8.1	6.8	-7.0	-43	6
	12 週	158	15.0	8.8	15.0	0	37	-9.7	6.9	-10.0	-45	3
	16 週	159	14.2	9.1	14.0	0	40	-10.7	7.7	-11.0	-48	7
	16 週 (LOCF)	170	14.4	9.0	14.0	0	40	-10.1	7.7	-10.0	-48	7

JP-06 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

図 2.7.6.7-1 UPDRS part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (FAS)



平均値 ± 標準偏差

JP-06 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

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

(1) 各評価時点におけるベースラインからの変化量

FAS を対象とした、各評価時点における覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-7 に示した。

表 2.7.6.7-7 各評価時点における覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	評価時点	例数 ^{a)}	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 (%)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3000 群	投与前 ^{b)}	71	29.13	20.88	25.63	0.5	100.0
	4 週	68	-9.83	15.84	-8.73	-53.0	46.3
	8 週	65	-13.90	16.70	-9.26	-66.8	22.7
	12 週	63	-15.52	19.07	-11.78	-77.4	30.0
	16 週	60	-17.00	17.26	-14.70	-57.6	16.9
	16 週 (LOCF)	68	-14.33	18.86	-12.99	-57.6	46.3
プラセボ群	投与前 ^{b)}	35	31.92	24.11	22.94	2.9	95.2
	4 週	35	-2.92	16.34	0.04	-68.5	18.4
	8 週	33	-6.64	21.91	-3.51	-72.3	30.3
	12 週	32	-7.37	19.60	-4.05	-68.5	34.0
	16 週	32	-7.11	24.32	-4.86	-79.7	42.1
	16 週 (LOCF)	35	-5.78	23.72	-3.89	-79.7	42.1

表 2.7.6.7-7 各評価時点における覚醒時間に占める off 時間の割合の
ベースラインからの変化量 (FAS) (続き)

投与群	評価時点	例数 ^{a)}	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 (%)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前 ^{b)}	71	28.68	21.30	25.21	2.7	97.4
	4 週	69	-9.07	19.92	-4.64	-93.0	33.1
	8 週	66	-10.90	22.00	-8.81	-97.4	46.0
	12 週	63	-12.61	19.14	-9.04	-97.4	26.8
	16 週	63	-10.76	21.98	-9.72	-97.4	33.3
	16 週 (LOCF)	69	-11.10	22.46	-9.92	-97.4	33.3

a: ベースラインにおける定量評価が 0 であった症例を除く。

b: ベースライン値

JP-06 試験総括報告書表 11.4-3 を一部改変

(2) 投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量の群間比較

FAS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの変化量の共分散分析による群間比較の結果を表 2.7.6.7-8 に示した。

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の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は-10.18 (-17.66, -2.69) %であった (p = 0.0080)。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の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は-3.35 (-9.49, 2.78) %であった。

表 2.7.6.7-8 投与開始後 16 週 (LOCF) における覚醒時間に占める off 時間の割合の
ベースラインからの変化量の群間比較 (FAS)

最小二乗平均値

投与群	変化量			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限値	上限値
HP-3000 群	-14.71	2.21	-19.07	-10.35
プラセボ群	-4.54	3.08	-10.62	1.54
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	-11.36	2.19	-15.68	-7.03

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
		下限値	上限値	
HP-3000 群-プラセボ群	-10.18	-17.66	-2.69	0.0080
HP-3000 群-ロピニロール塩酸塩徐放錠群	-3.35	-9.49	2.78	0.2822
ロピニロール塩酸塩徐放錠群-プラセボ群	-6.82	-14.29	0.64	0.0730

投与群及び覚醒時間に占める off 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

ベースラインにおける定量評価が 0 であった症例を除く。

JP-06 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

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

(1) 各評価時点におけるベースラインからの変化量

FAS を対象とした、各評価時点における off 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7-9 に示した。

表 2.7.6.7-9 各評価時点における off 時間のベースラインからの変化量の記述統計量 (FAS)

投与群	評価時点	例数 ^{a)}	off 時間のベースラインからの変化量 (hr)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3000 群	投与前 ^{b)}	71	4.52	3.20	4.14	0.1	14.7
	4 週	68	-1.58	2.26	-1.25	-7.9	4.4
	8 週	65	-2.14	2.62	-1.43	-10.1	3.7
	12 週	63	-2.41	2.95	-1.93	-11.8	4.4
	16 週	60	-2.60	2.71	-2.61	-10.6	2.9
	16 週 (LOCF)	68	-2.25	2.80	-2.14	-10.6	3.7
プラセボ群	投与前 ^{b)}	35	5.01	3.96	3.57	0.5	15.4
	4 週	35	-0.38	2.45	0.00	-9.6	2.9
	8 週	33	-1.04	3.43	-0.57	-12.1	5.2
	12 週	32	-1.23	2.96	-0.64	-9.6	3.3
	16 週	32	-1.20	3.90	-0.64	-15.2	4.2
	16 週 (LOCF)	35	-0.99	3.80	-0.21	-15.2	4.2
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前 ^{b)}	71	4.60	3.44	4.21	0.4	16.4
	4 週	69	-1.39	3.25	-0.71	-15.6	5.7
	8 週	66	-1.68	3.59	-1.32	-16.4	6.9
	12 週	63	-1.96	3.18	-1.50	-16.4	4.6
	16 週	63	-1.68	3.67	-1.50	-16.4	5.6
	16 週 (LOCF)	69	-1.74	3.73	-1.57	-16.4	5.6

a: ベースラインにおける定量評価が 0 であった症例を除く。

b: ベースライン値

JP-06 試験総括報告書表 11.4-5 を一部改変

(2) 投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量の群間比較

FAS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における off 時間のベースラインからの変化量の共分散分析による群間比較の結果を表 2.7.6.7-10 に示した。

off 時間のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は-1.54 (-2.71, -0.36) hr であった ($p = 0.0107$)。off 時間のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は-0.60 (-1.57, 0.36) hr であった。

表 2.7.6.7-10 投与開始後 16 週（LOCF）における off 時間のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

最小二乗平均値

投与群	変化量			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限値	上限値
HP-3000 群	-2.35	0.35	-3.03	-1.66
プラセボ群	-0.81	0.48	-1.76	0.15
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	-1.74	0.34	-2.42	-1.06

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
		下限値	上限値	
HP-3000 群-プラセボ群	-1.54	-2.71	-0.36	0.0107
HP-3000 群-ロピニロール塩酸塩徐放錠群	-0.60	-1.57	0.36	0.2188
ロピニロール塩酸塩徐放錠群-プラセボ群	-0.93	-2.11	0.24	0.1176

投与群及び off 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

ベースラインにおける定量評価が 0 であった症例を除く。

JP-06 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

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

(1) 覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間

FAS を対象とした、覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間の割合のベースライン（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群で $86.82 \pm 20.96\%$ 、プラセボ群で $86.06 \pm 22.80\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $86.55 \pm 20.94\%$ であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で $5.55 \pm 14.56\%$ 、プラセボ群で $2.55 \pm 15.33\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $2.65 \pm 16.47\%$ であった。

投与開始後 16 週（LOCF）における覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は 3.42（-0.11, 6.95）%、ベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は 3.19（0.29, 6.09）% であった（投与群及び覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析）。

(2) 覚醒時間に占める苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

FAS を対象とした、覚醒時間に占める苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群で $0.80 \pm 6.29\%$ 、プラセボ群で $0.54 \pm 4.27\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $1.44 \pm 6.63\%$ であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で $0.39 \pm 3.01\%$ 、プラセボ群で $-0.07 \pm 1.81\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $1.60 \pm 7.97\%$ であった。

投与開始後 16 週（LOCF）における覚醒時間に占める苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は 0.45（-0.97, 1.87）%、ベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は -1.17（-2.33, 0.00）% であった（投与群及び覚醒時間に占

Confidential

める苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

(3) 覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

FAS を対象とした、覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で $87.62 \pm 19.81\%$ 、プラセボ群で $86.61 \pm 22.09\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $87.99 \pm 19.77\%$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で $5.94 \pm 13.75\%$ 、プラセボ群で $2.48 \pm 15.29\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $4.24 \pm 16.49\%$ であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は $4.12 (0.92, 7.31) \%$ であった ($p = 0.0116$)。覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は $1.80 (-0.82, 4.43) \%$ であった (投与群及び覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

(4) 覚醒時間に占める苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間

FAS を対象とした、覚醒時間に占める苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で $0.35 \pm 2.30\%$ 、プラセボ群で $0.25 \pm 2.29\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $0.10 \pm 0.90\%$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で $-0.20 \pm 1.61\%$ 、プラセボ群で $-0.10 \pm 0.88\%$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $0.37 \pm 5.07\%$ であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における覚醒時間に占める苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は $-0.04 (-0.87, 0.80) \%$ 、ベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は $-0.42 (-1.10, 0.27) \%$ であった (投与群及び覚醒時間に占める苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

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

(1) ジスキネジアを伴わない on 時間

FAS を対象とした、ジスキネジアを伴わない on 時間のベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で $13.66 \pm 3.55\text{hr}$ 、プラセボ群で $13.65 \pm 3.92\text{hr}$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $13.74 \pm 3.50\text{hr}$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で $1.08 \pm 2.56\text{hr}$ 、プラセボ群で $0.41 \pm 2.60\text{hr}$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $0.75 \pm 2.78\text{hr}$ であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) におけるジスキネジアを伴わない on 時間のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.70 (0.08, 1.32) hr であった ($p = 0.0262$)。ジスキネジアを伴わない on 時間のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.32 (-0.18, 0.83) hr であった (投与群及びジスキネジアを伴わない on 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

(2) 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

FAS を対象とした、苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で $0.12 \pm 0.92\text{hr}$ 、プラセボ群で $0.09 \pm 0.71\text{hr}$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $0.23 \pm 1.07\text{hr}$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で $0.05 \pm 0.35\text{hr}$ 、プラセボ群で $-0.01 \pm 0.29\text{hr}$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $0.26 \pm 1.27\text{hr}$ であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.06 (-0.16, 0.28) hr、ベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は -0.20 (-0.38, -0.02) hr であった (投与群及び苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

(3) ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間

FAS を対象とした、ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で $13.78 \pm 3.37\text{hr}$ 、プラセボ群で $13.74 \pm 3.82\text{hr}$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $13.98 \pm 3.34\text{hr}$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で $1.13 \pm 2.50\text{hr}$ 、プラセボ群で $0.40 \pm 2.59\text{hr}$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $1.01 \pm 2.76\text{hr}$ であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) におけるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.78 (0.21, 1.36) hr であった ($p = 0.0076$)。ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.08 (-0.40, 0.55) hr であった (投与群及びジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

(4) 苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間

FAS を対象とした、苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間のベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で $0.05 \pm 0.34\text{hr}$ 、プラセボ群で $0.04 \pm 0.38\text{hr}$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $0.02 \pm 0.14\text{hr}$ であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で $-0.03 \pm 0.25\text{hr}$ 、プラセボ群で $-0.02 \pm 0.14\text{hr}$ 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で $0.06 \pm 0.86\text{hr}$ であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間のベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は-0.01 (-0.15, 0.13) hr、ベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は-0.07 (-0.19, 0.04) hr であった (投与群及び苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

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

(1) 各評価時点におけるベースラインからの変化量

FAS を対象とした、各評価時点における 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を表 2.7.6.7-11 及び図 2.7.6.7-2 に示した。

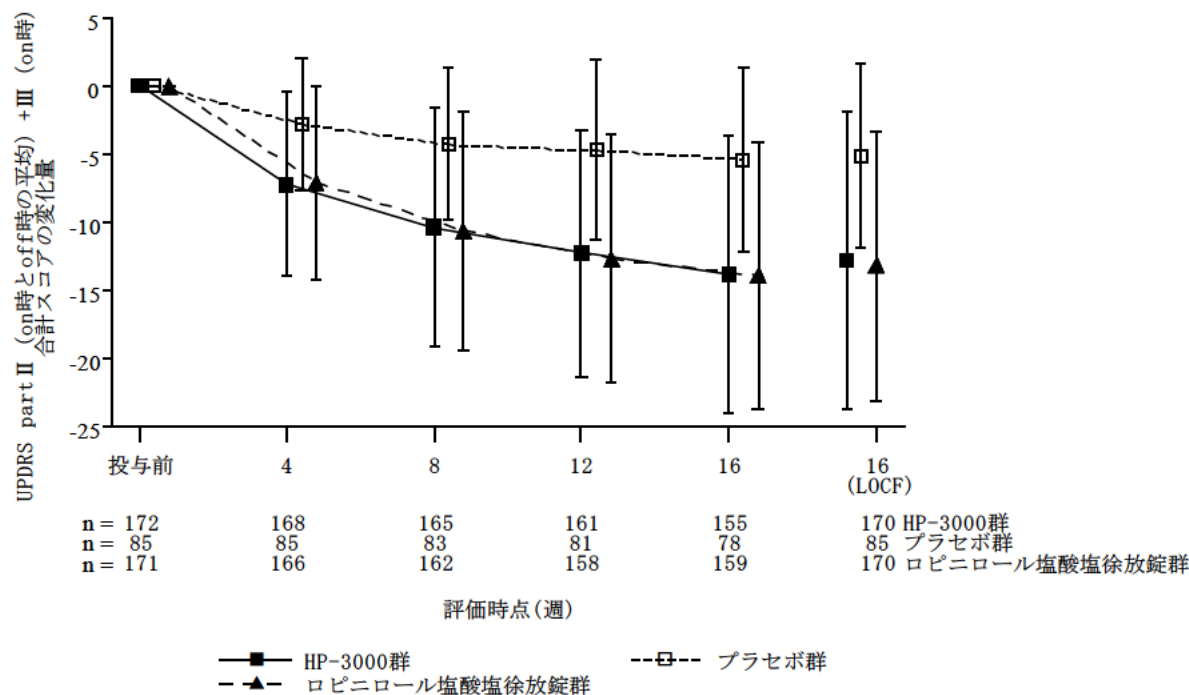
表 2.7.6.7-11 各評価時点における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	評価時点	例数	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				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3000 群	投与前 ^{a)}	172	33.53	13.08	32.25	13.0	74.0
	4 週	168	-7.24	6.76	-6.00	-30.0	4.0
	8 週	165	-10.36	8.73	-8.50	-39.0	3.0
	12 週	161	-12.22	9.07	-10.00	-45.5	3.0
	16 週	155	-13.76	10.11	-12.00	-53.0	3.0
	16 週 (LOCF)	170	-12.77	10.91	-11.75	-53.0	31.5
プラセボ群	投与前 ^{a)}	85	32.89	13.15	31.50	13.0	70.0
	4 週	85	-2.81	4.87	-3.00	-17.0	12.0
	8 週	83	-4.30	5.59	-4.00	-21.0	9.0
	12 週	81	-4.75	6.60	-5.00	-18.5	13.0
	16 週	78	-5.37	6.76	-5.75	-21.5	14.0
	16 週 (LOCF)	85	-5.16	6.78	-5.50	-21.5	14.0
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前 ^{a)}	171	33.39	12.58	32.00	12.0	71.0
	4 週	166	-7.05	7.11	-6.00	-39.0	16.0
	8 週	162	-10.59	8.73	-10.00	-49.0	13.5
	12 週	158	-12.64	9.06	-12.25	-51.0	5.5
	16 週	159	-13.88	9.78	-14.00	-53.5	16.0
	16 週 (LOCF)	170	-13.18	9.86	-13.00	-53.5	16.0

a: ベースライン値

JP-06 試験総括報告書表 11.4-19 を一部改変

図 2.7.6.7-2 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の推移 (FAS)



平均値 ± 標準偏差

JP-06 試験総括報告書図 11.4-4 から引用

(2) 投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量の群間比較

FAS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における 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の共分散分析による群間比較の結果を表 2.7.6.7-12 に示した。

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の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -7.54 (-9.97, -5.10) であった ($p < 0.0001$)。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の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.36 (-1.63, 2.34) であった。

表 2.7.6.7-12 投与開始後 16 週 (LOCF) における 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の群間比較 (FAS)

最小二乗平均値

投与群	変化量			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限値	上限値
HP-3000 群	-12.78	0.72	-14.18	-11.37
プラセボ群	-5.24	1.01	-7.22	-3.25
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	-13.13	0.72	-14.54	-11.73

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
		下限値	上限値	
HP-3000 群-プラセボ群	-7.54	-9.97	-5.10	< 0.0001
HP-3000 群-ロピニロール塩酸塩徐放錠群	0.36	-1.63	2.34	0.7241
ロピニロール塩酸塩徐放錠群-プラセボ群	-7.90	-10.33	-5.46	< 0.0001

投与群及び 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値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-06 試験総括報告書表 11.4-20 から引用

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

(1) on 時

FAS を対象とした、UPDRS part II (on 時) 合計スコアのベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で 8.0 ± 5.0 、プラセボ群で 7.4 ± 5.0 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 7.8 ± 5.1 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で -2.7 ± 4.0 、プラセボ群で -0.7 ± 3.1 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で -2.7 ± 3.4 であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -1.8 ($-2.6, -0.9$) であった ($p < 0.0001$)。UPDRS part II (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.0 ($-0.7, 0.7$) であった [投与群及び UPDRS part II (on 時) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析]。

(2) off 時

FAS を対象とした、UPDRS part II (off 時) 合計スコアのベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で 13.0 ± 7.3 、プラセボ群で 11.7 ± 5.9 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 12.4 ± 7.6 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で -3.2 ± 5.1 、プラセボ群で -1.8 ± 3.7 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で -2.4 ± 4.4 であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II (off 時) 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -1.0 ($-2.8, 0.7$)、ベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は -0.6 ($-2.2, 0.9$) であった [投与群及び UPDRS part II (off 時) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析]。

(3) on 時と off 時の平均

FAS を対象とした、UPDRS part II (on 時と off 時の平均) 合計スコアのベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で 8.98 ± 5.36 、プラセボ群で 8.29 ± 5.07 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 8.84 ± 5.39 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で -3.03 ± 3.93 、プラセボ群で -0.79 ± 3.15 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で -3.03 ± 3.66 であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part II (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の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -2.07 ($-2.95, -1.19$) であった ($p < 0.0001$)。UPDRS part II (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の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は 0.01 ($-0.71, 0.73$) であった [投与群及び UPDRS part II (on 時と off 時の平均) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析]。

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

(1) UPDRS part I

FAS を対象とした、UPDRS part I 合計スコアのベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で 1.0 ± 1.3 、プラセボ群で 0.9 ± 1.3 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 1.0 ± 1.4 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で -0.3 ± 1.2 、プラセボ群で -0.1 ± 0.9 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で -0.2 ± 0.9 であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part I 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -0.1 ($-0.4, 0.1$)、ベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は -0.1 ($-0.3, 0.1$) であった (投与群及び UPDRS part I 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

(2) UPDRS part IV

FAS を対象とした、UPDRS part IV 合計スコアのベースライン (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、HP-3000 群で 1.7 ± 2.1 、プラセボ群で 1.6 ± 1.9 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 1.6 ± 1.8 であった。また、投与開始後 16 週 (LOCF) におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で -0.4 ± 1.3 、プラセボ群で -0.1 ± 1.1 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で -0.2 ± 1.3 であった。

投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - プラセボ群) の推定値 (95%信頼区間) は -0.3 ($-0.6, 0.0$)、ベースラインからの変化量の群間差 (HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群) の推定値 (95%信頼区間) は -0.2 ($-0.4, 0.1$) であった (投与群及び UPDRS part IV 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析)。

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

FAS を対象とした、PDSS のベースライン(平均値 ± 標準偏差)は、HP-3000 群で 116.83 ± 17.92 、プラセボ群で 118.48 ± 21.21 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 116.88 ± 22.48 であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量は、HP-3000 群で 3.35 ± 16.30 、プラセボ群で -0.17 ± 17.48 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 3.72 ± 19.07 であった。

投与開始後 16 週（LOCF）における PDSS のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は $2.87 (-1.23, 6.97)$ 、ベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は $-0.33 (-3.69, 3.02)$ であった（投与群及び PDSS のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析）。

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onder（ベースラインから 20%以上の改善）

(1) 投与開始後 16 週（LOCF）におけるレスポonder群間比較

FAS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポonder（ベースラインから 20%以上の改善）を群間比較した結果を表 2.7.6.7-13 に示した。

UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポonderの割合の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、 $26.5 (13.3, 39.0) \%$ であった（ $p < 0.0001$ ）。UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポonderの割合の群間差（HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群）（95%信頼区間）は、 $2.4 (-8.5, 13.2) \%$ であった（Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.7-13 投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポonderの群間比較（FAS）

投与群	例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポonder		
		n (%)	95%信頼区間	
			下限値	上限値
HP-3000 群	170	131 (77.1)	70.0	83.1
プラセボ群	85	43 (50.6)	39.5	61.6
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	170	127 (74.7)	67.5	81.0

投与群	改善割合の群間差			Fisher 直接確率法
	割合、%	95%信頼区間		p 値
		下限値	上限値	
HP-3000 群-プラセボ群	26.5	13.3	39.0	< 0.0001
HP-3000 群-ロピニロール塩酸塩徐放錠群	2.4	-8.5	13.2	0.7039
ロピニロール塩酸塩徐放錠群-プラセボ群	24.1	10.9	36.8	0.0002

JP-06 試験総括報告書表 11.4-34 から引用

(2) 各評価時点におけるレスポonder

FAS を対象とした、各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポonderを 表 2.7.6.7-14 に示した。

表 2.7.6.7-14 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポonder (FAS)

投与群	評価時点	例数	UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポonder		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
HP-3000 群	4 週	168	87 (51.8)	44.0	59.5
	8 週	165	108 (65.5)	57.7	72.7
	12 週	161	121 (75.2)	67.7	81.6
	16 週	155	124 (80.0)	72.8	86.0
	16 週 (LOCF)	170	131 (77.1)	70.0	83.1
プラセボ群	4 週	85	26 (30.6)	21.0	41.5
	8 週	83	37 (44.6)	33.7	55.9
	12 週	81	38 (46.9)	35.7	58.3
	16 週	78	39 (50.0)	38.5	61.5
	16 週 (LOCF)	85	43 (50.6)	39.5	61.6
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	4 週	166	82 (49.4)	41.6	57.3
	8 週	162	101 (62.3)	54.4	69.8
	12 週	158	119 (75.3)	67.8	81.8
	16 週	159	124 (78.0)	70.7	84.2
	16 週 (LOCF)	170	127 (74.7)	67.5	81.0

JP-06 試験総括報告書表 11.4-33 から引用

(3) 最終評価時点の 1 日投与量別のレスポonder [投与開始後 16 週 (LOCF)]

FAS を対象とした、投与開始後 16 週 (LOCF) における UPDRS part III (on 時) 合計スコアについて、最終評価時点の 1 日投与量別のレスポonder (改善率 20%以上) を 表 2.7.6.7-15 に示した。

投与開始後 16 週 (LOCF) において、最終評価時点の 1 日投与量別の UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポonderは、いずれの投与群でも各投与群の第 1 用量 (HP-3000 群 8mg、プラセボ群 8mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 2mg) よりみられた。

表 2.7.6.7-15 最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における
UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポonder（FAS）

投与群	最終評価時点の 1 日投与量 ^{a)} (mg)	例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポonder		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
HP-3000 群	8	3	2 (66.7)	9.4	99.2
	16	3	3 (100.0)	29.2	100.0
	24	18	13 (72.2)	46.5	90.3
	32	16	13 (81.3)	54.4	96.0
	40	14	9 (64.3)	35.1	87.2
	48	15	13 (86.7)	59.5	98.3
	56	11	9 (81.8)	48.2	97.7
	64	90	69 (76.7)	66.6	84.9
プラセボ群	8	2	1 (50.0)	1.3	98.7
	16	1	0 (0.0)	0.0	97.5
	24	1	1 (100.0)	2.5	100.0
	32	3	3 (100.0)	29.2	100.0
	40	4	3 (75.0)	19.4	99.4
	48	4	2 (50.0)	6.8	93.2
	56	2	1 (50.0)	1.3	98.7
	64	68	32 (47.1)	34.8	59.6
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	2	6	1 (16.7)	0.4	64.1
	4	8	6 (75.0)	34.9	96.8
	6	15	12 (80.0)	51.9	95.7
	8	15	10 (66.7)	38.4	88.2
	10	20	12 (60.0)	36.1	80.9
	12	15	13 (86.7)	59.5	98.3
	14	7	4 (57.1)	18.4	90.1
	16	84	69 (82.1)	72.3	89.6

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 11.4-35 から引用

(4) 治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポonder [投与開始後 16 週（LOCF）]

FAS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアについて、治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポonder（改善率 20%以上）を表 2.7.6.7-16 に示した。

投与開始後 16 週（LOCF）において、治験薬投与期を通じた最頻投与量別の UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポonderは、いずれの投与群でも各投与群の第 1 用量（HP-3000 群 8mg、プラセボ群 8mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 2mg）よりみられた。

表 2.7.6.7-16 治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンス（FAS）

投与群	治験薬投与期を通じた最頻投与量 ^{a)} (mg)	例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンス		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
HP-3000 群	8	3	2 (66.7)	9.4	99.2
	16	3	3 (100.0)	29.2	100.0
	24	21	15 (71.4)	47.8	88.7
	32	15	12 (80.0)	51.9	95.7
	40	15	10 (66.7)	38.4	88.2
	48	12	11 (91.7)	61.5	99.8
	56	11	9 (81.8)	48.2	97.7
	64	90	69 (76.7)	66.6	84.9
プラセボ群	8	2	1 (50.0)	1.3	98.7
	16	1	0 (0.0)	0.0	97.5
	24	2	1 (50.0)	1.3	98.7
	32	4	4 (100.0)	39.8	100.0
	40	4	3 (75.0)	19.4	99.4
	48	4	1 (25.0)	0.6	80.6
	56	1	1 (100.0)	2.5	100.0
	64	67	32 (47.8)	35.4	60.3
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	2	6	1 (16.7)	0.4	64.1
	4	9	6 (66.7)	29.9	92.5
	6	15	13 (86.7)	59.5	98.3
	8	13	8 (61.5)	31.6	86.1
	10	21	13 (61.9)	38.4	81.9
	12	14	12 (85.7)	57.2	98.2
	14	8	5 (62.5)	24.5	91.5
	16	84	69 (82.1)	72.3	89.6

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 11.4-37 から引用

2.7.6.7.4.11 副次評価項目：CGI-I 及び PGI-I

各評価時点における CGI-I のレスポンスを表 2.7.6.7-17 に、PGI-I のレスポンスを表 2.7.6.7-18 に示した。

投与開始後 16 週（LOCF）における CGI-I のレスポンス（「著明改善」及び「中等度改善」）の割合の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、37.4（24.8, 49.3）%であった（ $p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率法）。CGI-I のレスポンスの割合の群間差（HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群）（95%信頼区間）は、0.6（-10.2, 11.5）%であった。

また、投与開始後 16 週（LOCF）における PGI-I のレスポンス（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）の割合の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、41.2（28.7, 52.8）%であった（ $p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率法）。PGI-I のレスポンスの割合の群間差（HP-3000 群 - ロピニロール塩酸塩徐放錠群）（95%信頼区間）は、10.4（-0.5, 21.1）%であった。

表 2.7.6.7-17 投与開始後 16 週及び投与開始後 16 週（LOCF）における CGI-I 及び CGI-I のレスポンス（「著明改善」及び「中等度改善」）（FAS）

投与群	評価時点	例数	CGI-I、n (%)							CGI-I のレスポンス		
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	n (%)	95%信頼区間	
											下限値	上限値
HP-3000 群	16 週	155	32 (20.6)	55 (35.5)	43 (27.7)	24 (15.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (56.1)	47.9	64.1
	16 週（LOCF）	167	32 (19.2)	56 (33.5)	46 (27.5)	27 (16.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	88 (52.7)	44.8	60.5
プラセボ群	16 週	78	2 (2.6)	11 (14.1)	27 (34.6)	33 (42.3)	5 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (16.7)	9.2	26.8
	16 週（LOCF）	85	2 (2.4)	11 (12.9)	29 (34.1)	37 (43.5)	6 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (15.3)	8.4	24.7
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	16 週	159	26 (16.4)	59 (37.1)	56 (35.2)	16 (10.1)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	85 (53.5)	45.4	61.4
	16 週（LOCF）	169	26 (15.4)	62 (36.7)	58 (34.3)	21 (12.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	88 (52.1)	44.3	59.8

JP-06 試験総括報告書表 11.4-39 から引用

表 2.7.6.7-18 投与開始後 16 週及び投与開始後 16 週（LOCF）における PGI-I 及び PGI-I のレスポンス（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）（FAS）

投与群	評価時点	例数	PGI-I、n (%)							PGI-I のレスポンス		
			大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	n (%)	95%信頼区間	
											下限値	上限値
HP-3000 群	16 週	155	28 (18.1)	62 (40.0)	36 (23.2)	19 (12.3)	10 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	90 (58.1)	49.9	65.9
	16 週（LOCF）	168	28 (16.7)	65 (38.7)	40 (23.8)	21 (12.5)	11 (6.5)	3 (1.8)	0 (0.0)	93 (55.4)	47.5	63.0
プラセボ群	16 週	78	2 (2.6)	10 (12.8)	25 (32.1)	31 (39.7)	9 (11.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	12 (15.4)	8.2	25.3
	16 週（LOCF）	85	2 (2.4)	10 (11.8)	26 (30.6)	31 (36.5)	14 (16.5)	0 (0.0)	2 (2.4)	12 (14.1)	7.5	23.4
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	16 週	159	21 (13.2)	51 (32.1)	51 (32.1)	23 (14.5)	11 (6.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	72 (45.3)	37.4	53.4
	16 週（LOCF）	169	21 (12.4)	55 (32.5)	52 (30.8)	27 (16.0)	12 (7.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	76 (45.0)	37.3	52.8

JP-06 試験総括報告書表 11.4-45 から引用

2.7.6.7.4.12 副次評価項目：改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）

FAS を対象とした各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度を表 2.7.6.7-19 に示した。

表 2.7.6.7-19 各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度（FAS）

投与群	評価 時点	例数	改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）、n (%)							
			0	1	1.5	2	2.5	3	4	5
HP-3000 群	投与前	172	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	70 (40.7)	33 (19.2)	62 (36.0)	7 (4.1)	0 (0.0)
	4 週	168	0 (0.0)	8 (4.8)	9 (5.4)	76 (45.2)	29 (17.3)	42 (25.0)	4 (2.4)	0 (0.0)
	8 週	165	2 (1.2)	15 (9.1)	8 (4.8)	74 (44.8)	33 (20.0)	31 (18.8)	2 (1.2)	0 (0.0)
	12 週	161	3 (1.9)	15 (9.3)	7 (4.3)	82 (50.9)	25 (15.5)	27 (16.8)	2 (1.2)	0 (0.0)
	16 週	155	5 (3.2)	15 (9.7)	11 (7.1)	68 (43.9)	25 (16.1)	29 (18.7)	2 (1.3)	0 (0.0)
	16 週（LOCF）	170	5 (2.9)	17 (10.0)	11 (6.5)	75 (44.1)	27 (15.9)	29 (17.1)	6 (3.5)	0 (0.0)
プラセボ群	投与前	85	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (35.3)	23 (27.1)	29 (34.1)	3 (3.5)	0 (0.0)
	4 週	85	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.7)	37 (43.5)	19 (22.4)	24 (28.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
	8 週	83	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (3.6)	42 (50.6)	17 (20.5)	17 (20.5)	2 (2.4)	0 (0.0)
	12 週	81	0 (0.0)	3 (3.7)	5 (6.2)	41 (50.6)	10 (12.3)	19 (23.5)	3 (3.7)	0 (0.0)
	16 週	78	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (5.1)	39 (50.0)	8 (10.3)	21 (26.9)	2 (2.6)	0 (0.0)
	16 週（LOCF）	85	0 (0.0)	4 (4.7)	5 (5.9)	43 (50.6)	10 (11.8)	21 (24.7)	2 (2.4)	0 (0.0)
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	171	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (36.3)	41 (24.0)	59 (34.5)	9 (5.3)	0 (0.0)
	4 週	166	1 (0.6)	11 (6.6)	2 (1.2)	72 (43.4)	35 (21.1)	38 (22.9)	7 (4.2)	0 (0.0)
	8 週	162	2 (1.2)	17 (10.5)	5 (3.1)	70 (43.2)	29 (17.9)	33 (20.4)	6 (3.7)	0 (0.0)
	12 週	159	4 (2.5)	16 (10.1)	7 (4.4)	67 (42.1)	30 (18.9)	29 (18.2)	6 (3.8)	0 (0.0)
	16 週	159	7 (4.4)	21 (13.2)	4 (2.5)	69 (43.4)	28 (17.6)	26 (16.4)	4 (2.5)	0 (0.0)
	16 週（LOCF）	170	7 (4.1)	21 (12.4)	4 (2.4)	76 (44.7)	31 (18.2)	27 (15.9)	4 (2.4)	0 (0.0)

JP-06 試験総括報告書表 11.4-51 を一部改変

投与開始後 16 週（LOCF）における改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 群で -0.40 ± 0.65 、プラセボ群で -0.27 ± 0.54 、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で -0.49 ± 0.66 であった。

投与開始後 16 週（LOCF）に改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）が減少した患者の割合（95%信頼区間）は、HP-3000 群 42.4（34.8, 50.2）%、プラセボ群 35.3（25.2, 46.4）%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 50.6（42.8, 58.3）%であった。

2.7.6.7.5 安全性

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

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 2.7.6.7-20 に示した。

(1) 有害事象

有害事象の発現率は、HP-3000 群で 72.6%（164/226 例）、プラセボ群で 61.4%（78/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 76.4%（175/229 例）であった。

HP-3000 群で発現率が 2%以上の有害事象は、適用部位紅斑 10.2%（23/226 例）、傾眠 9.7%（22/226 例）、悪心 9.3%（21/226 例）、上咽頭炎 8.8%（20/226 例）、適用部位そう痒感 8.0%（18/226 例）、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%（15/226 例）、便秘 6.2%（14/226 例）、挫傷、幻視が各 3.5%（8/226 例）、尿中血陽性、起立性低血圧が各 3.1%（7/226 例）、血中乳酸脱

水素酵素増加、尿中ブドウ糖陽性、食欲減退、背部痛が各 2.7% (6/226 例)、擦過傷、尿中蛋白陽性、譫妄が各 2.2% (5/226 例) であった。

プラセボ群で発現率が 2%以上の有害事象は、適用部位そう痒感、上咽頭炎、傾眠が各 7.9% (10/127 例)、悪心 6.3% (8/127 例)、適用部位紅斑、挫傷が各 4.7% (6/127 例)、転倒、尿中ブドウ糖陽性が各 3.9% (5/127 例)、起立性低血圧 3.1% (4/127 例)、倦怠感、擦過傷、白血球数増加、食欲減退、背部痛が各 2.4% (3/127 例) であった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群で発現率が 2%以上の有害事象は、悪心 14.8% (34/229 例)、上咽頭炎 8.7% (20/229 例)、傾眠 8.3% (19/229 例)、ジスキネジア 7.9% (18/229 例)、幻視 6.6% (15/229 例)、便秘、適用部位紅斑が各 5.7% (13/229 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4.8% (11/229 例)、適用部位そう痒感、食欲減退が各 4.4% (10/229 例)、嘔吐、起立性低血圧が各 3.9% (9/229 例)、挫傷、擦過傷、浮動性めまいが各 3.5% (8/229 例)、転倒、起立血圧低下、背部痛が各 3.1% (7/229 例)、腹部不快感、尿中ブドウ糖陽性が各 2.6% (6/229 例) であった。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、適用部位紅斑、傾眠、悪心、上咽頭炎、適用部位そう痒感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジスキネジア、便秘、幻視であった。

プラセボ群より HP-3000 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑 [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)、以下同順]、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [6.6% (15/226 例)、0.8% (1/127 例)、4.8% (11/229 例)]、ジスキネジア [6.6% (15/226 例)、1.6% (2/127 例)、7.9% (18/229 例)] 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% (21/226 例)、プラセボ群 6.3% (8/127 例)、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 14.8% (34/229 例)] であった。

重症度別有害事象発現率は、HP-3000 群で軽度 59.3% (134/226 例)、中等度 7.5% (17/226 例)、高度 5.8% (13/226 例)、プラセボ群で軽度 50.4% (64/127 例)、中等度 11.0% (14/127 例)、高度 0.0% (0/127 例)、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で軽度 62.0% (142/229 例)、中等度 11.4% (26/229 例)、高度 3.1% (7/229 例) であった。いずれの投与群も有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。

HP-3000 群で重症度が高度の有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 4 例、肺炎が 3 例、急性心筋梗塞、胃腸出血、胆嚢炎、硬膜下血腫、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、血中カリウム減少、妄想、リビドー亢進が各 1 例であった。

プラセボ群で重症度が高度の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で重症度が高度の有害事象は、脊椎圧迫骨折が 2 例、大腿骨頸部骨折、くも膜下出血、血中カリウム減少、血圧上昇、ヘモグロビン減少、水頭症が各 1 例であった。

(2) 因果関係が否定できない有害事象

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

HP-3000 群で発現率が 2%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% (23/226 例)、傾眠 9.7% (22/226 例)、悪心 8.8% (20/226 例)、適用部位そう痒感 8.0% (18/226 例)、ジスキネジア 6.6% (15/226 例)、便秘 4.4% (10/226 例)、幻視 3.5% (8/226 例)、食欲減退、起立性低血圧が各 2.2% (5/226 例) であった。

プラセボ群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位そう痒感 7.9% (10/127 例)、傾眠 7.1% (9/127 例)、悪心 5.5% (7/127 例)、適用部位紅斑 4.7% (6/127 例)、起立性低血圧 3.1% (4/127 例) であった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、悪心 12.2% (28/229 例)、傾眠 7.9% (18/229 例)、ジスキネジア 7.4% (17/229 例)、幻視 6.6% (15/229 例)、適用部位紅斑 5.7% (13/229 例)、適用部位そう痒感 4.4% (10/229 例)、便秘 3.9% (9/229 例)、嘔吐、起立性低血圧が各 3.5% (8/229 例)、食欲減退 3.1% (7/229 例)、浮動性めまい 2.6% (6/229 例)、腹部不快感、転倒が各 2.2% (5/229 例) であった。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑、傾眠、悪心、適用部位そう痒感、ジスキネジア、幻視であった。

プラセボ群より 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は、適用部位紅斑 [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)、以下同順]、ジスキネジア [6.6% (15/226 例)、1.6% (2/127 例)、7.4% (17/229 例)] 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。

重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 群で軽度 45.1% (102/226 例)、中等度 5.8% (13/226 例)、高度 3.1% (7/226 例)、プラセボ群で軽度 31.5% (40/127 例)、中等度 7.1% (9/127 例)、高度 0.0% (0/127 例)、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で軽度 46.7% (107/229 例)、中等度 7.4% (17/229 例)、高度 1.7% (4/229 例) であった。いずれの投与群も因果関係が否定できない有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。

HP-3000 群で重症度が高度の因果関係が否定できない有害事象は、肺炎が 2 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中カリウム減少、妄想、リビドー亢進が各 1 例であった。

プラセボ群で重症度が高度の因果関係が否定できない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で重症度が高度の因果関係が否定できない有害事象は、脊椎圧迫骨折が 2 例、血圧上昇、ヘモグロビン減少が各 1 例であった。

表 2.7.6.7-20 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 (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)	HP-3000 群 (n = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)
有害事象全体	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						
凝血異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害						
動悸	6 (2.7)	2 (1.6)	4 (1.7)	4 (1.8)	2 (1.6)	2 (0.9)
急性心筋梗塞	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞房ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
右房ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害						
耳鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
回転性めまい	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						
眼瞼炎	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
アレルギー性結膜炎	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)

表 2.7.6.7-20 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 = 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 (%)
胃腸障害	49 (21.7)	22 (17.3)	67 (29.3)	34 (15.0)	15 (11.8)	50 (21.8)
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)
下痢	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
嘔吐	2 (0.9)	2 (1.6)	9 (3.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	8 (3.5)
腹痛	1 (0.4)	2 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (0.4)	2 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
齲歯	1 (0.4)	2 (1.6)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性歯肉炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
変色便	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肛門出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔粘膜血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
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)
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)
異常感	3 (1.3)	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (1.6)	1 (0.4)
倦怠感	3 (1.3)	3 (2.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (1.6)	2 (0.9)

表 2.7.6.7-20 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 = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)	HP-3000 群 (n = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)
発熱	3 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
顔面浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.7)
疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
適用部位湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	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)
アレルギー性浮腫	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)
上咽頭炎	20 (8.8)	10 (7.9)	20 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	2 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.4)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-20 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 = 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 (%)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
A 型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.8)	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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
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)
節足動物刺傷	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 2 度熱傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎖骨骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節脱臼	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頸部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-20 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 = 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 (%)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
胸骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	41 (18.1)	17 (13.4)	38 (16.6)	19 (8.4)	6 (4.7)	15 (6.6)
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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.8)	1 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.8)	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
白血球数増加	4 (1.8)	3 (2.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	4 (1.8)	1 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	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	3 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
血中尿素増加	3 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.3)	2 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球百分率増加	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
血中カリウム減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-20 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 = 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 (%)
好酸球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	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	0 (0.0)	1 (0.8)	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)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
食欲減退	6 (2.7)	3 (2.4)	10 (4.4)	5 (2.2)	2 (1.6)	7 (3.1)
脱水	3 (1.3)	2 (1.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.8)	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	18 (8.0)	6 (4.7)	15 (6.6)	5 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
背部痛	6 (2.7)	3 (2.4)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
筋肉痛	3 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱後弯症	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	1 (0.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-20 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 = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)	HP-3000 群 (n = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	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）	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性リンパ性白血病	0 (0.0)	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)
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)
硬膜下ヒグローム	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)

表 2.7.6.7-20 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 = 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 (%)
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)
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)
頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿失禁	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
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)
咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
発声障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-20 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 = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)	HP-3000 群 (n = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)
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)
湿疹	3 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
褥瘡性潰瘍	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)	2 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚剥脱	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.4)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
乾皮症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)
色素沈着障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
過角化	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	9 (4.0)	6 (4.7)	10 (4.4)	5 (2.2)	5 (3.9)	8 (3.5)
起立性低血圧	7 (3.1)	4 (3.1)	9 (3.9)	5 (2.2)	4 (3.1)	8 (3.5)
静脈瘤	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver

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 から引用

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

重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を付録 表 2.7.6.7-24 に示した。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、HP-3000 群 14.2% (32/226 例)、プラセボ群 9.4% (12/127 例)、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 8.7% (20/229 例) であった。主な治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑 [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) (以下同順)]、適用部位そう痒感 [8.0% (18/226 例)、7.9% (10/127 例)、4.4% (10/229 例)] であった。治験薬投与部位の有害事象はいずれも因果関係が否定されず、重症度は HP-3000 群の適用部位皮膚炎 1 例の中等度を除き、軽度であった。

2.7.6.7.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡は 2 例にみられ、いずれも HP-3000 群で急性心筋梗塞及び胃腸出血の各 1 例であった。

死亡例の詳細な経過を付録 表 2.7.6.7-25 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3000 群で 9 例 9 件、プラセボ群で 2 例 2 件、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 9 例 11 件に認められた。HP-3000 群での内訳は肺炎の 3 例 3 件、胃潰瘍、胆嚢炎、硬膜下血腫、胃癌、譫妄、妄想の各 1 例 1 件であり、このうち因果関係が否定されなかった事象は肺炎の 2 例 2 件、胃潰瘍、譫妄、妄想の各 1 例 1 件であった。プラセボ群での内訳は 2 型糖尿病、振戦の各 1 例 1 件であり、このうち因果関係が否定されなかった事象は振戦の 1 例 1 件であった。ロピニロール塩酸塩徐放錠群での内訳は脊椎圧迫骨折の 3 例 3 件、大腿骨頸部骨折、橈骨骨折、慢性リンパ性白血病、一過性脳虚血発作の各 1 例 1 件、くも膜下出血及び水頭症の 1 例 2 件 (同一患者)、妄想及び幻視の 1 例 2 件 (同一患者) であり、このうち因果関係が否定されなかった事象は脊椎圧迫骨折の 3 例 3 件、妄想及び幻視の 1 例 2 件 (同一患者) であった。

なお、死亡以外の重篤な有害事象として、HP-3000 群で単径ヘルニア 1 例 (704 組 1 番) がみられたが、GCP 不遵守例のため安全性解析対象集団から除外した。

重篤な有害事象の詳細を付録 表 2.7.6.7-26 に示した。

2.7.6.7.5.4 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されている以外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) の発現率は、HP-3000 群で 5.8% (13/226 例)、プラセボ群で 2.4% (3/127 例)、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 2.2% (5/229 例) であった。

発現した事象は、HP-3000 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1.8% (4/226 例)、譫妄が 0.9% (2/226 例)、適用部位皮膚炎、無力症、顔面浮腫、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、C-反応性蛋白増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、脊柱後弯症、ジスキネジア、幻覚、幻視が各 0.4% (1/226 例)、プラセボ群で悪心、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が 0.9% (2/229 例)、血中カリウム減少、ヘモグロビン減少、幻視が各 0.4% (1/229 例) であった。

HP-3000 群で最も発現率の高かったその他の重要な有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1.8% (4/226 例) であり、プラセボ群及びロピニロール塩酸塩徐放錠群ではみられなかった。HP-3000 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例はいずれも重症度が高度であり、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常として報告された。

2.7.6.7.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（重篤な有害事象を含む）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)、大腿骨頸部骨折、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。

2.7.6.7.5.6 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査について、臨床検査値の記述統計量を付録 表 2.7.6.7-27 に示した。また、尿検査について、臨床検査値の時期別集計を付録 表 2.7.6.7-28 に示した。

血液学的検査、血液生化学検査及び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。

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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの記述統計量を付録 表 2.7.6.7-29 に示した。

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。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図の時期別集計を付録 表 2.7.6.7-30 に示した。

12 誘導心電図の異常所見の有無において、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。

2.7.6.7.6 結論

- 主要評価項目である UPDRS part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された。

- 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及び off 時間のベースラインからの変化量は、プラセボ群より HP-3000 群で大きく、有意差がみられた。
- 覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースラインからの変化量は、プラセボ群より HP-3000 群で大きく、有意差がみられた。
- 覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間の割合のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対する有意差はみられなかったが、全ての評価時点において HP-3000 群がプラセボ群を上回る傾向がみられた。
- ジスキネジアを伴わない on 時間のベースラインからの変化量及びジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースラインからの変化量は、いずれもプラセボ群より HP-3000 群で大きく、有意差がみられた。
- 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、UPDRS part II (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量及び UPDRS part II (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は、いずれもプラセボ群より HP-3000 群で大きく、有意差がみられた。
- UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンス (ベースラインから 20%以上の改善) の割合は、プラセボ群より HP-3000 群で高く、有意差がみられた。
- CGI-I のレスポンス (「著明改善」及び「中等度改善」) の割合は、プラセボ群より HP-3000 群で高く、有意差がみられた。
- PGI-I のレスポンス (「大幅な改善」及び「中程度の改善」) の割合は、プラセボ群より HP-3000 群で高く、有意差がみられた。
- 有害事象の発現率は、HP-3000 群で 72.6% (164/226 例)、プラセボ群で 61.4% (78/127 例)、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 76.4% (175/229 例) であった。
- プラセボ群より HP-3000 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジスキネジアであった。
- 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ず、5%以上低かった有害事象は悪心であった。
- いずれの投与群も有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。

以上より、HP-3000 の 16 週間反復投与は L-DOPA 併用パーキンソン病患者に対して有効であり、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.7.7 付録

表 2.7.6.7-21 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 2.7.6.7-22 投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

表 2.7.6.7-23 各評価時点における UPDRS part III（on 時）合計スコア及びベースラインからの変化量（PPS）

表 2.7.6.7-24 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）

表 2.7.6.7-25 死亡例の叙述

表 2.7.6.7-26 重篤な有害事象の叙述

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.7-28 臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.7-29 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.7-30 12 誘導心電図の時期別集計（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.7-21 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			検定結果 ^{a)}
		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)	p = 0.3277
	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)	p = 0.5426
	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	p = 0.5188
	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	p = 0.5285
	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)	p = 0.3877
	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	p = 0.1773
	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	

表 2.7.6.7-21 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）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群			検定結果 ^{a)}
		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)	
肝機能障害、n (%)	グレード 0 グレード 1 グレード 2 グレード 3	210 (92.9) 10 (4.4) 6 (2.7) 0 (0.0)	116 (91.3) 10 (7.9) 1 (0.8) 0 (0.0)	218 (95.2) 8 (3.5) 3 (1.3) 0 (0.0)	p = 0.2370
eCL _{CR} (mL/min)、n (%)	90～ 60～< 90 30～< 60 < 30	47 (20.8) 130 (57.5) 48 (21.2) 1 (0.4)	29 (22.8) 60 (47.2) 38 (29.9) 0 (0.0)	43 (18.8) 129 (56.3) 57 (24.9) 0 (0.0)	p = 0.3704
罹病期間（年）、n (%)	< 1 1～< 5 5～< 10 10～	25 (11.1) 126 (55.8) 51 (22.6) 24 (10.6)	8 (6.3) 76 (59.8) 31 (24.4) 12 (9.4)	13 (5.7) 131 (57.2) 64 (27.9) 21 (9.2)	p = 0.3648
罹病期間、年	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	226 4.49 4.06 3.15 0.1 26.0	127 4.69 4.11 3.30 0.4 32.0	229 4.83 3.82 3.80 0.1 27.0	p = 0.6537
L-DOPA による問題症状					
wearing off 現象の有無、n (%)	なし あり	151 (66.8) 75 (33.2)	80 (63.0) 47 (37.0)	140 (61.1) 89 (38.9)	p = 0.4433
on-off 現象の有無、n (%)	なし あり	220 (97.3) 6 (2.7)	121 (95.3) 6 (4.7)	213 (93.0) 16 (7.0)	p = 0.0971
no-on/delayed on 現象の有無、n (%)	なし あり	222 (98.2) 4 (1.8)	127 (100.0) 0 (0.0)	222 (96.9) 7 (3.1)	p = 0.1259
L-DOPA 効果不十分の有無、n (%)	なし あり	45 (19.9) 181 (80.1)	29 (22.8) 98 (77.2)	54 (23.6) 175 (76.4)	p = 0.6189
前治療の有無（ドパミンアゴニスト）、n (%)	なし あり	204 (90.3) 22 (9.7)	107 (84.3) 20 (15.7)	201 (87.8) 28 (12.2)	p = 0.2474
前治療の有無（L-DOPA 及びドパミンアゴニスト以外の抗パーキンソン病薬）、n (%)	なし あり	119 (52.7) 107 (47.3)	52 (40.9) 75 (59.1)	93 (40.6) 136 (59.4)	p = 0.0189
併用治療の有無（抗パーキンソン病薬以外）、n (%)	なし あり	7 (3.1) 219 (96.9)	4 (3.1) 123 (96.9)	9 (3.9) 220 (96.1)	p = 0.8702
CYP1A2 阻害薬、n (%)	なし あり	184 (81.4) 42 (18.6)	104 (81.9) 23 (18.1)	181 (79.0) 48 (21.0)	p = 0.7454
改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）、n (%)	2 2.5 3 4	90 (39.8) 42 (18.6) 84 (37.2) 10 (4.4)	44 (34.6) 33 (26.0) 44 (34.6) 6 (4.7)	85 (37.1) 49 (21.4) 84 (36.7) 11 (4.8)	p = 0.8234
UPDRS part III（on 時）、n (%)	11～20 21～30 31～40 41～	82 (36.3) 89 (39.4) 41 (18.1) 14 (6.2)	47 (37.0) 52 (40.9) 20 (15.7) 8 (6.3)	85 (37.1) 91 (39.7) 39 (17.0) 14 (6.1)	p = 0.9992
UPDRS part III（on 時）	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	226 24.77 8.93 23.00 11.0 52.0	127 24.87 9.04 25.00 11.0 48.0	229 24.57 8.89 24.00 11.0 51.0	p = 0.9490
UPDRS part II ^{b)} + III（on 時）、n (%)	11～< 20 20～< 30 30～< 40 40～< 50 50～	31 (13.7) 66 (29.2) 69 (30.5) 35 (15.5) 25 (11.1)	20 (15.7) 35 (27.6) 31 (24.4) 25 (19.7) 16 (12.6)	31 (13.5) 70 (30.6) 62 (27.1) 38 (16.6) 28 (12.2)	p = 0.9452

表 2.7.6.7-21 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）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群			検定結果 ^{a)}
		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)	
UPDRS part II ^{b)} + III (on 時)	例数	226	127	229	p = 0.9532
	平均値	33.62	33.23	33.33	
	標準偏差	12.87	12.70	12.72	
	中央値	32.00	32.00	31.00	
	最小値	13.0	13.0	12.0	
	最大値	74.0	70.0	72.0	
off 時間 (hr)、n (%)	< 2	23 (10.2)	16 (12.6)	32 (14.0)	p = 0.7855
	2～	74 (32.7)	40 (31.5)	68 (29.7)	
	off 時なし	129 (57.1)	71 (55.9)	129 (56.3)	
off 時間、hr	例数	226	127	229	p = 0.8027
	平均値	1.94	2.14	1.92	
	標準偏差	3.09	3.48	3.14	
	中央値	0.00	0.00	0.00	
	最小値	0.0	0.0	0.0	
	最大値	14.7	15.4	16.4	

a: 記述統計量は分散分析、頻度集計は χ^2 検定にて投与群間を比較（有意水準 15%）

b: on 時と off 時の平均とした。

JP-06 試験総括報告書表 14.1.4-3 を一部改変

表 2.7.6.7-22 投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

最小二乗平均値

投与群	変化量			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限値	上限値
HP-3000 群	-10.0	0.5	-11.0	-8.9
プラセボ群	-4.5	0.7	-6.0	-3.1
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	-10.4	0.5	-11.4	-9.4

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
		下限値	上限値	
HP-3000 群-プラセボ群	-5.5	-7.2	-3.7	< 0.0001
HP-3000 群-ロピニロール塩酸塩徐放錠群	0.4	-1.0	1.9	0.5436
ロピニロール塩酸塩徐放錠群-プラセボ群	-5.9	-7.7	-4.1	< 0.0001

投与群及び UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-06 試験総括報告書表 14.2.1-4 を一部改変

表 2.7.6.7-23 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア及びベースラインからの変化量 (PPS)

投与群	評価時点	例数	UPDRS part III (on 時) 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3000 群	投与前	169	24.2	8.7	23.0	11	52	-	-	-	-	-
	4 週	166	18.7	8.5	19.0	2	46	-5.4	5.1	-5.0	-20	4
	8 週	163	16.3	8.9	15.0	0	46	-7.6	6.4	-6.0	-28	3
	12 週	157	14.9	8.4	14.0	0	46	-9.1	6.8	-8.0	-35	3
	16 週	153	14.0	8.7	13.0	0	46	-10.4	7.5	-9.0	-41	3
	16 週 (LOCF)	169	14.3	8.9	13.0	0	46	-9.9	7.5	-9.0	-41	5
プラセボ群	投与前	84	24.4	9.0	24.0	11	48	-	-	-	-	-
	4 週	84	22.1	9.9	21.5	1	47	-2.3	3.9	-2.0	-12	12
	8 週	82	20.9	9.7	20.5	0	46	-3.6	4.3	-4.0	-13	7
	12 週	80	20.5	10.1	19.0	0	46	-4.2	5.2	-4.0	-19	13
	16 週	77	20.4	10.1	20.0	0	45	-4.6	5.3	-4.0	-16	13
	16 週 (LOCF)	84	19.9	10.1	20.0	0	45	-4.5	5.2	-4.0	-16	13
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	164	24.6	8.7	24.0	11	51	-	-	-	-	-
	4 週	161	19.1	8.9	19.0	1	40	-5.6	5.6	-5.0	-35	6
	8 週	160	16.7	8.9	17.0	0	36	-8.2	6.8	-7.0	-43	6
	12 週	155	14.9	8.8	15.0	0	37	-9.9	6.9	-10.0	-45	3
	16 週	156	14.1	9.1	13.5	0	40	-10.7	7.5	-11.0	-48	7
	16 週 (LOCF)	164	14.2	9.1	14.0	0	40	-10.5	7.6	-10.0	-48	7

JP-06 試験総括報告書表 14.2.1-2 から引用

表 2.7.6.7-24 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			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 (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)	HP-3000 群 (n = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	全体	32 (14.2)	12 (9.4)	20 (8.7)	32 (14.2)	12 (9.4)	20 (8.7)
	軽度	31 (13.7)	12 (9.4)	20 (8.7)	31 (13.7)	12 (9.4)	20 (8.7)
	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	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 (14.2)	12 (9.4)	20 (8.7)	32 (14.2)	12 (9.4)	20 (8.7)
	軽度	31 (13.7)	12 (9.4)	20 (8.7)	31 (13.7)	12 (9.4)	20 (8.7)
	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	全体	23 (10.2)	6 (4.7)	13 (5.7)	23 (10.2)	6 (4.7)	13 (5.7)
	軽度	23 (10.2)	6 (4.7)	13 (5.7)	23 (10.2)	6 (4.7)	13 (5.7)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	全体	18 (8.0)	10 (7.9)	10 (4.4)	18 (8.0)	10 (7.9)	10 (4.4)
	軽度	18 (8.0)	10 (7.9)	10 (4.4)	18 (8.0)	10 (7.9)	10 (4.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	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	1 (0.4)	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)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	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 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	全体	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位腫脹	全体	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-24 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			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 (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)	HP-3000 群 (n = 226) n (%)	プラセボ群 (n = 127) n (%)	ロビニロール 塩酸塩徐放錠群 (n = 229) n (%)
適用部位刺激感	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	全体	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver

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 12.2-2 から引用

表 2.7.6.7-25 死亡例の叙述

[HP-3000 群] 薬剤番号：576 組 5 番

有害事象名	急性心筋梗塞（医師記述語：急性心筋梗塞）			
有害事象の内容 （急性心筋梗塞）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 111 日目		
	転帰	死亡（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ）		
	重症度	高度		
	重篤と判断した理由	死に至るもの		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	なし			
患者背景	61 歳、女、70.1kg、合併症：糖尿病、高血圧症、腰部脊柱管狭窄症、便秘症、両肩痛、既往歴：なし			
併用薬（当該有害 事象発現までに使用 されていた併用 薬）	1：ビ・シフロール錠 0.5mg（目的：対象疾患） 2：メネシット配合錠 100（目的：対象疾患） 3：アマリール OD 錠 0.5mg（目的：合併症） 4：エクア錠 50mg（目的：合併症） 5：プロプレス錠 2（目的：合併症） 6：プロプレス錠 4（目的：合併症） 7：オパルモン錠 5μg（目的：合併症） 8：マグミット錠 330mg（目的：合併症） 9：トラマール OD 錠 25mg（目的：合併症） 10：リリカカプセル 25mg（目的：合併症） 11：プリンペラン錠 5（目的：その他） 12：ナウゼリン錠 10（目的：その他） 13：アムロジピン OD 錠 2.5mg〔杏林〕（目的：合併症） 14：グリミクロン HA 錠 20mg（目的：合併症） 15：ノイロトロピン錠 4 単位（目的：合併症） 16：ロキソプロフェンナトリウムテープ 100mg「ケミファ」（目的：合併症） 17：オパルモン錠 5μg（目的：合併症） 18：沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」（目的：その他） 19：リリカカプセル 25mg（目的：合併症）			
経過（急性心筋梗 塞）	1 日目 治験薬投与開始 110 日目 夜こたつで寝て、起きた後に風呂に入った。 111 日目 家人が風呂場で顔を湯につけて死亡しているところを発見した。往診の医師が死亡確認し、検死の結果、急性心筋梗塞であることを確認した。 113 日目 親戚が来院し、死亡した連絡を受けた。 123 日目 親戚より死体検案書及び症状日誌、治験薬使用記録、治験薬一部を入手した。死体検案書より、死因が急性心筋梗塞の疑いであることが判明した。			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	28 日目
		32mg	29 日目	42 日目
		40mg	43 日目	56 日目
		48mg	57 日目	70 日目
		56mg	71 日目	84 日目
		64mg	85 日目	109 日目
死亡に至った有害 事象に対する薬 剤：薬剤名又は内 容〔1 日量〕	なし			
治験責任医師又は 治験分担医師のコ メント	御家族からの聴取で、検死による直接死因が急性心筋梗塞との話だったので治験薬との因果関係は無いものと判断した。なお、当該被験者は危険因子として糖尿病、高血圧を合併しており急性心筋梗塞がおこったと考えられる。死亡のため追跡調査なし			

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（心筋梗塞の危険因子である糖尿病及び高血圧を合併しており、薬剤性の症状ではないと判断したため。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：725 組 2 番

有害事象名	胃腸出血（医師記述語：消化管出血）			
有害事象の内容 （胃腸出血）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 82 日目		
	転帰	死亡（有害事象発現日から 2 日目 ^{a)} ）		
	重症度	高度		
	重篤と判断した理由	死に至るもの		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現したその他の有害事象 （非重篤）	倦怠感（医師記述語：体のだるさ） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 3 日目 転帰： 不明（有害事象発現日から 81 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
患者背景	74 歳、男、54.5kg、合併症：高血圧症、前立腺肥大症、強直性脊椎炎、胃潰瘍、鼠径ヘルニア、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：レプリントン配合錠 L（目的：対象疾患） 2：ボルタレンテープ 30mg（目的：合併症） 3：ミカルディス錠 40mg（目的：合併症） 4：アムロジピン錠 5mg「EMEC」（目的：合併症） 5：アテノロール錠 25mg「トーワ」（目的：合併症） 6：ネキシウムカプセル 20mg（目的：合併症） 7：ベタニス錠 50mg（目的：合併症） 8：ナフトピジル OD 錠 50mg「EE」（目的：合併症） 9：メネシット配合錠 100（目的：対象疾患）			
経過（胃腸出血）	1 日目 治験薬投与開始 71 日目 治験規定来院（投与 10 週）。特に体調に変化は認められなかった。 83 日目 他院より電話にて下記連絡を受けた。 昨日より吐血をしており、本日の明け方に自宅にて大量の黒い血を吐き動かなくなっている所を家族に発見された。 検死の結果、消化管出血による失血死と判断された。			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	32 日目
		32mg	33 日目	42 日目
		40mg	43 日目	56 日目
		48mg	57 日目	70 日目
死亡に至った有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	なし			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	薬理的に考えにくい			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（胃潰瘍を合併しており、消化管出血を起こす素因を有していたと考えられるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

JP-06 試験総括報告書表 14.3.3-1 及び表 16.2.8 より作成

表 2.7.6.7-26 重篤な有害事象の叙述

[HP-3000 群] 薬剤番号：31 組 1 番

有害事象名	肺炎（医師記述語：肺炎）	
有害事象の内容 （肺炎）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 82 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 18 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	リンパ球百分率減少（医師記述語：リンパ球低下）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 99 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 22 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血小板数増加（医師記述語：血小板上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 99 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 22 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（医師記述語：ALT 上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 99 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 22 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	尿路感染（医師記述語：尿路感染症）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 82 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 18 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
患者背景	76 歳、男、61.7kg、合併症：不眠症、大腸ポリープ、舌炎、皮膚乾燥（左頬）、皮膚乾燥（足裏・足趾）、横紋筋挫滅、腰部脊柱管狭窄症、逆流性食道炎、高血圧症、高 LDL コレステロール血症、胆のう結石症、慢性胃炎、前立腺肥大症、過活動膀胱、既往歴：なし	
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ドパコール配合錠 L100（目的：対象疾患） 2：バリエット錠 10mg（目的：合併症） 3：エカード配合錠 HD（目的：合併症） 4：クレストール錠 2.5mg（目的：合併症） 5：アーチスト錠 10mg（目的：合併症） 6：ガナトン錠 50mg（目的：合併症） 7：ウルソ錠 100mg（目的：合併症） 8：芍薬甘草湯エキス細粒（目的：その他） 9：アテレック錠 20（目的：合併症） 10：アボルブカプセル 0.5mg（目的：合併症） 11：ハルナール D 錠 0.2mg（目的：合併症） 12：ウリトス錠 0.1mg（目的：合併症） 13：ドラール錠 15（目的：合併症） 14：マイスリー錠 5mg（目的：合併症） 15：アマンタジン塩酸塩 50mg「サワイ」（目的：対象疾患） 16：クロマイ-P 軟膏（目的：合併症） 17：チャルドール内用液 0.75%（目的：その他） 18：プルゼニド錠 12mg（目的：その他） 19：モビプレップ配合内用剤（目的：その他） 20：ジェニナック錠 200mg（目的：合併症）	

	21：カロナール錠（目的：合併症） 22：メチコバル錠 500 μ g（目的：合併症）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	42 日目
		32mg	43 日目	98 日目
		24mg	99 日目	99 日目
		16mg	100 日目	100 日目
		8mg	101 日目	119 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	ロセフィン [4g]、バンコマイシン [1g]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	なし			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連あるかもしれない（治験薬投与後に発現しているため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：72 組 4 番

有害事象名	肺炎（医師記述語：薬剤性肺炎）			
有害事象の内容 （肺炎）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 35 日目		
	転帰	消失（有害事象発現日から 46 日目 ^{a)} ）		
	重症度	高度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	なし			
患者背景	71 歳、女、43.5kg、合併症：狭心症、気管支喘息、高血圧、骨粗鬆症、既往歴：なし			
併用薬（当該有害 事象発現までに使用 されていた併用 薬）	1：マドパー配合錠（目的：対象疾患） 2：エフピーOD 錠（目的：対象疾患） 3：ランドセン錠（目的：その他） 4：ドネペジル塩酸塩錠（目的：その他） 5：キプレス錠（目的：合併症） 6：シムビコートタービュヘイラー60 吸入（目的：合併症） 7：アルカドールカプセル 0.5（目的：合併症） 8：ミリステープ 5mg（目的：合併症） 9：ノルバスク錠 2.5mg（目的：合併症） 10：ツムラ痲子仁丸エキス顆粒（目的：その他） 11：ウラリット-U 配合散（目的：その他） 12：フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用（目的：合併症） 13：シムビコートタービュヘイラー60 吸入（目的：合併症） 14：ツムラ 68 芍薬甘草湯エキス顆粒（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	23 日目
		32mg	24 日目	36 日目

2.7.6 個々の試験のまとめ

重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	プレドニン錠 [10mg、15mg、20mg、25mg 又は 30mg]、酸素吸入 [1L/分]
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	なし
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連あるかもしれない（未知事象であるが、治験薬投与中に発現しているため。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：523 組 1 番

有害事象名	胃潰瘍（医師記述語：胃潰瘍）			
有害事象の内容 （胃潰瘍）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 37 日目		
	転帰	軽快（有害事象発現日から 30 日目 ^{a)} ）		
	重症度	中等度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	おそらく関連あり		
	治験薬の処置	継続		
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	適用部位紅斑（医師記述語：発赤）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 10 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 48 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり		
	治験薬の処置：	継続		
	治療の有無：	あり		
	悪心（医師記述語：吐気）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 22 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 36 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり		
	治験薬の処置：	継続		
	治療の有無：	あり		
患者背景	71 歳、女、46.3kg、合併症：高血圧、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：メネシット配合錠（目的：対象疾患） 2：エフピーOD 錠（目的：対象疾患） 3：アムロジピン OD 錠（目的：合併症） 4：アズノール軟膏 0.033%（目的：有害事象） 5：ドンペリドン錠（目的：有害事象）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	17 日目
		24mg	18 日目	28 日目
		32mg	29 日目	42 日目
		40mg	43 日目	52 日目
		32mg	53 日目	53 日目
		24mg	54 日目	54 日目
		16mg	55 日目	55 日目
		8mg	56 日目	56 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	タケキャブ錠 [20mg]、ポラプレジンク OD 錠 [150mg]			

治験責任医師又は 治験分担医師のコメント	症状安定し、今後は通院でフォローするため、治験としての追跡は不要
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	おそらく関連あり（未知事象ではあるが、胃潰瘍の原因とされる NSAIDs の使用もなく、ピロリ菌についても既に除菌済みであり、経過情報から HP-3000 の関与が疑われるため。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：534 組 4 番

有害事象名	胆嚢炎（医師記述語：胆のう炎）	
有害事象の内容 （胆嚢炎）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 47 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 18 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	尿中血陽性（医師記述語：尿潜血）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 48 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 15 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	血中尿素増加（医師記述語：尿素窒素増加）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 48 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 5 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（医師記述語：γ-GTP 増加）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 55 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 16 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	血中アルカリホスファターゼ増加（医師記述語：ALP 増加）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 55 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 31 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [医師記述語：ALT (GPT) 増加]	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 55 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [医師記述語：AST (GOT) 増加]	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 55 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし

肝機能異常（医師記述語：薬剤性肝機能障害） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 55 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 31 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
譫妄（医師記述語：せん妄） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 51 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
不眠症（医師記述語：不眠） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 51 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
好中球数増加（医師記述語：好中球数増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 5 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
軟便（医師記述語：軟便） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 57 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 7 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
血中クレアチニン増加（医師記述語：クレアチニン増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 5 日目 ^{a)} ） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
白血球数増加（医師記述語：白血球数増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 5 日目 ^{a)} ） 重症度： 高度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記述語：CK 増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ） 重症度： 高度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし

	脱水（医師記述語：脱水） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 11 日目 ^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	血中尿酸増加（医師記述語：尿酸増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 5 日目 ^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	横紋筋融解症（医師記述語：横紋筋融解症） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	好酸球数減少（医師記述語：好酸球数減少） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	リンパ球数減少（医師記述語：リンパ球数減少） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 15 日目 ^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	血圧低下（医師記述語：血圧低下） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 14 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 2 日目 ^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	C-反応性蛋白増加（医師記述語：CRP 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 48 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 11 日目 ^{a)}） 重症度： 高度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
患者背景	65 歳、男、52.6kg、合併症：高血圧、糖尿病、白内障（両眼）、閉塞性動脈硬化症（右下肢）、狭心症、糖尿病性腎症、既往歴：なし
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ドパコール配合錠 L（目的：対象疾患） 2：ランソプラゾール OD（目的：その他） 3：バイアスピリン（目的：合併症） 4：プラビックス（目的：合併症） 5：メトホルミン塩酸塩（目的：合併症） 6：バルサルタン（目的：合併症） 7：アムロジピン OD（目的：合併症） 8：バルサルタン（目的：合併症）

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	28 日目
		32mg	29 日目	42 日目
		40mg	43 日目	61 日目
		48mg	62 日目	69 日目
		56mg	70 日目	84 日目
		64mg	85 日目	117 日目
		56mg	118 日目	118 日目
		48mg	119 日目	119 日目
		40mg	120 日目	120 日目
		32mg	121 日目	121 日目
		24mg	122 日目	122 日目
		16mg	123 日目	123 日目
		8mg	124 日目	125 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	ソルアセット F 輸液 [500～1000mL]、KN3 号輸液 [500～1000mL]、セフトリアキソン Na [1g]、セフメタゾールナトリウム [1～3g]、ビタメジン [1 瓶]、ソルアセット D 輸液 [500mL]、セファゾリン Na [2～3g]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	胆のう炎の原因は胆泥貯留により胆汁がうっ滞し胆汁内にグラム陰性桿菌が感染したためであり、偶発的事象の可能性が高い。また治験薬を継続投与中に胆のう炎が改善していることから、治験薬との因果関係はないと判断する。消化器内科に「胆泥貯留は医学的に偶発的に起きているもの」であると確認後に因果関係について判断した。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし (胆泥貯留により胆汁がうっ滞し胆汁内にグラム陰性桿菌が感染したためであり、偶発的事象の可能性が高い。治験薬を継続投与中に胆のう炎が改善していることから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断する。)			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：704 組 1 番

有害事象名	単径ヘルニア (医師記述語：左鼠径ヘルニア手術)	
有害事象の内容 (単径ヘルニア)	発現時期、発現日	治験薬投与開始 22 日目
	転帰	消失 (有害事象発現日から 7 日目 ^{a)})
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象 (非重篤)	幻視 (医師記述語：幻視の悪化)	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 78 日目
	転帰：	軽快 (有害事象発現日から 57 日目 ^{a)})
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	起立血圧低下 (医師記述語：立位血圧低下)	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 85 日目
	転帰：	消失 (有害事象発現日から 29 日目 ^{a)})
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

	回転性めまい（医師記述語：回転性めまいの悪化） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 68 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 18 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
患者背景	76 歳、男、63.1kg、合併症：狭心症、脂質代謝異常症、眠気、回転性めまい、両そ径ヘルニア、既往歴：不安定狭心症			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：バイアスピリン錠 100mg（目的：合併症） 2：アトルバスタチン OD 錠（目的：合併症） 3：ファモチジン OD 錠（目的：その他） 4：酸化マグネシウム錠 330mg「ケンエー」（目的：その他） 5：マドパー配合錠（目的：対象疾患） 6：スタレボ配合錠 L100（目的：対象疾患） 7：ミヤ BM 錠（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	113 日目
		8mg	114 日目	127 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	腹腔鏡下ソ径ヘルニア根治術 [1 回]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	治験開始前より症状があり、治験開始後も特に症状の悪化は認めないが、被験者家族の希望もあり、手術（TAPP）を実施したため、治験薬との因果関係はないと判断する。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（治験開始前より症状があり、治験開始後も特に症状の悪化は認められていないため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：762 組 1 番

有害事象名	肺炎（医師記述語：肺炎）	
有害事象の内容（肺炎）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 49 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 9 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	上咽頭炎（医師記述語：感冒）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 35 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 7 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	あり
	血中乳酸脱水素酵素増加（医師記述語：LD 上昇）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 26 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 46 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

	血中カリウム減少（医師記述語：カリウム低値） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 26 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 46 日目^{a)}） 重症度： 高度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
	概日リズム睡眠障害（医師記述語：睡眠覚醒リズム障害） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 19 日目 転帰： 軽快（有害事象発現日から 53 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり			
	下痢（医師記述語：下痢） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 23 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 2 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： おそらく関連あり 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり			
患者背景	78 歳、女、40.8kg、合併症：骨粗鬆症、過活動膀胱、慢性膀胱炎、腰部脊柱管狭窄症、逆流性食道炎、腰椎骨折、高血圧症、両眼白内障、両結膜炎、両表在性角膜炎、末梢神経障害、脳梗塞後遺症、湿疹（背中）、既往歴：脳梗塞、右肺炎			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：マドパー配合錠（目的：対象疾患） 2：ニセルゴリン錠 5mg「NP」（目的：合併症） 3：ボンビバ静注 1mg シリンジ（目的：合併症） 4：アロチノロール塩酸塩錠 5mg「DSP」（目的：その他） 5：ロゼレム錠 8mg（目的：その他） 6：プロラノン点眼液 0.1%（目的：合併症） 7：ティアバランス点眼液 0.1%（目的：合併症） 8：ナトリックス錠 2（目的：合併症） 9：オプランゼ錠 20（目的：合併症） 10：ロキソプロフェン Na 錠 60mg「YD」（目的：その他） 11：レバミピド錠 100mg「NP」（目的：その他） 12：メチコバル錠 500μg（目的：合併症） 13：スミルスチック 3%（目的：その他） 14：フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「EE」（目的：合併症） 15：アボコート軟膏 0.1%（目的：合併症） 16：ベタニス錠 50mg（目的：合併症） 17：ビクシリン注射用（目的：既往歴） 18：フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「EE」（目的：合併症） 19：新ビオフェルミン S 錠（目的：有害事象） 20：マイスリー錠 5mg（目的：有害事象） 21：カルボシステイン錠 500mg「テバ」（目的：有害事象） 22：ユナシン錠 375mg（目的：有害事象） 23：ロキシシロマイシン錠 150mg「サワイ」（目的：有害事象） 24：ビクシリン注射用 2g（目的：有害事象）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	25 日目
		32mg	26 日目	42 日目
		24mg	43 日目	43 日目
		16mg	44 日目	44 日目
		8mg	45 日目	49 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	ビクシリン注射用 2g [8g]			

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験責任医師又は治験分担医師のコメント	元々季節の変わり目で体調を崩しやすいと聴取しており、治験参加前にも肺炎で入院歴があること、今回も季節的要因による感染や気候変化によって発現したと考えられるため因果関係はなしと判断。その他検査実施の有無、薬剤の使用状況については、他院より情報収集が困難であり、被験者及びご家族からの聴取でも記載以上の情報は得られなかったため、詳細不明
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（治験参加前にも肺炎にて入院歴があり、季節的要因による感染や気候変化によって発現したと考えられるため。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：768 組 4 番

有害事象名	妄想（医師記述語：妄想）			
有害事象の内容 （妄想）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 24 日目		
	転帰	消失（有害事象発現日から 114 日目 ^{a)} ）		
	重症度	高度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	脱水（医師記述語：脱水）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 8 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 28 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	中等度		
	治験薬との因果関係：	関連なし		
	治験薬の処置：	継続		
治療の有無：	あり			
患者背景	48 歳、男、67.5kg、合併症：脂質異常症、両側感音性難聴、既往歴：なし			
併用薬（当該有害 事象発現までに使 用されていた併用 薬）	1：ネオドパゾール配合錠（目的：対象疾患） 2：エフビーOD 錠 2.5（目的：対象疾患） 3：ドプス OD 錠 100mg（目的：対象疾患） 4：トラムセット配合錠（目的：その他） 5：チザニジン錠 1mg（目的：その他） 6：グロリアミン配合顆粒（目的：その他） 7：エチゾラム錠 0.5mg（目的：その他） 8：ロキソプロフェン Na テープ 100mg（目的：その他） 9：ベルソムラ錠 20mg（目的：その他） 10：フロリネフ錠 0.1mg（目的：有害事象） 11：ソルアセット F 輸液 500mL（目的：有害事象） 12：フロリネフ錠 0.1mg（目的：有害事象）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	25 日目
		16mg	26 日目	26 日目
		8mg	27 日目	27 日目
重篤な有害事象に 対する薬剤：薬剤 名又は内容 [1 日 量]	レミニール OD 錠 4mg [8mg]、メマリーOD 錠 5mg [5mg]、レミニール OD 錠 4mg [4mg]			
治験責任医師又は 治験分担医師のコ メント	なし			
治験薬との因果関 係に関する治験依 頼者の見解	おそらく関連あり（既知事象が投与後発現しているため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：781 組 2 番

有害事象名	胃癌〔医師記述語：胃癌（高分化管状腺癌）〕			
有害事象の内容 （胃癌）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 137 日目		
	転帰	不明（有害事象発現日から 29 日目 ^{a)} ）		
	重症度	軽度		
	重篤と判断した理由	その他の重大な医学的事象		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	投与期間外のため処置なし		
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	傾眠（医師記述語：眠気） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 55 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 62 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： おそらく関連あり 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
患者背景	73 歳、男、51.7kg、合併症：緑内障（両眼）、既往歴：なし			
併用薬（当該有害 事象発現までに使用 されていた併用 薬）	1：ミラベックス LA 錠（目的：対象疾患） 2：ドパコール配合錠 L100（目的：対象疾患） 3：トレリーフ OD 錠 25mg（目的：対象疾患） 4：ヨーデル S 糖衣錠 80mg（目的：その他） 5：アイファガン点眼液（目的：合併症） 6：マグミット錠 500mg（目的：その他） 7：メネシット配合錠 100（目的：対象疾患） 8：アローゼン顆粒 0.5g/包（目的：その他） 9：エンシュア・リキッド（目的：その他） 10：スペリア錠（目的：その他） 11：ガスコンドロップ内用液 2%（目的：その他） 12：キシロカインビスカス 2%（目的：その他） 13：キシロカインゼリー 2%（目的：その他） 14：インジゴカルミン注射液 20mg（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	24 日目
		32mg	25 日目	42 日目
		40mg	43 日目	52 日目
		48mg	53 日目	66 日目
		40mg	67 日目	115 日目
		32mg	116 日目	116 日目
		24mg	117 日目	117 日目
		16mg	118 日目	118 日目
		8mg	119 日目	126 日目
重篤な有害事象に 対する薬剤：薬剤 名又は内容〔1 日 量〕	なし			
治験責任医師又は 治験分担医師のコ メント	胃癌：ヘリコバクターピロリ菌感染による萎縮性胃炎、腸上皮化生から発癌したものと考えられ、関連なし。 心肺停止により 〇月 〇日死亡のため追跡は打ち切り。治験薬投与終了 1 ヶ月以上経過しているため心肺停止と治験薬の関連性はないと考えられる。			
治験薬との因果関 係に関する治験依 頼者の見解	関連なし（短期間でできたものではなく、ヘリコバクターピロリ菌感染（未除菌）による萎縮性胃炎、腸上皮化生から発癌したものと考えられるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：786 組 4 番

有害事象名	譫妄（医師記述語：せん妄）			
有害事象の内容 （譫妄）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 71 日目		
	転帰	軽快（有害事象発現日から 277 日目 ^{a)} ）		
	重症度	中等度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	おそらく関連あり		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	鼻出血（医師記述語：鼻出血）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 30 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	関連なし		
	治験薬の処置：	継続		
	治療の有無：	あり		
	鼻出血（医師記述語：鼻出血）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 44 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	関連なし		
治験薬の処置：	継続			
治療の有無：	あり			
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記述語：CK 上昇）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 80 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 3 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	関連なし		
	治験薬の処置：	投与期間外のため処置なし		
治療の有無：	なし			
患者背景	76 歳、男、58.9kg、合併症：右ドライアイ、高血圧、肺気腫、左白内障、右肘関節炎、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ドパコール配合錠 L（目的：対象疾患） 2：カリーユニ点眼液 0.005%（目的：合併症） 3：ヒアレイン点眼液 0.1%（目的：合併症） 4：アムロジピン錠（目的：合併症） 5：カルボシステイン錠（目的：合併症） 6：ツムラ麦門冬湯エキス顆粒（目的：合併症） 7：ムコソルバン L 錠（目的：合併症） 8：オーキシス 9μg タービューヘイラー60 吸入（目的：合併症） 9：スピリーバ 2.5μg レスピマット 60 吸入（目的：合併症） 10：セレコックス錠（目的：合併症） 11：モーラスパップ XR（目的：合併症） 12：カルバゾクロムスルホン酸 Na 錠（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	8 日目
		16mg	9 日目	15 日目
		24mg	16 日目	32 日目
		32mg	33 日目	42 日目
		40mg	43 日目	56 日目
		48mg	57 日目	70 日目
		56mg	71 日目	77 日目
		48mg	78 日目	79 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	ツムラ抑肝散エキス顆粒 [2.5g]、セロクエル 25mg 錠 [17.5mg]、ベルソムラ錠 [15mg]、ハルラック錠 [0.125mg]、ゾルピデム酒石酸塩 OD 錠 [5mg]、ロゼレム錠 [8mg]、オランザピン OD 錠 [2.5mg、5.0mg、7.5mg、10mg、又は 12.5mg]、アリセプト D 錠 [10mg]、クエチアピン錠 [300mg 又は 400mg]、ベルソムラ錠 [15mg]			

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験責任医師又は 治験分担医師のコメント	本事象で発現した症状に関して、他院より現在の状態に関する情報を入手した。・自傷行為、興奮：症状はない。・不眠：1週間に1度程度の頻度で起こることがある。・妄想/被害妄想、幻聴：夜間不眠時に出現することがあるが、持続はしていない。・幻覚/幻視：夜間不眠時にのみ出現するが、持続はしていない。以上のことより、治験薬の投与が本事象発生の契機となったことは否定できないが、原疾患の進行及び年齢の要因も考えられるため、事象の消失を確認することは困難である。また、前述の通り症状は安定しており、家族側の受け入れの状態が整えば退院可能とのことから、「軽快」として追跡調査を終了する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	おそらく関連あり（既知事象が治験薬増量後に発現しているため。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

[HP-3000 群] 薬剤番号：788 組 1 番

有害事象名	硬膜下血腫（医師記述語：右慢性硬膜下血腫）	
有害事象の内容 （硬膜下血腫）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 50 日目
	転帰	軽快（有害事象発現日から 76 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	血中乳酸脱水素酵素増加（医師記述語：LD 上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 29 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 95 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	好中球百分率増加（医師記述語：好中球増加）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 50 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 31 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	白血球数増加（医師記述語：WBC 増加）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 50 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 31 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記述語：CK 上昇）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 50 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 31 日目 ^{a)} ）
	重症度：	高度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	硬膜下ヒグローム（医師記述語：硬膜下水腫）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 50 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 112 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

	C-反応性蛋白増加（医師記述語：CRP 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 50 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 31 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	尿中蛋白陽性（医師記述語：尿タンパク陽性） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 50 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 74 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	血中アルカリホスファターゼ増加（医師記述語：ALP 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 29 日目 転帰： 軽快（有害事象発現日から 141 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	挫傷（医師記述語：左肩打撲） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 22 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 148 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	肋骨骨折（医師記述語：左第3肋骨骨折） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 22 日目 転帰： 軽快（有害事象発現日から 120 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	褥瘡性潰瘍〔医師記述語：褥瘡（臀部）〕 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 51 日目 転帰： 軽快（有害事象発現日から 119 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	尿中ブドウ糖陽性（医師記述語：尿糖上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 50 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 74 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
患者背景	76 歳、女、39.0kg、合併症：白内障、緑内障、アレルギー性結膜炎、骨粗しょう症、ラクナ梗塞、既往歴：なし
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：カルコーパ配合錠 L100（目的：対象疾患） 2：バファリン配合錠 A81（目的：合併症） 3：ワンアルファ錠 0.5μg（目的：合併症） 4：リカルボン錠 50mg（目的：合併症） 5：カタリン K 点眼用 0.005%（目的：合併症） 6：ラタノプロスト点眼液 0.005%（目的：合併症） 7：フルオメソロン点眼液 0.005%（目的：合併症） 8：ネオドパストン配合錠 L100（目的：対象疾患） 9：バイアスピリン錠 100mg（目的：その他） 10：モーラステープ L40mg（目的：有害事象） 11：ネオドパストン配合錠 L100（目的：対象疾患）

2.7.6 個々の試験のまとめ

	12：ラクテック G 輸液（目的：その他） 13：セファゾリン Na 点滴静注用 1g バッグ（目的：その他） 14：シンメトレル錠 50mg（目的：対象疾患）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	42 日目
		使用状況不明	43 日目	49 日目
		16mg	50 日目	50 日目
		8mg	51 日目	51 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	右穿頭洗浄術 [1 回]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	自転車にて転倒し、その際の打撲によるもの 短期間で治癒するとは考えにくく、通常診療で経過観察を行うこととし、追跡不要			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（自転車での転倒により打撲したことが原因と考えられるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[プラセボ群] 薬剤番号：551 組 4 番

有害事象名	振戦（医師記述語：振戦増強）			
有害事象の内容 （振戦）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 45 日目		
	転帰	消失（有害事象発現日から 3 日目 ^{a)} ）		
	重症度	中等度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	おそらく関連あり		
	治験薬の処置	減量		
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	なし			
患者背景	79 歳、男、56.2kg、合併症：腰椎すべり症、末梢神経障害性疼痛、咳嗽、既往歴：膀胱ガン			
併用薬（当該有害 事象発現までに使用 されていた併用 薬）	1：メネシット配合錠 100（目的：対象疾患） 2：トレリーフ OD 錠 25mg（目的：対象疾患） 3：ノウリアスト錠 20mg（目的：対象疾患） 4：ジクロフェナク Na 坐剤 50mg（目的：合併症） 5：生食注 20mL（目的：合併症） 6：リンデロン注 4mg（0.4%）（目的：合併症） 7：キシロカイン注 1%（目的：合併症） 8：カロナール錠 500（目的：合併症） 9：リリカカプセル 75mg（目的：合併症） 10：ドパコール配合錠 L100（目的：対象疾患） 11：レルベア 100 エリプタ 30 吸入用（目的：合併症）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	プラセボ	なし		
重篤な有害事象に 対する薬剤：薬剤 名又は内容 [1 日 量]	なし			
治験責任医師又は 治験分担医師のコ メント	なし			

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	おそらく関連あり（治験薬の減量により症状が消失したことより、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断。）

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

[プラセボ群] 薬剤番号：775組4番

有害事象名	2 型糖尿病（医師記述語：2 型糖尿病の悪化）			
有害事象の内容（2 型糖尿病）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 39 日目		
	転帰	軽快（有害事象発現日から 30 日目 ^{a)} ）		
	重症度	中等度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	上腹部痛（医師記述語：胃痛）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 24 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	関連なし		
	治験薬の処置：	継続		
	治療の有無：	あり		
	白血球数増加（医師記述語：白血球数の上昇）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 26 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 22 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない		
	治験薬の処置：	継続		
	治療の有無：	なし		
	尿中蛋白陽性（医師記述語：尿タンパク陽性）			
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 39 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 9 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない		
	治験薬の処置：	継続		
	治療の有無：	なし		
患者背景	59 歳、女、55.8kg、合併症：2 型糖尿病、脂質異常症、便秘症、腰部脊柱管狭窄症、右変形性膝関節症、洞頻脈、慢性尿路感染症、糖尿病性腎症、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：レキップ CR 錠（目的：対象疾患） 2：パーキストン配合錠 L100（目的：対象疾患） 3：グラクティブ（目的：合併症） 4：ケトプロフェンテープ 40mg（目的：合併症） 5：シンメトレル錠（目的：対象疾患） 6：太田胃散（目的：有害事象）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	プラセボ	なし		
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	グラクティブ [50mg]、メトグルコ [500mg]、リハビリテーション [30 分/日]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	■■■■の HbA1c の結果が 10.8 であった。HbA1c は過去 1～2 ヶ月の平均血糖値を示すため、治験薬投与開始前もしくは治験薬投与開始直後での生活環境の影響が大きいと考える。そのため、治験薬との因果関係は否定できる。■■月■■日の臨床検査値より、通常診療でフォロー可能な範囲であり、追跡調査は終了とする。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（生活環境の影響が大きいと考えるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

[ロピニロール塩酸塩徐放錠群] 薬剤番号：47 組 3 番

有害事象名	大腿骨頸部骨折（医師記述語：右大腿骨頸部骨折）			
有害事象の内容 （大腿骨頸部骨折）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 57 日目		
	転帰	消失（有害事象発現日から 63 日目 ^{a)} ）		
	重症度	高度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	なし			
患者背景	70 歳、男、41.5kg、合併症：糖尿病、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ドパコール配合錠 L100（目的：対象疾患） 2：ドロキシドパカプセル 100mg（目的：対象疾患） 3：カルボシステイン錠 500mg（目的：その他） 4：ジャヌビア錠 50mg（目的：合併症） 5：ベイスン OD 錠 0.2（目的：合併症） 6：ムルキナ点眼液 0.1%（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロビニロール塩酸塩徐放錠	2mg	1 日目	7 日目
		4mg	8 日目	14 日目
		6mg	15 日目	28 日目
		8mg	29 日目	44 日目
		10mg	45 日目	56 日目
		12mg	57 日目	58 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	人工骨頭挿入術 [1 回]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	座布団にひっかかり転倒したことによる。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（座布団に引っかかって転倒したことによるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[ロピニロール塩酸塩徐放錠群] 薬剤番号：72 組 1 番

有害事象名	脊椎圧迫骨折（医師記述語：第 3 腰椎圧迫骨折）		
有害事象の内容 （脊椎圧迫骨折）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 66 日目	
	転帰	消失（有害事象発現日から 98 日目 ^{a)} ）	
	重症度	高度	
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの	
	治験薬との因果関係	おそらく関連あり	
	治験薬の処置	継続	
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	衝動制御障害（医師記述語：	衝動制御障害）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 31 日目	
	転帰：	消失（有害事象発現日から 133 日目 ^{a)} ）	
	重症度：	軽度	
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり	
	治験薬の処置：	継続	
	治療の有無：	なし	
患者背景	73 歳、男、53.4kg、合併症：緑内障、ドライアイ、既往歴：膀胱癌		

併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：マドバー配合錠（目的：対象疾患） 2：エフビーOD錠（目的：対象疾患） 3：トレリーフ錠（目的：対象疾患） 4：ランドセン錠 0.5mg（目的：その他） 5：ザラカム配合点眼液（目的：合併症） 6：エイゾプト懸濁性点眼液 1%（目的：合併症） 7：ヒアレイン点眼液 0.1%（目的：合併症） 8：ランソプラゾール OD錠 15mg（目的：その他） 9：マグミット錠 330mg（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロピニロール塩酸塩徐放錠	2mg	2 日目	8 日目
		4mg	9 日目	15 日目
		6mg	16 日目	29 日目
		8mg	30 日目	71 日目
		6mg	72 日目	72 日目
		4mg	73 日目	73 日目
		2mg	74 日目	74 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	カロナール錠 500 [1000mg]、コルセット [24 時間/日]、マックスベルト [4～5 時間/日]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	脊椎圧迫骨折：なし			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	おそらく関連あり（衝動制御障害により、過度の運動が継続したことに起因しているため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[ロピニロール塩酸塩徐放錠群] 薬剤番号：510 組 3 番

有害事象名	一過性脳虚血発作（医師記述語：一過性脳虚血発作）	
有害事象の内容（一過性脳虚血発作）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 17 日目
	転帰	軽快（有害事象発現日から 18 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	譫妄（医師記述語：せん妄）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 13 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 15 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	不眠症（医師記述語：不眠症）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 21 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 14 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
患者背景	77 歳、男、59.3kg、合併症：2 型糖尿病、高脂血症、前立腺肥大症、既往歴：逆流性食道炎	

併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ネオドパストン配合錠 L100（目的：対象疾患） 2：ジャヌビア錠 50mg（目的：合併症） 3：ボグリボース口腔内崩壊錠 0.3mg（目的：合併症） 4：ノボラピッド 30 ミックス注フレックスペン（目的：合併症） 5：プラバスタチン Na 錠 5mg（目的：合併症） 6：アボルブカプセル 0.5mg（目的：合併症）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロピニロール	2mg	1 日目	7 日目
	塩酸塩徐放錠	4mg	8 日目	14 日目
		6mg	15 日目	19 日目
		4mg	20 日目	20 日目
		2mg	21 日目	21 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	ヘパリン Na 注 [8mL]、カタクロット注射液 40mg [20mL]、ラジカット点滴静注バッグ 30mg [200mL]、タケルダ配合錠 [1 錠]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	症状安定（再発なし）し、予防投与となっている。したがって、追跡不要。糖尿病や高脂血症を合併し、経過が長いことから、もともと存在したリスクファクターが原因と考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断した。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（糖尿病、高脂血症を合併し、経過も長いことから、もともと存在したリスクファクターが原因と考えられるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[ロピニロール塩酸塩徐放錠群] 薬剤番号：539 組 5 番

有害事象名	脊椎圧迫骨折（医師記述語：第二腰椎圧迫骨折）			
有害事象の内容 （脊椎圧迫骨折）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 5 日目		
	転帰	軽快（有害事象発現日から 25 日目 ^{a)} ）		
	重症度	中等度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現した その他の有害事象 （非重篤）	浮動性めまい（医師記述語：	ふらつき）		
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 5 日目		
	転帰：	消失（有害事象発現日から 25 日目 ^{a)} ）		
	重症度：	軽度		
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない		
	治験薬の処置：	継続		
	治療の有無：	なし		
患者背景	79 歳、女、50.6kg、合併症：高血圧症、両側慢性結膜炎、既往歴：アトピー性皮膚炎、帯状疱疹			
併用薬（当該有害 事象発現までに使用 されていた併用 薬）	1：マドパー配合錠（目的：対象疾患）			
	2：アダラート CR 錠（目的：合併症）			
	3：ロサルタンカリウム（目的：合併症）			
	4：トブラシン点眼液 0.3%（目的：合併症）			
	5：フルオメソロン 0.1%点眼液（目的：合併症）			
	6：ミルマグ LX（目的：その他）			
	7：イーシー・ドパール配合錠（目的：対象疾患）			
	8：ロキソプロフェン錠（目的：有害事象）			
	9：レバミピド錠（目的：その他）			
	10：ジクロフェナクナトリウム坐剤（目的：有害事象）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロピニロール 塩酸塩徐放錠 群	2mg	1 日目	4 日目

2.7.6 個々の試験のまとめ

重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	エディロールカプセル [0.75µg]、リカルボン錠 [50mg (4 週に 1 回)]、ロブ錠 [120mg]、ロキソプロフェン錠 [180mg]、ジクロフェナクナトリウム坐剤 [25mg]、リハビリ (運動訓練、作業量) [不明]、コレット [常時]
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	事象として消失はみこめないため、治験としてのフォローは終了とする。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連あるかもしれない (治験薬によるふらつきの悪化の可能性は否定できず、ふらつきによる転倒から起きた骨折のため、治験薬との因果関係は否定できないと判断。)

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[ロピニロール塩酸塩徐放錠群] 薬剤番号：542 組 5 番

有害事象名	脊椎圧迫骨折 (医師記述語：腰椎圧迫骨折の悪化)	
有害事象の内容 (脊椎圧迫骨折)	発現時期、発現日	治験薬投与開始 71 日目
	転帰	軽快 (有害事象発現日から 57 日目 ^{a)})
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象 (非重篤)	心不全 (医師記述語：心不全の悪化)	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 15 日目
	転帰：	消失 (有害事象発現日から 15 日目 ^{a)})
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	挫傷 (医師記述語：左側胸部の打撲)	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 30 日目
	転帰：	消失 (有害事象発現日から 63 日目 ^{a)})
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	傾眠 (医師記述語：眠気)	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 57 日目
	転帰：	消失 (有害事象発現日から 36 日目 ^{a)})
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	用量維持
	治療の有無：	なし
	浮動性めまい (医師記述語：ふらつき)	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 57 日目
	転帰：	消失 (有害事象発現日から 71 日目 ^{a)})
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	用量維持
	治療の有無：	なし
	緊張性膀胱 (医師記述語：過活動膀胱)	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 15 日目
	転帰：	軽快 (有害事象発現日から 113 日目 ^{a)})
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
患者背景	79 歳、女、43.1kg、合併症：骨粗鬆症、心不全、(左) 眼サルコイドーシス、(両眼) 緑内障、不眠症、腰椎圧迫骨折、既往歴：なし	

併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：マドパー配合錠（目的：対象疾患） 2：エフビーOD錠2.5（目的：対象疾患） 3：ネキシウムカプセル20mg（目的：その他） 4：クロピドグレル錠75mg「SANIK」（目的：その他） 5：ロキソプロフェンナトリウム水和物（目的：合併症） 6：ボノテオ錠50mg（目的：合併症） 7：MS冷シップ「タイハウ」（目的：合併症） 8：マイスリー錠5mg（目的：合併症） 9：ティアバランス点眼液0.1%（目的：合併症） 10：キサラタン点眼液0.005%（目的：合併症） 11：ナウゼリン錠10（目的：その他） 12：ラシックス錠20mg（目的：有害事象） 13：モーラステープ20mg（目的：合併症） 14：MS温シップ「タイハウ」（目的：有害事象） 15：ベシケア錠5mg（目的：有害事象） 16：MS冷シップ「タイハウ」（目的：複数選択） 17：ロキソプロフェンナトリウム水和物（目的：複数選択）			
治験薬投与状況	薬剤名	1日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	2mg	1日目	7日目
		4mg	8日目	14日目
		6mg	15日目	28日目
		8mg	29日目	42日目
		10mg	43日目	56日目
		12mg	57日目	84日目
		10mg	85日目	85日目
		8mg	86日目	86日目
		6mg	87日目	87日目
		4mg	88日目	88日目
		2mg	89日目	91日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容〔1日量〕	コルセット〔常時〕			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	回復傾向であり、今後は通常診療にてフォローする。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	おそらく関連あり（ふらつきにより二次的に発現。既知事象が投与後に発現したため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

〔ロピニロール塩酸塩徐放錠群〕薬剤番号：554組1番

有害事象名	橈骨骨折（医師記述語：右橈骨遠位端骨折）	
有害事象の内容（橈骨骨折）	発現時期、発現日	治験薬投与開始15日目
	転帰	消失（有害事象発現日から107日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	譫妄（医師記述語：せん妄） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始21日目 転帰： 消失（有害事象発現日から5日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし	

2.7.6 個々の試験のまとめ

患者背景	79 歳、男、80.2kg、合併症：両足関節痛、貨幣状湿疹（背中、大腿）、尋常性乾癬（背中、大腿）、腰痛症、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：スタレボ配合錠（目的：対象疾患） 2：エフビーOD錠2.5（目的：対象疾患） 3：モーラステープ L40mg（目的：合併症） 4：亜鉛華軟膏「ホエイ」（目的：合併症） 5：ナボールゲル 1%（目的：合併症） 6：ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg「日医工」（目的：有害事象） 7：テブレノンカプセル 50mg「日医工」（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロピニロール塩酸塩徐放錠	2mg	2 日目	8 日目
		4mg	9 日目	15 日目
		6mg	16 日目	29 日目
		8mg	30 日目	42 日目
		10mg	43 日目	57 日目
		12mg	58 日目	74 日目
		14mg	75 日目	85 日目
		16mg	86 日目	113 日目
		14mg	114 日目	114 日目
		12mg	115 日目	115 日目
		10mg	116 日目	116 日目
		8mg	117 日目	117 日目
		6mg	118 日目	118 日目
		4mg	119 日目	119 日目
		2mg	120 日目	121 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容 [1 日量]	ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg「日医工」[60mg/回(頓用)]、コロナール錠 500[500mg/回(頓用)]、観血的整復固定術 [1 回]、作業療法 [1 回/日]、理学療法 [1 回/日]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	歩行障害による転倒のため			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（原疾患の症状である歩行障害による転倒で生じた事象であり、治験薬投与開始より症状の悪化が認められていないため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[ロピニロール塩酸塩徐放錠群] 薬剤番号：568 組 4 番

有害事象名	幻視（医師記述語：幻視） 妄想（医師記述語：妄想）	
有害事象の内容（幻視）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 25 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 75 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続
有害事象の内容（妄想）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 25 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 75 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続

本症例で発現したその他の有害事象 (非重篤)	適用部位発疹 (医師記述語: 貼付部位の皮疹) 発現時期、発現日: 治験薬投与開始 6 日目 転帰: 消失 (有害事象発現日から 10 日目 ^{a)}) 重症度: 軽度 治験薬との因果関係: 関連あるかもしれない 治験薬の処置: 継続 治療の有無: なし			
患者背景	79 歳、女、59.6kg、合併症: 高血圧症、骨粗鬆症、腰椎椎間板症、遠視性乱視、右眼白内障、ドライアイ、浮腫、めまい、既往歴: 脳出血、頭部裂傷 (転落事故)			
併用薬 (当該有害事象発現までに使用されていた併用薬)	・1~14 幻視 ・1~14 妄想 1: ネオドパゾール配合錠 (目的: 対象疾患) 2: トレリーフ OD 錠 25mg (目的: 対象疾患) 3: ナウゼリン OD 錠 10mg (目的: その他) 4: プロブレス錠 8mg (目的: 合併症) 5: ランソプラゾール OD 錠 15mg (目的: その他) 6: アムロジピン錠 2.5mg (目的: 合併症) 7: マグミット錠 250mg (目的: その他) 8: ヨーデル S 糖衣錠 80 (目的: その他) 9: アルシオドールカプセル 0.5μg (目的: 合併症) 10: デアノサート錠 12mg (目的: 合併症) 11: ヒアレイン点眼液 0.1%5mL (目的: 合併症) 12: モーラステープ L40mg (目的: 合併症) 13: ワンアルファ錠 0.5μg (目的: 合併症) 14: ベタヒスチンメシル酸塩錠 12mg (目的: 合併症)			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロピニロール塩酸塩徐放錠	2mg	2 日目	8 日目
		4mg	9 日目	15 日目
		6mg	16 日目	29 日目
		8mg	30 日目	43 日目
		6mg	43 日目	57 日目
		4mg	58 日目	58 日目
		2mg	59 日目	59 日目
重篤な有害事象に対する薬剤: 薬剤名又は内容 [1 日量]	幻視、妄想: ツムラ抑肝散エキス顆粒 [7.5g]、セロクエル錠 25mg [25mg]、セロクエル錠 25mg [12.5mg]、ランドセン錠 0.5mg [0.5mg]、セロクエル錠 25mg [12.5mg/回 (頓用)]、アリセプト D 錠 3mg [3mg]			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	幻視: なし 妄想: なし			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	幻視: おそらく関連あり (既知の事象が投与後に発現しているため。) 妄想: おそらく関連あり (既知の事象が投与後に発現しているため。)			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[ロピニロール塩酸塩徐放錠群] 薬剤番号：733 組 2 番

有害事象名	慢性リンパ性白血病（医師記述語：慢性リンパ球性白血病）			
有害事象の内容 （慢性リンパ性白血病）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 57 日目		
	転帰	不変（有害事象発現日から 67 日目 ^{a)} ）		
	重症度	中等度		
	重篤と判断した理由	その他の重大な医学的事象		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	なし			
患者背景	79 歳、男、69.4kg、合併症：なし、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：メネシット配合錠 100（目的：対象疾患） 2：トラマール OD 錠 25mg（目的：その他） 3：パーキストン配合錠 L100（目的：対象疾患） 4：キシロカイン注ポリアンプ 1%（目的：その他） 5：ケフレックスカプセル 250mg（目的：その他） 6：ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg（目的：その他） 7：レバミピド錠 100mg（目的：その他） 8：キシロカイン注射液「0.5%」エピレナミン（1：100,000）含有（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロピニロール塩酸塩徐放錠	2mg	2 日目	8 日目
		4mg	9 日目	15 日目
		6mg	16 日目	25 日目
		8mg	26 日目	46 日目
		10mg	47 日目	60 日目
		8mg	61 日目	61 日目
		6mg	62 日目	62 日目
		4mg	63 日目	63 日目
		2mg	64 日目	64 日目
重篤な有害事象に対する薬剤：薬剤名又は内容〔1 日量〕	なし			
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	治験前より発症していた可能性が高い 短期間で消失が見込める事象ではなく、経過観察を継続することで安全性に問題ないと考えられるため追跡打ち切りとする			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし（治験開始前より発症していた可能性が高いため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

[ロピニロール塩酸塩徐放錠群] 薬剤番号：751 組 3 番

有害事象名	くも膜下出血（医師記述語：クモ膜下出血） 水頭症（医師記述語：続発性水頭症）	
有害事象の内容 （くも膜下出血）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 19 日目
	転帰	後遺症あり（有害事象発現日から 61 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	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
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止

有害事象の内容 (水頭症)	発現時期、発現日	治験薬投与開始 21 日目		
	転帰	後遺症あり（有害事象発現日から 59 日目 ^{a)} ）		
	重症度	高度		
	重篤と判断した理由	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		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	継続		
本症例で発現した その他の有害事象 (非重篤)	なし			
患者背景	71 歳、女、51.0kg、合併症：高血圧症、腰椎圧迫骨折、脳動脈瘤、既往歴：尿路感染症、 腎盂腎炎、亜鉛欠乏症			
併用薬（当該有害 事象発現までに使用 されていた併用 薬）	・1～11 くも膜下出血 ・1～11 水頭症 1：スタレボ配合錠 L100（目的：対象疾患） 2：アーテン錠 2mg（目的：対象疾患） 3：ドンペリドン錠 10mg（目的：その他） 4：トレリーフ OD 錠 25mg（目的：対象疾患） 5：ランドセン錠 0.5mg（目的：その他） 6：アムロジピン OD 錠 5mg（目的：合併症） 7：マグミット錠 250mg（目的：その他） 8：パテルテープ 20（目的：合併症） 9：エチゾラム錠 0.5mg（目的：その他） 10：セレコックス錠 100mg（目的：合併症） 11：レバミピド錠 100mg（目的：その他）			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	ロビニロール 塩酸塩徐放錠	2mg	1 日目	7 日目
		4mg	8 日目	14 日目
		6mg	15 日目	20 日目
重篤な有害事象に 対する薬剤：薬剤 名又は内容 [1 日 量]	くも膜下出血： 開頭クリッピング術 [1 回] 水頭症： LP シヤント術 [1 回]			
治験責任医師又は 治験分担医師のコ メント	くも膜下出血： 治験薬を投与した期間が短く脳動脈瘤形成に関与した可能性は無く、本剤により高血圧が 悪化した病歴も無い。後遺症を認め、今後も同様な状況が続くと考えられるため、治験と してのこれ以上の追跡調査は不要と判断した。 水頭症： クモ膜下出血による水頭症であり、治験薬により生じたものではないため 後遺症を認め、 今後も同様な状況が続くと考えられるため、治験としてのこれ以上の追跡調査は不要と判 断した。 ████████ 時点の所見は軽微であるため、治験薬の処置は継続と判断した。			
治験薬との因果関 係に関する治験依 頼者の見解	クモ膜下出血： 関連なし（治験薬を投与した期間が短く、脳動脈瘤形成に関与した可能性はないと考えら れるため。また本剤により高血圧が悪化した病歴もないため。） 水頭症： 関連なし（クモ膜下出血により惹起された水頭症であると考えられるため。）			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

JP-06 試験総括報告書表 14.3.3-2 及び表 16.2.8 より作成

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
白血球数、/uL	HP-3000 群	投与前	226	5789.4	1478.0	5660.0	2130	12330
		2 週	216	5718.6	1488.9	5505.0	2090	10240
		4 週	213	5600.6	1427.9	5470.0	2190	11990
		8 週	193	5701.6	1507.1	5490.0	2270	13490
		12 週	181	5728.2	1519.6	5430.0	3070	11020
		16 週	169	5718.4	1556.9	5420.0	2890	10870
		16 週 (LOCF)	225	5758.4	1676.9	5440.0	2570	13490
	プラセボ群	投与前	127	6132.0	1526.8	6100.0	2660	10460
		2 週	127	5961.0	1567.7	5830.0	2850	12410
		4 週	124	6017.8	1705.3	5905.0	3260	13760
		8 週	113	6065.5	1653.8	6060.0	2460	11040
		12 週	103	5986.3	1748.7	5860.0	2830	17070
		16 週	94	5883.1	1435.4	5845.0	2800	9170
		16 週 (LOCF)	127	5899.0	1471.7	5920.0	2800	9810
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	5913.8	2011.6	5660.0	2300	26170
		2 週	222	5790.0	2015.5	5600.0	2660	27230
		4 週	211	5772.3	1846.4	5480.0	2920	22040
		8 週	194	5733.2	1857.8	5500.0	2770	22950
		12 週	182	5665.8	1426.2	5410.0	2920	10170
		16 週	175	5685.4	1364.4	5650.0	3080	10100
		16 週 (LOCF)	228	5755.7	1802.4	5675.0	2540	22950
赤血球数、 10^4 /uL	HP-3000 群	投与前	226	436.1	42.4	435.0	325	543
		2 週	216	432.7	42.3	431.5	322	552
		4 週	213	431.1	42.3	429.0	327	548
		8 週	193	430.5	41.6	428.0	327	534
		12 週	181	429.8	40.9	425.0	314	528
		16 週	169	429.7	41.3	425.0	331	543
		16 週 (LOCF)	225	429.8	42.0	426.0	331	545
	プラセボ群	投与前	127	444.9	44.0	447.0	317	550
		2 週	127	441.9	44.1	445.0	312	560
		4 週	124	444.2	44.3	446.0	299	555
		8 週	113	441.5	42.9	445.0	311	551
		12 週	103	441.2	43.6	441.0	316	558
		16 週	94	444.5	45.9	443.5	289	569
		16 週 (LOCF)	127	446.7	44.3	444.0	289	569

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	437.6	41.6	437.0	339	575
		2 週	222	432.1	41.2	429.0	332	567
		4 週	211	430.9	41.1	430.0	335	569
		8 週	194	432.1	42.6	429.0	318	581
		12 週	182	433.5	43.3	430.5	336	584
		16 週	175	434.9	43.0	434.0	289	597
		16 週（LOCF）	228	433.5	43.8	429.0	289	597
ヘモグロビン、g/dL	HP-3000 群	投与前	226	13.49	1.36	13.40	10.1	17.5
		2 週	216	13.40	1.38	13.40	10.3	17.8
		4 週	213	13.34	1.41	13.30	9.2	17.8
		8 週	193	13.29	1.36	13.20	8.9	16.6
		12 週	181	13.27	1.32	13.20	10.4	17.2
		16 週	169	13.28	1.34	13.10	10.2	17.0
		16 週（LOCF）	225	13.31	1.36	13.20	9.9	17.3
	プラセボ群	投与前	127	13.65	1.33	13.80	9.9	17.1
		2 週	127	13.54	1.29	13.50	9.7	17.5
		4 週	124	13.63	1.30	13.60	9.6	17.0
		8 週	113	13.58	1.31	13.60	9.7	17.1
		12 週	103	13.61	1.36	13.40	10.0	17.1
		16 週	94	13.67	1.46	13.60	9.1	17.7
		16 週（LOCF）	127	13.73	1.38	13.70	9.1	17.7
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	13.29	1.41	13.30	7.8	17.6
		2 週	222	13.15	1.37	13.10	7.5	17.0
		4 週	211	13.12	1.34	13.10	7.6	17.0
		8 週	194	13.17	1.39	13.05	8.2	17.4
		12 週	182	13.22	1.43	13.20	7.3	17.4
		16 週	175	13.26	1.44	13.20	7.1	17.9
		16 週（LOCF）	228	13.24	1.41	13.20	7.1	17.9
ヘマトクリット値、%	HP-3000 群	投与前	226	40.58	3.73	40.35	31.5	52.4
		2 週	216	40.25	3.74	40.20	31.1	52.7
		4 週	213	40.18	3.84	39.90	29.0	52.8
		8 週	193	40.02	3.56	39.90	27.9	48.7
		12 週	181	39.95	3.51	39.60	32.6	50.0
		16 週	169	39.98	3.57	39.70	32.4	51.1
		16 週（LOCF）	225	40.01	3.72	39.70	30.3	51.8

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血小板数、 $10^4/\mu\text{L}$	プラセボ群	投与前	127	41.04	3.69	41.00	30.1	52.2
		2 週	127	40.73	3.61	40.80	29.8	53.0
		4 週	124	40.91	3.70	41.05	28.8	52.3
		8 週	113	40.72	3.60	40.90	30.3	52.1
		12 週	103	40.68	3.77	40.70	30.7	51.8
		16 週	94	40.92	4.02	41.30	28.0	52.6
		16 週（LOCF）	127	41.07	3.75	41.40	28.0	52.6
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	40.09	3.68	40.10	26.7	50.0
		2 週	222	39.54	3.60	39.50	25.8	48.4
		4 週	211	39.61	3.66	39.60	26.3	48.8
		8 週	194	39.72	3.82	39.80	28.9	49.6
		12 週	182	39.85	3.94	40.10	25.6	50.3
		16 週	175	39.98	3.95	39.90	23.5	51.6
		16 週（LOCF）	228	39.87	3.86	39.75	23.5	51.6
	HP-3000 群	投与前	226	22.99	5.58	21.95	7.4	40.6
		2 週	216	23.16	5.36	22.50	7.3	45.9
		4 週	213	23.15	5.49	22.60	7.4	48.0
		8 週	193	23.44	6.09	22.60	7.4	47.3
		12 週	181	23.15	6.09	22.60	7.3	47.5
		16 週	169	23.09	5.66	22.90	8.4	45.1
		16 週（LOCF）	225	23.49	5.81	23.20	8.4	47.1
	プラセボ群	投与前	124	23.27	6.13	22.15	11.0	48.3
		2 週	126	22.85	6.08	22.45	12.8	53.8
		4 週	121	22.98	5.53	22.10	11.7	47.7
		8 週	113	22.92	6.22	22.70	10.3	52.8
		12 週	102	22.76	5.65	22.75	11.6	47.9
		16 週	93	23.44	6.38	22.90	10.8	43.5
		16 週（LOCF）	127	23.31	6.20	22.70	10.8	43.5
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	227	23.29	5.17	23.10	12.2	36.6
		2 週	220	23.53	5.20	22.85	12.7	43.2
		4 週	210	23.40	5.27	23.05	12.5	42.7
		8 週	193	23.48	5.52	23.20	11.2	42.5
		12 週	181	23.58	5.48	23.50	11.8	43.9
		16 週	174	23.98	5.39	23.70	12.7	44.6
		16 週（LOCF）	228	23.90	5.59	23.45	11.2	44.6

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
好中球、%	HP-3000 群	投与前	226	61.99	8.14	63.30	33.0	80.2
		2 週	216	61.48	8.75	61.60	27.0	88.2
		4 週	213	61.83	8.59	61.80	40.4	82.4
		8 週	193	62.01	7.99	62.40	34.0	87.0
		12 週	181	63.37	8.48	64.10	40.0	82.6
		16 週	169	63.23	7.76	63.70	39.0	84.3
		16 週（LOCF）	225	63.02	8.13	63.70	36.7	84.3
	プラセボ群	投与前	127	62.22	8.57	62.90	41.5	82.3
		2 週	127	61.84	8.34	62.60	37.9	81.9
		4 週	124	61.77	8.42	61.15	43.3	81.0
		8 週	113	61.90	9.64	61.70	34.0	86.9
		12 週	103	62.34	9.24	62.40	43.9	90.1
		16 週	94	61.70	8.41	62.60	39.3	77.0
		16 週（LOCF）	127	61.86	8.10	62.20	39.3	77.9
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	62.73	8.91	63.00	21.0	95.0
		2 週	222	61.91	7.93	61.95	18.0	79.4
		4 週	211	62.34	8.66	62.60	19.0	83.1
		8 週	194	62.96	9.09	63.80	14.0	82.2
		12 週	182	63.93	7.62	64.45	43.9	83.8
		16 週	175	63.64	7.90	63.70	43.0	84.2
		16 週（LOCF）	228	62.97	8.41	63.15	14.0	84.2
リンパ球、%	HP-3000 群	投与前	226	29.01	7.39	28.00	12.4	49.1
		2 週	216	29.63	7.97	28.95	8.5	49.7
		4 週	213	29.38	7.97	29.10	12.9	49.6
		8 週	193	29.41	7.45	29.20	11.1	47.2
		12 週	181	28.16	7.83	27.60	11.3	49.1
		16 週	169	28.23	7.22	28.10	10.8	46.2
		16 週（LOCF）	225	28.19	7.44	27.70	10.8	50.4
	プラセボ群	投与前	127	28.66	8.42	28.00	9.7	50.9
		2 週	127	29.02	8.29	28.50	9.0	56.6
		4 週	124	29.28	8.13	29.80	12.8	49.4
		8 週	113	29.04	8.98	28.30	9.5	51.9
		12 週	103	28.97	8.91	29.00	4.3	49.1
		16 週	94	29.22	8.36	28.35	14.0	52.2
		16 週（LOCF）	127	29.02	7.87	28.70	14.0	52.2

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	28.32	8.43	28.00	3.0	76.0
		2 週	222	29.20	7.64	28.40	11.7	79.0
		4 週	211	28.89	8.34	28.80	11.3	78.0
		8 週	194	28.36	8.90	27.45	6.8	83.0
		12 週	182	27.41	7.33	27.40	8.5	46.7
		16 週	175	27.72	7.63	27.70	8.3	45.5
		16 週（LOCF）	228	28.39	8.31	28.05	8.3	83.0
単球、%	HP-3000 群	投与前	226	6.23	1.70	5.90	3.1	17.0
		2 週	216	6.06	1.83	5.90	2.8	23.0
		4 週	213	5.97	1.69	5.80	2.2	15.0
		8 週	193	5.96	2.08	5.70	1.5	27.0
		12 週	181	5.91	1.83	5.70	2.0	21.0
		16 週	169	5.90	1.71	5.60	2.0	18.0
		16 週（LOCF）	225	5.94	1.71	5.60	2.0	18.0
	プラセボ群	投与前	127	6.11	1.46	5.90	2.7	10.5
		2 週	127	6.03	1.46	6.00	2.5	10.8
		4 週	124	5.99	1.43	5.80	3.4	9.7
		8 週	113	6.12	1.70	6.00	2.9	12.0
		12 週	103	5.81	1.22	5.80	3.1	8.9
		16 週	94	6.03	1.32	5.85	2.8	10.3
		16 週（LOCF）	127	6.09	1.36	6.00	2.8	10.3
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	6.10	1.58	6.00	1.0	11.9
		2 週	222	5.99	1.51	5.80	2.9	11.4
		4 週	211	5.95	1.54	5.80	2.0	12.0
		8 週	194	5.87	1.52	5.50	3.0	10.8
		12 週	182	5.95	1.54	5.70	2.9	10.6
		16 週	175	5.88	1.38	5.80	3.4	10.4
		16 週（LOCF）	228	5.90	1.41	5.75	3.0	10.4
好酸球、%	HP-3000 群	投与前	226	2.28	1.90	1.80	0.2	14.9
		2 週	216	2.32	2.08	1.80	0.0	20.0
		4 週	213	2.31	1.93	1.90	0.0	16.3
		8 週	193	2.12	1.68	1.70	0.0	15.4
		12 週	181	2.09	1.38	1.70	0.0	7.6
		16 週	169	2.18	1.63	1.80	0.0	8.9
		16 週（LOCF）	225	2.35	2.34	1.80	0.0	23.5

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	プラセボ群	投与前	127	2.53	2.67	1.80	0.1	24.1
		2 週	127	2.63	3.31	2.00	0.1	35.0
		4 週	124	2.48	2.98	2.00	0.2	30.0
		8 週	113	2.50	2.98	1.80	0.1	29.0
		12 週	103	2.41	3.19	1.70	0.0	30.0
		16 週	94	2.57	2.83	1.75	0.4	24.5
		16 週（LOCF）	127	2.55	2.58	1.90	0.2	24.5
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	2.36	2.04	1.70	0.0	13.2
		2 週	222	2.41	1.96	1.90	0.0	12.5
		4 週	211	2.32	1.99	1.70	0.0	12.6
		8 週	194	2.30	1.73	1.85	0.0	11.1
		12 週	182	2.19	1.72	1.65	0.0	9.7
		16 週	175	2.25	1.83	1.80	0.0	10.6
		16 週（LOCF）	228	2.24	1.85	1.80	0.0	11.6
好塩基球、%	HP-3000 群	投与前	226	0.48	0.35	0.40	0.0	1.8
		2 週	216	0.51	0.34	0.40	0.0	2.0
		4 週	213	0.51	0.32	0.40	0.0	2.1
		8 週	193	0.49	0.32	0.40	0.0	1.7
		12 週	181	0.47	0.30	0.40	0.0	1.8
		16 週	169	0.46	0.30	0.40	0.0	1.7
		16 週（LOCF）	225	0.50	0.34	0.40	0.0	1.7
	プラセボ群	投与前	127	0.47	0.34	0.40	0.0	2.1
		2 週	127	0.48	0.34	0.40	0.0	2.1
		4 週	124	0.47	0.35	0.40	0.0	2.1
		8 週	113	0.45	0.35	0.40	0.0	2.0
		12 週	103	0.48	0.37	0.40	0.0	2.9
		16 週	94	0.48	0.33	0.40	0.0	2.0
		16 週（LOCF）	127	0.48	0.31	0.40	0.0	2.0
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	0.49	0.30	0.40	0.0	1.9
		2 週	222	0.50	0.31	0.40	0.0	1.8
		4 週	211	0.49	0.30	0.40	0.0	1.5
		8 週	194	0.51	0.29	0.40	0.0	2.0
		12 週	182	0.52	0.29	0.50	0.0	1.7
		16 週	175	0.50	0.28	0.50	0.0	1.6
		16 週（LOCF）	228	0.49	0.28	0.50	0.0	1.6

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総ビリルビン、mg/dL	HP-3000 群	投与前	226	0.65	0.22	0.60	0.2	1.8
		2 週	216	0.65	0.22	0.60	0.2	1.5
		4 週	213	0.65	0.21	0.60	0.2	1.6
		8 週	193	0.64	0.23	0.60	0.2	1.7
		12 週	182	0.62	0.22	0.60	0.2	1.6
		16 週	169	0.61	0.20	0.60	0.2	1.5
		16 週（LOCF）	225	0.63	0.21	0.60	0.2	1.5
	プラセボ群	投与前	127	0.65	0.29	0.60	0.3	2.1
		2 週	127	0.65	0.28	0.60	0.3	1.9
		4 週	124	0.66	0.27	0.60	0.2	1.8
		8 週	113	0.66	0.26	0.60	0.3	1.8
		12 週	103	0.67	0.25	0.60	0.3	1.5
		16 週	94	0.63	0.23	0.60	0.3	1.5
		16 週（LOCF）	127	0.64	0.26	0.60	0.3	1.8
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	0.64	0.22	0.60	0.3	1.5
		2 週	222	0.66	0.25	0.60	0.2	1.8
		4 週	211	0.66	0.24	0.60	0.2	1.8
		8 週	194	0.64	0.22	0.60	0.3	1.6
		12 週	183	0.65	0.21	0.60	0.2	1.7
		16 週	174	0.64	0.22	0.60	0.3	1.6
		16 週（LOCF）	228	0.63	0.22	0.60	0.2	1.6
直接ビリルビン、mg/dL	HP-3000 群	投与前	226	0.20	0.09	0.20	0.1	0.5
		2 週	216	0.21	0.08	0.20	0.1	0.5
		4 週	213	0.21	0.08	0.20	0.1	0.5
		8 週	193	0.21	0.09	0.20	0.1	0.5
		12 週	182	0.20	0.09	0.20	0.1	0.6
		16 週	169	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
		16 週（LOCF）	225	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
	プラセボ群	投与前	127	0.20	0.10	0.20	0.1	0.8
		2 週	127	0.20	0.10	0.20	0.1	0.6
		4 週	124	0.21	0.10	0.20	0.1	0.6
		8 週	113	0.20	0.10	0.20	0.1	0.7
		12 週	103	0.20	0.09	0.20	0.1	0.5
		16 週	94	0.20	0.09	0.20	0.1	0.5
		16 週（LOCF）	127	0.20	0.10	0.20	0.1	0.7

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
		2 週	222	0.21	0.09	0.20	0.1	0.6
		4 週	211	0.21	0.10	0.20	0.1	0.7
		8 週	194	0.21	0.09	0.20	0.1	0.5
		12 週	183	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
		16 週	174	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
		16 週（LOCF）	228	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
AST、U/L	HP-3000 群	投与前	226	21.6	6.5	20.0	11	52
		2 週	216	21.8	6.4	21.0	11	53
		4 週	213	22.2	6.3	21.0	11	50
		8 週	193	22.6	7.0	21.0	11	56
		12 週	182	21.9	5.7	21.0	13	49
		16 週	169	23.3	15.5	21.0	12	202
		16 週（LOCF）	225	22.8	13.8	21.0	12	202
	プラセボ群	投与前	127	21.4	5.2	21.0	11	41
		2 週	127	21.9	5.7	22.0	13	48
		4 週	124	21.4	5.6	20.5	11	46
		8 週	113	21.7	5.9	21.0	12	46
		12 週	103	22.3	6.2	21.0	12	41
		16 週	94	21.8	5.7	21.0	11	44
		16 週（LOCF）	127	21.7	5.7	21.0	11	44
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	21.4	7.4	20.0	9	61
		2 週	222	21.1	6.8	19.0	12	62
		4 週	211	21.5	6.6	20.0	13	53
		8 週	194	22.5	8.2	20.0	12	72
		12 週	183	22.0	6.8	21.0	13	67
		16 週	174	22.6	8.1	21.0	12	84
		16 週（LOCF）	228	22.4	7.7	21.0	12	84
ALT、U/L	HP-3000 群	投与前	226	15.6	8.9	14.0	4	91
		2 週	216	15.5	8.0	14.0	4	57
		4 週	213	16.2	9.9	14.0	4	100
		8 週	193	15.7	7.4	14.0	5	47
		12 週	182	15.6	7.3	14.0	4	42
		16 週	168	16.7	14.0	14.0	4	166
		16 週（LOCF）	225	16.4	12.8	14.0	4	166

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	プラセボ群	投与前	127	17.0	8.8	15.0	4	58
		2 週	127	17.3	8.7	15.0	4	58
		4 週	124	16.7	8.8	15.0	6	70
		8 週	113	16.7	9.1	14.0	5	61
		12 週	103	17.7	12.1	14.0	6	79
		16 週	94	17.2	9.2	16.0	6	53
		16 週（LOCF）	127	17.2	8.9	16.0	6	53
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	15.5	7.9	14.0	4	58
		2 週	222	14.8	7.1	14.0	4	49
		4 週	211	15.5	7.4	14.0	4	44
		8 週	194	16.4	9.0	15.0	3	64
		12 週	183	15.7	7.4	15.0	4	52
		16 週	175	16.5	9.0	15.0	5	73
		16 週（LOCF）	228	16.6	9.6	15.0	5	73
ALP、U/L	HP-3000 群	投与前	226	233.9	69.5	226.0	121	502
		2 週	216	232.5	68.0	226.0	108	489
		4 週	213	235.0	74.2	226.0	118	620
		8 週	193	237.8	72.2	232.0	94	504
		12 週	182	238.4	72.1	230.5	97	511
		16 週	169	241.2	75.4	232.0	114	522
		16 週（LOCF）	225	240.6	74.7	232.0	114	522
	プラセボ群	投与前	127	230.9	71.9	220.0	115	548
		2 週	127	226.7	61.8	218.0	118	458
		4 週	124	226.8	63.7	219.0	111	420
		8 週	113	228.3	65.5	226.0	102	444
		12 週	103	231.9	67.8	225.0	111	473
		16 週	94	239.2	95.0	221.0	105	753
		16 週（LOCF）	127	238.6	86.6	224.0	105	753
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	242.4	85.7	230.0	96	834
		2 週	222	235.4	78.5	228.0	94	773
		4 週	211	238.7	80.9	227.0	76	767
		8 週	194	245.0	86.0	232.0	95	879
		12 週	183	248.3	89.6	229.0	104	917
		16 週	174	251.7	91.0	236.0	98	990
		16 週（LOCF）	228	246.5	88.8	234.5	74	990

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
LD、U/L	HP-3000 群	投与前	226	181.2	31.4	174.0	118	283
		2 週	216	180.8	31.1	177.0	112	275
		4 週	213	186.8	36.8	180.0	111	358
		8 週	193	185.9	36.6	176.0	110	324
		12 週	182	185.7	35.8	178.0	114	333
		16 週	169	186.7	34.0	182.0	107	325
		16 週（LOCF）	225	189.3	39.4	182.0	107	372
	プラセボ群	投与前	127	184.9	35.3	180.0	113	289
		2 週	127	182.9	35.2	175.0	117	290
		4 週	124	184.4	36.0	175.0	114	306
		8 週	113	185.9	36.0	179.0	105	299
		12 週	103	186.0	37.3	180.0	116	306
		16 週	94	184.1	36.2	179.0	115	333
		16 週（LOCF）	127	183.6	34.9	178.0	115	333
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	180.2	36.3	173.0	105	336
		2 週	222	182.6	37.1	177.0	110	329
		4 週	211	183.9	38.8	177.0	104	353
		8 週	194	186.3	36.9	180.0	105	319
		12 週	183	190.1	47.2	179.0	111	463
		16 週	174	186.2	42.3	180.0	118	467
		16 週（LOCF）	228	187.7	41.3	183.0	118	467
γ-GT、U/L	HP-3000 群	投与前	226	27.1	20.9	21.0	7	166
		2 週	216	26.1	18.7	20.5	6	143
		4 週	213	27.5	25.1	20.0	8	262
		8 週	193	26.8	20.9	21.0	9	170
		12 週	182	26.2	20.2	20.0	7	146
		16 週	169	26.2	20.7	20.0	8	158
		16 週（LOCF）	225	25.9	19.0	20.0	8	158
	プラセボ群	投与前	127	29.5	27.1	21.0	9	179
		2 週	127	28.2	24.8	20.0	9	170
		4 週	124	29.0	25.1	21.0	8	183
		8 週	113	29.0	25.4	20.0	10	160
		12 週	103	28.2	22.9	21.0	9	176
		16 週	94	28.4	25.4	20.0	8	206
		16 週（LOCF）	127	29.0	26.4	20.0	8	206

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総蛋白、g/dL	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	26.9	26.1	20.0	8	258
		2 週	222	26.1	24.6	19.0	8	232
		4 週	211	26.7	26.1	19.0	8	243
		8 週	194	28.1	29.2	19.0	7	255
		12 週	183	27.3	26.1	20.0	8	263
		16 週	175	28.7	29.6	20.0	8	294
		16 週（LOCF）	228	27.0	26.8	19.0	7	294
	HP-3000 群	投与前	222	6.98	0.39	6.90	5.9	8.3
		2 週	207	6.92	0.40	6.90	5.6	8.1
		4 週	204	6.90	0.42	6.80	5.7	8.3
		8 週	187	6.92	0.38	6.90	6.1	8.0
		12 週	179	6.89	0.38	6.90	6.1	8.0
		16 週	162	6.87	0.41	6.80	5.8	8.1
		16 週（LOCF）	225	6.89	0.42	6.80	5.6	8.1
	プラセボ群	投与前	119	6.99	0.37	7.00	5.7	7.7
		2 週	117	6.92	0.39	6.90	6.0	8.0
		4 週	121	6.95	0.37	6.90	5.9	7.8
		8 週	111	6.97	0.36	7.00	6.3	7.8
		12 週	100	6.96	0.36	7.00	6.1	7.8
		16 週	90	6.97	0.38	7.00	6.1	8.0
		16 週（LOCF）	126	6.99	0.38	7.00	5.9	8.0
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	221	6.94	0.38	6.90	6.0	8.0
		2 週	214	6.88	0.41	6.80	5.9	8.0
		4 週	208	6.88	0.40	6.90	5.8	7.9
		8 週	186	6.86	0.40	6.80	5.8	7.9
		12 週	176	6.86	0.39	6.80	6.0	7.8
		16 週	169	6.87	0.42	6.80	5.9	8.0
		16 週（LOCF）	227	6.89	0.41	6.80	5.9	8.0
BUN、mg/dL	HP-3000 群	投与前	226	16.88	4.47	16.20	8.5	40.0
		2 週	216	16.62	4.35	15.55	8.4	32.2
		4 週	213	16.47	4.57	15.90	6.5	36.2
		8 週	193	17.09	4.94	16.50	7.8	41.1
		12 週	182	17.22	4.79	16.40	7.3	33.4
		16 週	169	17.18	5.25	16.60	8.4	51.0
		16 週（LOCF）	225	17.17	5.62	16.60	8.4	51.0

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
尿酸、mg/dL	プラセボ群	投与前	127	17.21	5.12	16.40	6.8	36.6
		2 週	127	16.72	4.43	16.60	8.4	33.1
		4 週	124	16.74	4.62	15.90	8.2	34.9
		8 週	113	16.58	4.56	16.20	7.3	38.0
		12 週	103	16.95	4.51	16.40	9.2	37.4
		16 週	94	16.80	4.98	16.45	9.1	38.9
		16 週（LOCF）	127	16.71	4.67	16.50	7.9	38.9
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	16.63	4.20	16.10	7.1	30.4
		2 週	222	17.14	4.57	16.10	7.6	33.4
		4 週	211	17.16	4.45	16.30	9.5	31.9
		8 週	194	17.16	4.65	15.95	8.1	37.3
		12 週	183	17.04	4.43	16.00	9.0	31.8
		16 週	175	17.49	4.32	16.60	8.9	30.5
		16 週（LOCF）	228	17.14	4.29	16.40	8.9	30.5
	HP-3000 群	投与前	226	4.94	1.28	4.85	2.3	8.4
		2 週	216	4.84	1.22	4.70	2.1	8.6
		4 週	213	4.81	1.20	4.70	2.2	8.3
		8 週	193	4.80	1.17	4.70	2.1	8.3
		12 週	182	4.80	1.21	4.75	2.2	8.5
		16 週	169	4.85	1.17	4.70	2.2	7.6
		16 週（LOCF）	225	4.80	1.18	4.70	2.2	8.0
尿酸、mg/dL	プラセボ群	投与前	127	4.82	1.24	4.70	1.3	7.9
		2 週	127	4.85	1.25	4.80	1.1	7.8
		4 週	124	4.89	1.23	4.80	1.3	7.6
		8 週	113	4.86	1.22	4.70	1.1	8.1
		12 週	103	4.97	1.35	4.70	1.1	9.2
		16 週	94	5.00	1.27	4.85	1.0	8.0
		16 週（LOCF）	127	4.84	1.28	4.70	1.0	8.0
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	4.72	1.16	4.60	2.2	8.3
		2 週	222	4.63	1.11	4.60	2.4	8.4
		4 週	211	4.63	1.12	4.50	2.5	8.0
		8 週	194	4.65	1.13	4.60	2.1	8.0
		12 週	183	4.63	1.12	4.60	2.5	8.1
		16 週	175	4.67	1.12	4.60	2.6	7.9
		16 週（LOCF）	228	4.63	1.13	4.50	2.6	7.9

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン、mg/dL	HP-3000 群	投与前	226	0.725	0.178	0.700	0.44	1.73
		2 週	216	0.726	0.170	0.710	0.42	1.39
		4 週	213	0.723	0.182	0.710	0.39	1.85
		8 週	193	0.734	0.183	0.710	0.36	1.84
		12 週	182	0.731	0.177	0.710	0.40	1.54
		16 週	169	0.729	0.174	0.710	0.38	1.19
		16 週（LOCF）	225	0.724	0.186	0.700	0.38	2.00
	プラセボ群	投与前	127	0.748	0.197	0.720	0.38	1.52
		2 週	127	0.733	0.187	0.720	0.41	1.50
		4 週	124	0.735	0.188	0.720	0.42	1.42
		8 週	113	0.721	0.168	0.720	0.39	1.34
		12 週	103	0.732	0.181	0.710	0.41	1.41
		16 週	94	0.727	0.181	0.710	0.40	1.52
		16 週（LOCF）	127	0.732	0.185	0.710	0.40	1.52
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	0.706	0.171	0.680	0.35	1.20
		2 週	222	0.711	0.165	0.680	0.41	1.52
		4 週	211	0.715	0.169	0.680	0.41	1.35
		8 週	194	0.720	0.164	0.695	0.37	1.29
		12 週	183	0.713	0.167	0.690	0.38	1.20
		16 週	175	0.718	0.159	0.690	0.40	1.17
		16 週（LOCF）	228	0.704	0.159	0.680	0.40	1.17
総コレステロール、mg/dL	HP-3000 群	投与前	226	196.5	33.4	197.0	118	291
		2 週	216	193.3	33.1	193.0	102	269
		4 週	213	189.5	33.2	189.0	99	273
		8 週	193	189.8	31.3	191.0	105	265
		12 週	182	188.7	32.9	188.0	111	286
		16 週	169	191.1	34.6	191.0	105	273
		16 週（LOCF）	225	191.6	33.9	190.0	105	282
	プラセボ群	投与前	127	200.9	34.0	199.0	120	302
		2 週	127	198.0	32.0	196.0	121	276
		4 週	124	201.0	32.0	195.0	119	289
		8 週	113	200.2	33.9	194.0	130	307
		12 週	103	201.0	31.1	197.0	138	304
		16 週	94	200.3	33.0	194.0	146	302
		16 週（LOCF）	127	200.6	33.5	195.0	121	302

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
CK、U/L	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	195.3	30.1	193.0	130	282
		2 週	222	191.3	30.5	190.0	122	269
		4 週	211	188.6	30.3	188.0	121	281
		8 週	194	189.2	29.7	187.0	126	275
		12 週	183	189.5	30.3	185.0	106	286
		16 週	175	191.6	29.3	190.0	123	273
		16 週（LOCF）	228	191.4	29.6	190.0	123	283
	HP-3000 群	投与前	226	113.2	78.7	93.0	32	852
		2 週	216	122.1	79.7	104.5	38	778
		4 週	213	140.1	132.1	108.0	36	1498
		8 週	193	134.5	81.9	110.0	37	542
		12 週	182	130.9	81.2	113.0	40	651
		16 週	169	136.5	92.0	114.0	37	666
		16 週（LOCF）	225	140.7	117.8	115.0	37	1303
	プラセボ群	投与前	127	106.0	69.3	90.0	19	658
		2 週	127	112.6	75.8	93.0	18	514
		4 週	124	113.7	78.8	96.0	18	633
		8 週	113	118.4	72.0	103.0	21	567
		12 週	103	119.5	71.7	96.0	16	468
		16 週	94	117.8	84.6	96.0	17	701
		16 週（LOCF）	127	108.1	76.0	90.0	17	701
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	109.7	62.1	97.0	21	428
		2 週	222	120.1	73.6	105.0	27	498
		4 週	211	119.5	63.8	104.0	27	438
		8 週	194	127.2	71.4	111.0	25	489
		12 週	183	134.7	99.2	113.0	29	754
		16 週	174	127.8	75.7	110.0	32	654
		16 週（LOCF）	228	127.3	79.9	109.5	32	654
Na、mEq/L	HP-3000 群	投与前	226	140.5	2.2	141.0	130	146
		2 週	216	140.1	2.0	140.0	131	146
		4 週	213	140.0	2.4	140.0	123	145
		8 週	193	140.1	2.2	140.0	131	147
		12 週	182	140.0	2.4	140.0	129	144
		16 週	169	140.2	2.2	140.0	130	146
		16 週（LOCF）	225	140.2	2.5	140.0	129	148

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	プラセボ群	投与前	127	140.6	2.1	141.0	133	147
		2 週	127	140.6	2.0	141.0	134	147
		4 週	124	140.7	2.2	141.0	134	146
		8 週	113	140.7	1.9	141.0	135	145
		12 週	103	140.7	2.1	141.0	133	145
		16 週	94	140.8	1.8	141.0	133	145
		16 週（LOCF）	127	140.7	2.0	141.0	133	146
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	140.8	1.8	141.0	134	147
		2 週	222	140.2	2.0	140.0	131	144
		4 週	211	140.1	2.1	140.0	131	146
		8 週	194	140.3	2.1	140.0	132	145
		12 週	183	140.3	2.2	141.0	130	144
		16 週	175	140.3	1.9	140.0	132	144
		16 週（LOCF）	228	140.3	2.0	141.0	131	144
Cl、mEq/L	HP-3000 群	投与前	226	104.3	2.6	105.0	93	111
		2 週	216	104.0	2.6	104.0	95	111
		4 週	213	104.2	2.9	104.0	84	112
		8 週	193	104.3	2.5	104.0	94	111
		12 週	182	104.2	2.8	104.0	93	110
		16 週	169	104.1	2.7	104.0	95	110
		16 週（LOCF）	225	104.0	2.8	104.0	93	110
	プラセボ群	投与前	127	104.3	2.3	105.0	96	109
		2 週	127	104.5	2.3	105.0	94	110
		4 週	124	104.5	2.5	105.0	96	110
		8 週	113	104.2	2.2	104.0	97	109
		12 週	103	104.0	2.5	104.0	98	110
		16 週	94	104.0	2.2	104.0	98	109
		16 週（LOCF）	127	104.0	2.2	104.0	98	109
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	104.6	2.3	105.0	97	111
		2 週	222	104.3	2.6	104.0	97	111
		4 週	211	104.3	2.4	104.0	97	113
		8 週	194	104.2	2.6	104.0	97	111
		12 週	183	104.2	2.6	104.0	97	112
		16 週	175	103.9	2.6	104.0	97	110
		16 週（LOCF）	228	103.9	2.5	104.0	97	110

表 2.7.6.7-27 臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
K、mEq/L	HP-3000 群	投与前	226	4.20	0.30	4.20	3.4	5.5
		2 週	216	4.19	0.32	4.20	3.5	5.4
		4 週	213	4.18	0.32	4.20	3.0	5.4
		8 週	193	4.20	0.30	4.20	3.4	5.3
		12 週	182	4.18	0.30	4.20	3.5	5.2
		16 週	169	4.20	0.33	4.20	3.4	5.2
		16 週（LOCF）	225	4.20	0.34	4.20	2.9	5.3
	プラセボ群	投与前	127	4.17	0.32	4.20	3.3	4.8
		2 週	127	4.16	0.30	4.10	3.4	5.0
		4 週	124	4.14	0.27	4.10	3.4	4.7
		8 週	113	4.14	0.30	4.10	3.2	4.9
		12 週	103	4.15	0.32	4.10	3.2	5.2
		16 週	94	4.14	0.30	4.10	3.3	5.0
		16 週（LOCF）	127	4.16	0.32	4.10	3.3	5.2
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	4.20	0.31	4.20	3.2	5.5
		2 週	222	4.17	0.32	4.20	3.1	5.2
		4 週	211	4.16	0.31	4.20	3.3	5.2
		8 週	194	4.19	0.32	4.20	3.3	5.0
		12 週	183	4.18	0.34	4.20	3.2	5.6
		16 週	174	4.20	0.37	4.20	2.8	5.5
		16 週（LOCF）	228	4.21	0.36	4.20	2.8	5.5

JP-06 試験総括報告書表 14.3.4-2 から引用

表 2.7.6.7-28 臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	定性値					
				－、 n (%)	±、 n (%)	＋、 n (%)	2＋、 n (%)	3＋、 n (%)	4＋、 n (%)
ブドウ糖	HP-3000 群	投与前	226	200 (88.5)	10 (4.4)	7 (3.1)	1 (0.4)	4 (1.8)	4 (1.8)
		2 週	216	196 (90.7)	5 (2.3)	6 (2.8)	4 (1.9)	3 (1.4)	2 (0.9)
		4 週	214	194 (90.7)	12 (5.6)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
		8 週	193	177 (91.7)	5 (2.6)	5 (2.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
		12 週	182	166 (91.2)	5 (2.7)	5 (2.7)	4 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
		16 週	169	159 (94.1)	4 (2.4)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
		16 週 (LOCF)	225	212 (94.2)	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
	プラセボ群	投与前	127	115 (90.6)	5 (3.9)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.1)
		2 週	127	116 (91.3)	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)
		4 週	124	109 (87.9)	5 (4.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	4 (3.2)
		8 週	113	104 (92.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)
		12 週	103	92 (89.3)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (3.9)
		16 週	94	85 (90.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (5.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
		16 週 (LOCF)	127	113 (89.0)	2 (1.6)	2 (1.6)	6 (4.7)	1 (0.8)	3 (2.4)
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	209 (91.3)	6 (2.6)	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.7)
		2 週	222	207 (93.2)	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)
		4 週	211	198 (93.8)	3 (1.4)	6 (2.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
		8 週	194	182 (93.8)	7 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
		12 週	183	172 (94.0)	3 (1.6)	5 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
		16 週	174	166 (95.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)
		16 週 (LOCF)	228	213 (93.4)	6 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)
	蛋白	投与前	226	213 (94.2)	2 (0.9)	9 (4.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 週	216	206 (95.4)	4 (1.9)	5 (2.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4 週	214	204 (95.3)	4 (1.9)	5 (2.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
		8 週	193	181 (93.8)	2 (1.0)	10 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		12 週	182	171 (94.0)	6 (3.3)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週	169	162 (95.9)	1 (0.6)	5 (3.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週 (LOCF)	225	216 (96.0)	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		投与前	127	122 (96.1)	2 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 週	127	125 (98.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4 週	124	119 (96.0)	2 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		8 週	113	110 (97.3)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		12 週	103	98 (95.1)	3 (2.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週	94	92 (97.9)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週 (LOCF)	127	120 (94.5)	2 (1.6)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-28 臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	定性値					
				－、 n (%)	±、 n (%)	＋、 n (%)	2＋、 n (%)	3＋、 n (%)	4＋、 n (%)
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	220 (96.1)	4 (1.7)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 週	222	206 (92.8)	5 (2.3)	11 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4 週	211	200 (94.8)	5 (2.4)	5 (2.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
		8 週	194	186 (95.9)	2 (1.0)	6 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		12 週	183	179 (97.8)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週	174	169 (97.1)	4 (2.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週（LOCF）	228	216 (94.7)	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潜血	HP-3000 群	投与前	226	183 (81.0)	25 (11.1)	12 (5.3)	5 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
		2 週	216	183 (84.7)	15 (6.9)	12 (5.6)	6 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4 週	214	183 (85.5)	18 (8.4)	8 (3.7)	4 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
		8 週	193	155 (80.3)	19 (9.8)	10 (5.2)	8 (4.1)	1 (0.5)	0 (0.0)
		12 週	182	154 (84.6)	14 (7.7)	8 (4.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0.0)
		16 週	169	142 (84.0)	18 (10.7)	4 (2.4)	5 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週（LOCF）	225	184 (81.8)	27 (12.0)	8 (3.6)	6 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	投与前	127	112 (88.2)	13 (10.2)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 週	127	111 (87.4)	9 (7.1)	7 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4 週	124	104 (83.9)	14 (11.3)	5 (4.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
		8 週	113	96 (85.0)	9 (8.0)	6 (5.3)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
		12 週	103	87 (84.5)	8 (7.8)	7 (6.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週	94	80 (85.1)	9 (9.6)	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)
		16 週（LOCF）	127	105 (82.7)	14 (11.0)	4 (3.1)	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	189 (82.5)	17 (7.4)	16 (7.0)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 週	222	182 (82.0)	16 (7.2)	17 (7.7)	7 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4 週	211	179 (84.8)	17 (8.1)	12 (5.7)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		8 週	194	164 (84.5)	15 (7.7)	8 (4.1)	7 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		12 週	183	158 (86.3)	8 (4.4)	14 (7.7)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週	174	152 (87.4)	10 (5.7)	6 (3.4)	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		16 週（LOCF）	228	198 (86.8)	13 (5.7)	10 (4.4)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

JP-06 試験総括報告書表 14.3.4-3 から引用

表 2.7.6.7-29 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
拡張期血圧（臥位）、mmHg	HP-3000 群	投与前	226	75.6	10.6	76.0	50	110
		2 週	216	75.7	9.9	76.0	53	103
		4 週	213	75.1	10.8	75.0	49	105
		8 週	193	75.4	11.0	75.0	32	109
		12 週	182	75.6	10.0	75.0	51	102
		16 週	170	75.0	10.4	76.0	48	111
		16 週（LOCF）	225	75.8	10.8	76.0	48	111
	プラセボ群	投与前	127	75.4	10.8	75.0	41	102
		2 週	127	75.0	10.2	76.0	50	103
		4 週	124	75.2	10.6	76.0	49	111
		8 週	113	75.0	12.7	74.0	37	120
		12 週	103	74.3	10.8	74.0	47	100
		16 週	94	75.5	11.4	77.0	41	110
		16 週（LOCF）	127	75.5	11.1	76.0	41	110
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	74.1	10.0	74.0	49	108
		2 週	222	74.9	10.2	75.0	50	106
		4 週	211	75.0	10.1	75.0	49	106
		8 週	194	75.1	9.9	74.5	49	107
		12 週	183	74.5	10.6	73.0	44	115
		16 週	175	75.2	9.8	75.0	47	97
		16 週（LOCF）	228	74.5	9.9	74.0	43	97
拡張期血圧（立位 1 分）、mmHg	HP-3000 群	投与前	226	76.6	13.1	76.0	44	120
		2 週	216	77.0	12.1	78.0	40	106
		4 週	213	76.4	11.7	76.0	48	113
		8 週	193	75.8	11.8	76.0	43	113
		12 週	182	76.3	12.4	77.0	44	108
		16 週	170	75.9	12.7	76.5	36	115
		16 週（LOCF）	225	76.6	13.4	77.0	31	115
	プラセボ群	投与前	127	77.0	13.3	76.0	48	113
		2 週	127	76.1	11.9	76.0	46	107
		4 週	124	76.9	12.9	76.0	49	122
		8 週	113	76.4	12.9	76.0	37	118
		12 週	103	76.0	11.9	74.0	54	110
		16 週	94	77.0	10.6	76.5	55	114
		16 週（LOCF）	127	76.9	10.5	77.0	55	114

表 2.7.6.7-29 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	76.8	11.2	76.0	48	118
		2 週	222	76.2	11.1	76.0	38	109
		4 週	211	75.5	11.5	76.0	35	103
		8 週	194	75.1	10.9	75.0	50	102
		12 週	183	75.1	11.4	75.0	45	104
		16 週	175	75.5	11.4	74.0	31	106
		16 週（LOCF）	228	75.8	11.5	75.0	31	106
拡張期血圧（立位 3 分）、mmHg	HP-3000 群	投与前	226	77.3	11.7	76.0	48	104
		2 週	216	77.8	12.1	77.5	34	111
		4 週	213	77.5	11.3	78.0	50	113
		8 週	193	76.4	11.4	76.0	45	120
		12 週	182	77.2	12.1	77.0	51	106
		16 週	170	76.9	12.2	77.0	48	113
		16 週（LOCF）	225	77.6	12.4	78.0	48	113
	プラセボ群	投与前	127	77.4	12.9	77.0	46	107
		2 週	127	77.0	11.4	76.0	47	105
		4 週	124	77.5	11.9	76.0	45	112
		8 週	113	77.3	12.2	76.0	40	114
		12 週	103	76.7	11.4	75.0	55	108
		16 週	94	78.4	10.6	78.0	52	115
		16 週（LOCF）	127	78.0	10.6	78.0	46	115
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	78.1	11.3	78.0	50	118
		2 週	222	76.7	11.1	77.0	40	111
		4 週	211	76.3	10.4	77.0	46	103
		8 週	194	76.3	11.1	76.0	52	114
		12 週	183	75.9	11.1	75.0	45	107
		16 週	175	75.6	10.8	76.0	48	106
		16 週（LOCF）	228	75.8	10.8	76.0	48	106
収縮期血圧（臥位）、mmHg	HP-3000 群	投与前	226	127.6	15.6	127.0	92	170
		2 週	216	127.7	15.7	126.0	90	176
		4 週	213	127.4	16.0	127.0	91	186
		8 週	193	127.4	16.8	126.0	92	171
		12 週	182	128.5	17.4	127.0	90	176
		16 週	170	127.8	17.9	126.0	78	178
		16 週（LOCF）	225	128.8	18.0	128.0	78	186

表 2.7.6.7-29 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	プラセボ群	投与前	127	128.1	16.0	127.0	94	182
		2 週	127	126.7	17.2	127.0	90	183
		4 週	124	126.6	17.1	127.0	90	187
		8 週	113	127.6	18.4	128.0	89	196
		12 週	103	125.2	14.1	126.0	88	154
		16 週	94	127.0	16.9	126.5	94	180
		16 週（LOCF）	127	126.4	16.6	127.0	90	180
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	126.4	16.2	126.0	88	178
		2 週	222	126.3	15.4	124.0	90	169
		4 週	211	126.2	15.9	125.0	90	179
		8 週	194	126.7	16.5	125.0	89	186
		12 週	183	125.5	15.7	124.0	91	183
		16 週	175	126.8	14.0	126.0	97	164
		16 週（LOCF）	228	126.2	14.5	126.0	76	164
収縮期血圧（立位 1 分）、mmHg	HP-3000 群	投与前	226	122.0	20.4	122.0	72	180
		2 週	216	122.4	19.8	122.5	58	179
		4 週	213	121.5	18.3	120.0	80	180
		8 週	193	120.3	19.8	119.0	76	168
		12 週	182	121.0	20.3	120.5	71	170
		16 週	170	120.4	20.6	120.0	63	179
		16 週（LOCF）	225	121.4	21.5	121.0	56	180
	プラセボ群	投与前	127	122.3	18.5	122.0	81	165
		2 週	127	120.5	19.4	119.0	84	165
		4 週	124	120.9	19.0	120.0	72	173
		8 週	113	120.5	19.1	120.0	79	165
		12 週	103	118.9	17.5	117.0	84	165
		16 週	94	120.6	17.8	121.0	84	157
		16 週（LOCF）	127	120.3	17.1	121.0	84	157
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	121.6	18.8	121.0	64	184
		2 週	222	119.6	17.3	118.0	80	168
		4 週	211	118.9	19.0	119.0	64	165
		8 週	194	118.7	17.7	119.0	83	169
		12 週	183	118.0	17.8	117.0	74	175
		16 週	175	119.1	16.4	118.0	75	157
		16 週（LOCF）	228	120.2	17.8	119.5	64	179

表 2.7.6.7-29 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
収縮期血圧（立位 3 分）、mmHg	HP-3000 群	投与前	226	123.8	18.7	124.0	72	171
		2 週	216	123.7	18.7	122.0	70	169
		4 週	213	123.2	18.4	123.0	78	176
		8 週	193	122.1	18.3	120.0	73	170
		12 週	182	123.2	18.8	123.5	80	180
		16 週	170	122.6	20.2	123.0	70	178
		16 週（LOCF）	225	123.7	20.5	124.0	70	178
	プラセボ群	投与前	127	124.7	18.4	124.0	86	164
		2 週	127	123.5	18.3	125.0	82	167
		4 週	124	124.2	19.3	124.0	73	172
		8 週	113	123.1	18.4	122.0	81	172
		12 週	103	122.7	17.5	121.0	90	168
		16 週	94	123.4	17.7	123.5	91	172
		16 週（LOCF）	127	122.9	17.3	123.0	91	172
	ロビニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	124.4	17.7	123.0	85	186
		2 週	222	122.2	17.0	120.0	74	178
		4 週	211	121.6	17.5	120.0	81	169
		8 週	194	120.9	17.1	120.0	80	161
		12 週	183	120.3	16.9	121.0	79	175
		16 週	175	119.9	16.2	120.0	77	158
		16 週（LOCF）	228	121.4	17.4	121.0	77	187
脈拍数（臥位）、beats/min	HP-3000 群	投与前	226	72.1	10.5	72.0	43	102
		2 週	216	72.0	9.8	71.0	46	100
		4 週	213	72.3	10.7	72.0	47	105
		8 週	193	70.6	10.5	70.0	46	104
		12 週	182	71.6	11.1	71.0	47	110
		16 週	170	70.4	10.8	70.0	44	100
		16 週（LOCF）	225	71.2	11.6	70.0	44	104
	プラセボ群	投与前	127	72.6	10.6	72.0	51	103
		2 週	127	72.3	10.5	72.0	45	98
		4 週	124	72.4	12.0	72.0	46	120
		8 週	113	71.4	10.5	71.0	48	100
		12 週	103	71.5	10.6	71.0	43	103
		16 週	94	71.2	9.8	71.0	51	103
		16 週（LOCF）	127	71.6	9.6	72.0	50	103

表 2.7.6.7-29 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	72.9	11.2	72.0	34	113
		2 週	222	73.1	11.1	72.0	35	108
		4 週	211	72.4	10.8	72.0	36	109
		8 週	194	72.5	10.7	72.0	37	105
		12 週	183	72.8	11.5	72.0	35	105
		16 週	175	73.0	11.0	72.0	37	119
		16 週（LOCF）	228	72.6	10.6	72.0	37	119
脈拍数（立位 1 分）、beats/min	HP-3000 群	投与前	226	79.7	12.5	80.0	40	116
		2 週	216	80.0	12.0	81.0	42	120
		4 週	213	80.2	12.0	80.0	52	117
		8 週	193	79.0	11.6	78.0	51	113
		12 週	182	79.1	11.7	79.0	53	115
		16 週	170	78.4	12.2	77.5	51	111
		16 週（LOCF）	225	79.1	12.6	78.0	51	117
	プラセボ群	投与前	127	80.8	11.5	80.0	54	116
		2 週	127	80.1	11.4	80.0	52	110
		4 週	124	80.2	12.8	79.5	50	120
		8 週	113	79.5	11.5	79.0	51	111
		12 週	103	80.4	11.8	79.0	50	120
		16 週	94	80.7	10.7	81.5	50	109
		16 週（LOCF）	127	80.8	11.4	81.0	50	115
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	81.5	12.5	81.0	40	133
		2 週	222	81.8	11.8	82.0	45	118
		4 週	211	80.9	11.8	81.0	44	123
		8 週	194	80.6	11.8	80.0	42	108
		12 週	183	81.2	12.9	80.0	44	133
		16 週	175	80.9	11.9	80.0	44	117
		16 週（LOCF）	228	80.8	11.9	80.0	44	117
脈拍数（立位 3 分）、beats/min	HP-3000 群	投与前	226	79.3	12.1	78.0	42	116
		2 週	216	79.4	11.8	80.0	49	123
		4 週	213	79.1	12.4	78.0	49	117
		8 週	193	78.7	12.1	78.0	47	137
		12 週	182	78.2	11.5	77.5	53	115
		16 週	170	77.9	12.4	77.0	49	113
		16 週（LOCF）	225	78.7	13.1	78.0	49	137

表 2.7.6.7-29 バイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
	プラセボ群	投与前	127	80.1	11.9	80.0	54	123
		2 週	127	80.6	14.9	80.0	50	182
		4 週	124	79.1	12.4	78.0	51	123
		8 週	113	79.2	11.6	80.0	49	112
		12 週	103	79.4	12.2	78.0	50	120
		16 週	94	79.8	10.5	79.5	53	110
		16 週（LOCF）	127	80.2	11.2	80.0	50	110
	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	81.0	12.1	81.0	41	124
		2 週	222	81.0	12.0	80.0	42	120
		4 週	211	80.4	11.8	81.0	44	123
		8 週	194	79.9	11.6	80.0	39	107
		12 週	183	80.8	12.7	80.0	44	127
		16 週	175	80.3	11.6	80.0	41	106
		16 週（LOCF）	228	80.2	11.5	80.0	41	120

JP-06 試験総括報告書表 14.3.5-2 から引用

表 2.7.6.7-30 12 誘導心電図の時期別集計（安全性解析対象集団）

投与群	評価時点	例数	異常所見の有無	
			なし、n (%)	あり、n (%)
HP-3000 群	投与前	226	200 (88.5)	26 (11.5)
	2 週	216	190 (88.0)	26 (12.0)
	4 週	213	189 (88.7)	24 (11.3)
	8 週	193	178 (92.2)	15 (7.8)
	12 週	182	160 (87.9)	22 (12.1)
	16 週	170	152 (89.4)	18 (10.6)
	16 週 (LOCF)	224	199 (88.8)	25 (11.2)
プラセボ群	投与前	127	112 (88.2)	15 (11.8)
	2 週	127	113 (89.0)	14 (11.0)
	4 週	124	104 (83.9)	20 (16.1)
	8 週	113	102 (90.3)	11 (9.7)
	12 週	102	94 (92.2)	8 (7.8)
	16 週	94	85 (90.4)	9 (9.6)
	16 週 (LOCF)	127	114 (89.8)	13 (10.2)
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	229	204 (89.1)	25 (10.9)
	2 週	222	199 (89.6)	23 (10.4)
	4 週	211	191 (90.5)	20 (9.5)
	8 週	194	173 (89.2)	21 (10.8)
	12 週	183	163 (89.1)	20 (10.9)
	16 週	174	156 (89.7)	18 (10.3)
	16 週 (LOCF)	228	201 (88.2)	27 (11.8)

JP-06 試験総括報告書表 14.3.5-5 から引用

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）

治験の標題：パーキンソン病患者を対象とした HP-3000 の第 III 相長期投与試験	
治験実施医療機関：49 施設	
治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20 年 月 日	第 III 相
治験終了日 [最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）]：	臨床試験の種類：
20 年 月 日	検証的試験
目的： パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 8～64mg の用量における 1 日 1 回反復経皮長期投与時（治験薬投与期間として 52 週間）の安全性及び有効性を多施設共同非盲検非対照試験により検討した。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。	
治験方法： 同意取得後、適格性の確認を行い仮登録された患者は、観察期に移行した。 観察期終了後、再度適格性を確認し、本登録された患者に HP-3000 を 52 週間投与した。患者の安全性及び有効性を考慮しながら治験薬の用量を調整し、HP-3000 8～64mg で用量を維持した。原則として 1 日 1 回 1 枚又は 2 枚貼付した。治験薬の投与可能部位は、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。治験薬投与期終了後は、他のドパミンアゴニスト（以下、DA）へ切り替えるか、治験薬の用量を漸減して終了した。 観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.8-1 に示した。	
症例数（計画時及び解析時）： [計画時] 目標登録例数：180 例 ただし、その内訳は以下のとおりとした。 • L-DOPA 併用パーキンソン病患者：90 例（うち DA 未使用 45 例、DA 使用 45 例） • L-DOPA 非併用パーキンソン病患者：90 例（うち DA 未使用 45 例、DA 使用 45 例） [解析時] 本登録例数：199 例 • L-DOPA 併用パーキンソン病患者（DA 使用）：50 例 • L-DOPA 併用パーキンソン病患者（DA 未使用）：46 例 • L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（DA 使用）：49 例 • L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（DA 未使用）：54 例 治験薬投与例数：199 例 有効性解析対象集団：FAS；198 例、PPS；195 例 薬物動態解析対象集団：197 例 安全性解析対象集団：199 例 [症例数の設定根拠] 長期投与時の安全性及び有効性を確認できる例数として、登録例数 180 例と設定した。中止割	

合を 30%と仮定すると、本試験全体で 52 週間投与完了例として 126 例集積される。 L-DOPA 併用及び非併用患者のそれぞれについて安全性を確認できるよう登録例数 90 例と設定した。中止割合を 30%と仮定すると、52 週間投与完了例として 60 例が集積され、5%の有害事象を 95%以上の確率で検出することができる。また、先行 DA の有無について偏りが生じないよう、それぞれの登録例数を 45 例と設定した。
診断及び主要な組入れ基準： 〔対象疾患〕 以下のパーキンソン病患者を対象とした。 (1) L-DOPA 併用パーキンソン病患者（DA 使用） (2) L-DOPA 併用パーキンソン病患者（DA 未使用） (3) L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（DA 使用） (4) L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（DA 未使用） 〔選択基準〕 以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。 (1) L-DOPA 併用パーキンソン病患者（DA 使用） 1) UK parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria に則り、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度の患者 【改訂 Hoehn & Yahr 重症度】 0：パーキンソニズムなし 1：一側性パーキンソニズム 1.5：一側性パーキンソニズム + 体幹障害 2：両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし 2.5：軽度両側性パーキンソニズム + 後方突進があるが自分で立ち直れる 3：軽～中等度パーキンソニズム + 平衡障害、肉体的には介助不要 4：高度のパーキンソニズム、歩行は介助なしでどうにか可能 5：介助なしでは、車椅子又はベッドに寝たきり（介助でも歩行は困難） 2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 3) 下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者 • wearing off 現象が発現している患者 • on-off 現象が発現している患者 • no-on / delayed on 現象が発現している患者 • L-DOPA の効果が十分に認められていない患者 4) DA（ロピニロール、プラミペキソール、カベルゴリン、ロチゴチンのいずれかに限る）を使用しており、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 5) パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 6) 年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）

7) 受診区分：外来、入院 8) 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、治験参加に関する文書同意が得られた患者 (2) L-DOPA 併用パーキンソン病患者（DA 未使用） 1) UK parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria に則り、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度の患者 2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 3) 下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者 • wearing off 現象が発現している患者 • on-off 現象が発現している患者 • no-on / delayed on 現象が発現している患者 • L-DOPA の効果が十分に認められていない患者 4) DA を治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつ過去にパーキンソン病治療のために DA を使用した場合は、その累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者 5) パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 6) 年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）	7) 受診区分：外来、入院 8) 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、治験参加に関する文書同意が得られた患者 (3) L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（DA 使用） 1) UK parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria に則り、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度の患者 2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつ過去にパーキンソン病の診断又は治療のために L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用した場合は、その累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者 3) DA（ロピニロール、プラミペキソール、カベルゴリン、ロチゴチンのいずれかに限る）を使用しており、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 4) パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 5) 年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）
6) 受診区分：外来、入院 7) 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、治験参加に関する文書同意が得られた患者 (4) L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（DA 未使用） 1) UK parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria に則り、パーキンソン病と	

診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度の患者 2) L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつ過去にパーキンソン病の診断又は治療のために L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用した場合は、その累積総投与前期間が 4 週間を超えていない患者 3) DA を治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつ過去にパーキンソン病治療のために DA を使用した場合は、その累積総投与前期間が 4 週間を超えていない患者 4) パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 5) 年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時） 6) 受診区分：外来、入院 7) 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、治験参加に関する文書同意が得られた患者	[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) ロピニロールに対する過敏症の既往歴のある患者 (2) 治験薬投与前開始前 6 ヶ月（26 週間）以内に重篤な精神症状（重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等）が認められた患者（抗パーキンソン病薬によるものを含む） (3) 評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害〔観察期開始日での認知機能検査（MMSE）スコアが 23 以下〕のある患者 (4) 投与前開始日でのパーキンソン病統一スケール（UPDRS）part III（L-DOPA 併用パーキンソン病患者の場合は on 時）合計スコアが 10 以下の患者 (5) パーキンソン病に対する外科的手術療法（脳深部刺激療法等）を実施したことのある患者 (6) 観察期開始日から投与前開始日までの検査において臨床的に問題となる低血圧又は起立性低血圧が認められた患者 (7) 観察期開始日から投与前開始日までの検査において臨床的に問題となる心電図異常が認められた患者 (8) 腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満）のある患者 (9) 肝機能障害（AST 又は ALT が 500U/L 以上）のある患者 (10) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者（重篤であると判断する場合の目安は CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版の Grade4 とする） (11) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する患者（悪性腫瘍は同意取得前 5 年以上再発していないと判断された患者は組入れ可とする。重篤であると判断する場合の目安は CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版の Grade4 とする） (12) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与前開始前 4 週間以内に使用した患者 1) ドパミン受容体遮断作用を有する抗精神病薬（フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、ベンザミド系薬剤等） 2) ドパミン受容体遮断作用を有する循環器用剤（レセルピン等）

- (13) 以下の薬剤を使用中又は治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者
- 1) ドパミン受容体遮断作用を有する消化器官用剤 [メトクロプラミド、スルピリド等 (ドンペリドンは除く)]
 - 2) 顕著な 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)
 - 3) 高用量 (添付文書で定められた用法・用量を超える) のエストロゲン含有製剤
- (14) 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患者
- (15) 治験薬投与予定部位に、治験薬投与により悪化する可能性がある皮膚異常 (皮膚の疾患又は感染、皮疹、萎縮性、易損性又は異常乾燥皮膚、投与部位の切り傷や擦り傷等) のある患者
- (16) 治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑があり、治験薬投与部位を十分に確保できない患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者
- (17) 同意取得前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
- (18) 過去に HP-3000 の治験薬の投与を受けた経験のある、あるいは他施設で本治験に参加している患者
- (19) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び治験期間中に妊娠を希望する患者
- (20) 自動車の運転を主たる業務とする職業に従事する患者、機械の操作、高所作業等危険を伴う職業に従事している患者
- (21) 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患者

治験薬、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 5.33cm² 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 10.67cm² のテープ剤)

HP-3000-24 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 24mg を含有する 16.00cm² のテープ剤)

HP-3000-32 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 32mg を含有する 21.33cm² のテープ剤)

HP-3000-40 (1 枚中にロピニロール塩酸塩 40mg を含有する 26.67cm² のテープ剤)

(2) 用量及び投与方法

1) 各用量における治験薬投与枚数及び投与部位

各用量投与時に使用する治験薬は、原則として下表の治験薬の投与枚数に従い 1 日 1 回 1 枚又は 2 枚貼付した。治験薬の投与可能部位は、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。

治験薬 用量/日	HP-3000-8	HP-3000-16	HP-3000-24	HP-3000-32	HP-3000-40
8mg	1 枚				
16mg		1 枚			
24mg			1 枚		
32mg				1 枚	
40mg					1 枚
48mg			2 枚		
56mg			1 枚	1 枚	
64mg				2 枚	

2) 治験薬投与期（初回治験薬投与時）における用法・用量

(a) DA を使用している患者

服用中の DA の用量を基に、規定の切替換算表及び切替えタイミングに従い治験薬を投与した。

DA から治験薬への切替換算表

DA	用量 (mg/日)							
ロピニロール（速放錠）	～2.25	3～4.5	6	7.5～9	10.5	12	13.5	15
ロピニロール（徐放錠）	2	4	6	8	10	12	14	16
プラミペキソール塩酸塩水和物（速放錠）	～0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0～
プラミペキソール塩酸塩水和物（徐放錠）	0.375	0.75	1.5	2.25	3.0	—	3.75	4.5
カベルゴリン	～1.0	1.5	2～2.5	3	—	—	—	—
ロチゴチン	4.5	9	13.5	18	22.5	27	31.5	36
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
治験薬（HP-3000）	8	16	24	32	40	48	56	64

DA から治験薬への切替えタイミング：

ロピニロール（速放錠）、プラミペキソール塩酸塩水和物（速放錠）

服用中の DA の 最終投与時期	治験薬投与開始時期	
	夜に入浴される患者	朝に入浴される患者
治験薬投与開始診察日前日の朝	原則として治験薬投与開始診察日当日（治験薬投与期 0 日目）の夜（入浴後）に投与する。	原則として治験薬投与開始診察後（治験薬投与期 0 日目）速やかに投与する。
治験薬投与開始診察日前日の昼		
治験薬投与開始診察日前日の夜		
治験薬投与開始診察日当日の朝	治験薬投与期 1 日目以降は、夜（入浴後）に投与する。	治験薬投与期 1 日目以降は、朝（入浴後）に投与する。
治験薬投与開始診察日当日の昼		

DA から治験薬への切替えタイミング：

ロピニロール（徐放錠）、プラミペキソール塩酸塩水和物（徐放錠）、カベルゴリン、ロチゴチン

服用中の DA の 最終投与時期	治験薬投与開始時期	
	夜に入浴される患者	朝に入浴される患者
治験薬投与開始診察日前日の朝	原則として治験薬投与開始診察日当日（治験薬投与期 0 日目）の夜（入浴後）に投与する。 治験薬投与期 1 日目以降は、夜（入浴後）に投与する。	原則として治験薬投与開始診察後（治験薬投与期 0 日目）速やかに投与する。
治験薬投与開始診察日前日の昼		治験薬投与期 1 日目以降は、朝（入浴後）に投与する。
治験薬投与開始診察日前日の夜		原則として治験薬投与開始診察日当日（治験薬投与期 0 日目）の夜に投与する。 治験薬投与期 1 日目以降は、朝（入浴後）に投与する。
治験薬投与開始診察日当日の朝	原則として治験薬投与開始診察日翌日（治験薬投与期 1 日目）の夜（入浴後）に投与する。 治験薬投与期 2 日目以降は、夜（入浴後）に投与する。	原則として治験薬投与開始診察日翌日（治験薬投与期 1 日目）の朝（入浴後）に投与する。
治験薬投与開始診察日当日の昼		治験薬投与期 2 日目以降は、朝（入浴後）に投与する。

(b) DA を未使用の患者

8mg/日（HP-3000-8 × 1 枚）から投与を開始した。

夜に入浴される患者は、原則として治験薬投与開始診察日当日（治験薬投与期 0 日目）の夜（入浴後）に投与した。治験薬投与期 1 日目以降は、夜（入浴後）に投与した。

朝に入浴される患者は、原則として治験薬投与開始診察後（治験薬投与期 0 日目）速やかに投与した。治験薬投与期 1 日目以降は、朝（入浴後）に投与した。

3) 治験薬投与期（初回治験薬投与以降）における用法・用量

初回治験薬投与以後、患者の安全性及び有効性を考慮しながら治験薬の用量を調整し、用量を維持した。用量維持後は、原則として用量の変更は行わなかった。なお、用量維持後は、投与 3、6、10、14 週目の来院を省略することを可とした。

(a) 用量維持まで

初回治験薬投与以後、臨床的改善が期待できる場合には 8mg ずつ増量し、以下の「治験薬の用量維持」、「治験薬の減量」及び「治験薬の再増量」に従い、治験薬の用量を維持した。なお、増量時における同一用量の投与期間は 4 日以上とした。

[治験薬の用量維持]

以下に該当する場合は治験薬の増量を行わず、当該用量を維持用量とした。

- ・ 最大用量（64mg/日）に達したとき
- ・ 有害事象により増量が困難と判断したとき
- ・ パーキンソン病症状が消失したとき
- ・ 患者が増量を希望しないとき
- ・ DA から切り替えた患者の初回用量が維持用量として妥当であると判断したとき

[治験薬の減量]

以下のいずれかに該当した時は 8mg ずつ減量を行った。最低用量は 8mg/日とし、それ以上の減量を必要とする場合は、治験を中止した。また、治験実施計画書で規定した来院日以外に来院した場合でも減量を可とした。

- ・ 対症療法（併用禁止薬の使用を除く）により有害事象が消失しないとき
- ・ 治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき
- ・ 有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき

[治験薬の再増量]

以下に該当した時は、再増量を可とした。ただし、8mg ずつ増量を行い最大用量 64mg/日を超えないこととした。

- ・ 原疾患が進行又は悪化したとき
- ・ 患者が増量を希望したとき

(b) 用量維持後

原則として用量の変更は行わないこととした。ただし、患者の安全性及び有効性を考慮し、必要と判断された場合は、以下の増量・減量基準に従い用量変更を許容した。

[増量基準]

以下のいずれかに該当した時は、増量を可とした。ただし、8mg ずつ増量を行い最大用量 64mg/日を超えないこととした。

- ・ 原疾患が進行又は悪化したとき
- ・ 患者が増量を希望したとき

〔減量基準〕

以下のいずれかに該当した時は、減量を可とした。ただし、8mg ずつ減量を行い最低用量は 8mg/日としそれ以上の減量を必要とする場合は、治験を中止することとした。また、治験実施計画書で規定した来院日以外に来院した場合でも減量を可とした。

- ・ 対症療法（併用禁止薬の使用を除く）により有害事象が消失しないとき
- ・ 治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき
- ・ 有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき

4) 漸減期における用法・用量

- ・ 治験薬から他の DA へ切り替えて治験を終了する場合

治験薬投与 52 週（又は中止）の観察終了後、他の DA へ切り替えを開始した。最終の投与量を考慮し、原則として治験責任医師又は治験分担医師の判断で他の DA へ切り替えて治験を終了した。なお、漸減期の設定は不要とした。

- ・ 治験薬の用量を漸減し治験を終了する場合

治験薬投与 52 週（又は中止）の観察終了後、漸減を開始した。最終の投与量から、原則として 1 日ごとに 8mg ずつ、8mg/日まで減量し、漸減終了来院日前日まで投与した。ただし、漸減開始から漸減終了来院日までは 14 日を超えないこととした。なお、最終の投与量が 8mg/日の患者の場合、漸減期の設定は不要とした。

(3) 製造番号

HP-3000-8 : [REDACTED]、[REDACTED]
 HP-3000-16 : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
 HP-3000-24 : [REDACTED]、[REDACTED]
 HP-3000-32 : [REDACTED]、[REDACTED]
 HP-3000-40 : [REDACTED]、[REDACTED]

投与期間：

治験薬投与期：52 週間

漸減期^{a)}：最大 14 日間以内

a: 治験薬投与期 52 週（又は中止）時点での投与量が 8mg/日の患者、及び DA へ切り替える患者については、漸減期の設定は不要とした。

評価基準：

〔有効性〕

(1) 主要評価項目；

＜L-DOPA 併用パーキンソン病患者＞

UPDRS part III 合計スコア（on 時）のベースライン^{a)}からの変化量

＜L-DOPA 非併用パーキンソン病患者＞

UPDRS part III 合計スコアのベースライン^{a)}からの変化量

a: 投与開始日の評価データをベースラインとした。

(2) 副次評価項目； <L-DOPA 併用パーキンソン病患者> 1) 覚醒時間に占める off 時間の割合 ^{a)} のベースライン ^{b)} からの変化量 2) off 時間 ^{a)} のベースライン ^{b)} からの変化量 3) 覚醒時間に占める次の on 時間の割合 ^{a)} のベースライン ^{b)} からの変化量 ・ジスキネジアを伴わない on 時間 ・苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 4) 次の on 時間 ^{a)} のベースライン ^{b)} からの変化量 ・ジスキネジアを伴わない on 時間 ・苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 ・苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 5) 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 ^{b)} からの変化量 6) 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 ^{b)} からの変化量 7) UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースライン ^{b)} からの変化量 8) パーキンソン病睡眠スケール (PDSS) のベースライン ^{b)} からの変化量 9) UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンスの割合 10) 医師による全般的印象－改善度 (CGI-I) 11) 患者による全般的印象－改善度 (PGI-I) 12) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (on 時) <L-DOPA 非併用パーキンソン病患者> 1) UPDRS part II + III 合計スコアのベースライン ^{b)} からの変化量 2) UPDRS part II 合計スコアのベースライン ^{b)} からの変化量 3) UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースライン ^{b)} からの変化量 4) PDSS のベースライン ^{b)} からの変化量 5) UPDRS part III 合計スコアのレスポンスの割合 6) CGI-I 7) PGI-I 8) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度 - a: 評価時点を投与開始日、投与 4、8、12、16、24、32、40、48 及び 52 週来院日 (又は中止日) とし、各評価時点前 7 日間の症状日誌より 1 日あたりの平均値を算出した。 - b: 投与開始日をベースラインとした。 [薬物動態] (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薬物濃度 (2) 血漿中ロピニロール濃度の用量比例性

[安全性] (1) 有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図） 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、バイタルサイン値及び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。 【治験薬との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、かつ原疾患、合併症、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、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合 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。 (2) 臨床検査値 (3) バイタルサイン (4) 12誘導心電図 (5) コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）	統計手法： [有効性] 有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。 (1) 主要評価項目 FAS 及び PPS について、以下の解析を行った。 <L-DOPA 併用パーキンソン病患者> ・ UPDRS part III 合計スコア（on 時）のベースラインからの変化量

各評価時点及び投与開始後 52 週（LOCF）のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。 <L-DOPA 非併用パーキンソン病患者> - UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量 各評価時点及び投与開始後 52 週（LOCF）のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。 (2) 副次評価項目 FAS について、以下の解析を行った。 <L-DOPA 併用パーキンソン病患者> - 以下に示す有効性評価項目について、各評価時点及び投与開始後 52 週（LOCF）のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。 - 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 - off 時間のベースラインからの変化量 - 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 - ジスキネジアを伴わない on 時間 - 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 - ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 - 苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 - 次の on 時間のベースラインからの変化量 - ジスキネジアを伴わない on 時間 - 苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 - ジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間 - 苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間 - 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 - 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 - 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 - PDSS のベースラインからの変化量 - UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンド（ベースラインから 20%以上の改善）について、各評価時点及び投与開始後 52 週（LOCF）の割合及び 95%信頼区間を算出した。 - CGI-I について、投与開始後 52 週（LOCF）の頻度を集計した。また、CGI-I のレスポンド（「著明改善」及び「中等度改善」）の割合及び 95%信頼区間を算出した。 - PGI-I について、投与開始後 52 週（LOCF）の頻度を集計した。また、PGI-I のレスポンド（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）の割合及び 95%信頼区間を算出した。 - 改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）について、各評価時点の頻度を集計した。 <L-DOPA 非併用パーキンソン病患者> - 以下に示す有効性評価項目について、各評価時点及び投与開始後 52 週（LOCF）のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。

(a) UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量 (b) UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量 (c) 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 (d) PDSS のベースラインからの変化量 2) UPDRS part III 合計スコアのレスポンス (ベースラインから 20%以上の改善) について、各評価時点及び投与開始後 52 週 (LOCF) の割合及び 95%信頼区間を算出した。 3) CGI-I について、投与開始後 52 週 (LOCF) の頻度を集計した。また、CGI-I のレスポンス (「著明改善」及び「中等度改善」) の割合及び 95%信頼区間を算出した。 4) PGI-I について、投与開始後 52 週 (LOCF) の頻度を集計した。また、PGI-I のレスポンス (「大幅な改善」及び「中程度の改善」) の割合及び 95%信頼区間を算出した。 5) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度について、各評価時点の頻度を集計した。 [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) 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 ロピニロール及び N-デスプロピルロピニロールの定常状態における血漿中薬物濃度について、投与量ごとに記述統計量を算出した。 (2) 血漿中ロピニロール濃度の用量比例性 各投与量における血漿中ロピニロール濃度について、パワーモデルを用いた用量比例性の検討を行った。 [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。 (1) 有害事象 (因果関係を問わない) 有害事象全体、事象 [基本語 (PT)、器官別大分類 (SOC)] 別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。PT 及び SOC への読替えには MedDRA/J Ver [REDACTED] を用いた。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) 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) バイタルサイン値 各評価時点のバイタルサイン値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 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。 (6) C-SSRS 各評価時点の 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。

部分集団（サブグループ）解析：

人口統計学的及び他の基準値の特性、治験薬の使用状況、有効性、薬物動態及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団の検討を行った。検討対象とする患者背景因子及び評価項目は統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数：

有意水準は両側 5%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.8-1 治験スケジュール

Visit		同意取得日 ^{a)}	観察期 ^{b)}		治験薬投与期 ^{d)}									
			観察開始	投与開始 ^{c)}	1週	2週	3週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週
					7	14	21	28	42	56	70	84	98	112
日			0	±3				±5						
許容範囲（日）														
同意取得		○												
患者背景の調査			○											
適格性の確認			○	○										
症例登録	仮登録		○											
	本登録			○										
バイタルサイン（血圧・脈拍数）			○	○	○		○		○		○		○	
12誘導心電図検査			○	○	○		○		○		○		○	
臨床検査（血液・尿）			○	○	○		○		○		○		○	
妊娠検査（尿） ^{†)}				○										
MMSE			○											
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 ^{§)}			○	○	△	△	△	○	△	○	△	○	△	
UPDRS ^{§)}				○	△	△	△	○	△	○	△	○	△	
CGI-I ^{h)}													○	
PGI-I													○	
PDSS				○									○	
C-SSRS				○									○	
増量 / 減量の判断 ^{§)}					○	○	○	○	○	○	○	○	○	
自覚症状・他覚所見			○											
血漿中薬物濃度採血 ^{†)}						○		○		○		○		
症状日誌 ^{†)}	説明・交付		○		○		○		○		○			
	確認・回収			○			○		○		○		○	
治験薬使用記録 ^{k)}	説明・交付			○	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
	確認・回収				□	□	□	□	□	□	□	□	□	

表 2.7.6.8-1 治験スケジュール (続き)

Visit	治験薬投与期 ^{d)}											漸減期 ^{e)}
	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	※ 52 週	※ 中止 時	規 定 外	※を基 点に14 日以内
日	140	168	196	224	252	280	308	336	364			
許容範囲 (日)	±10											
同意取得												
患者背景の調査												
適格性の確認												
症例登録	仮登録											
	本登録											
バイタルサイン (血圧・脈拍数)		○		○		○		○	○	○		
12誘導心電図検査		○		○		○		○	○	○		
臨床検査 (血液・尿)		○		○		○		○	○	○		
妊娠検査 (尿) ^{f)}		○							○	○		
MMSE												
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 ^{g)}	△	○	△	○	△	○	△	○	○	○		
UPDRS ^{g)}	△	○	△	○	△	○	△	○	○	○		
CGI-I ^{h)}									○	○		
PGI-I									○	○		
PDSS									○	○		
C-SSRS									○	○		
増量 / 減量の判断 ^{g)}	○	○	○	○	○	○	○	○			○	
自覚症状・他覚所見	○											
血漿中薬物濃度採血 ⁱ⁾		○							○	○		
症状日誌 ^{j)}	説明・交付	○		○		○		○				
	確認・回収		○		○		○		○	○		
治験薬使用記録 ^{k)}	説明・交付	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
	確認・回収	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	○

a: 同意取得日と観察期開始日は同日とすることを可とした。

b: L-DOPA 非併用の患者は本登録に必要な情報が得られるまで観察期を設けた。

L-DOPA 併用の患者は 8 日間以上の観察期を設けた。

c: 全観察、検査及び評価項目の実施が完了した時点を投稿開始日 (0 日) とし本登録を行った。なお、-7 日以内に実施されたバイタルサイン、12 誘導心電図検査及び臨床検査を投与開始のデータとして使用することを可とした。

d: 用量維持後は、3、6、10、14 週の来院を省略することを可とした。

e: 投与 52 週 (又は中止) 来院日での投与量が 8mg/日の患者及び DA へ切り替える患者は、漸減期を不要とした。

f: 該当する女性患者のみに実施した。

g: 原則として同一医師が一貫して行った。△について、パーキンソン病症状が消失したために治験薬の用量を維持する場合に実施した。

h: 投与開始日の症状を診察した医師と同一の医師による評価ができない場合は欠測とした。

i: 有害事象により治験を中止した患者は可能な限り実施した。

j: L-DOPA 併用の患者のみ実施した。

k: □について、記載が完了している月のものは回収し、次回来院日が翌月になる場合には、新たに当該月の治験薬使用記録を交付した。なお、投与 52 週 (又は中止) 来院日での投与量が 8mg/日の患者及び DA へ切り替える患者は、治験薬使用記録を回収した。

JP-07 試験総括報告書表 9.5-1 を一部改変

2.7.6.8.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.8-2 に示した。また、解析対象集団の構成を表 2.7.6.8-3 に示した。

文書による同意取得例 216 例のうち、211 例が仮登録された。仮登録後、本登録前中止例 12 例を除く 199 例（L-DOPA 併用 96 例、L-DOPA 非併用 103 例）が本登録された。本登録例のうち、治験薬投与前中止例はなく、治験薬投与例は 199 例（L-DOPA 併用 96 例、L-DOPA 非併用 103 例）であった。治験薬投与期中中止例 41 例を除く 158 例（L-DOPA 併用 79 例、L-DOPA 非併用 79 例）が治験薬投与期を完了した。

FAS は、本登録例から FAS 不採用例 1 例（L-DOPA 併用 1 例、L-DOPA 非併用 0 例）を除いた 198 例（L-DOPA 併用 95 例、L-DOPA 非併用 103 例）であった。FAS 不採用の理由は「対象外疾患」であった。

PPS は、FAS から PPS 不採用例 3 例（L-DOPA 併用 2 例、L-DOPA 非併用 1 例）を除いた 195 例（L-DOPA 併用 93 例、L-DOPA 非併用 102 例）であった。

薬物動態解析対象集団は、本登録例から薬物動態解析対象不採用例 2 例（L-DOPA 併用 1 例、L-DOPA 非併用 1 例）を除いた 197 例（L-DOPA 併用 95 例、L-DOPA 非併用 102 例）であった。

安全性解析対象集団では解析対象除外例はなく、本登録例全例が採用された。

表 2.7.6.8-2 患者の内訳（同意取得例）

	全体 n	L-DOPA 併用 n	L-DOPA 非併用 n
同意取得例	216	-	-
仮登録前中止例	5	-	-
仮登録例	211	-	-
本登録前中止例	12	-	-
本登録例	199	96	103
治験薬投与例	199	96	103
治験薬投与期中中止例	41	17	24
除外基準に抵触したため	1	0	1
患者より治験中止の申し出があった	13	6	7
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	5	2	3
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	15	8	7
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	1	0	1
その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	6	1	5
治験薬投与期完了例	158	79	79

JP-07 試験総括報告書表 10.1-1 を一部改変

表 2.7.6.8-3 解析対象集団の構成（本登録例）

	全体	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用	L-DOPA 併用 (DA 使用)	L-DOPA 併用 (DA 未使用)	L-DOPA 非併用 (DA 使用)	L-DOPA 非併用 (DA 未使用)
	n	n	n	n	n	n	n
本登録例	199	96	103	50	46	49	54
FAS							
採用	198	95	103	49	46	49	54
不採用	1	1	0	1	0	0	0
対象外疾患	1	1	0	1	0	0	0
PPS							
採用	195	93	102	47	46	48	54
不採用	3	2	1	2	0	1	0
併用薬剤・併用療法違反	2	2	0	2	0	0	0
観察・検査・評価方法、 時期違反	1	0	1	0	0	1	0
薬物動態解析対象集団							
採用	197	95	102	49	46	48	54
不採用	2	1	1	1	0	1	0
血漿中薬物濃度未測定	1	0	1	0	0	1	0
不適格	1	1	0	1	0	0	0
安全性解析対象集団							
採用	199	96	103	50	46	49	54
不採用	0	0	0	0	0	0	0

JP-07 試験総括報告書表 11.1-1 を一部改変

2.7.6.8.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8-4 に示した。

表 2.7.6.8-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

背景因子	カテゴリ	L-DOPA 併用 (n = 95)	L-DOPA 非併用 (n = 103)	L-DOPA 併用 (DA 使用) (n = 49)	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 女性	35 (36.8) 60 (63.2)	44 (42.7) 59 (57.3)	17 (34.7) 32 (65.3)	18 (39.1) 28 (60.9)	21 (42.9) 28 (57.1)	23 (42.6) 31 (57.4)
年齢（歳）、n (%)	< 65 65～< 75 75～	34 (35.8) 49 (51.6) 12 (12.6)	43 (41.7) 52 (50.5) 8 (7.8)	25 (51.0) 18 (36.7) 6 (12.2)	9 (19.6) 31 (67.4) 6 (13.0)	24 (49.0) 22 (44.9) 3 (6.1)	19 (35.2) 30 (55.6) 5 (9.3)
年齢、歳	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	95 65.9 8.1 67.0 38 79	103 65.5 7.0 66.0 36 79	49 63.8 8.3 64.0 41 79	46 68.1 7.3 69.5 38 79	49 64.6 7.3 65.0 36 78	54 66.3 6.6 66.0 47 79
身長、cm	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	95 157.15 9.22 156.00 138.4 178.2	103 159.11 8.59 157.60 139.0 179.0	49 157.13 8.96 156.20 138.4 172.5	46 157.17 9.59 155.80 140.2 178.2	49 159.73 8.85 157.60 144.0 179.0	54 158.54 8.38 157.75 139.0 176.0
体重 (kg)、n (%)	< 50 50～< 70 70～	23 (24.2) 60 (63.2) 12 (12.6)	22 (21.4) 64 (62.1) 17 (16.5)	10 (20.4) 32 (65.3) 7 (14.3)	13 (28.3) 28 (60.9) 5 (10.9)	9 (18.4) 30 (61.2) 10 (20.4)	13 (24.1) 34 (63.0) 7 (13.0)

表 2.7.6.8-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) (続き)

背景因子	カテゴリ	L-DOPA 併用 (n = 95)	L-DOPA 非併用 (n = 103)	L-DOPA 併用 (DA 使用) (n = 49)	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)
体重、kg	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	56.38	59.07	56.98	55.73	60.73	57.56
	標準偏差	10.29	10.97	10.06	10.60	11.12	10.70
	中央値	54.30	58.20	55.10	53.30	60.20	55.00
	最小値	37.7	38.0	37.7	37.7	40.0	38.0
	最大値	87.1	95.7	86.6	87.1	95.7	81.0
肝機能障害、n (%)	グレード 0	83 (87.4)	98 (95.1)	44 (89.8)	39 (84.8)	46 (93.9)	52 (96.3)
	グレード 1	10 (10.5)	4 (3.9)	5 (10.2)	5 (10.9)	3 (6.1)	1 (1.9)
	グレード 2	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)
eCL _{CR} (mL/min)、n (%)	90~	24 (25.3)	26 (25.2)	17 (34.7)	7 (15.2)	14 (28.6)	12 (22.2)
	60~<90	60 (63.2)	60 (58.3)	28 (57.1)	32 (69.6)	29 (59.2)	31 (57.4)
	30~<60	11 (11.6)	17 (16.5)	4 (8.2)	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)
罹病期間 (年)、n (%)	<1	3 (3.2)	21 (20.4)	0 (0.0)	3 (6.5)	8 (16.3)	13 (24.1)
	1~<5	38 (40.0)	68 (66.0)	11 (22.4)	27 (58.7)	32 (65.3)	36 (66.7)
	5~<10	31 (32.6)	12 (11.7)	18 (36.7)	13 (28.3)	8 (16.3)	4 (7.4)
	10~	23 (24.2)	2 (1.9)	20 (40.8)	3 (6.5)	1 (2.0)	1 (1.9)
罹病期間、年	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	6.42	2.79	8.59	4.10	3.38	2.26
	標準偏差	4.46	2.51	4.46	3.11	2.51	2.41
	中央値	6.00	2.00	8.00	3.00	3.00	1.75
	最小値	0.8	0.1	1.7	0.8	0.1	0.3
	最大値	21.0	15.3	21.0	13.7	10.0	15.3
前治療の有無 (L-DOPA 及び DA 以外の抗パーキンソン病薬)、n (%)	なし	32 (33.7)	71 (68.9)	13 (26.5)	19 (41.3)	33 (67.3)	38 (70.4)
	あり	63 (66.3)	32 (31.1)	36 (73.5)	27 (58.7)	16 (32.7)	16 (29.6)
前治療の有無 (抗パーキンソン病薬以外)、n (%)	なし	11 (11.6)	5 (4.9)	7 (14.3)	4 (8.7)	3 (6.1)	2 (3.7)
	あり	84 (88.4)	98 (95.1)	42 (85.7)	42 (91.3)	46 (93.9)	52 (96.3)
ドンペリドン、n (%)	なし	82 (86.3)	95 (92.2)	39 (79.6)	43 (93.5)	44 (89.8)	51 (94.4)
	あり	13 (13.7)	8 (7.8)	10 (20.4)	3 (6.5)	5 (10.2)	3 (5.6)
併用治療の有無 (抗パーキンソン病薬以外)、n (%)	なし	3 (3.2)	1 (1.0)	2 (4.1)	1 (2.2)	1 (2.0)	0 (0.0)
	あり	92 (96.8)	102 (99.0)	47 (95.9)	45 (97.8)	48 (98.0)	54 (100.0)
CYP1A2 阻害薬、n (%)	なし	68 (71.6)	71 (68.9)	33 (67.3)	35 (76.1)	34 (69.4)	37 (68.5)
	あり	27 (28.4)	32 (31.1)	16 (32.7)	11 (23.9)	15 (30.6)	17 (31.5)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 ^{a)} 、n (%)	1	0 (0.0)	9 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	6 (11.1)
	1.5	0 (0.0)	10 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.2)	6 (11.1)
	2	33 (34.7)	40 (38.8)	16 (32.7)	17 (37.0)	22 (44.9)	18 (33.3)
	2.5	35 (36.8)	25 (24.3)	16 (32.7)	19 (41.3)	11 (22.4)	14 (25.9)
	3	26 (27.4)	19 (18.4)	16 (32.7)	10 (21.7)	9 (18.4)	10 (18.5)
	4	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
UPDRS part III ^{a)} 、n (%)	11~20	39 (41.1)	44 (42.7)	22 (44.9)	17 (37.0)	26 (53.1)	18 (33.3)
	21~30	35 (36.8)	40 (38.8)	19 (38.8)	16 (34.8)	17 (34.7)	23 (42.6)
	31~40	18 (18.9)	16 (15.5)	7 (14.3)	11 (23.9)	6 (12.2)	10 (18.5)
	41~	3 (3.2)	3 (2.9)	1 (2.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
UPDRS part III ^{a)}	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	23.58	22.83	22.57	24.65	21.08	24.41
	標準偏差	8.32	8.97	7.67	8.91	7.96	9.59
	中央値	23.00	22.00	21.00	23.00	20.00	24.00
	最小値	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
	最大値	46.0	55.0	46.0	45.0	37.0	55.0
UPDRS part II ^{b)} + III ^{a)} 、n (%)	11~<20	9 (9.5)	24 (23.3)	3 (6.1)	6 (13.0)	14 (28.6)	10 (18.5)
	20~<30	39 (41.1)	29 (28.2)	21 (42.9)	18 (39.1)	16 (32.7)	13 (24.1)
	30~<40	19 (20.0)	32 (31.1)	11 (22.4)	8 (17.4)	11 (22.4)	21 (38.9)
	40~<50	23 (24.2)	14 (13.6)	12 (24.5)	11 (23.9)	8 (16.3)	6 (11.1)
	50~	5 (5.3)	4 (3.9)	2 (4.1)	3 (6.5)	0 (0.0)	4 (7.4)

表 2.7.6.8-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) (続き)

背景因子	カテゴリ	L-DOPA 併用 (n = 95)	L-DOPA 非併用 (n = 103)	L-DOPA 併用 (DA 使用) (n = 49)	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)
UPDRS part II ^{b)} + III ^{a)}	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	32.34	29.60	32.99	31.64	27.55	31.46
	標準偏差	11.56	11.33	11.27	11.94	10.04	12.19
	中央値	29.50	29.00	30.00	29.00	26.00	31.00
	最小値	11.5	12.0	15.5	11.5	13.0	12.0
	最大値	73.0	69.0	73.0	60.0	48.0	69.0
off 時間 (hr) ^{c)} 、n (%)	< 2	16 (16.8)	-	10 (20.4)	6 (13.0)	-	-
	2~	38 (40.0)	-	27 (55.1)	11 (23.9)	-	-
	off 時なし	41 (43.2)	-	12 (24.5)	29 (63.0)	-	-
off 時間 ^{c)} 、hr	例数	95	-	49	46	-	-
	平均値	2.56	-	3.44	1.62	-	-
	標準偏差	3.32	-	3.38	3.02	-	-
	中央値	1.07	-	2.43	0.00	-	-
	最小値	0.0	-	0.0	0.0	-	-
	最大値	14.1	-	14.1	11.5	-	-

a: L-DOPA 併用パーキンソン病患者は (on 時) とした。

b: L-DOPA 併用パーキンソン病患者は (on 時と off 時の平均) とした。

c: L-DOPA 併用パーキンソン病患者のみを対象とした。

JP-07 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.6.8.3 治験薬の投与状況

安全性解析対象集団の治験薬投与期間の記述統計量を表 2.7.6.8-5 に、治験薬使用率の記述統計量を表 2.7.6.8-6 に示した。また、治験薬の最終評価時点の投与量、最頻投与量及び最高投与量を付録 表 2.7.6.8-21 に示した。

安全性解析対象集団における治験薬投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は 319.2 ± 102.4 d であった。安全性解析対象集団のうち、L-DOPA 併用では 319.1 ± 106.9 d、L-DOPA 非併用では 319.3 ± 98.5 d であった。

安全性解析対象集団における治験薬使用率 (平均値 ± 標準偏差) は $99.35 \pm 1.97\%$ であった。安全性解析対象集団のうち、L-DOPA 併用では $98.94 \pm 2.65\%$ 、L-DOPA 非併用では $99.73 \pm 0.82\%$ であった。

安全性解析対象集団における治験薬を 64mg まで増量した患者は、4 週 11.5% (22/191 例)、16 週 41.7% (75/180 例)、32 週 41.8% (71/170 例)、52 週 40.5% (64/158 例) であり、52 週時点の平均投与量 (平均値) は 49.4mg であった。

安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、治験薬を 64mg まで増量した患者は 4 週 17.8% (16/90 例)、16 週 38.4% (33/86 例)、32 週 39.8% (33/83 例)、52 週 36.7% (29/79 例) であり、52 週時点の平均投与量は 48.5mg であった。L-DOPA 非併用では、治験薬を 64mg まで増量した患者は 4 週 5.9% (6/101 例)、16 週 44.7% (42/94 例)、32 週 43.7% (38/87 例)、52 週 44.3% (35/79 例) であり、52 週時点の平均投与量は 50.2mg であった。

表 2.7.6.8-5 治験薬投与期間の記述統計量（安全性解析対象集団）

	対象患者	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
治験薬投与期間、d	全体	199	319.2	102.4	364.0	3	374
	L-DOPA 併用	96	319.1	106.9	364.0	7	374
	L-DOPA 非併用	103	319.3	98.5	364.0	3	374
	L-DOPA 併用（DA 使用）	50	310.2	117.7	364.0	7	372
	L-DOPA 併用（DA 未使用）	46	328.8	94.2	364.0	13	374
	L-DOPA 非併用（DA 使用）	49	322.5	94.7	364.0	3	374
	L-DOPA 非併用（DA 未使用）	54	316.4	102.7	364.0	14	374

JP-07 試験総括報告書表 11.3-1 から引用

表 2.7.6.8-6 治験薬使用率の記述統計量（安全性解析対象集団）

	対象患者	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
治験薬使用率、%	全体	199	99.35	1.97	100.00	84.9	100.0
	L-DOPA 併用	96	98.94	2.65	100.00	84.9	100.0
	L-DOPA 非併用	103	99.73	0.82	100.00	93.0	100.0
	L-DOPA 併用（DA 使用）	50	98.35	3.46	99.73	84.9	100.0
	L-DOPA 併用（DA 未使用）	46	99.58	0.99	100.00	96.1	100.0
	L-DOPA 非併用（DA 使用）	49	99.64	0.63	100.00	96.9	100.0
	L-DOPA 非併用（DA 未使用）	54	99.81	0.96	100.00	93.0	100.0

JP-07 試験総括報告書表 11.3-2 から引用

2.7.6.8.4 有効性

FAS について、L-DOPA 併用／L-DOPA 非併用別に以下の解析を行った。また、L-DOPA 併用及び L-DOPA 非併用それぞれについて DA 使用／未使用別の解析を行った。

2.7.6.8.4.1 主要評価項目

2.7.6.8.4.1.1 L-DOPA 併用パーキンソン病患者

2.7.6.8.4.1.1.1 UPDRS part III 合計スコア（on 時）のベースラインからの変化量

FAS を対象とした各評価時点における UPDRS part III 合計スコア（on 時）及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-7 に、合計スコアのベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.8-1 に示した。また、PPS の結果を付録 表 2.7.6.8-22 に示した。

ベースラインの UPDRS part III 合計スコア（on 時）（平均値 ± 標準偏差）は 23.6 ± 8.3 であった。ベースラインからの変化量は 4 週 -6.3 ± 5.1 、8 週 -8.0 ± 5.0 、16 週 -9.7 ± 5.3 、32 週 -10.4 ± 7.3 、52 週 -11.5 ± 6.4 であり、ベースラインからの変化量は 16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。52 週（LOCF）では -10.1 ± 7.8 であった。

L-DOPA 併用（DA 使用）では、ベースラインからの変化量は 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA 併用（DA 未使用）では、ベースラインからの変化量は 16 週まで改善方向に推移し、その後も 52 週まで改善方向にゆるやかに推移した。

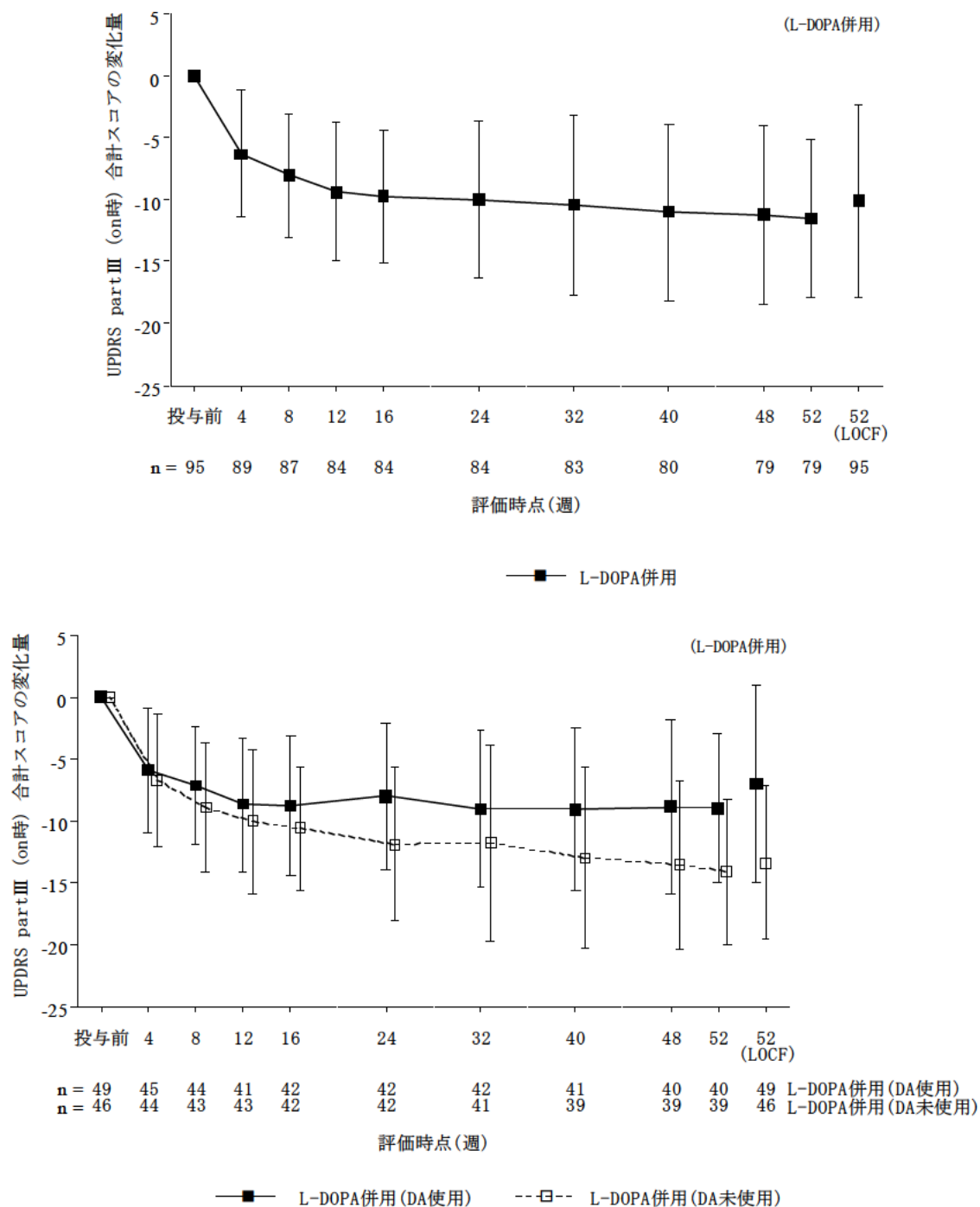
PPS においても同様であった。

表 2.7.6.8-7 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア及び
ベースラインからの変化量 (FAS、L-DOPA 併用)

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part III (on 時) 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 併用	投与前	95	23.6	8.3	23.0	11	46	-	-	-	-	-
	4 週	89	17.3	10.0	16.0	0	44	-6.3	5.1	-6.0	-23	4
	8 週	87	15.5	10.0	13.0	0	44	-8.0	5.0	-8.0	-22	3
	12 週	84	14.0	9.5	12.0	0	39	-9.4	5.6	-10.0	-24	4
	16 週	84	13.7	9.6	11.0	0	36	-9.7	5.3	-10.5	-23	3
	24 週	84	13.4	9.4	11.0	0	43	-10.0	6.3	-10.0	-29	5
	32 週	83	12.9	9.5	11.0	0	38	-10.4	7.3	-11.0	-34	13
	40 週	80	11.9	9.0	10.0	0	38	-11.0	7.2	-11.5	-32	10
	48 週	79	11.6	9.3	10.0	0	44	-11.2	7.3	-12.0	-34	11
	52 週	79	11.3	8.5	10.0	0	38	-11.5	6.4	-12.0	-32	7
	52 週 (LOCF)	95	13.5	9.9	11.0	0	46	-10.1	7.8	-11.0	-32	18
L-DOPA 併用 (DA 使用)	投与前	49	22.6	7.7	21.0	11	46	-	-	-	-	-
	4 週	45	16.9	9.4	16.0	1	35	-5.9	5.0	-4.0	-19	2
	8 週	44	15.5	9.2	14.0	1	34	-7.2	4.8	-7.5	-15	3
	12 週	41	13.7	8.3	12.0	1	31	-8.7	5.4	-9.0	-21	4
	16 週	42	13.8	9.1	11.5	0	36	-8.8	5.6	-9.0	-23	3
	24 週	42	14.6	9.6	12.5	1	43	-8.0	5.9	-8.5	-22	5
	32 週	42	13.6	9.6	12.5	0	38	-9.0	6.4	-10.0	-19	9
	40 週	41	13.6	9.8	12.0	1	38	-9.1	6.6	-10.0	-22	10
	48 週	40	13.6	10.3	11.0	1	44	-8.9	7.0	-11.0	-22	11
	52 週	40	13.5	9.0	11.0	0	38	-9.0	6.0	-9.5	-22	7
	52 週 (LOCF)	49	15.6	10.3	16.0	0	46	-7.0	7.9	-8.0	-22	18
L-DOPA 併用 (DA 未使用)	投与前	46	24.7	8.9	23.0	11	45	-	-	-	-	-
	4 週	44	17.7	10.7	15.5	0	44	-6.7	5.3	-6.5	-23	4
	8 週	43	15.4	10.8	13.0	0	44	-8.9	5.2	-8.0	-22	0
	12 週	43	14.3	10.6	11.0	0	39	-10.1	5.8	-10.0	-24	-1
	16 週	42	13.5	10.1	11.0	1	35	-10.6	5.0	-11.0	-20	0
	24 週	42	12.2	9.2	10.5	0	33	-11.9	6.2	-12.0	-29	0
	32 週	41	12.1	9.6	10.0	0	32	-11.8	7.9	-11.0	-34	13
	40 週	39	10.2	8.0	9.0	0	29	-13.0	7.3	-13.0	-32	4
	48 週	39	9.6	7.9	8.0	0	27	-13.6	6.8	-13.0	-34	0
	52 週	39	9.0	7.3	8.0	0	25	-14.1	5.9	-14.0	-32	-3
	52 週 (LOCF)	46	11.2	9.1	8.5	0	32	-13.4	6.2	-13.0	-32	-3

JP-07 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

図 2.7.6.8-1 UPDRS part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量の推移図
(FAS、L-DOPA 併用)



平均値 ± 標準偏差

JP-07 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

2.7.6.8.4.1.2 L-DOPA 非併用パーキンソン病患者

2.7.6.8.4.1.2.1 UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量

FAS を対象とした各評価時点における UPDRS part III 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-8 に、合計スコアのベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.8-2 に示した。また、PPS の結果を付録 表 2.7.6.8-23 に示した。

ベースラインの UPDRS part III 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 22.8 ± 9.0 であった。ベースラインからの変化量は 4 週 -5.2 ± 5.2 、8 週 -7.0 ± 5.7 、16 週 -8.7 ± 7.3 、32 週 -9.5 ± 7.5 、52 週 -9.4 ± 8.1 であり、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。52 週（LOCF）では -8.1 ± 8.6 であった。

L-DOPA 非併用（DA 使用）では、ベースラインからの変化量は 8 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA 非併用（DA 未使用）では、ベースラインからの変化量は 16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。

PPS においても同様であった。

表 2.7.6.8-8 各評価時点における UPDRS part III 合計スコア及びベースラインからの変化量（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part III 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 非併用	投与前	103	22.8	9.0	22.0	11	55	-	-	-	-	-
	4 週	100	17.6	10.0	17.0	2	50	-5.2	5.2	-4.0	-22	10
	8 週	100	15.7	9.5	15.0	0	51	-7.0	5.7	-6.5	-24	5
	12 週	95	14.2	8.9	14.0	0	44	-8.2	7.3	-8.0	-38	25
	16 週	94	13.6	8.9	11.5	0	43	-8.7	7.3	-8.5	-29	24
	24 週	92	13.4	8.6	12.0	0	37	-9.0	7.2	-9.0	-33	14
	32 週	87	13.0	8.5	12.0	1	35	-9.5	7.5	-10.0	-29	13
	40 週	86	13.7	9.0	13.0	1	36	-8.6	7.5	-9.0	-29	12
	48 週	80	13.4	8.0	12.5	1	35	-9.0	7.7	-8.5	-36	11
	52 週	79	13.1	8.2	13.0	1	33	-9.4	8.1	-9.0	-42	13
	52 週 (LOCF)	103	14.7	9.5	13.0	1	39	-8.1	8.6	-8.0	-42	13
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	投与前	49	21.1	8.0	20.0	11	37	-	-	-	-	-
	4 週	47	17.2	8.9	16.0	2	36	-3.7	4.4	-3.0	-14	10
	8 週	47	14.8	8.2	14.0	1	37	-6.1	5.0	-5.0	-20	4
	12 週	45	14.3	8.7	14.0	1	38	-6.4	7.6	-6.0	-21	25
	16 週	45	14.1	9.1	12.0	2	37	-6.7	7.7	-6.0	-23	24
	24 週	45	13.2	8.6	13.0	0	35	-7.5	7.2	-7.0	-27	14
	32 週	43	14.0	8.7	13.0	1	35	-7.0	7.2	-7.0	-24	13
	40 週	42	14.5	9.1	13.0	1	36	-6.2	7.2	-6.5	-24	12
	48 週	37	13.4	7.3	12.0	1	31	-6.9	6.8	-5.0	-26	7
	52 週	37	13.1	8.1	10.0	1	32	-7.2	7.1	-5.0	-27	7
	52 週 (LOCF)	49	15.4	9.6	14.0	1	39	-5.7	7.9	-5.0	-27	8

表 2.7.6.8-8 各評価時点における UPDRS part III 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS、L-DOPA 非併用) (続き)

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part III 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	投与前	54	24.4	9.6	24.0	11	55	-	-	-	-	-
	4 週	53	17.9	10.9	17.0	2	50	-6.5	5.5	-5.0	-22	4
	8 週	53	16.6	10.5	15.0	0	51	-7.8	6.3	-7.0	-24	5
	12 週	50	14.1	9.1	13.0	0	44	-9.8	6.7	-9.0	-38	0
	16 週	49	13.2	8.7	11.0	0	43	-10.6	6.5	-10.0	-29	1
	24 週	47	13.7	8.7	12.0	1	37	-10.4	7.1	-11.0	-33	3
	32 週	44	11.9	8.2	12.0	1	32	-12.0	7.0	-11.5	-29	6
	40 週	44	12.9	8.9	11.0	1	35	-11.0	7.2	-11.0	-29	7
	48 週	43	13.3	8.6	13.0	1	35	-10.8	8.0	-10.0	-36	11
	52 週	42	13.1	8.5	13.0	1	33	-11.2	8.6	-11.0	-42	13
	52 週 (LOCF)	54	14.0	9.5	13.0	1	39	-10.4	8.7	-10.0	-42	13

JP-07 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

図 2.7.6.8-2 UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の推移図 (FAS、L-DOPA 非併用)

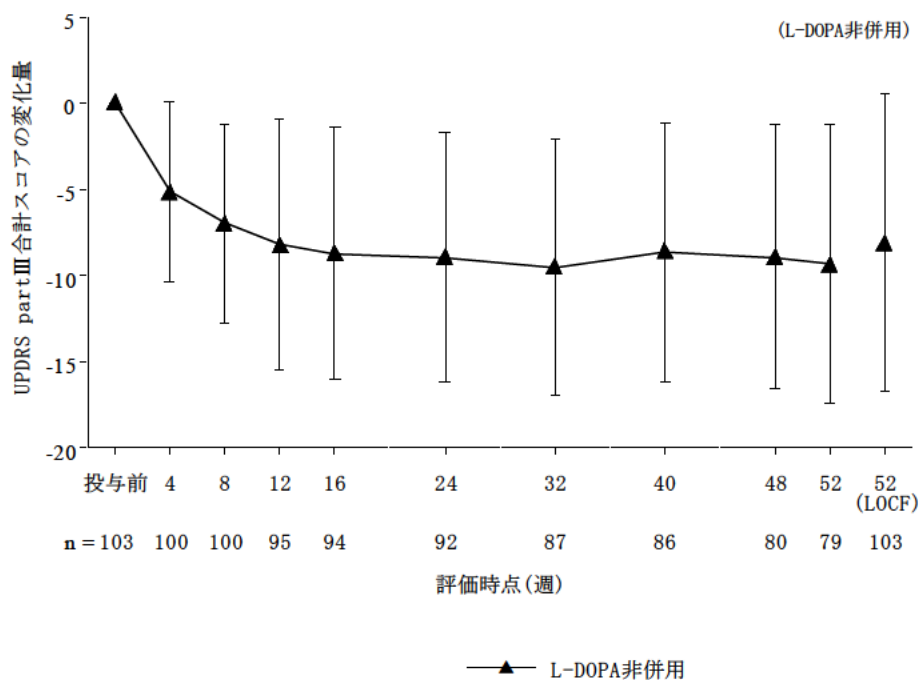
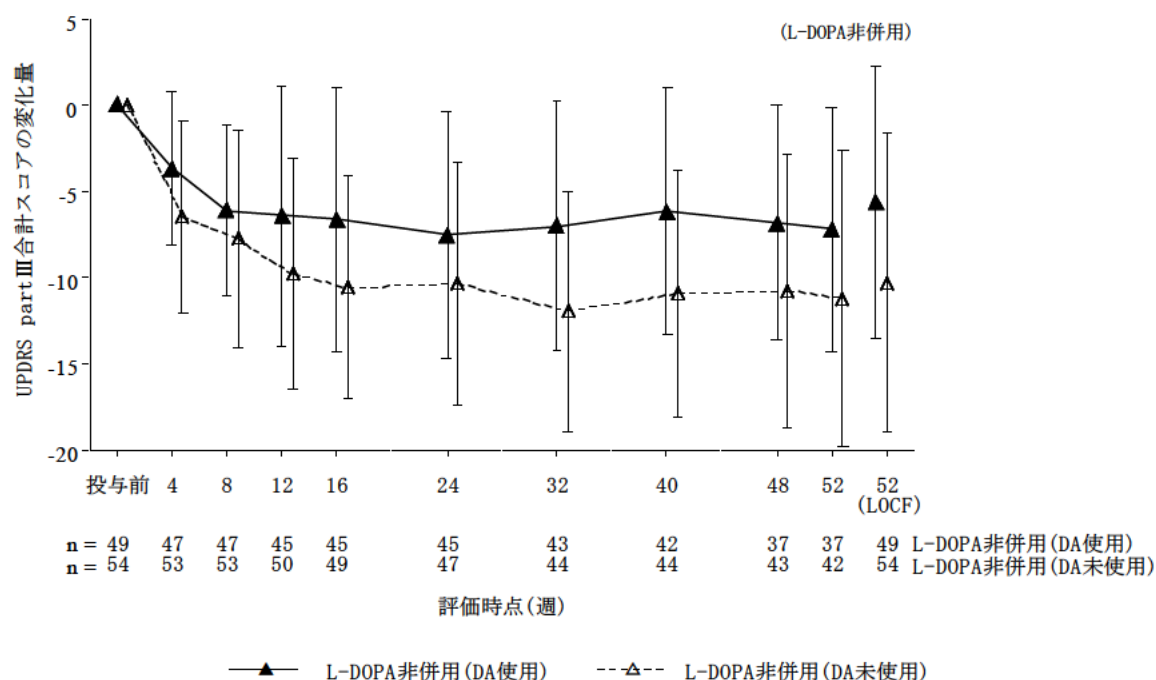


図 2.7.6.8-2 UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の推移図
(FAS、L-DOPA 非併用) (続き)



平均値 ± 標準偏差

JP-07 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

2.7.6.8.4.2 副次評価項目

2.7.6.8.4.2.1 L-DOPA 併用パーキンソン病患者

2.7.6.8.4.2.1.1 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

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における覚醒時間に占める off 時間の割合及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-9 に示した。

L-DOPA 併用におけるベースラインの覚醒時間に占める off 時間の割合 (平均値 ± 標準偏差) は $26.77 \pm 18.90\%$ であった。ベースラインからの変化量は 4 週 $-5.29 \pm 13.30\%$ 、8 週 $-5.20 \pm 17.47\%$ 、16 週 $-7.12 \pm 16.12\%$ 、32 週 $-4.04 \pm 19.18\%$ 、52 週 $-4.72 \pm 18.32\%$ であり、52 週 (LOCF) では $-2.28 \pm 20.42\%$ であった。

ベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 併用 (DA 使用)、L-DOPA 併用 (DA 未使用) においても同様であった。

表 2.7.6.8-9 各評価時点における覚醒時間に占める off 時間の割合及び
ベースラインからの変化量 (FAS、L-DOPA 併用)

対象患者	評価時点	例数 ^{a)}	覚醒時間に占める off 時間の割合 ^{b)} (%)					ベースラインからの変化量 (%)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 併用	投与前	54	26.77	18.90	23.09	1.6	72.5	-	-	-	-	-
	4 週	50	20.58	16.78	19.73	0.0	60.6	-5.29	13.30	-3.72	-56.9	20.0
	8 週	49	20.36	18.96	20.09	0.0	70.2	-5.20	17.47	-5.42	-56.9	37.1
	12 週	46	20.23	19.93	18.89	0.0	77.0	-4.93	18.04	-4.83	-56.9	46.7
	16 週	47	17.83	19.39	12.12	0.0	67.4	-7.12	16.12	-5.81	-51.9	41.7
	24 週	47	21.34	19.27	18.45	0.0	70.9	-3.61	17.01	-4.88	-50.2	55.4
	32 週	45	20.88	19.50	19.38	0.0	75.9	-4.04	19.18	-5.41	-56.9	60.5
	40 週	42	21.02	18.97	16.85	0.0	57.8	-4.97	13.27	-5.46	-45.7	34.7
	48 週	42	22.31	21.47	19.75	0.0	73.2	-3.68	15.93	-5.22	-42.6	44.1
	52 週	42	21.27	22.88	15.20	0.0	94.4	-4.72	18.32	-6.86	-47.7	68.7
L-DOPA 併用 (DA 使用)	52 週 (LOCF)	51	24.29	25.37	17.49	0.0	94.4	-2.28	20.42	-5.51	-47.7	68.7
	投与前	37	26.46	17.76	23.14	2.9	72.5	-	-	-	-	-
	4 週	34	23.45	16.80	24.34	0.0	60.6	-2.86	9.97	-3.72	-19.5	20.0
	8 週	33	21.64	18.92	20.90	0.0	70.2	-4.23	14.20	-5.42	-36.8	25.4
	12 週	30	19.47	17.65	19.71	0.0	51.8	-5.82	12.42	-5.65	-36.8	32.3
	16 週	31	16.92	18.66	12.81	0.0	67.4	-8.04	13.23	-6.83	-41.8	16.5
	24 週	31	20.49	17.44	21.21	0.0	64.6	-4.47	11.99	-5.44	-36.8	19.0
	32 週	31	20.45	16.30	23.67	0.0	54.7	-4.51	13.85	-5.51	-27.7	44.0
	40 週	30	20.99	20.05	16.85	0.0	57.8	-4.45	12.76	-5.46	-34.8	34.7
	48 週	30	20.66	20.94	17.42	0.0	69.8	-4.78	13.66	-5.30	-29.4	44.1
L-DOPA 併用 (DA 未使用)	52 週	30	20.37	23.49	13.88	0.0	94.4	-5.07	17.25	-6.65	-31.4	68.7
	52 週 (LOCF)	35	24.71	25.98	17.49	0.0	94.4	-2.61	17.62	-5.51	-31.4	68.7
	投与前	17	27.44	21.76	21.08	1.6	67.6	-	-	-	-	-
	4 週	16	14.48	15.50	8.41	0.0	47.2	-10.45	17.82	-4.60	-56.9	10.6
	8 週	16	17.71	19.40	14.65	0.0	62.5	-7.21	23.23	-5.19	-56.9	37.1
	12 週	16	21.66	24.21	15.06	0.0	77.0	-3.26	25.96	-2.58	-56.9	46.7
	16 週	16	19.58	21.25	5.90	0.0	59.5	-5.35	21.01	-2.70	-51.9	41.7
	24 週	16	23.00	22.93	16.84	0.0	70.9	-1.93	24.39	-1.02	-50.2	55.4
	32 週	14	21.83	25.93	8.05	0.0	75.9	-3.01	28.30	-3.75	-56.9	60.5
	40 週	12	21.09	16.79	19.84	0.0	47.8	-6.28	14.99	-4.55	-45.7	8.1
	48 週	12	26.42	23.15	28.22	0.0	73.2	-0.95	21.05	-4.11	-42.6	42.8
	52 週	12	23.52	22.11	23.89	0.0	70.3	-3.86	21.58	-7.43	-47.7	40.0
	52 週 (LOCF)	16	23.37	24.78	18.02	0.0	75.9	-1.55	26.18	-4.55	-47.7	60.5

a: ベースラインにおける定量評価が 0 であった症例を除く

b: 各評価時点前 7 日間の 1 日あたりの平均値

JP-07 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

2.7.6.8.4.2.1.2 off 時間のベースラインからの変化量

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における off 時間及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-10 に示した。

L-DOPA 併用におけるベースラインの off 時間 (平均値 ± 標準偏差) は $4.50 \pm 3.26\text{hr}$ であった。ベースラインからの変化量は 4 週 $-0.84 \pm 2.18\text{hr}$ 、8 週 $-0.86 \pm 2.92\text{hr}$ 、16 週 $-1.14 \pm 2.63\text{hr}$ 、32 週 $-0.72 \pm 3.13\text{hr}$ 、52 週 $-0.63 \pm 3.41\text{hr}$ であり、52 週 (LOCF) では $-0.26 \pm 3.58\text{hr}$ であった。

ベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 併用 (DA 使用)、L-DOPA 併用 (DA 未使用) においても同様であった。

表 2.7.6.8-10 各評価時点における off 時間及びベースラインからの変化量 (FAS、L-DOPA 併用)

対象患者	評価時点	例数 ^{a)}	off 時間 ^{b)} (hr)					ベースラインからの変化量 (hr)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 併用	投与前	54	4.50	3.26	3.75	0.2	14.1	-	-	-	-	-
	4 週	50	3.52	2.96	3.18	0.0	12.0	-0.84	2.18	-0.57	-9.4	3.1
	8 週	49	3.43	3.21	3.29	0.0	12.1	-0.86	2.92	-0.79	-9.4	5.5
	12 週	46	3.37	3.30	3.25	0.0	12.2	-0.84	2.98	-0.79	-9.4	8.1
	16 週	47	3.04	3.39	2.00	0.0	13.9	-1.14	2.63	-1.00	-8.6	5.9
	24 週	47	3.59	3.26	3.07	0.0	12.8	-0.58	2.69	-0.79	-8.1	7.6
	32 週	45	3.47	3.30	3.14	0.0	11.5	-0.72	3.13	-1.00	-9.4	9.1
	40 週	42	3.60	3.36	2.82	0.0	11.4	-0.77	2.28	-1.04	-7.3	6.5
	48 週	42	3.76	3.63	2.96	0.0	11.7	-0.62	2.57	-0.82	-6.8	7.6
	52 週	42	3.74	4.24	2.61	0.0	19.1	-0.63	3.41	-1.11	-7.6	14.6
	52 週 (LOCF)	51	4.21	4.48	2.86	0.0	19.1	-0.26	3.58	-0.79	-7.6	14.6
L-DOPA 併用 (DA 使用)	投与前	37	4.55	3.16	3.79	0.5	14.1	-	-	-	-	-
	4 週	34	4.08	2.99	4.18	0.0	12.0	-0.47	1.66	-0.57	-3.7	3.1
	8 週	33	3.76	3.32	3.43	0.0	12.1	-0.70	2.54	-0.79	-6.8	4.7
	12 週	30	3.32	3.06	3.25	0.0	10.1	-1.03	2.20	-0.89	-6.8	5.6
	16 週	31	2.96	3.45	2.21	0.0	13.9	-1.33	2.23	-1.36	-6.8	2.9
	24 週	31	3.54	3.18	3.50	0.0	12.8	-0.75	2.05	-0.93	-6.8	4.1
	32 週	31	3.43	2.91	3.29	0.0	10.9	-0.86	2.30	-1.21	-3.8	6.9
	40 週	30	3.63	3.60	2.71	0.0	11.4	-0.74	2.21	-1.04	-5.1	6.5
	48 週	30	3.51	3.61	2.82	0.0	11.2	-0.87	2.11	-0.89	-4.5	5.6
	52 週	30	3.66	4.49	2.43	0.0	19.1	-0.72	3.36	-1.21	-4.8	14.6
	52 週 (LOCF)	35	4.37	4.73	2.86	0.0	19.1	-0.33	3.33	-0.86	-4.8	14.6
L-DOPA 併用 (DA 未使用)	投与前	17	4.39	3.57	3.36	0.2	11.5	-	-	-	-	-
	4 週	16	2.31	2.58	1.36	0.0	8.5	-1.63	2.90	-0.79	-9.4	1.6
	8 週	16	2.76	2.94	2.36	0.0	9.6	-1.18	3.66	-0.89	-9.4	5.5
	12 週	16	3.47	3.81	2.54	0.0	12.2	-0.48	4.13	-0.36	-9.4	8.1
	16 週	16	3.20	3.39	1.00	0.0	9.1	-0.75	3.31	-0.46	-8.6	5.9
	24 週	16	3.68	3.51	2.93	0.0	10.1	-0.26	3.69	-0.11	-8.1	7.6
	32 週	14	3.54	4.16	1.32	0.0	11.5	-0.41	4.56	-0.39	-9.4	9.1
	40 週	12	3.53	2.81	3.21	0.0	8.6	-0.84	2.54	-0.79	-7.3	1.6
	48 週	12	4.38	3.77	4.46	0.0	11.7	0.01	3.52	-0.46	-6.8	7.6
	52 週	12	3.96	3.73	3.86	0.0	11.9	-0.41	3.69	-0.79	-7.6	7.7
	52 週 (LOCF)	16	3.85	4.01	2.89	0.0	11.9	-0.10	4.20	-0.50	-7.6	9.1

a: ベースラインにおける定量評価が 0 であった症例を除く

b: 各評価時点前 7 日間の 1 日あたりの平均値

JP-07 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

2.7.6.8.4.2.1.3 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

L-DOPA 併用における覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間の割合 (平均値 ± 標準偏差) はベースラインが 78.61 ± 25.03%、ベースラインからの変化量は 4 週 2.17 ± 14.29%、8 週 3.11 ± 16.11%、16 週 3.65 ± 17.70%、32 週 1.87 ± 16.73%、52 週 -0.17 ± 18.38% であり、52 週 (LOCF) では -0.60 ± 19.23% であった。

L-DOPA 併用における覚醒時間に占める苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合 (平均値 ± 標準偏差) はベースラインが 5.09 ± 12.68%、ベースラインからの変化量は 4 週 0.61 ± 8.67%、8 週 -0.23 ± 7.82%、16 週 0.39 ± 12.01%、32 週 0.14 ± 8.86%、52 週 1.73 ± 9.66% であり、52 週 (LOCF) では 1.21 ± 9.36% であった。

L-DOPA 併用における覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合 (平均値 ± 標準偏差) はベースラインが 83.70 ± 19.74%、ベースラインから

の変化量は 4 週 $2.78 \pm 10.78\%$ 、8 週 $2.88 \pm 13.78\%$ 、16 週 $4.04 \pm 12.78\%$ 、32 週 $2.01 \pm 14.98\%$ 、52 週 $1.56 \pm 14.68\%$ であり、52 週（LOCF）では $0.61 \pm 16.18\%$ であった。

L-DOPA 併用における覚醒時間に占める苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間の割合（平均値 $\pm$ 標準偏差）はベースラインが $1.08 \pm 4.11\%$ 、ベースラインからの変化量は 4 週 $0.19 \pm 3.40\%$ 、8 週 $0.05 \pm 3.43\%$ 、16 週 $-0.10 \pm 2.73\%$ 、32 週 $0.18 \pm 4.96\%$ 、52 週 $0.95 \pm 7.56\%$ であり、52 週（LOCF）では $0.68 \pm 7.25\%$ であった。

いずれも L-DOPA 併用においてベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 併用（DA 使用）、L-DOPA 併用（DA 未使用）においても同様であった。

2.7.6.8.4.2.1.4 on 時間のベースラインからの変化量

L-DOPA 併用におけるジスキネジアを伴わない on 時間（平均値 $\pm$ 標準偏差）はベースラインが $12.87 \pm 4.04\text{hr}$ 、ベースラインからの変化量は 4 週 $0.35 \pm 2.54\text{hr}$ 、8 週 $0.42 \pm 3.01\text{hr}$ 、16 週 $0.65 \pm 3.12\text{hr}$ 、32 週 $0.32 \pm 2.93\text{hr}$ 、52 週 $0.05 \pm 3.19\text{hr}$ であり、52 週（LOCF）では $0.00 \pm 3.32\text{hr}$ であった。

L-DOPA 併用における苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間（平均値 $\pm$ 標準偏差）はベースラインが $0.87 \pm 2.16\text{hr}$ 、ベースラインからの変化量は 4 週 $0.08 \pm 1.45\text{hr}$ 、8 週 $-0.08 \pm 1.21\text{hr}$ 、16 週 $0.04 \pm 2.01\text{hr}$ 、32 週 $0.01 \pm 1.47\text{hr}$ 、52 週 $0.28 \pm 1.64\text{hr}$ であり、52 週（LOCF）では $0.19 \pm 1.59\text{hr}$ であった。

L-DOPA 併用におけるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間（平均値 $\pm$ 標準偏差）はベースラインが $13.74 \pm 3.24\text{hr}$ 、ベースラインからの変化量は 4 週 $0.43 \pm 2.04\text{hr}$ 、8 週 $0.34 \pm 2.67\text{hr}$ 、16 週 $0.70 \pm 2.38\text{hr}$ 、32 週 $0.33 \pm 2.74\text{hr}$ 、52 週 $0.33 \pm 2.63\text{hr}$ であり、52 週（LOCF）では $0.20 \pm 2.86\text{hr}$ であった。

L-DOPA 併用における苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間（平均値 $\pm$ 標準偏差）はベースラインが $0.19 \pm 0.72\text{hr}$ 、ベースラインからの変化量は 4 週 $0.02 \pm 0.57\text{hr}$ 、8 週 $0.00 \pm 0.55\text{hr}$ 、16 週 $-0.02 \pm 0.45\text{hr}$ 、32 週 $0.02 \pm 0.80\text{hr}$ 、52 週 $0.14 \pm 1.11\text{hr}$ であり、52 週（LOCF）では $0.10 \pm 1.07\text{hr}$ であった。

いずれも L-DOPA 併用においてベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 併用（DA 使用）、L-DOPA 併用（DA 未使用）においても同様であった。

2.7.6.8.4.2.1.5 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

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における UPDRS part II（on 時と off 時の平均）+ III（on 時）合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-11 に示した。

L-DOPA 併用におけるベースラインの UPDRS part II（on 時と off 時の平均）+ III（on 時）合計スコア（平均値 $\pm$ 標準偏差）は 32.34 ± 11.56 であった。ベースラインからの変化量は 4 週 -7.96 ± 6.32 、8 週 -10.01 ± 6.53 、16 週 -12.13 ± 6.56 、32 週 -12.54 ± 9.85 、52 週 -13.59 ± 8.97 であり、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。52 週（LOCF）では -11.69 ± 11.11 であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

L-DOPA 併用 (DA 使用) では、ベースラインからの変化量は 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA 併用 (DA 未使用) では 16 週まで改善方向に推移し、その後も 52 週まで改善方向にゆるやかに推移した。

表 2.7.6.8-11 各評価時点における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時) 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS、L-DOPA 併用)

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part II (on 時と off 時の平均) + III (on 時) 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 併用	投与前	95	32.34	11.56	29.50	11.5	73.0	-	-	-	-	-
	4 週	89	24.44	13.59	21.00	0.0	58.0	-7.96	6.32	-7.00	-27.5	4.0
	8 週	87	22.23	13.48	19.50	0.0	57.5	-10.01	6.53	-9.50	-26.0	4.0
	12 週	84	20.23	13.05	18.50	0.0	57.0	-11.71	7.04	-12.00	-29.0	8.0
	16 週	84	19.87	13.37	17.00	1.0	58.0	-12.13	6.56	-13.00	-30.0	1.5
	24 週	84	19.98	13.74	18.00	0.5	65.0	-12.02	8.18	-12.00	-37.0	5.5
	32 週	83	19.25	14.39	17.00	0.0	68.0	-12.54	9.85	-13.00	-41.0	14.5
	40 週	80	17.99	14.19	15.75	0.0	75.5	-13.24	9.89	-13.50	-38.0	20.0
	48 週	79	17.82	14.51	14.50	1.0	77.0	-13.30	9.80	-14.00	-40.0	17.0
	52 週	79	17.53	13.96	13.50	0.0	78.0	-13.59	8.97	-14.00	-38.0	18.0
	52 週 (LOCF)	95	20.65	15.69	18.00	0.0	78.0	-11.69	11.11	-13.50	-38.0	31.0
L-DOPA 併用 (DA 使用)	投与前	49	32.99	11.27	30.00	15.5	73.0	-	-	-	-	-
	4 週	45	25.92	13.52	24.00	8.0	57.0	-7.48	6.31	-7.50	-27.5	1.5
	8 週	44	24.16	13.35	21.25	3.0	57.5	-8.98	6.69	-8.75	-23.5	4.0
	12 週	41	21.72	12.87	19.00	4.0	57.0	-10.88	6.89	-12.00	-24.0	8.0
	16 週	42	21.80	13.66	18.00	1.0	58.0	-11.17	6.49	-11.50	-22.0	1.0
	24 週	42	23.17	14.74	19.50	2.0	65.0	-9.80	7.13	-10.75	-21.0	5.5
	32 週	42	22.24	15.34	20.00	1.0	68.0	-10.73	8.67	-12.75	-22.0	14.5
	40 週	41	22.15	16.02	18.50	2.0	75.5	-10.56	9.40	-12.00	-21.0	20.0
	48 週	40	22.39	16.66	19.00	3.0	77.0	-10.14	9.66	-12.00	-23.5	17.0
	52 週	40	22.38	15.77	20.25	1.0	78.0	-10.15	8.48	-12.00	-22.0	18.0
	52 週 (LOCF)	49	25.56	17.20	23.50	1.0	78.0	-7.43	11.60	-9.00	-22.0	31.0
L-DOPA 併用 (DA 未使用)	投与前	46	31.64	11.94	29.00	11.5	60.0	-	-	-	-	-
	4 週	44	22.93	13.64	20.50	0.0	58.0	-8.44	6.36	-7.00	-25.0	4.0
	8 週	43	20.26	13.48	16.00	0.0	55.5	-11.06	6.26	-10.00	-26.0	0.0
	12 週	43	18.81	13.21	15.00	0.0	48.0	-12.50	7.17	-12.00	-29.0	0.5
	16 週	42	17.94	12.94	14.00	2.0	48.0	-13.10	6.58	-13.25	-30.0	1.5
	24 週	42	16.79	12.01	13.00	0.5	47.0	-14.25	8.64	-13.50	-37.0	1.0
	32 週	41	16.18	12.82	13.00	0.0	49.0	-14.39	10.71	-14.00	-41.0	14.0
	40 週	39	13.62	10.51	12.00	0.0	36.0	-16.06	9.72	-16.00	-38.0	8.0
	48 週	39	13.13	10.13	11.00	1.0	35.0	-16.55	8.93	-17.00	-40.0	0.0
	52 週	39	12.56	9.75	10.00	0.0	35.0	-17.12	8.13	-16.00	-38.0	0.0
	52 週 (LOCF)	46	15.41	12.01	11.50	0.0	49.0	-16.23	8.58	-15.75	-38.0	2.5

JP-07 試験総括報告書表 11.4-11 から引用

2.7.6.8.4.2.1.6 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

(1) on 時

L-DOPA 併用における UPDRS part II (on 時) 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ベースラインが 7.1 ± 4.5 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.5 ± 2.5 、8 週 -1.7 ± 2.8 、12 週 -2.0 ± 2.9 、16 週 -2.0 ± 2.9 、24 週 -1.7 ± 3.3 、32 週 -1.7 ± 3.9 、52 週 -1.7 ± 3.8 であり、52 週 (LOCF) では -1.4 ± 4.2 であった。

L-DOPA 併用 (DA 使用) ではベースラインが 7.8 ± 4.8 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.4 ± 2.9 、8 週 -1.5 ± 3.0 、12 週 -1.7 ± 3.0 、16 週 -1.7 ± 2.9 、24 週 -1.2 ± 2.8 、32 週 -1.0 ± 3.9 、52 週 -0.7 ± 4.0 、52 週 (LOCF) -0.3 ± 4.7 、L-DOPA 併用 (DA 未使用) ではベースラインが 6.4 ± 4.2 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.5 ± 2.1 、8 週 -2.0 ± 2.6 、12 週 -2.3 ± 2.8 、16 週 -2.3 ± 2.9 、24 週 -2.2 ± 3.7 、32 週 -2.4 ± 3.9 、52 週 -2.7 ± 3.4 、52 週 (LOCF) -2.6 ± 3.4 であった。

L-DOPA 併用においてベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA 併用のうち、L-DOPA 併用 (DA 使用) におけるベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移したものの、24 週以降は経過とともに変化量が小さくなる傾向がみられた。また、L-DOPA 併用 (DA 未使用) におけるベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。

(2) off 時

L-DOPA 併用における UPDRS part II (off 時) 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ベースラインが 13.4 ± 7.5 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.6 ± 3.1 、8 週 -1.9 ± 4.4 、12 週 -2.7 ± 4.0 、16 週 -2.7 ± 3.3 、24 週 -2.1 ± 4.3 、32 週 -2.1 ± 5.0 、52 週 -2.2 ± 4.7 であり、52 週 (LOCF) では -1.1 ± 5.1 であった。

L-DOPA 併用 (DA 使用) ではベースラインが 15.1 ± 7.8 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.6 ± 3.2 、8 週 -2.0 ± 5.2 、12 週 -3.0 ± 4.4 、16 週 -2.7 ± 3.7 、24 週 -2.2 ± 4.9 、32 週 -2.3 ± 5.3 、52 週 -1.5 ± 5.3 、52 週 (LOCF) -0.4 ± 5.3 、L-DOPA 併用 (DA 未使用) ではベースラインが 9.7 ± 5.4 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.8 ± 3.1 、8 週 -1.7 ± 2.7 、12 週 -2.2 ± 3.1 、16 週 -2.7 ± 2.7 、24 週 -1.8 ± 3.2 、32 週 -1.6 ± 4.4 、52 週 -3.5 ± 2.9 、52 週 (LOCF) -2.5 ± 4.5 であった。

L-DOPA 併用においてベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA 併用のうち、L-DOPA 併用 (DA 使用) におけるベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移したものの、以降は経過とともに変化量が小さくなる傾向がみられた。また、L-DOPA 併用 (DA 未使用) におけるベースラインからの変化量は、16 週まで改善方向に推移し、以降変動がみられるものの 52 週に向けて改善方向に推移した。

(3) on 時と off 時の平均

L-DOPA 併用における UPDRS part II (on 時と off 時の平均) 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ベースラインが 8.76 ± 5.20 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.63 ± 2.27 、8 週 -1.96 ± 2.76 、12 週 -2.29 ± 2.79 、16 週 -2.45 ± 2.71 、24 週 -2.05 ± 3.28 、32 週 -2.13 ± 3.74 、52 週 -2.06 ± 3.63 であり、52 週 (LOCF) では -1.56 ± 4.24 であった。

L-DOPA 併用 (DA 使用) ではベースラインが 10.42 ± 5.57 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.54 ± 2.41 、8 週 -1.80 ± 2.98 、12 週 -2.17 ± 2.88 、16 週 -2.33 ± 2.68 、24 週 -1.75 ± 2.83 、32 週 -1.68 ± 3.61 、52 週 -1.15 ± 3.77 、52 週 (LOCF) -0.41 ± 4.62 、L-DOPA 併用 (DA 未使用) ではベースラインが 6.99 ± 4.14 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.72 ± 2.15 、8 週 -2.13 ± 2.54 、12 週 -2.41 ± 2.72 、16 週 -2.56 ± 2.77 、24 週 -2.35 ± 3.69 、32 週 -2.59 ± 3.85 、52 週 -2.99 ± 3.28 、52 週 (LOCF) -2.79 ± 3.44 であった。

L-DOPA 併用においてベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA 併用のうち、L-DOPA 併用 (DA 使用) におけるベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移したものの、24 週以降は経過とともに変化量が小さくなる傾向がみられた。また、L-DOPA 併用 (DA 未使用) におけるベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。

2.7.6.8.4.2.1.7 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

(1) UPDRS part I

L-DOPA 併用における UPDRS part I 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ベースラインが 0.8 ± 1.1 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.1 ± 0.8 、8 週 -0.1 ± 0.8 、16 週 -0.2 ± 0.8 、32 週 -0.2 ± 1.0 、52 週 -0.2 ± 0.8 であり、52 週 (LOCF) では -0.2 ± 1.0 であった。

L-DOPA 併用 (DA 使用) ではベースラインが 0.9 ± 1.1 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.1 ± 0.9 、8 週 -0.1 ± 1.0 、16 週 -0.2 ± 0.9 、32 週 0.0 ± 1.3 、52 週 -0.3 ± 0.8 、52 週 (LOCF) -0.2 ± 1.0 、L-DOPA 併用 (DA 未使用) ではベースラインが 0.7 ± 1.0 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.1 ± 0.6 、8 週 -0.2 ± 0.5 、16 週 -0.2 ± 0.6 、32 週 -0.3 ± 0.7 、52 週 -0.2 ± 0.8 、52 週 (LOCF) -0.2 ± 1.0 であった。

L-DOPA 併用においてベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 併用 (DA 使用)、L-DOPA 併用 (DA 未使用) においても同様であった。

(2) UPDRS part IV

L-DOPA 併用における UPDRS part IV 合計スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ベースラインが 2.6 ± 2.7 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.3 ± 1.1 、8 週 -0.3 ± 1.4 、16 週 -0.4 ± 1.5 、32 週 -0.2 ± 1.6 、52 週 -0.3 ± 1.6 であり、52 週 (LOCF) では -0.2 ± 1.6 であった。

L-DOPA 併用 (DA 使用) ではベースラインが 3.7 ± 2.9 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.4 ± 1.1 、8 週 -0.3 ± 1.5 、16 週 -0.5 ± 1.9 、32 週 -0.3 ± 1.8 、52 週 -0.4 ± 2.0 、52 週 (LOCF) -0.3 ± 1.9 、L-DOPA 併用 (DA 未使用) ではベースラインが 1.5 ± 2.0 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.3 ± 1.1 、8 週 -0.3 ± 1.3 、16 週 -0.3 ± 1.0 、32 週 0.0 ± 1.4 、52 週 -0.1 ± 0.9 、52 週 (LOCF) 0.0 ± 1.1 であった。

L-DOPA 併用においてベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 併用 (DA 使用)、L-DOPA 併用 (DA 未使用) においても同様であった。

2.7.6.8.4.2.1.8 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

L-DOPA 併用における PDSS (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ベースラインが 120.55 ± 18.43 、ベースラインからの変化量は 16 週 3.66 ± 15.51 、52 週 -0.27 ± 13.13 であり、52 週 (LOCF) では -1.69 ± 15.61 であった。

L-DOPA 併用 (DA 使用) ではベースラインが 114.38 ± 17.29 、ベースラインからの変化量は 16 週 6.20 ± 17.04 、52 週 3.63 ± 11.25 、52 週 (LOCF) 1.47 ± 13.21 、L-DOPA 併用 (DA 未使用) ではベースラインが 127.12 ± 17.46 、ベースラインからの変化量は 16 週 1.17 ± 13.61 、52 週 -4.28 ± 13.84 、52 週 (LOCF) -4.99 ± 17.30 であった。

L-DOPA 併用においてベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 併用（DA 使用）、L-DOPA 併用（DA 未使用）においても同様であった。

2.7.6.8.4.2.1.9 UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポnderの割合

(1) 各評価時点におけるレスポnder

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポnder（ベースラインから 20%以上の改善）を表 2.7.6.8-12 に示した。

表 2.7.6.8-12 各評価時点における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポnder（ベースラインから 20%以上の改善）（FAS、L-DOPA 併用）

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポnder		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
L-DOPA 併用	4 週	89	54 (60.7)	49.7	70.9
	8 週	87	66 (75.9)	65.5	84.4
	12 週	84	65 (77.4)	67.0	85.8
	16 週	84	71 (84.5)	75.0	91.5
	24 週	84	67 (79.8)	69.6	87.7
	32 週	83	69 (83.1)	73.3	90.5
	40 週	80	67 (83.8)	73.8	91.1
	48 週	79	69 (87.3)	78.0	93.8
	52 週	79	70 (88.6)	79.5	94.7
	52 週（LOCF）	95	75 (78.9)	69.4	86.6
L-DOPA 併用（DA 使用）	4 週	45	26 (57.8)	42.2	72.3
	8 週	44	31 (70.5)	54.8	83.2
	12 週	41	31 (75.6)	59.7	87.6
	16 週	42	33 (78.6)	63.2	89.7
	24 週	42	31 (73.8)	58.0	86.1
	32 週	42	34 (81.0)	65.9	91.4
	40 週	41	32 (78.0)	62.4	89.4
	48 週	40	32 (80.0)	64.4	90.9
	52 週	40	32 (80.0)	64.4	90.9
	52 週（LOCF）	49	33 (67.3)	52.5	80.1
L-DOPA 併用（DA 未使用）	4 週	44	28 (63.6)	47.8	77.6
	8 週	43	35 (81.4)	66.6	91.6
	12 週	43	34 (79.1)	64.0	90.0
	16 週	42	38 (90.5)	77.4	97.3
	24 週	42	36 (85.7)	71.5	94.6
	32 週	41	35 (85.4)	70.8	94.4
	40 週	39	35 (89.7)	75.8	97.1
	48 週	39	37 (94.9)	82.7	99.4
	52 週	39	38 (97.4)	86.5	99.9
	52 週（LOCF）	46	42 (91.3)	79.2	97.6

JP-07 試験総括報告書表 11.4-18 から引用

(2) 最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週（LOCF）におけるレスポnder

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポnder（ベースラインから 20%以上の改善）を付録 表 2.7.6.8-24 に示した。

L-DOPA 併用での最終評価時点の1日投与量別のレスポonderの割合は、8mg で 66.7% (2/3 例)、16mg で 100.0% (5/5 例)、24mg で 70.0% (7/10 例)、32mg で 100.0% (5/5 例)、40mg で 63.6% (7/11 例)、48mg で 81.3% (13/16 例)、56mg で 84.6% (11/13 例)、64mg で 78.1% (25/32 例) であった。

(3) 治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) におけるレスポonder

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) における UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポonder (ベースラインから 20% 以上の改善) を付録 表 2.7.6.8-25 に示した。

L-DOPA 併用での最頻投与量別のレスポonderの割合は、8mg で 60.0% (3/5 例)、16mg で 100.0% (4/4 例)、24mg で 77.8% (7/9 例)、32mg で 100.0% (6/6 例)、40mg で 58.3% (7/12 例)、48mg で 78.6% (11/14 例)、56mg で 81.8% (9/11 例)、64mg で 82.4% (28/34 例) であった。

2.7.6.8.4.2.1.10 CGI-I 及び PGI-I

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における CGI-I 及び CGI-I のレスポonder (「著明改善」及び「中等度改善」) を表 2.7.6.8-13 に、各評価時点における PGI-I 及び PGI-I のレスポonder (「大幅な改善」及び「中程度の改善」) を表 2.7.6.8-14 に示した。

表 2.7.6.8-13 各評価時点における CGI-I 及び CGI-I のレスポnder（「著明改善」及び「中等度改善」）（FAS、L-DOPA 併用）

対象患者	評価時点	例数	CGI-I、n (%)							CGI-I のレスポnder		
			著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	n (%)	95%信頼区間	
											下限値	上限値
L-DOPA 併用	16 週	85	8 (9.4)	36 (42.4)	27 (31.8)	13 (15.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (51.8)	40.7	62.7
	52 週	76	12 (15.8)	37 (48.7)	15 (19.7)	7 (9.2)	3 (3.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	49 (64.5)	52.7	75.1
	52 週 (LOCF)	94	13 (13.8)	41 (43.6)	18 (19.1)	10 (10.6)	6 (6.4)	5 (5.3)	1 (1.1)	54 (57.4)	46.8	67.6
L-DOPA 併用 (DA 使用)	16 週	42	4 (9.5)	16 (38.1)	13 (31.0)	8 (19.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (47.6)	32.0	63.6
	52 週	39	4 (10.3)	15 (38.5)	9 (23.1)	6 (15.4)	3 (7.7)	2 (5.1)	0 (0.0)	19 (48.7)	32.4	65.2
	52 週 (LOCF)	48	5 (10.4)	16 (33.3)	9 (18.8)	7 (14.6)	5 (10.4)	5 (10.4)	1 (2.1)	21 (43.8)	29.5	58.8
L-DOPA 併用 (DA 未使用)	16 週	43	4 (9.3)	20 (46.5)	14 (32.6)	5 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (55.8)	39.9	70.9
	52 週	37	8 (21.6)	22 (59.5)	6 (16.2)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (81.1)	64.8	92.0
	52 週 (LOCF)	46	8 (17.4)	25 (54.3)	9 (19.6)	3 (6.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (71.7)	56.5	84.0

JP-07 試験総括報告書表 11.4-20 から引用

表 2.7.6.8-14 各評価時点における PGI-I 及び PGI-I のレスポnder（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）（FAS、L-DOPA 併用）

対象患者	評価時点	例数	PGI-I、n (%)							PGI-I のレスポnder		
			大幅な 改善	中程度 の改善	若干の 改善	変化 なし	若干の 悪化	中程度 の悪化	大幅な 悪化	n (%)	95%信頼区間	
											下限値	上限値
L-DOPA 併用	16 週	85	9 (10.6)	21 (24.7)	31 (36.5)	19 (22.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	30 (35.3)	25.2	46.4
	52 週	79	12 (15.2)	20 (25.3)	15 (19.0)	17 (21.5)	10 (12.7)	3 (3.8)	2 (2.5)	32 (40.5)	29.6	52.1
	52 週 (LOCF)	94	13 (13.8)	21 (22.3)	18 (19.1)	18 (19.1)	13 (13.8)	8 (8.5)	3 (3.2)	34 (36.2)	26.5	46.7
L-DOPA 併用 (DA 使用)	16 週	42	2 (4.8)	9 (21.4)	11 (26.2)	16 (38.1)	1 (2.4)	2 (4.8)	1 (2.4)	11 (26.2)	13.9	42.0
	52 週	40	5 (12.5)	7 (17.5)	8 (20.0)	8 (20.0)	7 (17.5)	3 (7.5)	2 (5.0)	12 (30.0)	16.6	46.5
	52 週 (LOCF)	48	6 (12.5)	7 (14.6)	8 (16.7)	8 (16.7)	9 (18.8)	7 (14.6)	3 (6.3)	13 (27.1)	15.3	41.8
L-DOPA 併用 (DA 未使用)	16 週	43	7 (16.3)	12 (27.9)	20 (46.5)	3 (7.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (44.2)	29.1	60.1
	52 週	39	7 (17.9)	13 (33.3)	7 (17.9)	9 (23.1)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (51.3)	34.8	67.6
	52 週 (LOCF)	46	7 (15.2)	14 (30.4)	10 (21.7)	10 (21.7)	4 (8.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	21 (45.7)	30.9	61.0

JP-07 試験総括報告書表 11.4-21 から引用

2.7.6.8.4.2.1.11 改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (on 時)

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (on 時) の減少患者を付録 表 2.7.6.8-26 に示した。

L-DOPA 併用における重症度がベースラインから減少した患者は、4 週 36.0% (32/89 例)、8 週 37.9% (33/87 例)、16 週 54.1% (46/85 例)、32 週 56.6% (47/83 例)、52 週 51.9% (41/79 例) であり、52 週 (LOCF) では 46.3% (44/95 例、95%信頼区間 36.0, 56.8%) であった。

52 週 (LOCF) における重症度がベースラインから減少した患者は、L-DOPA 併用 (DA 使用) では 38.8% (19/49 例、95%信頼区間 25.2, 53.8%)、L-DOPA 併用 (DA 未使用) では 54.3% (25/46 例、95%信頼区間 39.0, 69.1%) であった。

2.7.6.8.4.2.2 L-DOPA 非併用パーキンソン病患者

2.7.6.8.4.2.2.1 UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における UPDRS part II + III 合計スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-15 に示した。

L-DOPA 非併用におけるベースラインの UPDRS part II + III 合計スコア (平均値 ± 標準偏差) は 29.6 ± 11.3 であった。ベースラインからの変化量は 4 週 -6.4 ± 6.2 、8 週 -8.4 ± 7.3 、16 週 -10.7 ± 8.9 、32 週 -11.5 ± 9.6 、52 週 -11.2 ± 10.2 であり、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。52 週 (LOCF) では -9.6 ± 10.8 であった。

L-DOPA 非併用 (DA 使用) では、ベースラインからの変化量は 24 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA 非併用 (DA 未使用) では 16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。

表 2.7.6.8-15 各評価時点における UPDRS part II + III 合計スコア及びベースラインからの変化量 (FAS、L-DOPA 非併用)

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part II+ III 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 非併用	投与前	103	29.6	11.3	29.0	12	69	-	-	-	-	-
	4 週	100	23.0	12.6	22.0	2	63	-6.4	6.2	-6.0	-24	11
	8 週	100	21.1	12.3	20.0	0	64	-8.4	7.3	-8.0	-25	17
	12 週	95	18.7	11.2	18.0	0	57	-10.3	8.9	-10.0	-44	28
	16 週	94	18.3	11.4	16.0	0	56	-10.7	8.9	-11.0	-32	26
	24 週	92	18.3	11.2	16.0	1	47	-10.8	8.9	-10.5	-40	16
	32 週	87	17.8	11.1	16.0	1	45	-11.5	9.6	-12.0	-35	18
	40 週	86	18.6	11.6	17.5	1	47	-10.5	9.4	-11.0	-35	17
	48 週	80	18.0	10.4	16.5	1	45	-11.0	9.5	-10.0	-42	15
	52 週	79	17.9	10.9	17.0	1	46	-11.2	10.2	-10.0	-49	20
	52 週 (LOCF)	103	20.0	12.7	18.0	1	58	-9.6	10.8	-9.0	-49	20
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	投与前	49	27.6	10.0	26.0	13	48	-	-	-	-	-
	4 週	47	22.8	11.2	22.0	2	49	-4.4	5.3	-4.0	-19	11
	8 週	47	20.1	10.2	20.0	2	42	-7.1	6.7	-6.0	-22	17
	12 週	45	19.4	10.8	20.0	2	46	-7.7	9.4	-7.0	-27	28
	16 週	45	19.4	11.3	19.0	3	44	-7.8	9.4	-8.0	-29	26
	24 週	45	18.5	11.1	18.0	1	46	-8.6	9.1	-9.0	-33	16
	32 週	43	19.5	11.4	18.0	2	45	-8.0	9.4	-8.0	-30	18
	40 週	42	20.1	11.9	18.0	3	47	-7.0	9.0	-7.0	-27	17
	48 週	37	18.5	9.5	17.0	2	45	-8.0	8.3	-7.0	-28	11
	52 週	37	18.0	10.4	17.0	1	46	-8.5	8.6	-6.0	-29	12
	52 週 (LOCF)	49	21.0	12.5	19.0	1	53	-6.5	10.0	-5.0	-31	16
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	投与前	54	31.5	12.2	31.0	12	69	-	-	-	-	-
	4 週	53	23.1	13.8	21.0	2	63	-8.2	6.4	-7.0	-24	5
	8 週	53	21.9	14.0	21.0	0	64	-9.5	7.8	-9.0	-25	7
	12 週	50	18.1	11.6	18.0	0	57	-12.7	7.9	-11.0	-44	-1
	16 週	49	17.3	11.5	15.0	0	56	-13.4	7.5	-14.0	-32	2
	24 週	47	18.1	11.3	16.0	1	47	-12.9	8.4	-14.0	-40	4
	32 週	44	16.1	10.8	13.5	1	36	-14.8	8.6	-15.0	-35	8
	40 週	44	17.1	11.3	16.0	1	43	-13.8	8.7	-15.0	-35	11
	48 週	43	17.6	11.3	16.0	1	43	-13.6	9.8	-14.0	-42	15
	52 週	42	17.8	11.5	16.5	1	43	-13.6	10.9	-14.0	-49	20
	52 週 (LOCF)	54	19.1	12.9	17.0	1	58	-12.3	10.9	-12.5	-49	20

JP-07 試験総括報告書表 11.4-23 から引用

2.7.6.8.4.2.2.2 UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量

L-DOPA 非併用における UPDRS part II 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインが 6.8 ± 3.5 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.3 ± 2.0 、8 週 -1.4 ± 2.6 、16 週 -2.0 ± 2.6 、32 週 -2.0 ± 2.8 、52 週 -1.9 ± 2.9 であり、52 週（LOCF）では -1.4 ± 3.1 であった。

L-DOPA 非併用（DA 使用）ではベースラインが 6.5 ± 3.3 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.7 ± 2.0 、8 週 -1.0 ± 2.9 、16 週 -1.1 ± 2.7 、32 週 -1.0 ± 3.0 、52 週 -1.3 ± 2.6 、52 週（LOCF） -0.9 ± 3.2 、L-DOPA 非併用（DA 未使用）ではベースラインが 7.1 ± 3.8 、ベースラインからの変化量は 4 週 -1.8 ± 1.9 、8 週 -1.6 ± 2.3 、16 週 -2.8 ± 2.2 、32 週 -2.9 ± 2.3 、52 週 -2.4 ± 3.0 、52 週（LOCF） -2.0 ± 3.1 であった。

L-DOPA 非併用においてベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA 非併用（DA 使用）、L-DOPA 非併用（DA 未使用）においても同様であった。

2.7.6.8.4.2.2.3 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

(1) UPDRS part I

L-DOPA 非併用における UPDRS part I 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインが 0.8 ± 1.1 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.3 ± 0.9 、8 週 -0.3 ± 1.0 、16 週 -0.4 ± 1.0 、32 週 -0.3 ± 0.9 、52 週 -0.3 ± 1.0 であり、52 週（LOCF）では -0.2 ± 1.2 であった。

L-DOPA 非併用（DA 使用）ではベースラインが 0.8 ± 1.1 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.2 ± 0.8 、8 週 -0.3 ± 0.9 、16 週 -0.4 ± 0.8 、32 週 -0.2 ± 0.9 、52 週 -0.2 ± 1.0 、52 週（LOCF） -0.2 ± 0.9 、L-DOPA 非併用（DA 未使用）ではベースラインが 0.8 ± 1.2 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.3 ± 1.0 、8 週 -0.3 ± 1.0 、16 週 -0.4 ± 1.2 、32 週 -0.4 ± 0.9 、52 週 -0.4 ± 1.0 、52 週（LOCF） -0.2 ± 1.3 であった。

L-DOPA 非併用においてベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 非併用（DA 使用）、L-DOPA 非併用（DA 未使用）においても同様であった。

(2) UPDRS part IV

L-DOPA 非併用における UPDRS part IV 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインが 0.3 ± 0.7 、ベースラインからの変化量は 4 週 0.0 ± 0.8 、8 週 0.0 ± 0.8 、16 週 -0.1 ± 0.7 、32 週 -0.1 ± 0.6 、52 週 0.0 ± 0.6 であり、52 週（LOCF）では 0.0 ± 0.7 であった。

L-DOPA 非併用（DA 使用）ではベースラインが 0.4 ± 0.8 、ベースラインからの変化量は 4 週 -0.2 ± 0.7 、8 週 -0.2 ± 0.9 、16 週 -0.2 ± 0.8 、32 週 -0.2 ± 0.7 、52 週 -0.1 ± 0.7 、52 週（LOCF） -0.1 ± 0.7 、L-DOPA 非併用（DA 未使用）ではベースラインが 0.3 ± 0.6 、ベースラインからの変化量は 4 週 0.1 ± 0.8 、8 週 0.2 ± 0.7 、16 週 0.0 ± 0.6 、32 週 0.0 ± 0.5 、52 週 0.0 ± 0.5 、52 週（LOCF） 0.1 ± 0.6 であった。

L-DOPA 非併用においてベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 非併用（DA 使用）、L-DOPA 非併用（DA 未使用）においても同様であった。

2.7.6.8.4.2.2.4 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

L-DOPA 非併用における PDSS（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインが 123.18 ± 17.56 、ベースラインからの変化量は 16 週 3.27 ± 11.94 、52 週 0.56 ± 15.28 であり、52 週（LOCF）では 0.57 ± 16.34 であった。

L-DOPA 非併用（DA 使用）ではベースラインが 126.45 ± 14.91 、ベースラインからの変化量は 16 週 0.30 ± 11.03 、52 週 -0.71 ± 14.65 、52 週（LOCF） -0.64 ± 14.28 、L-DOPA 非併用（DA 未使用）ではベースラインが 120.21 ± 19.33 、ベースラインからの変化量は 16 週 6.00 ± 12.19 、52 週 1.68 ± 15.91 、52 週（LOCF） 1.67 ± 18.07 であった。

L-DOPA 非併用においてベースラインからの変化量は、期間を通して大きな変動はみられなかった。L-DOPA 非併用（DA 使用）、L-DOPA 非併用（DA 未使用）においても同様であった。

2.7.6.8.4.2.2.5 UPDRS part III 合計スコアのレスポnderの割合

(1) 各評価時点におけるレスポnder

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における UPDRS part III 合計スコアのレスポnder（ベースラインから 20%以上の改善）を表 2.7.6.8-16 に示した。

表 2.7.6.8-16 各評価時点における UPDRS part III 合計スコアのレスポnder
（ベースラインから 20%以上の改善）（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part III 合計スコアのレスポnder		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
L-DOPA 非併用	4 週	100	52 (52.0)	41.8	62.1
	8 週	100	67 (67.0)	56.9	76.1
	12 週	95	70 (73.7)	63.6	82.2
	16 週	94	73 (77.7)	67.9	85.6
	24 週	92	72 (78.3)	68.4	86.2
	32 週	87	68 (78.2)	68.0	86.3
	40 週	86	63 (73.3)	62.6	82.2
	48 週	80	62 (77.5)	66.8	86.1
	52 週	79	60 (75.9)	65.0	84.9
	52 週 (LOCF)	103	70 (68.0)	58.0	76.8
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	4 週	47	23 (48.9)	34.1	63.9
	8 週	47	31 (66.0)	50.7	79.1
	12 週	45	32 (71.1)	55.7	83.6
	16 週	45	33 (73.3)	58.1	85.4
	24 週	45	34 (75.6)	60.5	87.1
	32 週	43	30 (69.8)	53.9	82.8
	40 週	42	27 (64.3)	48.0	78.4
	48 週	37	27 (73.0)	55.9	86.2
	52 週	37	26 (70.3)	53.0	84.1
	52 週 (LOCF)	49	28 (57.1)	42.2	71.2
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	4 週	53	29 (54.7)	40.4	68.4
	8 週	53	36 (67.9)	53.7	80.1
	12 週	50	38 (76.0)	61.8	86.9
	16 週	49	40 (81.6)	68.0	91.2
	24 週	47	38 (80.9)	66.7	90.9
	32 週	44	38 (86.4)	72.6	94.8
	40 週	44	36 (81.8)	67.3	91.8
	48 週	43	35 (81.4)	66.6	91.6
	52 週	42	34 (81.0)	65.9	91.4
	52 週 (LOCF)	54	42 (77.8)	64.4	88.0

JP-07 試験総括報告書表 11.4-28 から引用

(2) 最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) におけるレスポnder

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアのレスポnder (ベースラインから 20%以上の改善) を付録 表 2.7.6.8-27 に示した。

L-DOPA 非併用での最終評価時点の 1 日投与量別のレスポnderの割合は、16mg で 42.9% (3/7 例)、24mg で 44.4% (4/9 例)、32mg で 63.6% (7/11 例)、40mg で 66.7% (8/12 例)、48mg で 90.9% (10/11 例)、56mg で 81.8% (9/11 例)、64mg で 69.0% (29/42 例) であった。最終評価時点の 1 日投与量が 8mg の患者はいなかった。

(3) 治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) におけるレスポnder

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアのレスポnder (ベースラインから 20%以上の改善) を付録 表 2.7.6.8-28 に示した。

L-DOPA 非併用での最頻投与量別のレスポnderの割合は、8mg で 0.0% (0/1 例)、16mg で 33.3% (3/9 例)、24mg で 55.6% (5/9 例)、32mg で 70.0% (7/10 例)、40mg で 72.7% (8/11 例)、48mg で 88.9% (8/9 例)、56mg で 81.8% (9/11 例)、64mg で 69.8% (30/43 例) であった。

2.7.6.8.4.2.2.6 CGI-I 及び PGI-I

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における CGI-I 及び CGI-I のレスポnder (「著明改善」及び「中等度改善」) を表 2.7.6.8-17 に、各評価時点における PGI-I 及び PGI-I のレスポnder (「大幅な改善」及び「中程度の改善」) を表 2.7.6.8-18 に示した。

表 2.7.6.8-17 各評価時点における CGI-I 及び CGI-I のレスポンス（「著明改善」及び「中等度改善」）（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価時点	例数	CGI-I、n (%)							CGI-I のレスポンス		
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	n (%)	95%信頼区間	
											下限値	上限値
L-DOPA 非併用	16 週	93	13 (14.0)	36 (38.7)	26 (28.0)	17 (18.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (52.7)	42.1	63.1
	52 週	77	11 (14.3)	33 (42.9)	15 (19.5)	13 (16.9)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	44 (57.1)	45.4	68.4
	52 週 (LOCF)	103	13 (12.6)	37 (35.9)	19 (18.4)	19 (18.4)	13 (12.6)	2 (1.9)	0 (0.0)	50 (48.5)	38.6	58.6
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	16 週	44	5 (11.4)	15 (34.1)	11 (25.0)	12 (27.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (45.5)	30.4	61.2
	52 週	36	4 (11.1)	14 (38.9)	7 (19.4)	8 (22.2)	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	18 (50.0)	32.9	67.1
	52 週 (LOCF)	49	4 (8.2)	14 (28.6)	9 (18.4)	12 (24.5)	9 (18.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	18 (36.7)	23.4	51.7
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	16 週	49	8 (16.3)	21 (42.9)	15 (30.6)	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (59.2)	44.2	73.0
	52 週	41	7 (17.1)	19 (46.3)	8 (19.5)	5 (12.2)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (63.4)	46.9	77.9
	52 週 (LOCF)	54	9 (16.7)	23 (42.6)	10 (18.5)	7 (13.0)	4 (7.4)	1 (1.9)	0 (0.0)	32 (59.3)	45.0	72.4

JP-07 試験総括報告書表 11.4-30 から引用

表 2.7.6.8-18 各評価時点における PGI-I 及び PGI-I のレスポンス（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価時点	例数	PGI-I、n (%)							PGI-I のレスポンス		
			大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	n (%)	95%信頼区間	
											下限値	上限値
L-DOPA 非併用	16 週	94	10 (10.6)	30 (31.9)	31 (33.0)	15 (16.0)	7 (7.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	40 (42.6)	32.4	53.2
	52 週	79	10 (12.7)	24 (30.4)	15 (19.0)	13 (16.5)	11 (13.9)	5 (6.3)	1 (1.3)	34 (43.0)	31.9	54.7
	52 週 (LOCF)	103	11 (10.7)	28 (27.2)	20 (19.4)	16 (15.5)	20 (19.4)	6 (5.8)	2 (1.9)	39 (37.9)	28.5	48.0
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	16 週	45	1 (2.2)	13 (28.9)	15 (33.3)	9 (20.0)	7 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (31.1)	18.2	46.6
	52 週	37	4 (10.8)	11 (29.7)	3 (8.1)	7 (18.9)	7 (18.9)	5 (13.5)	0 (0.0)	15 (40.5)	24.8	57.9
	52 週 (LOCF)	49	4 (8.2)	12 (24.5)	5 (10.2)	10 (20.4)	13 (26.5)	5 (10.2)	0 (0.0)	16 (32.7)	19.9	47.5
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	16 週	49	9 (18.4)	17 (34.7)	16 (32.7)	6 (12.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	26 (53.1)	38.3	67.5
	52 週	42	6 (14.3)	13 (31.0)	12 (28.6)	6 (14.3)	4 (9.5)	0 (0.0)	1 (2.4)	19 (45.2)	29.8	61.3
	52 週 (LOCF)	54	7 (13.0)	16 (29.6)	15 (27.8)	6 (11.1)	7 (13.0)	1 (1.9)	2 (3.7)	23 (42.6)	29.2	56.8

JP-07 試験総括報告書表 11.4-31 から引用

2.7.6.8.4.2.2.7 改訂 Hoehn & Yahr 重症度

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度の減少患者を付録 表 2.7.6.8-29 に示した。

L-DOPA 非併用における重症度がベースラインから減少した患者は、4 週 32.0% (32/100 例)、8 週 34.0% (34/100 例)、16 週 44.7% (42/94 例)、32 週 47.1% (41/87 例)、52 週 44.3% (35/79 例) であり、52 週 (LOCF) では 41.7% (43/103 例、95%信頼区間 32.1, 51.9%) であった。

52 週 (LOCF) における重症度がベースラインから減少した患者は、L-DOPA 非併用 (DA 使用) では 32.7% (16/49 例、95%信頼区間 19.9, 47.5%)、L-DOPA 非併用 (DA 未使用) では 50.0% (27/54 例、95%信頼区間 36.1, 63.9%) であった。

2.7.6.8.5 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。また、薬物動態解析対象集団のうち L-DOPA 併用／L-DOPA 非併用別についても同様に解析を行った。

2.7.6.8.5.1 血漿中薬物濃度

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

(1) 血漿中ロピニロール濃度

投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール濃度の記述統計量を付録 表 2.7.6.8-30、推移図を図 2.7.6.8-3 に示した。

薬物動態解析対象集団において、投与量別の血漿中ロピニロール濃度は投与量に応じた上昇を示し、いずれの投与量も期間を通して定常状態を示した。この傾向は L-DOPA 併用の有無に関わらず同様の傾向であった。

図 2.7.6.8-3 投与量別の定常状態における血漿中ロピニロール濃度の推移図
(薬物動態解析対象集団)

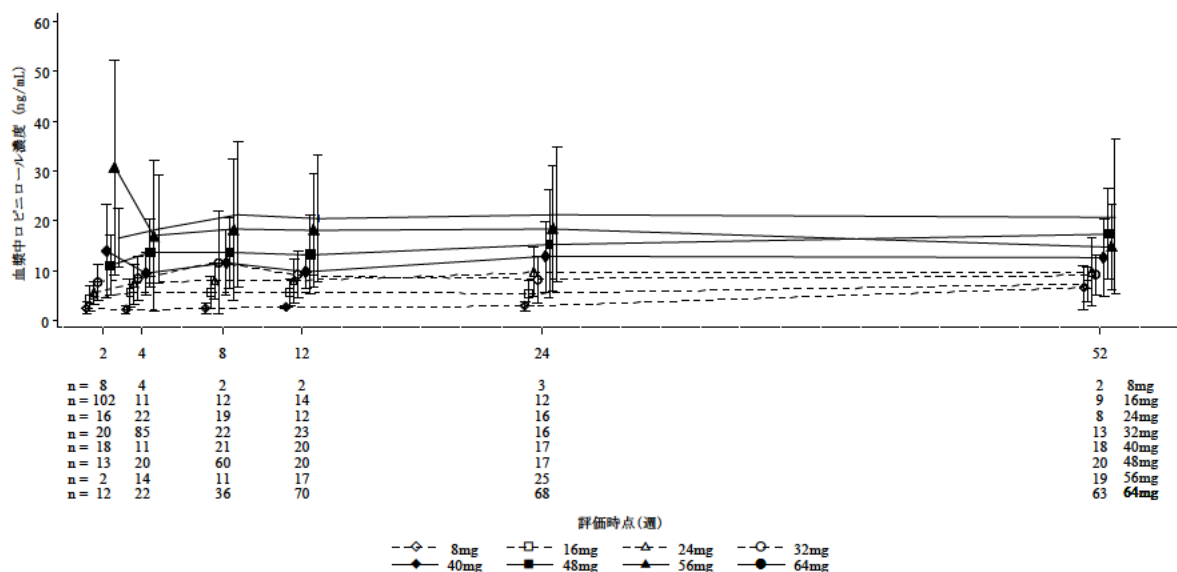
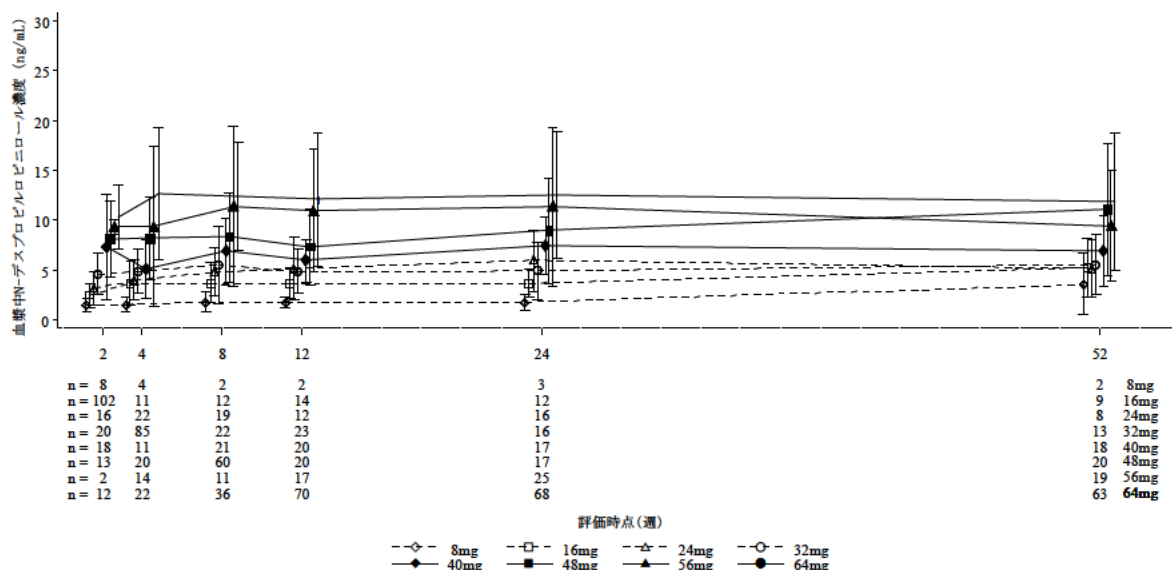


図 2.7.6.8-4 投与量別の定常状態における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の推移図
(薬物動態解析対象集団)



平均値 ± 標準偏差

JP-07 試験総括報告書図 11.4-6 から引用

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

(1) 血漿中ロピニロール濃度

薬物動態解析対象集団では、体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中ロピニロール濃度（平均値 ± 標準偏差）は $17.3 \pm 11.2\text{ng/mL}$ であった。投与量 8mg では $20.0 \pm 9.79\text{ng/mL}$ 、16mg では $16.9 \pm 11.3\text{ng/mL}$ 、24mg では $19.1 \pm 12.4\text{ng/mL}$ 、32mg では $15.6 \pm 9.94\text{ng/mL}$ 、40mg では $17.0 \pm 10.5\text{ng/mL}$ 、48mg では $16.8 \pm 10.2\text{ng/mL}$ 、56mg では $17.9 \pm 13.1\text{ng/mL}$ 、64mg では $18.0 \pm 11.7\text{ng/mL}$ であった。

薬物動態解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中ロピニロール濃度（平均値 ± 標準偏差）は $18.0 \pm 11.9\text{ng/mL}$ であった。投与量 8mg では $20.5 \pm 9.39\text{ng/mL}$ 、16mg では $18.0 \pm 11.0\text{ng/mL}$ 、24mg では $21.9 \pm 15.3\text{ng/mL}$ 、32mg では $18.0 \pm 11.9\text{ng/mL}$ 、40mg では $15.0 \pm 9.30\text{ng/mL}$ 、48mg では $19.3 \pm 11.7\text{ng/mL}$ 、56mg では $14.3 \pm 9.23\text{ng/mL}$ 、64mg では $18.3 \pm 13.0\text{ng/mL}$ であった。L-DOPA 非併用では、体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中ロピニロール濃度（平均値 ± 標準偏差）は $16.7 \pm 10.5\text{ng/mL}$ であった。投与量 8mg では $18.7 \pm 11.5\text{ng/mL}$ 、16mg では $16.2 \pm 11.4\text{ng/mL}$ 、24mg では $16.9 \pm 9.18\text{ng/mL}$ 、32mg では $13.8 \pm 7.63\text{ng/mL}$ 、40mg では $18.9 \pm 11.2\text{ng/mL}$ 、48mg では $14.4 \pm 8.01\text{ng/mL}$ 、56mg では $22.3 \pm 15.7\text{ng/mL}$ 、64mg では $17.6 \pm 10.4\text{ng/mL}$ であった。

(2) 血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度

薬物動態解析対象集団では、体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（平均値 ± 標準偏差）は $10.2 \pm 5.87\text{ng/mL}$ であった。投与量 8mg では $12.6 \pm 6.30\text{ng/mL}$ 、16mg では $10.5 \pm 6.38\text{ng/mL}$ 、24mg では $11.0 \pm 6.66\text{ng/mL}$ 、32mg では $8.89 \pm 4.93\text{ng/mL}$ 、40mg では

9.67 ± 5.05ng/mL、48mg では 10.1 ± 5.47ng/mL、56mg では 10.8 ± 7.99ng/mL、64mg では 10.6 ± 5.37ng/mL であった。

薬物動態解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（平均値 ± 標準偏差）は 10.6 ± 5.83ng/mL であった。投与量 8mg では 13.4 ± 6.32ng/mL、16mg では 10.9 ± 7.20ng/mL、24mg では 12.0 ± 7.79ng/mL、32mg では 9.51 ± 5.11ng/mL、40mg では 9.41 ± 5.22ng/mL、48mg では 10.9 ± 5.55ng/mL、56mg では 9.10 ± 3.85ng/mL、64mg では 11.1 ± 5.50ng/mL であった。L-DOPA 非併用では、体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（平均値 ± 標準偏差）は 9.89 ± 5.89ng/mL であった。投与量 8mg では 10.6 ± 6.39ng/mL、16mg では 10.2 ± 5.76ng/mL、24mg では 10.3 ± 5.58ng/mL、32mg では 8.40 ± 4.76ng/mL、40mg では 9.91 ± 4.92ng/mL、48mg では 9.27 ± 5.30ng/mL、56mg では 12.8 ± 10.8ng/mL、64mg では 10.1 ± 5.20ng/mL であった。

2.7.6.8.5.1.3 代謝物比

(1) 各評価時点における血漿中薬物濃度の代謝物比の記述統計量

薬物動態解析対象集団での、*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は 0.659 ± 0.250 であった。各評価時点の平均値は 0.642～0.680 であった。また、分子量で補正した *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は 0.786 ± 0.299 であった。各評価時点の平均値は 0.766～0.811 であった。

薬物動態解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は 0.664 ± 0.254 であった。各評価時点の平均値は 0.649～0.688 であった。また、分子量で補正した *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は 0.792 ± 0.303 であった。各評価時点の平均値は 0.774～0.821 であった。L-DOPA 非併用では、*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は 0.654 ± 0.247 であった。各評価時点の平均値は 0.636～0.682 であった。また、分子量で補正した *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は、全体では 0.780 ± 0.295 であった。各評価時点の平均値は 0.759～0.814 であった。

(2) 全体及び各投与量における血漿中薬物濃度の代謝物比の記述統計量

薬物動態解析対象集団での、各投与量における *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は、0.659 ± 0.250 であった。各投与量での平均値は 0.605～0.687 であった。また、分子量で補正した *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は、0.786 ± 0.299 であった。各投与量での平均値は 0.721～0.820 であった。

薬物動態解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、各投与量における *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は、0.664 ± 0.254 であった。各投与量での平均値は 0.571～0.762 であった。また、分子量で補正した *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は、0.792 ± 0.303 であった。各投与量での平均値は 0.681～0.909 であった。L-DOPA 非併用では、各投与量における *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値 ± 標準偏差）は、0.654 ± 0.247 であった。各投与量での平均値は 0.576～0.715 であった。また、

分子量で補正した *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比 (平均値 ± 標準偏差) は、0.780 ± 0.295 であった。各投与量での平均値は 0.687～0.852 であった。

2.7.6.8.5.2 血漿中ロピニロール濃度の用量比例性

血漿中ロピニロール濃度について、パワーモデル [血漿中ロピニロール濃度 = $A \cdot \text{投与量}^\beta$ 、対数変換後の回帰式: $\log(\text{血漿中ロピニロール濃度}) = \alpha + \beta \cdot \log(\text{投与量})$] を用いて、対数変換後の血漿中ロピニロール濃度を従属変数、対数変換後の投与量を固定効果、患者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、パラメータ (α 、 β) の推定値及び 95%信頼区間を算出した。

薬物動態解析対象集団での α [推定値 ± 標準誤差 (95%信頼区間)] は -0.721 ± 0.058 ($-0.836 \sim -0.607$)、 β は 1.075 ± 0.036 ($1.004 \sim 1.145$) であった。

薬物動態解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、 α [推定値 ± 標準誤差 (95%信頼区間)] は -0.608 ± 0.099 ($-0.803 \sim -0.413$)、 β は 1.017 ± 0.061 ($0.897 \sim 1.137$) であった。L-DOPA 非併用では、 α [推定値 ± 標準誤差 (95%信頼区間)] は -0.802 ± 0.069 ($-0.938 \sim -0.666$)、 β は 1.114 ± 0.042 ($1.030 \sim 1.197$) であった。

2.7.6.8.6 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。また、安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用 / L-DOPA 非併用別についても同様に解析を行った。

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

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 2.7.6.8-19 に示した。

(1) 事象別

安全性解析対象集団では、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% (53/199 例)、鼻咽頭炎 22.1% (44/199 例)、適用部位そう痒感 21.1% (42/199 例)、傾眠 13.6% (27/199 例)、悪心 12.6% (25/199 例)、便秘 10.1% (20/199 例)、背部痛 8.5% (17/199 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8.0% (16/199 例)、浮動性めまい 7.5% (15/199 例)、ジスキネジア 7.0% (14/199 例)、挫傷 5.5% (11/199 例) であった。

安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、有害事象発現率は 93.8% (90/96 例)、因果関係が否定できない有害事象発現率は 76.0% (73/96 例) であった。

発現率 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 27.1% (26/96 例)、適用部位そう痒感、鼻咽頭炎が各 22.9% (22/96 例)、ジスキネジア 14.6% (14/96 例)、悪心 11.5% (11/96 例)、背部痛、傾眠が各 9.4% (9/96 例)、不眠症 6.3% (6/96 例)、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% (5/96 例) であった。

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

発現率 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 26.2% (27/103 例)、鼻咽頭炎 21.4% (22/103 例)、適用部位そう痒感 19.4% (20/103 例)、傾眠 17.5% (18/103 例)、便秘 15.5% (16/103 例)、悪心 13.6% (14/103 例)、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% (11/103 例)、挫傷、背部痛が各 7.8% (8/103 例)、幻覚 5.8% (6/103 例) であった。

(2) 重症度別

安全性解析対象集団では、重症度別の有害事象発現率は、軽度 63.3% (126/199 例)、中等度 24.1% (48/199 例)、高度 5.5% (11/199 例) であった。

高度の有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 3 例、大動脈弁狭窄、急性胆嚢炎、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、肺炎、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、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血圧上昇、抱合ビリルビン増加、ヘモグロビン減少、肝転移、肝細胞癌、ジスキネジア、頭部下垂症候群、運動障害の各 1 例であった。そのうち、因果関係が否定できない有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧上昇、ジスキネジア、頭部下垂症候群の各 1 例であった。

安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、重症度別の有害事象発現率は、軽度 64.6% (62/96 例)、中等度 24.0% (23/96 例)、高度 5.2% (5/96 例) であり、高度の有害事象は脳膿瘍、細菌性髄膜炎、肺炎、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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、 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、ヘモグロビン減少、肝転移、ジスキネジア、頭部下垂症候群、運動障害の各 1 例であった。そのうち、因果関係が否定できない有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジスキネジア、頭部下垂症候群の各 1 例であった。

L-DOPA 非併用では、重症度別の有害事象発現率は、軽度 62.1% (64/103 例)、中等度 24.3% (25/103 例)、高度 5.8% (6/103 例) であり、高度の有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例、大動脈弁狭窄、急性胆嚢炎、血圧上昇、肝細胞癌の各 1 例であった。そのうち、因果関係が否定できない有害事象は血圧上昇 1 例であった。

表 2.7.6.8-19 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 (%)
有害事象全体	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)
鉄欠乏性貧血	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)
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)
心房細動	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
大動脈弁狭窄	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
洞性徐脈	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
胃腸障害	71 (35.7)	29 (30.2)	42 (40.8)	43 (21.6)	16 (16.7)	27 (26.2)
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)
腹部不快感	3 (1.5)	3 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)
上腹部痛	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
食中毒	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
舌炎	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単径ヘルニア	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸脱	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸の軸捻転	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道不快感	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
痔出血	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	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	85 (42.7)	43 (44.8)	42 (40.8)	74 (37.2)	39 (40.6)	35 (34.0)
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)
適用部位刺激感	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)

表 2.7.6.8-19 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 (%)
異常感	3 (1.5)	3 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
胸部不快感	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
浮腫	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位びらん	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	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)
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)
胃腸炎	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
帯状疱疹	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (1.5)	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
結膜炎	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
爪真菌症	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非定型マイコプラズマ感染	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳膿瘍	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性髄膜炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス眼感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
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)
凍瘡	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
鎖骨骨折	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
熱傷	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顎炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頸部骨折	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-19 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 (%)
靱帯捻挫	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚損傷	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
各種物質毒性	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	61 (30.7)	29 (30.2)	32 (31.1)	27 (13.6)	10 (10.4)	17 (16.5)
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)
血中クレアチニン増加	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
血圧上昇	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)
抱合ビリルビン増加	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
血中尿酸増加	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
血小板数増加	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
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)
食欲減退	7 (3.5)	3 (3.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)
糖尿病	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
脱水	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (0.5)	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	43 (21.6)	21 (21.9)	22 (21.4)	12 (6.0)	4 (4.2)	8 (7.8)
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 2.7.6.8-19 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 (%)
脊柱後弯症	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.9)
筋骨格痛	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
変形性脊椎症	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	1 (0.5)	1 (1.0)	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）	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
肝転移	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱癌	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
甲状腺癌	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	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)
頰腕症候群	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)

表 2.7.6.8-19 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 (%)
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)
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)
頻尿	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	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)
良性前立腺肥大症	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)
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)
アレルギー性鼻炎	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
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)
紅斑	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
蕁麻疹	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
接触性皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
類天疱瘡	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
紫斑	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
血管障害	10 (5.0)	8 (8.3)	2 (1.9)	9 (4.5)	7 (7.3)	2 (1.9)
起立性低血圧	7 (3.5)	5 (5.2)	2 (1.9)	6 (3.0)	5 (5.2)	1 (1.0)
高血圧	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
末梢血管障害	1 (0.5)	1 (1.0)	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 12.2-1 を一部改変

2.7.6.8.6.2 発現時期別の有害事象発現率

(1) 発現時期別有害事象発現率

安全性解析対象集団では、発現時期別の有害事象発現率は、「< 2 週」20.1% (40/199 例)、「2～< 4 週」24.9% (49/197 例)、「4～< 8 週」14.1% (27/191 例)、「8～< 12 週」11.7% (22/188 例)、「12～< 24 週」11.6% (21/181 例)、「24～< 36 週」9.6% (17/178 例)、「36～< 52 週」5.4% (9/168 例)、「52 週～」0.0% (0/110 例) (以下同順)、因果関係が否定できない有害事象発現率は、13.1% (26/199 例)、17.8% (35/197 例)、12.0% (23/191 例)、10.6% (20/188 例)、11.6% (21/181 例)、7.3% (13/178 例)、3.6% (6/168 例)、0.0% (0/110 例) であった。

安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、発現時期別の有害事象発現率は、「< 2 週」17.7% (17/96 例)、「2～< 4 週」23.4% (22/94 例)、「4～< 8 週」16.7% (15/90 例)、「8～< 12 週」10.1% (9/89 例)、「12～< 24 週」16.3% (14/86 例)、「24～< 36 週」10.5% (9/86 例)、「36～< 52 週」4.9% (4/81 例)、「52 週～」0.0% (0/54 例) (以下同順)、因果関係が否定できない有害事象発現率は、13.5% (13/96 例)、16.0% (15/94 例)、16.7% (15/90 例)、10.1% (9/89 例)、14.0% (12/86 例)、8.1% (7/86 例)、2.5% (2/81 例)、0.0% (0/54 例) であった。L-DOPA 非併用では、発現時期別の有害事象発現率は、「< 2 週」22.3% (23/103 例)、「2～< 4 週」26.2% (27/103 例)、「4～< 8 週」11.9% (12/101 例)、「8～< 12 週」13.1% (13/99 例)、「12～< 24 週」7.4% (7/95 例)、「24～< 36 週」8.7% (8/92 例)、「36～< 52 週」5.7% (5/87 例)、「52 週～」0.0% (0/56 例) (以下同順)、因果関係が否定できない有害事象発現率は、12.6% (13/103 例)、19.4% (20/103 例)、7.9% (8/101 例)、11.1% (11/99 例)、9.5% (9/95 例)、6.5% (6/92 例)、4.6% (4/87 例)、0.0% (0/56 例) であった。

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。

(2) 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のうち、DA 使用患者 [L-DOPA 併用 (DA 使用) 及び L-DOPA 非併用 (DA 使用)] における治験薬投与開始 7 日後までの有害事象発現率を付録 表 2.7.6.8-32 に示した。

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。

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。

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。

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

重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.6.8-20 に示した。

安全性解析対象集団では、治験薬投与部位の有害事象発現率は 31.7% (63/199 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、軽度 31.2% (62/199 例) 及び中等度 0.5% (1/199 例) であり、高度はみられなかった。

発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑が 26.6%[軽度 26.1%(52/199 例)、中等度 0.5% (1/199 例)]、適用部位そう痒感が 21.1% [軽度 21.1% (42/199 例)、中等度 0.0% (0/199 例)]、色素沈着障害が 2.5% [軽度 2.5% (5/199 例)、中等度 0.0% (0/199 例)] であった。治験薬投与部位の有害事象は、いずれ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。

安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用では、重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率は、軽度 32.3% (31/96 例) 及び中等度 1.0% (1/96 例) であり、高度はみられなかった。発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑が 27.1% [軽度 26.0% (25/96 例)、中等度 1.0% (1/96 例)]、適用部位そう痒感が 22.9% [軽度 22.9% (22/96 例)、中等度 0.0% (0/96 例)]、適用部位刺激感が 2.1% [軽度 2.1% (2/96 例)、中等度 0.0% (0/96 例)]、色素沈着障害が 3.1% [軽度 3.1% (3/96 例)、中等度 0.0% (0/96 例)] であった。

L-DOPA 非併用では、重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率は、軽度 30.1% (31/103 例) であり、中等度及び高度はみられなかった。発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑が 26.2% [軽度 26.2% (27/103 例)]、適用部位そう痒感が 19.4% [軽度 19.4% (20/103 例)] であった。

表 2.7.6.8-20 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			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 (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	全体	63 (31.7)	32 (33.3)	31 (30.1)	63 (31.7)	32 (33.3)	31 (30.1)
	軽度	62 (31.2)	31 (32.3)	31 (30.1)	62 (31.2)	31 (32.3)	31 (30.1)
	中等度	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	63 (31.7)	32 (33.3)	31 (30.1)	63 (31.7)	32 (33.3)	31 (30.1)
	軽度	62 (31.2)	31 (32.3)	31 (30.1)	62 (31.2)	31 (32.3)	31 (30.1)
	中等度	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	全体	53 (26.6)	26 (27.1)	27 (26.2)	53 (26.6)	26 (27.1)	27 (26.2)
	軽度	52 (26.1)	25 (26.0)	27 (26.2)	52 (26.1)	25 (26.0)	27 (26.2)
	中等度	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	全体	42 (21.1)	22 (22.9)	20 (19.4)	42 (21.1)	22 (22.9)	20 (19.4)
	軽度	42 (21.1)	22 (22.9)	20 (19.4)	42 (21.1)	22 (22.9)	20 (19.4)
適用部位刺激感	全体	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)
	軽度	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)
適用部位発疹	全体	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
	軽度	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
適用部位皮膚炎	全体	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
適用部位びらん	全体	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-20 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			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 (%)
皮膚および皮下組織障害	全体	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)
	軽度	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)
色素沈着障害	全体	5 (2.5)	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	3 (3.1)	2 (1.9)
	軽度	5 (2.5)	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	3 (3.1)	2 (1.9)
皮膚剥脱	全体	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
	軽度	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)

事象名：MedDRA/J Ver. ■■■

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 12.2-3 から引用

2.7.6.8.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験では、死亡例はみられなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、安全性解析対象集団では15例18件にみられた。内訳は、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、大腿骨頸部骨折、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件であった。

安全性解析対象集団のうちL-DOPA併用では7例9件にみられ、内訳は、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件であった。

L-DOPA非併用では8例9件にみられ、内訳は大動脈弁狭窄、直腸脱、急性胆嚢炎、鎖骨骨折、大腿骨頸部骨折、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件であった。

重篤な有害事象の詳細な経過を付録 表 2.7.6.8-33 に示した。

2.7.6.8.6.5 その他の重要な有害事象

安全性解析対象集団では、重篤な有害事象として報告されている以外の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）の発現率は6.5%（13/199例）であり、内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例、脊柱後弯症2例、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、顔面浮腫、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、抱合ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、ジスキネジア、嗅覚錯誤、幻覚、幻視、全身性皮疹、全身性そう痒症が各1例であった。

安全性解析対象集団のうちL-DOPA併用での発現率は5.2%（5/96例）であり、内訳は、顔面浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン

ン酸アミノ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、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、ジスキネジア、幻視が各 1 例であった。

L-DOPA 非併用での発現率は 7.8% (8/103 例) であり、内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、脊柱後弯症が各 2 例、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、嗅覚錯誤、幻覚、全身性皮疹、全身性そう痒症が各 1 例であった。

2.7.6.8.6.6 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では、治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）の発現率は 7.5% (15/199 例) であり、内訳は、脊柱後弯症 2 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 1 例であった。

安全性解析対象集団のうち L-DOPA 併用での発現率は 8.3% (8/96 例) であり、内訳は、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 例であった。

L-DOPA 非併用での発現率は 6.8% (7/103 例) であり、内訳は、脊柱後弯症 2 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 例であった。

2.7.6.8.6.7 臨床検査値

各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）を付録 表 2.7.6.8-34 に、臨床検査値の時期別集計（尿検査）を付録 表 2.7.6.8-35 に示した。

安全性解析対象集団では、血液学的検査、血液生化学検査及び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。

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。

2.7.6.8.6.8 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

(1) バイタルサイン

各評価時点におけるバイタルサインの記述統計量を付録 表 2.7.6.8-36 に示した。

安全性解析対象集団では、血圧及び脈拍数において、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。

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) 12 誘導心電図

12 誘導心電図検査の時期別集計を付録 表 2.7.6.8-37 に示した。

安全性解析対象集団では、12 誘導心電図検査の異常所見の有無は、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、治験薬の投与前後で特定の変動はみられなかった。

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。

2.7.6.8.7 結論

(1) 有効性

- UPDRS part III 合計スコア（L-DOPA 併用パーキンソン病患者は on 時）のベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用パーキンソン病患者ともに、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。
- L-DOPA 併用パーキンソン病患者における、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、off 時間のベースラインからの変化量、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、on 時間のベースラインからの変化量は、いずれも期間を通して大きな変動はみられなかった。
- UPDRS part II + III（L-DOPA 併用パーキンソン病患者は UPDRS part II は on 時と off 時の平均、UPDRS part III は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用パーキンソン病患者ともに、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。

(2) 血漿中薬物濃度

薬物動態解析対象集団の結果について以下にまとめた。

- 投与量別の血漿中薬物濃度は、ロピニロール及び N-デスプロピルロピニロールともに投与量に応じた上昇を示し、いずれの投与量も試験期間を通して定常状態を示した。
- 体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中薬物濃度は、ロピニロール及び N-デスプロピルロピニロールともに投与量に関わらず同程度であった。
- 用量に比例して血漿中ロピニロール濃度が増加することが確認された。
- 代謝物比（N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比）は、評価時点、投与量に関わらずほぼ一定であった。

(3) 安全性

安全性解析対象集団の結果について以下にまとめた。

- 有害事象発現率は 93.0%（185/199 例）であった。
- 主な有害事象（発現率 5%以上）は適用部位紅斑、鼻咽頭炎、適用部位そう痒感、傾眠、悪心、便秘、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、ジスキネジア、挫傷であった。主な有害事象の重症度は、いずれも軽度の割合が高かった。
- 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、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。

以上より、パーキンソン病患者に対し、HP-3000 を 8～64mg の間で 1 日 1 回反復経皮投与（最長 52 週間）した際の有効性として、主要評価項目である UPDRS part III 合計スコア（L-DOPA 併用患者は on 時）の改善が認められ、効果の持続が確認された。安全性も長期投与により有害事象

の発現率が高くなる傾向はみられず、大きな問題はないと考えられた。血漿中ロピニロール濃度は、8～64mg の投与量において用量比例性が確認された。

2.7.6.8.8 付録

表 2.7.6.8-21	治験薬の最終評価時点の投与量、最頻投与量及び最高投与量 (安全性解析対象集団)
表 2.7.6.8-22	各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア及びベースラインからの変化量 (PPS、L-DOPA 併用)
表 2.7.6.8-23	各評価時点における UPDRS part III 合計スコア及びベースラインからの変化量 (PPS、L-DOPA 非併用)
表 2.7.6.8-24	最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) における UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンド (ベースラインから 20%以上の改善) (FAS、L-DOPA 併用)
表 2.7.6.8-25	治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) における UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンド (ベースラインから 20%以上の改善) (FAS、L-DOPA 併用)
表 2.7.6.8-26	各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度 (on 時) の減少患者 (FAS、L-DOPA 併用)
表 2.7.6.8-27	最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアのレスポンド (ベースラインから 20%以上の改善) (FAS、L-DOPA 非併用)
表 2.7.6.8-28	治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 52 週 (LOCF) における UPDRS part III 合計スコアのレスポンド (ベースラインから 20%以上の改善) (FAS、L-DOPA 非併用)
表 2.7.6.8-29	各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度の減少患者 (FAS、L-DOPA 非併用)
表 2.7.6.8-30	投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール濃度の記述統計量 (薬物動態解析対象集団)
表 2.7.6.8-31	投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中 N-デスプロピルロピニロール濃度の記述統計量 (薬物動態解析対象集団)
表 2.7.6.8-32	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)
表 2.7.6.8-33	重篤な有害事象の叙述
表 2.7.6.8-34	各評価時点における臨床検査値の記述統計量 (血液学的検査及び血液生化学検査) (安全性解析対象集団)
表 2.7.6.8-35	臨床検査値の時期別集計 (尿検査) (安全性解析対象集団)
表 2.7.6.8-36	各評価時点におけるバイタルサインの記述統計量 (安全性解析対象集団)
表 2.7.6.8-37	12 誘導心電図検査の時期別集計 (安全性解析対象集団)

表 2.7.6.8-21 治験薬の最終評価時点の投与量、最頻投与量及び最高投与量（安全性解析対象集団）

対象患者	投与量の代表値	例数	投与量（mg）、n（%）								投与量、mg				
			8	16	24	32	40	48	56	64	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体	最終評価時点の1日投与量	199	3(1.5)	12(6.0)	19(9.5)	16(8.0)	23(11.6)	27(13.6)	25(12.6)	74(37.2)	47.9	16.5	48.0	8	64
	治験薬投与期を通じた最頻投与量	199	6(3.0)	13(6.5)	18(9.0)	16(8.0)	23(11.6)	23(11.6)	22(11.1)	78(39.2)	47.5	17.4	56.0	8	64
	治験薬投与期を通じた最高投与量	199	2(1.0)	8(4.0)	12(6.0)	16(8.0)	29(14.6)	24(12.1)	16(8.0)	92(46.2)	50.5	15.5	56.0	8	64
L-DOPA 併用	最終評価時点の1日投与量	96	3(3.1)	5(5.2)	10(10.4)	5(5.2)	11(11.5)	16(16.7)	14(14.6)	32(33.3)	47.3	16.8	48.0	8	64
	治験薬投与期を通じた最頻投与量	96	5(5.2)	4(4.2)	9(9.4)	6(6.3)	12(12.5)	14(14.6)	11(11.5)	35(36.5)	47.1	17.5	48.0	8	64
	治験薬投与期を通じた最高投与量	96	2(2.1)	4(4.2)	4(4.2)	7(7.3)	12(12.5)	16(16.7)	8(8.3)	43(44.8)	50.5	15.6	56.0	8	64
L-DOPA 非併用	最終評価時点の1日投与量	103	0(0.0)	7(6.8)	9(8.7)	11(10.7)	12(11.7)	11(10.7)	11(10.7)	42(40.8)	48.5	16.4	56.0	16	64
	治験薬投与期を通じた最頻投与量	103	1(1.0)	9(8.7)	9(8.7)	10(9.7)	11(10.7)	9(8.7)	11(10.7)	43(41.7)	47.8	17.4	56.0	8	64
	治験薬投与期を通じた最高投与量	103	0(0.0)	4(3.9)	8(7.8)	9(8.7)	17(16.5)	8(7.8)	8(7.8)	49(47.6)	50.4	15.5	56.0	16	64

JP-07 試験総括報告書表 11.3-3 から引用

表 2.7.6.8-22 各評価時点における UPDRS part III (on 時) 合計スコア及び
ベースラインからの変化量 (PPS、L-DOPA 併用)

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part III (on 時) 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 併用	投与前	93	23.8	8.3	23.0	11	46	-	-	-	-	-
	4 週	87	17.6	9.9	16.0	0	44	-6.2	5.1	-6.0	-23	4
	8 週	85	15.5	9.9	13.0	0	44	-8.1	5.1	-8.0	-22	3
	12 週	82	13.9	9.6	12.0	0	39	-9.5	5.6	-10.0	-24	4
	16 週	83	13.6	9.6	11.0	0	36	-9.7	5.4	-11.0	-23	3
	24 週	83	13.4	9.4	11.0	0	43	-10.0	6.4	-10.0	-29	5
	32 週	82	12.6	9.2	11.0	0	38	-10.6	7.1	-11.0	-34	13
	40 週	78	11.7	8.6	10.0	0	38	-11.2	7.0	-11.5	-32	10
	48 週	78	11.7	9.4	10.0	0	44	-11.2	7.3	-12.0	-34	11
	52 週	78	11.3	8.5	10.0	0	38	-11.5	6.5	-12.0	-32	7
	52 週 (LOCF)	93	13.4	10.0	11.0	0	46	-10.4	7.7	-11.0	-32	18
L-DOPA 併用 (DA 使用)	投与前	47	22.9	7.7	22.0	11	46	-	-	-	-	-
	4 週	44	17.3	9.2	16.5	1	35	-5.8	5.0	-4.0	-19	2
	8 週	42	15.5	9.1	14.0	1	34	-7.3	4.9	-7.5	-15	3
	12 週	40	13.6	8.4	12.0	1	31	-8.7	5.5	-9.5	-21	4
	16 週	41	13.7	9.2	11.0	0	36	-8.8	5.7	-9.0	-23	3
	24 週	41	14.5	9.7	12.0	1	43	-8.0	6.0	-8.0	-22	5
	32 週	41	13.1	9.0	12.0	0	38	-9.4	6.0	-10.0	-19	9
	40 週	39	13.3	9.1	12.0	1	38	-9.3	6.3	-10.0	-22	10
	48 週	40	13.6	10.3	11.0	1	44	-8.9	7.0	-11.0	-22	11
	52 週	40	13.5	9.0	11.0	0	38	-9.0	6.0	-9.5	-22	7
	52 週 (LOCF)	47	15.6	10.5	16.0	0	46	-7.3	8.0	-9.0	-22	18
L-DOPA 併用 (DA 未使用)	投与前	46	24.7	8.9	23.0	11	45	-	-	-	-	-
	4 週	43	17.9	10.8	16.0	0	44	-6.7	5.3	-6.0	-23	4
	8 週	43	15.4	10.8	13.0	0	44	-8.9	5.2	-8.0	-22	0
	12 週	42	14.1	10.7	11.0	0	39	-10.3	5.7	-10.0	-24	-1
	16 週	42	13.5	10.1	11.0	1	35	-10.6	5.0	-11.0	-20	0
	24 週	42	12.2	9.2	10.5	0	33	-11.9	6.2	-12.0	-29	0
	32 週	41	12.1	9.6	10.0	0	32	-11.8	7.9	-11.0	-34	13
	40 週	39	10.2	8.0	9.0	0	29	-13.0	7.3	-13.0	-32	4
	48 週	38	9.6	8.0	7.5	0	27	-13.7	6.9	-13.0	-34	0
	52 週	38	9.1	7.4	7.5	0	25	-14.2	5.9	-14.0	-32	-3
	52 週 (LOCF)	46	11.2	9.1	8.5	0	32	-13.5	6.2	-13.0	-32	-3

JP-07 試験総括報告書表 14.2.1-2 から引用

表 2.7.6.8-23 各評価時点における UPDRS part III 合計スコア及びベースラインからの変化量 (PPS、L-DOPA 非併用)

対象患者	評価時点	例数	UPDRS part III 合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 非併用	投与前	102	22.8	9.0	21.5	11	55	-	-	-	-	-
	4 週	99	17.5	10.0	17.0	2	50	-5.2	5.2	-4.0	-22	10
	8 週	99	15.7	9.5	15.0	0	51	-7.0	5.8	-6.0	-24	5
	12 週	95	14.2	8.9	14.0	0	44	-8.2	7.3	-8.0	-38	25
	16 週	93	13.7	8.9	12.0	0	43	-8.8	7.3	-9.0	-29	24
	24 週	91	13.4	8.6	12.0	0	37	-9.1	7.2	-9.0	-33	14
	32 週	87	13.0	8.5	12.0	1	35	-9.5	7.5	-10.0	-29	13
	40 週	86	13.7	9.0	13.0	1	36	-8.6	7.5	-9.0	-29	12
	48 週	79	13.3	8.0	12.0	1	35	-9.1	7.7	-9.0	-36	11
	52 週	77	13.0	8.3	13.0	1	33	-9.5	8.2	-9.0	-42	13
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	52 週 (LOCF)	102	14.4	9.5	13.0	1	39	-8.4	8.5	-8.0	-42	13
	投与前	48	20.9	8.0	19.5	11	37	-	-	-	-	-
	4 週	47	17.2	8.9	16.0	2	36	-3.7	4.4	-3.0	-14	10
	8 週	47	14.8	8.2	14.0	1	37	-6.1	5.0	-5.0	-20	4
	12 週	45	14.3	8.7	14.0	1	38	-6.4	7.6	-6.0	-21	25
	16 週	45	14.1	9.1	12.0	2	37	-6.7	7.7	-6.0	-23	24
	24 週	45	13.2	8.6	13.0	0	35	-7.5	7.2	-7.0	-27	14
	32 週	43	14.0	8.7	13.0	1	35	-7.0	7.2	-7.0	-24	13
	40 週	42	14.5	9.1	13.0	1	36	-6.2	7.2	-6.5	-24	12
	48 週	36	13.3	7.4	11.5	1	31	-7.0	6.8	-5.0	-26	7
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	52 週	36	13.1	8.2	10.0	1	32	-7.3	7.2	-6.5	-27	7
	52 週 (LOCF)	48	15.0	9.5	13.5	1	39	-5.9	7.9	-5.0	-27	8
	投与前	54	24.4	9.6	24.0	11	55	-	-	-	-	-
	4 週	52	17.7	11.0	17.0	2	50	-6.6	5.6	-5.5	-22	4
	8 週	52	16.6	10.6	15.0	0	51	-7.8	6.3	-7.0	-24	5
	12 週	50	14.1	9.1	13.0	0	44	-9.8	6.7	-9.0	-38	0
	16 週	48	13.3	8.8	11.5	0	43	-10.8	6.5	-10.0	-29	1
	24 週	46	13.5	8.7	11.5	1	37	-10.6	6.9	-11.0	-33	3
	32 週	44	11.9	8.2	12.0	1	32	-12.0	7.0	-11.5	-29	6
	40 週	44	12.9	8.9	11.0	1	35	-11.0	7.2	-11.0	-29	7
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	48 週	43	13.3	8.6	13.0	1	35	-10.8	8.0	-10.0	-36	11
	52 週	41	13.0	8.6	13.0	1	33	-11.4	8.6	-11.0	-42	13
	52 週 (LOCF)	54	13.8	9.4	13.0	1	39	-10.6	8.5	-10.0	-42	13

JP-07 試験総括報告書表 14.2.2-2 から引用

表 2.7.6.8-24 最終評価時点の1日投与量別の投与開始後52週（LOCF）におけるUPDRS part III（on時）合計スコアのレスポonder（ベースラインから20%以上の改善）（FAS、L-DOPA併用）

対象患者	最終評価時点の 1日投与量 (mg)	例数	UPDRS part III（on時）合計スコアのレスポonder		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
L-DOPA 併用	8	3	2 (66.7)	9.4	99.2
	16	5	5 (100.0)	47.8	100.0
	24	10	7 (70.0)	34.8	93.3
	32	5	5 (100.0)	47.8	100.0
	40	11	7 (63.6)	30.8	89.1
	48	16	13 (81.3)	54.4	96.0
	56	13	11 (84.6)	54.6	98.1
	64	32	25 (78.1)	60.0	90.7
L-DOPA 併用（DA 使用）	8	0	-	-	-
	16	1	1 (100.0)	2.5	100.0
	24	1	1 (100.0)	2.5	100.0
	32	2	2 (100.0)	15.8	100.0
	40	7	3 (42.9)	9.9	81.6
	48	8	5 (62.5)	24.5	91.5
	56	7	5 (71.4)	29.0	96.3
	64	23	16 (69.6)	47.1	86.8
L-DOPA 併用（DA 未使用）	8	3	2 (66.7)	9.4	99.2
	16	4	4 (100.0)	39.8	100.0
	24	9	6 (66.7)	29.9	92.5
	32	3	3 (100.0)	29.2	100.0
	40	4	4 (100.0)	39.8	100.0
	48	8	8 (100.0)	63.1	100.0
	56	6	6 (100.0)	54.1	100.0
	64	9	9 (100.0)	66.4	100.0

JP-07 試験総括報告書表 11.4-19 から引用

表 2.7.6.8-25 治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポナー（ベースラインから 20%以上の改善）
（FAS、L-DOPA 併用）

対象患者	治験薬投与期を通じた 最頻投与量 (mg)	例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポナー		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
L-DOPA 併用	8	5	3 (60.0)	14.7	94.7
	16	4	4 (100.0)	39.8	100.0
	24	9	7 (77.8)	40.0	97.2
	32	6	6 (100.0)	54.1	100.0
	40	12	7 (58.3)	27.7	84.8
	48	14	11 (78.6)	49.2	95.3
	56	11	9 (81.8)	48.2	97.7
	64	34	28 (82.4)	65.5	93.2
L-DOPA 併用（DA 使用）	8	0	-	-	-
	16	1	1 (100.0)	2.5	100.0
	24	1	1 (100.0)	2.5	100.0
	32	3	3 (100.0)	29.2	100.0
	40	8	3 (37.5)	8.5	75.5
	48	6	3 (50.0)	11.8	88.2
	56	7	5 (71.4)	29.0	96.3
	64	23	17 (73.9)	51.6	89.8
L-DOPA 併用（DA 未使用）	8	5	3 (60.0)	14.7	94.7
	16	3	3 (100.0)	29.2	100.0
	24	8	6 (75.0)	34.9	96.8
	32	3	3 (100.0)	29.2	100.0
	40	4	4 (100.0)	39.8	100.0
	48	8	8 (100.0)	63.1	100.0
	56	4	4 (100.0)	39.8	100.0
	64	11	11 (100.0)	71.5	100.0

JP-07 試験総括報告書表 14.2.20-3 から引用

表 2.7.6.8-26 各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）の減少患者（FAS、L-DOPA 併用）

対象患者	評価 時点	例数	改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）、n (%)								ベースラインからの減少		
			0	1	1.5	2	2.5	3	4	5	n (%)	95%信頼区間	
												下限値	上限値
L-DOPA 併用	投与前	95	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (34.7)	35 (36.8)	26 (27.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	-	-	-
	4 週	89	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (4.5)	45 (50.6)	22 (24.7)	12 (13.5)	2 (2.2)	0 (0.0)	32 (36.0)	26.1	46.8
	8 週	87	2 (2.3)	6 (6.9)	2 (2.3)	44 (50.6)	20 (23.0)	12 (13.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	33 (37.9)	27.7	49.0
	12 週	85	1 (1.2)	8 (9.4)	7 (8.2)	41 (48.2)	17 (20.0)	10 (11.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	42 (49.4)	38.4	60.5
	16 週	85	1 (1.2)	8 (9.4)	6 (7.1)	47 (55.3)	12 (14.1)	10 (11.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	46 (54.1)	43.0	65.0
	24 週	84	3 (3.6)	7 (8.3)	5 (6.0)	43 (51.2)	14 (16.7)	10 (11.9)	2 (2.4)	0 (0.0)	42 (50.0)	38.9	61.1
	32 週	83	5 (6.0)	8 (9.6)	5 (6.0)	44 (53.0)	10 (12.0)	9 (10.8)	2 (2.4)	0 (0.0)	47 (56.6)	45.3	67.5
	40 週	80	5 (6.3)	5 (6.3)	8 (10.0)	43 (53.8)	10 (12.5)	7 (8.8)	2 (2.5)	0 (0.0)	43 (53.8)	42.2	65.0
	48 週	79	2 (2.5)	8 (10.1)	4 (5.1)	46 (58.2)	6 (7.6)	9 (11.4)	4 (5.1)	0 (0.0)	40 (50.6)	39.1	62.1
	52 週	79	2 (2.5)	10 (12.7)	4 (5.1)	43 (54.4)	8 (10.1)	8 (10.1)	4 (5.1)	0 (0.0)	41 (51.9)	40.4	63.3
	52 週 (LOCF)	95	2 (2.1)	11 (11.6)	4 (4.2)	47 (49.5)	12 (12.6)	14 (14.7)	5 (5.3)	0 (0.0)	44 (46.3)	36.0	56.8
L-DOPA 併用（DA 使用）	投与前	49	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (32.7)	16 (32.7)	16 (32.7)	1 (2.0)	0 (0.0)	-	-	-
	4 週	45	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	23 (51.1)	13 (28.9)	5 (11.1)	2 (4.4)	0 (0.0)	16 (35.6)	21.9	51.2
	8 週	44	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.3)	20 (45.5)	10 (22.7)	8 (18.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	15 (34.1)	20.5	49.9
	12 週	42	0 (0.0)	4 (9.5)	2 (4.8)	22 (52.4)	7 (16.7)	6 (14.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	20 (47.6)	32.0	63.6
	16 週	42	1 (2.4)	3 (7.1)	2 (4.8)	22 (52.4)	8 (19.0)	5 (11.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	20 (47.6)	32.0	63.6
	24 週	42	0 (0.0)	3 (7.1)	2 (4.8)	21 (50.0)	9 (21.4)	5 (11.9)	2 (4.8)	0 (0.0)	19 (45.2)	29.8	61.3
	32 週	42	2 (4.8)	3 (7.1)	3 (7.1)	22 (52.4)	5 (11.9)	5 (11.9)	2 (4.8)	0 (0.0)	22 (52.4)	36.4	68.0
	40 週	41	2 (4.9)	2 (4.9)	4 (9.8)	22 (53.7)	5 (12.2)	4 (9.8)	2 (4.9)	0 (0.0)	21 (51.2)	35.1	67.1
	48 週	40	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	23 (57.5)	3 (7.5)	5 (12.5)	4 (10.0)	0 (0.0)	18 (45.0)	29.3	61.5
	52 週	40	1 (2.5)	3 (7.5)	3 (7.5)	20 (50.0)	4 (10.0)	5 (12.5)	4 (10.0)	0 (0.0)	17 (42.5)	27.0	59.1
	52 週 (LOCF)	49	1 (2.0)	3 (6.1)	3 (6.1)	22 (44.9)	6 (12.2)	9 (18.4)	5 (10.2)	0 (0.0)	19 (38.8)	25.2	53.8
L-DOPA 併用（DA 未使用）	投与前	46	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (37.0)	19 (41.3)	10 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
	4 週	44	1 (2.3)	2 (4.5)	3 (6.8)	22 (50.0)	9 (20.5)	7 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (36.4)	22.4	52.2
	8 週	43	1 (2.3)	3 (7.0)	1 (2.3)	24 (55.8)	10 (23.3)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (41.9)	27.0	57.9
	12 週	43	1 (2.3)	4 (9.3)	5 (11.6)	19 (44.2)	10 (23.3)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (51.2)	35.5	66.7
	16 週	43	0 (0.0)	5 (11.6)	4 (9.3)	25 (58.1)	4 (9.3)	5 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (60.5)	44.4	75.0
	24 週	42	3 (7.1)	4 (9.5)	3 (7.1)	22 (52.4)	5 (11.9)	5 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (54.8)	38.7	70.2
	32 週	41	3 (7.3)	5 (12.2)	2 (4.9)	22 (53.7)	5 (12.2)	4 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (61.0)	44.5	75.8
	40 週	39	3 (7.7)	3 (7.7)	4 (10.3)	21 (53.8)	5 (12.8)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (56.4)	39.6	72.2
	48 週	39	1 (2.6)	7 (17.9)	1 (2.6)	23 (59.0)	3 (7.7)	4 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (56.4)	39.6	72.2
	52 週	39	1 (2.6)	7 (17.9)	1 (2.6)	23 (59.0)	4 (10.3)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (61.5)	44.6	76.6
	52 週 (LOCF)	46	1 (2.2)	8 (17.4)	1 (2.2)	25 (54.3)	6 (13.0)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (54.3)	39.0	69.1

JP-07 試験総括報告書表 11.4-22 から引用

表 2.7.6.8-27 最終評価時点の1日投与量別の投与開始後52週（LOCF）におけるUPDRS part III 合計スコアのレスポンス（ベースラインから20%以上の改善）（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	最終評価時点の 1日投与量 (mg)	例数	UPDRS part III 合計スコアのレスポンス		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
L-DOPA 非併用	8	0	-	-	-
	16	7	3 (42.9)	9.9	81.6
	24	9	4 (44.4)	13.7	78.8
	32	11	7 (63.6)	30.8	89.1
	40	12	8 (66.7)	34.9	90.1
	48	11	10 (90.9)	58.7	99.8
	56	11	9 (81.8)	48.2	97.7
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	64	42	29 (69.0)	52.9	82.4
	8	0	-	-	-
	16	1	0 (0.0)	0.0	97.5
	24	4	1 (25.0)	0.6	80.6
	32	4	3 (75.0)	19.4	99.4
	40	6	3 (50.0)	11.8	88.2
	48	7	6 (85.7)	42.1	99.6
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	56	3	2 (66.7)	9.4	99.2
	64	24	13 (54.2)	32.8	74.4
	8	0	-	-	-
	16	6	3 (50.0)	11.8	88.2
	24	5	3 (60.0)	14.7	94.7
	32	7	4 (57.1)	18.4	90.1
	40	6	5 (83.3)	35.9	99.6
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	48	4	4 (100.0)	39.8	100.0
	56	8	7 (87.5)	47.3	99.7
	64	18	16 (88.9)	65.3	98.6

JP-07 試験総括報告書表 11.4-29 から引用

表 2.7.6.8-28 治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後52週（LOCF）におけるUPDRS part III 合計スコアのレスポンス（ベースラインから20%以上の改善）（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	治験薬投与期を通じた 最頻投与量 (mg)	例数	UPDRS part III 合計スコアのレスポンス		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
L-DOPA 非併用	8	1	0 (0.0)	0.0	97.5
	16	9	3 (33.3)	7.5	70.1
	24	9	5 (55.6)	21.2	86.3
	32	10	7 (70.0)	34.8	93.3
	40	11	8 (72.7)	39.0	94.0
	48	9	8 (88.9)	51.8	99.7
	56	11	9 (81.8)	48.2	97.7
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	64	43	30 (69.8)	53.9	82.8
	8	0	-	-	-
	16	3	1 (33.3)	0.8	90.6
	24	4	1 (25.0)	0.6	80.6
	32	3	2 (66.7)	9.4	99.2
	40	4	2 (50.0)	6.8	93.2
	48	8	7 (87.5)	47.3	99.7
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	56	4	3 (75.0)	19.4	99.4
	64	23	12 (52.2)	30.6	73.2
	8	1	0 (0.0)	0.0	97.5
	16	6	2 (33.3)	4.3	77.7
	24	5	4 (80.0)	28.4	99.5
	32	7	5 (71.4)	29.0	96.3
	40	7	6 (85.7)	42.1	99.6
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	48	1	1 (100.0)	2.5	100.0
	56	7	6 (85.7)	42.1	99.6
	64	20	18 (90.0)	68.3	98.8

JP-07 試験総括報告書表 14.2.29-3 から引用

表 2.7.6.8-29 各評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度の減少患者（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価 時点	例数	改訂 Hoehn & Yahr 重症度、n (%)								ベースラインからの減少		
			0	1	1.5	2	2.5	3	4	5	n (%)	95%信頼区間	
												下限値	上限値
L-DOPA 非併用	投与前	103	0 (0.0)	9 (8.7)	10 (9.7)	40 (38.8)	25 (24.3)	19 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
	4 週	100	1 (1.0)	22 (22.0)	7 (7.0)	42 (42.0)	11 (11.0)	17 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (32.0)	23.0	42.1
	8 週	100	1 (1.0)	16 (16.0)	15 (15.0)	43 (43.0)	11 (11.0)	14 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (34.0)	24.8	44.2
	12 週	95	0 (0.0)	20 (21.1)	9 (9.5)	43 (45.3)	12 (12.6)	11 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (38.9)	29.1	49.5
	16 週	94	0 (0.0)	23 (24.5)	10 (10.6)	42 (44.7)	11 (11.7)	8 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (44.7)	34.4	55.3
	24 週	92	1 (1.1)	21 (22.8)	12 (13.0)	41 (44.6)	8 (8.7)	8 (8.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	40 (43.5)	33.2	54.2
	32 週	87	1 (1.1)	21 (24.1)	12 (13.8)	37 (42.5)	7 (8.0)	8 (9.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	41 (47.1)	36.3	58.1
	40 週	86	2 (2.3)	19 (22.1)	8 (9.3)	42 (48.8)	7 (8.1)	7 (8.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	38 (44.2)	33.5	55.3
	48 週	80	0 (0.0)	24 (30.0)	8 (10.0)	36 (45.0)	6 (7.5)	6 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (48.8)	37.4	60.2
	52 週	79	0 (0.0)	20 (25.3)	10 (12.7)	36 (45.6)	5 (6.3)	8 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (44.3)	33.1	55.9
	52 週 (LOCF)	103	1 (1.0)	22 (21.4)	12 (11.7)	48 (46.6)	5 (4.9)	13 (12.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	43 (41.7)	32.1	51.9
L-DOPA 非併用 (DA 使用)	投与前	49	0 (0.0)	3 (6.1)	4 (8.2)	22 (44.9)	11 (22.4)	9 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
	4 週	47	0 (0.0)	9 (19.1)	5 (10.6)	18 (38.3)	7 (14.9)	8 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (27.7)	15.6	42.6
	8 週	47	0 (0.0)	6 (12.8)	10 (21.3)	17 (36.2)	8 (17.0)	6 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (29.8)	17.3	44.9
	12 週	45	0 (0.0)	8 (17.8)	6 (13.3)	17 (37.8)	8 (17.8)	6 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (35.6)	21.9	51.2
	16 週	45	0 (0.0)	9 (20.0)	8 (17.8)	16 (35.6)	7 (15.6)	5 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (44.4)	29.6	60.0
	24 週	45	0 (0.0)	8 (17.8)	11 (24.4)	16 (35.6)	5 (11.1)	5 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (42.2)	27.7	57.8
	32 週	43	0 (0.0)	8 (18.6)	9 (20.9)	16 (37.2)	4 (9.3)	5 (11.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	20 (46.5)	31.2	62.3
	40 週	42	0 (0.0)	8 (19.0)	6 (14.3)	18 (42.9)	5 (11.9)	4 (9.5)	0 (0.0)	1 (2.4)	18 (42.9)	27.7	59.0
	48 週	37	0 (0.0)	9 (24.3)	6 (16.2)	15 (40.5)	3 (8.1)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (43.2)	27.1	60.5
	52 週	37	0 (0.0)	8 (21.6)	6 (16.2)	14 (37.8)	4 (10.8)	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (40.5)	24.8	57.9
	52 週 (LOCF)	49	0 (0.0)	8 (16.3)	8 (16.3)	20 (40.8)	4 (8.2)	8 (16.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	16 (32.7)	19.9	47.5
L-DOPA 非併用 (DA 未使用)	投与前	54	0 (0.0)	6 (11.1)	6 (11.1)	18 (33.3)	14 (25.9)	10 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
	4 週	53	1 (1.9)	13 (24.5)	2 (3.8)	24 (45.3)	4 (7.5)	9 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (35.8)	23.1	50.2
	8 週	53	1 (1.9)	10 (18.9)	5 (9.4)	26 (49.1)	3 (5.7)	8 (15.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (37.7)	24.8	52.1
	12 週	50	0 (0.0)	12 (24.0)	3 (6.0)	26 (52.0)	4 (8.0)	5 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (42.0)	28.2	56.8
	16 週	49	0 (0.0)	14 (28.6)	2 (4.1)	26 (53.1)	4 (8.2)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (44.9)	30.7	59.8
	24 週	47	1 (2.1)	13 (27.7)	1 (2.1)	25 (53.2)	3 (6.4)	3 (6.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	21 (44.7)	30.2	59.9
	32 週	44	1 (2.3)	13 (29.5)	3 (6.8)	21 (47.7)	3 (6.8)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (47.7)	32.5	63.3
	40 週	44	2 (4.5)	11 (25.0)	2 (4.5)	24 (54.5)	2 (4.5)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (45.5)	30.4	61.2
	48 週	43	0 (0.0)	15 (34.9)	2 (4.7)	21 (48.8)	3 (7.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (53.5)	37.7	68.8
	52 週	42	0 (0.0)	12 (28.6)	4 (9.5)	22 (52.4)	1 (2.4)	3 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (47.6)	32.0	63.6
	52 週 (LOCF)	54	1 (1.9)	14 (25.9)	4 (7.4)	28 (51.9)	1 (1.9)	5 (9.3)	1 (1.9)	0 (0.0)	27 (50.0)	36.1	63.9

JP-07 試験総括報告書表 14.2.32-1 から引用

表 2.7.6.8-30 投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール濃度の記述統計量
(薬物動態解析対象集団)

対象患者	投与量 (mg)	評価時点	例数	定常状態における血漿中ロピニロール濃度 (ng/mL)					
				平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値
全体	8	2 週	8	2.37	1.16	49.2	2.41	0.560	4.49
		4 週	4	1.98	0.821	41.5	2.08	0.935	2.82
		8 週	2	2.33	1.10	47.3	2.33	1.55	3.11
		12 週	2	2.57	0.212	8.3	2.57	2.42	2.72
		24 週	3	2.73	0.995	36.5	2.93	1.65	3.61
		52 週	2	6.43	4.44	69.1	6.43	3.29	9.57
	16	2 週	102	4.16	2.50	60.2	3.71	0.469	13.6
		4 週	11	5.40	2.76	51.1	5.61	1.58	9.23
		8 週	12	5.51	3.28	59.6	4.85	1.69	12.5
		12 週	14	5.43	2.67	49.1	5.24	1.60	11.0
		24 週	12	5.25	2.54	48.3	5.88	1.46	9.12
		52 週	9	7.11	3.63	51.1	4.62	3.53	13.0
	24	2 週	16	5.40	2.19	40.5	4.57	2.91	10.1
		4 週	22	7.19	4.05	56.4	6.55	1.78	20.0
		8 週	19	7.87	3.62	46.0	7.82	1.95	16.7
		12 週	12	7.79	4.35	55.8	7.22	2.14	17.6
		24 週	16	9.53	4.98	52.2	7.62	2.94	21.6
		52 週	8	9.62	6.77	70.4	6.61	1.69	21.8
	32	2 週	20	7.64	3.66	47.9	7.02	2.30	15.0
		4 週	85	8.24	4.38	53.2	7.22	1.75	26.2
		8 週	22	11.6	10.3	88.8	8.75	2.91	48.5
		12 週	23	9.04	4.73	52.3	9.15	2.68	16.1
		24 週	16	8.08	4.61	57.1	6.89	2.49	20.1
		52 週	13	9.02	4.01	44.4	9.10	1.12	16.2
	40	2 週	18	13.8	9.37	67.7	11.1	2.23	29.8
		4 週	11	9.25	4.31	46.6	9.13	3.51	15.6
		8 週	21	11.4	6.47	56.6	10.3	1.50	26.1
		12 週	20	9.56	3.33	34.8	8.92	3.54	15.3
		24 週	17	12.6	7.21	57.1	11.3	3.82	32.9
		52 週	18	12.4	7.80	62.9	12.6	3.63	36.3
	48	2 週	13	11.0	5.95	54.3	8.96	4.66	23.8
		4 週	20	13.5	6.95	51.5	11.6	3.21	31.1
		8 週	60	13.5	7.23	53.6	11.7	2.70	33.3
		12 週	20	13.1	8.02	61.1	9.97	3.24	25.8
		24 週	17	15.1	10.8	71.7	10.2	2.57	36.4
		52 週	20	17.2	9.08	52.8	14.4	3.99	35.2
	56	2 週	2	30.8	21.6	70.1	30.8	15.5	46.0
		4 週	14	16.9	15.2	89.8	12.5	5.24	63.3
		8 週	11	18.2	14.2	78.3	14.1	4.30	42.0
		12 週	17	18.1	11.5	63.6	15.1	6.57	46.7
		24 週	25	18.4	12.8	69.6	14.4	3.98	51.9
		52 週	19	14.6	8.68	59.5	10.9	4.38	30.8
	64	2 週	12	16.5	5.82	35.2	17.0	3.54	24.9
		4 週	22	18.2	11.0	60.1	16.4	8.18	60.3
		8 週	36	21.1	14.7	69.7	16.7	4.42	90.3
		12 週	70	20.4	12.8	62.6	17.8	2.89	74.8
		24 週	68	21.0	13.6	64.7	18.0	1.26	75.9
		52 週	63	20.7	15.6	75.1	16.9	0.0810	89.9

表 2.7.6.8-30 投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール濃度の記述統計量
(薬物動態解析対象集団) (続き)

対象患者	投与量 (mg)	評価時点	例数	定常状態における血漿中ロピニロール濃度 (ng/mL)					
				平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 併用	8	2 週	3	1.93	0.547	28.4	2.17	1.30	2.31
		4 週	3	2.33	0.534	22.9	2.40	1.76	2.82
		8 週	2	2.33	1.10	47.3	2.33	1.55	3.11
		12 週	2	2.57	0.212	8.3	2.57	2.42	2.72
		24 週	3	2.73	0.995	36.5	2.93	1.65	3.61
		52 週	2	6.43	4.44	69.1	6.43	3.29	9.57
	16	2 週	45	4.31	2.36	54.8	3.80	0.469	13.6
		4 週	3	5.81	3.32	57.2	5.61	2.59	9.23
		8 週	5	6.22	2.52	40.6	5.28	4.32	10.4
		12 週	6	6.12	2.68	43.7	5.24	3.96	11.0
		24 週	3	7.45	1.49	20.0	6.96	6.26	9.12
		52 週	4	9.42	4.21	44.7	10.6	3.53	13.0
	24	2 週	3	7.01	2.41	34.4	7.48	4.40	9.16
		4 週	9	7.27	5.21	71.8	6.36	1.78	20.0
		8 週	7	8.39	2.49	29.6	8.34	5.07	13.2
		12 週	6	5.82	3.49	59.9	5.50	2.14	10.9
		24 週	10	11.5	5.32	46.3	11.6	4.33	21.6
		52 週	6	9.62	7.73	80.4	6.26	1.69	21.8
	32	2 週	9	7.95	3.94	49.5	8.76	2.30	12.4
		4 週	38	8.91	4.66	52.3	7.66	2.38	26.2
		8 週	8	16.4	13.6	82.4	13.9	3.64	48.5
		12 週	11	11.5	4.53	39.5	13.1	3.46	16.1
		24 週	8	9.08	5.36	59.0	7.71	3.20	20.1
		52 週	5	10.5	3.42	32.6	8.68	7.89	16.2
	40	2 週	9	14.0	9.77	69.6	12.0	2.23	29.8
		4 週	5	9.85	5.46	55.5	9.22	3.51	15.6
		8 週	10	8.43	4.18	49.6	9.28	1.50	13.2
		12 週	10	8.86	3.17	35.8	8.38	3.54	13.3
		24 週	9	12.7	9.05	71.5	10.6	3.82	32.9
		52 週	8	11.3	5.84	51.7	11.4	3.63	20.8
	48	2 週	10	12.3	6.18	50.2	12.8	4.66	23.8
		4 週	8	15.0	9.31	61.8	14.1	3.21	31.1
		8 週	27	14.8	7.48	50.4	13.3	2.70	33.3
		12 週	10	18.0	8.42	46.8	22.4	6.12	25.8
		24 週	7	20.8	12.0	57.7	22.8	8.73	36.4
		52 週	12	18.9	10.7	56.6	18.0	3.99	35.2
	56	2 週	2	30.8	21.6	70.1	30.8	15.5	46.0
		4 週	7	19.1	20.4	106.7	14.3	5.24	63.3
		8 週	7	14.8	13.5	91.1	10.7	4.30	42.0
		12 週	9	13.6	9.11	67.0	9.70	6.57	34.9
		24 週	13	15.3	10.1	65.8	12.4	3.98	38.9
		52 週	10	15.9	9.42	59.3	12.2	4.75	30.8
	64	2 週	8	14.3	5.79	40.5	13.7	3.54	22.7
		4 週	16	20.6	11.9	57.7	18.6	8.90	60.3
		8 週	19	23.3	18.3	78.5	20.5	5.16	90.3
		12 週	30	22.5	15.5	68.7	18.7	5.44	74.8
		24 週	31	21.3	15.6	73.3	17.8	1.26	75.9
		52 週	29	21.3	18.4	86.7	17.4	0.0810	89.9

表 2.7.6.8-30 投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール濃度の記述統計量
(薬物動態解析対象集団) (続き)

対象患者	投与量 (mg)	評価時点	例数	定常状態における血漿中ロピニロール濃度 (ng/mL)					
				平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 非併用	8	2 週	5	2.63	1.41	53.6	2.55	0.560	4.49
		4 週	1	0.935	-	-	0.935	0.935	0.935
		8 週	0	-	-	-	-	-	-
		12 週	0	-	-	-	-	-	-
		24 週	0	-	-	-	-	-	-
		52 週	0	-	-	-	-	-	-
	16	2 週	57	4.03	2.62	65.0	3.16	0.959	13.0
		4 週	8	5.24	2.76	52.6	5.88	1.58	8.81
		8 週	7	5.00	3.85	77.0	3.11	1.69	12.5
		12 週	8	4.92	2.72	55.2	5.14	1.60	9.43
		24 週	9	4.52	2.42	53.6	4.24	1.46	8.53
		52 週	5	5.25	1.84	35.0	4.54	4.06	8.52
	24	2 週	13	5.02	2.05	40.8	4.56	2.91	10.1
		4 週	13	7.13	3.25	45.6	6.74	3.05	13.1
		8 週	12	7.57	4.22	55.8	6.86	1.95	16.7
		12 週	6	9.77	4.48	45.8	9.02	5.67	17.6
		24 週	6	6.27	1.76	28.0	6.67	2.94	8.02
		52 週	2	9.61	4.66	48.5	9.61	6.31	12.9
	32	2 週	11	7.38	3.59	48.6	6.47	3.20	15.0
		4 週	47	7.71	4.12	53.5	6.86	1.75	17.5
		8 週	14	8.78	6.97	79.3	8.06	2.91	30.1
		12 週	12	6.82	3.84	56.4	5.58	2.68	14.9
		24 週	8	7.07	3.82	54.0	6.73	2.49	14.0
		52 週	8	8.09	4.28	52.9	9.13	1.12	12.8
	40	2 週	9	13.7	9.55	70.0	10.2	4.48	29.8
		4 週	6	8.75	3.55	40.6	8.49	4.18	14.6
		8 週	11	14.2	7.14	50.4	11.0	6.51	26.1
		12 週	10	10.3	3.50	34.1	10.0	4.00	15.3
		24 週	8	12.6	5.03	39.9	12.6	4.21	18.7
		52 週	10	13.3	9.30	70.0	12.6	3.87	36.3
	48	2 週	3	6.50	1.36	20.9	5.89	5.55	8.06
		4 週	12	12.5	5.05	40.5	10.1	7.08	20.2
		8 週	33	12.4	6.94	56.1	11.0	3.20	32.1
		12 週	10	8.24	3.46	42.0	7.94	3.24	15.0
		24 週	10	11.2	8.46	75.7	8.95	2.57	30.3
		52 週	8	14.7	5.72	38.9	12.2	9.11	25.8
	56	2 週	0	-	-	-	-	-	-
		4 週	7	14.7	8.57	58.2	10.6	5.57	28.0
		8 週	4	24.2	15.5	64.0	25.6	7.81	37.6
		12 週	8	23.1	12.3	53.5	23.5	7.14	46.7
		24 週	12	21.7	14.9	68.8	16.5	8.37	51.9
		52 週	9	13.1	8.08	61.4	10.5	4.38	29.9
	64	2 週	4	20.9	2.68	12.8	19.8	19.2	24.9
		4 週	6	12.1	4.67	38.6	9.93	8.18	20.0
		8 週	17	18.7	9.29	49.7	16.2	4.42	38.1
		12 週	40	18.8	10.2	54.3	17.6	2.89	51.5
		24 週	37	20.8	11.9	57.1	18.1	5.14	60.4
		52 週	34	20.2	12.9	63.6	15.5	4.83	54.8

JP-07 試験総括報告書表 11.4-35 から引用

表 2.7.6.8-31 投与量別の定常状態における各評価時点の
血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

対象患者	投与量 (mg)	評価時点	例数	定常状態における血漿中 <i>N</i> -デスプロピルロピニロール濃度 (ng/mL)					
				平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値
全体	8	2 週	8	1.40	0.657	46.8	1.33	0.423	2.76
		4 週	4	1.47	0.741	50.3	1.47	0.687	2.28
		8 週	2	1.72	0.983	57.3	1.72	1.02	2.41
		12 週	2	1.68	0.544	32.5	1.68	1.29	2.06
		24 週	3	1.70	0.774	45.5	1.69	0.933	2.48
		52 週	2	3.53	3.08	87.3	3.53	1.35	5.71
	16	2 週	102	2.41	1.23	50.9	2.19	0.276	7.16
		4 週	11	3.67	2.21	60.2	2.56	1.02	7.90
		8 週	12	3.66	2.05	55.9	3.23	1.24	8.35
		12 週	14	3.64	1.57	43.1	3.74	1.13	6.92
		24 週	12	3.66	1.44	39.3	3.91	1.24	5.90
		52 週	9	5.19	2.96	57.1	4.51	2.18	10.8
	24	2 週	16	3.09	1.68	54.2	2.25	1.24	6.39
		4 週	22	3.94	2.07	52.4	3.25	1.62	10.3
		8 週	19	4.75	2.46	51.7	4.09	1.45	11.2
		12 週	12	5.10	3.18	62.3	4.66	1.33	10.6
		24 週	16	5.94	3.03	51.0	5.34	1.70	15.1
		52 週	8	5.12	2.90	56.7	4.46	0.829	9.31
	32	2 週	20	4.56	2.10	46.0	4.19	1.68	9.06
		4 週	85	4.82	2.23	46.3	4.42	1.27	12.3
		8 週	22	5.51	3.91	71.1	4.73	2.05	20.3
		12 週	23	4.75	2.21	46.5	3.93	1.07	8.54
		24 週	16	4.90	2.94	60.0	4.56	2.18	14.3
		52 週	13	5.50	3.07	55.8	5.08	1.04	11.9
	40	2 週	18	7.31	5.35	73.3	5.57	1.52	21.1
		4 週	11	5.04	3.03	60.1	4.02	1.60	10.4
		8 週	21	6.85	3.35	48.9	6.24	0.950	15.0
		12 週	20	5.93	2.21	37.2	6.06	1.97	9.81
		24 週	17	7.40	2.87	38.7	6.28	3.30	12.6
		52 週	18	6.90	3.50	50.7	6.96	2.23	14.9
	48	2 週	13	8.12	3.78	46.6	7.32	3.43	14.4
		4 週	20	8.14	4.15	50.9	7.26	2.57	18.5
		8 週	60	8.31	4.49	54.1	7.17	1.63	24.1
		12 週	20	7.32	3.79	51.9	6.26	2.01	16.5
		24 週	17	8.95	5.30	59.2	8.22	1.76	22.5
		52 週	20	11.0	6.65	60.3	8.93	0.278	25.9
	56	2 週	2	9.33	0.672	7.2	9.33	8.85	9.80
		4 週	14	9.35	8.01	85.7	6.58	1.69	34.2
		8 週	11	11.4	8.06	70.9	9.60	3.93	31.1
		12 週	17	10.9	6.14	56.2	8.19	5.25	31.3
		24 週	25	11.4	7.98	70.1	9.00	3.06	30.4
		52 週	19	9.43	5.59	59.3	7.61	1.26	21.6
	64	2 週	12	10.3	3.28	32.0	10.7	3.27	15.6
		4 週	22	12.6	6.66	52.9	10.4	5.19	31.8
		8 週	36	12.4	5.52	44.7	11.4	2.49	24.6
		12 週	70	12.1	6.74	55.7	11.4	3.14	39.6
		24 週	68	12.5	6.39	51.1	11.6	1.06	32.0
		52 週	63	11.8	6.93	58.7	9.80	0.0591	45.0

表 2.7.6.8-31 投与量別の定常状態における各評価時点の
血漿中 N-デスプロピルロピニロール濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）（続き）

対象患者	投与量 (mg)	評価時点	例数	定常状態における血漿中 N-デスプロピルロピニロール濃度 (ng/mL)					
				平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 併用	8	2 週	3	1.27	0.252	19.8	1.24	1.04	1.54
		4 週	3	1.74	0.641	36.9	1.90	1.03	2.28
		8 週	2	1.72	0.983	57.3	1.72	1.02	2.41
		12 週	2	1.68	0.544	32.5	1.68	1.29	2.06
		24 週	3	1.70	0.774	45.5	1.69	0.933	2.48
		52 週	2	3.53	3.08	87.3	3.53	1.35	5.71
	16	2 週	45	2.32	1.08	46.8	2.13	0.276	5.47
		4 週	3	3.85	2.65	68.9	2.46	2.18	6.91
		8 週	5	4.50	2.52	56.1	3.74	2.10	8.35
		12 週	6	4.05	1.60	39.4	4.03	2.37	6.92
		24 週	3	4.71	0.529	11.2	4.98	4.10	5.05
		52 週	4	7.60	2.89	38.0	7.54	4.51	10.8
	24	2 週	3	4.80	2.21	46.0	5.73	2.28	6.39
		4 週	9	3.96	2.58	65.1	3.29	1.62	10.3
		8 週	7	4.54	1.81	39.9	4.09	2.21	6.84
		12 週	6	3.30	2.25	68.3	2.64	1.33	6.65
		24 週	10	6.57	3.68	56.0	5.56	1.70	15.1
		52 週	6	4.99	3.25	65.2	4.30	0.829	9.31
	32	2 週	9	4.63	2.01	43.4	4.28	2.09	7.99
		4 週	38	5.04	2.23	44.3	4.65	1.45	11.7
		8 週	8	5.87	2.43	41.5	6.29	2.17	9.21
		12 週	11	5.70	2.20	38.5	5.85	2.99	8.54
		24 週	8	5.81	3.75	64.7	4.99	2.72	14.3
		52 週	5	5.01	1.76	35.1	5.08	3.38	7.78
	40	2 週	9	8.63	6.80	78.7	5.60	2.14	21.1
		4 週	5	5.82	3.67	63.0	4.03	2.24	10.4
		8 週	10	6.03	2.91	48.3	5.52	0.950	9.63
		12 週	10	5.56	2.58	46.5	5.43	1.97	9.12
		24 週	9	7.74	3.28	42.3	7.25	3.30	12.6
		52 週	8	6.92	2.97	43.0	7.23	2.23	11.1
	48	2 週	10	9.40	3.33	35.5	10.1	4.62	14.4
		4 週	8	9.35	5.28	56.4	8.32	2.57	18.5
		8 週	27	8.67	4.29	49.5	8.10	1.63	20.5
		12 週	10	8.52	3.24	38.1	8.22	4.82	13.4
		24 週	7	10.1	4.31	42.8	8.63	5.69	17.7
		52 週	12	11.5	7.61	66.4	8.39	0.278	25.9
	56	2 週	2	9.33	0.672	7.2	9.33	8.85	9.80
		4 週	7	12.1	10.3	85.2	9.04	5.08	34.2
		8 週	7	9.61	5.19	54.1	9.60	3.93	16.2
		12 週	9	9.64	3.39	35.2	8.19	5.25	15.4
		24 週	13	10.1	6.36	63.0	9.00	3.68	27.5
		52 週	10	9.90	4.70	47.5	9.31	4.40	19.1
	64	2 週	8	9.66	3.69	38.2	10.7	3.27	15.6
		4 週	16	14.2	7.10	49.9	12.2	7.71	31.8
		8 週	19	14.2	5.24	37.0	13.7	5.44	24.6
		12 週	30	13.4	7.58	56.6	12.4	4.29	39.6
		24 週	31	12.6	6.87	54.5	11.8	1.06	28.4
		52 週	29	12.9	8.68	67.1	12.9	0.0591	45.0

表 2.7.6.8-31 投与量別の定常状態における各評価時点の
血漿中 N-デスプロピルロピニロール濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）（続き）

対象患者	投与量 (mg)	評価時点	例数	定常状態における血漿中 N-デスプロピルロピニロール濃度 (ng/mL)					
				平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 非併用	8	2 週	5	1.48	0.839	56.6	1.38	0.423	2.76
		4 週	1	0.687	-	-	0.687	0.687	0.687
		8 週	0	-	-	-	-	-	-
		12 週	0	-	-	-	-	-	-
		24 週	0	-	-	-	-	-	-
		52 週	0	-	-	-	-	-	-
	16	2 週	57	2.49	1.33	53.6	2.33	0.474	7.16
		4 週	8	3.60	2.22	61.7	3.38	1.02	7.90
		8 週	7	3.06	1.56	50.9	2.40	1.24	5.56
		12 週	8	3.32	1.57	47.3	3.57	1.13	5.30
		24 週	9	3.31	1.49	45.0	3.14	1.24	5.90
		52 週	5	3.27	0.948	29.0	3.21	2.18	4.76
	24	2 週	13	2.70	1.35	49.8	2.11	1.24	5.35
		4 週	13	3.93	1.74	44.3	2.94	2.07	6.70
		8 週	12	4.87	2.84	58.2	4.48	1.45	11.2
		12 週	6	6.91	3.05	44.2	7.47	2.56	10.6
		24 週	6	4.90	1.05	21.5	5.34	3.07	5.73
		52 週	2	5.53	2.38	43.1	5.53	3.84	7.21
	32	2 週	11	4.50	2.26	50.3	4.10	1.68	9.06
		4 週	47	4.63	2.23	48.2	4.07	1.27	12.3
		8 週	14	5.30	4.63	87.3	3.77	2.05	20.3
		12 週	12	3.88	1.92	49.4	3.50	1.07	7.69
		24 週	8	3.99	1.59	40.0	3.62	2.18	6.68
		52 週	8	5.81	3.76	64.6	5.14	1.04	11.9
	40	2 週	9	5.99	3.29	54.9	5.15	1.52	11.6
		4 週	6	4.38	2.53	57.8	3.79	1.60	8.89
		8 週	11	7.58	3.68	48.5	6.65	4.31	15.0
		12 週	10	6.30	1.82	28.9	6.20	3.99	9.81
		24 週	8	7.03	2.49	35.4	6.10	4.65	11.9
		52 週	10	6.88	4.03	58.6	5.98	2.37	14.9
	48	2 週	3	3.83	0.410	10.7	3.82	3.43	4.25
		4 週	12	7.34	3.19	43.5	7.06	3.32	14.6
		8 週	33	8.01	4.70	58.6	7.16	2.88	24.1
		12 週	10	6.12	4.09	66.8	5.06	2.01	16.5
		24 週	10	8.16	5.98	73.4	7.20	1.76	22.5
		52 週	8	10.4	5.31	51.2	9.32	5.01	21.5
	56	2 週	0	-	-	-	-	-	-
		4 週	7	6.63	4.02	60.6	6.54	1.69	14.2
		8 週	4	14.5	12.0	82.7	10.9	4.98	31.1
		12 週	8	12.4	8.28	67.0	8.66	6.66	31.3
		24 週	12	12.8	9.52	74.5	9.81	3.06	30.4
		52 週	9	8.90	6.69	75.2	7.00	1.26	21.6
	64	2 週	4	11.5	2.18	19.0	11.0	9.49	14.4
		4 週	6	8.30	2.15	26.0	8.50	5.19	10.9
		8 週	17	10.3	5.23	50.7	9.52	2.49	21.0
		12 週	40	11.1	5.94	53.5	9.81	3.14	28.1
		24 週	37	12.4	6.05	48.8	11.5	5.00	32.0
		52 週	34	10.9	4.93	45.4	9.46	4.17	23.1

JP-07 試験総括報告書表 11.4-36 から引用

表 2.7.6.8-32 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全体	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. ■■■

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

表 2.7.6.8-33 重篤な有害事象の叙述

被験者識別コード：3000-07-06-01

有害事象名	肝転移（医師記述語：軟骨肉腫 多発肝転移）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 18 日目
	転帰	悪化（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	その他の重大な医学的事象
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	腹部不快感（医師記述語：胃部不快）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 12 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 7 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	尿中蛋白陽性（医師記述語：尿蛋白陽性）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 22 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 15 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血中ビリルビン増加（医師記述語：総ビリルビン高値）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 18 日目
	転帰：	悪化（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	抱合ビリルビン増加（医師記述語：直接ビリルビン高値）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 18 日目
	転帰：	悪化（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ）
	重症度：	高度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（医師記述語：AST 高値）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 18 日目
	転帰：	悪化（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ）
	重症度：	高度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（医師記述語：ALT 高値）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 18 日目
	転帰：	悪化（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ）
	重症度：	高度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	血中アルカリホスファターゼ増加（医師記述語：ALP 高値）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 18 日目
	転帰：	悪化（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

	血中乳酸脱水素酵素増加（医師記述語：LD 高値） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 18 日目 転帰： 悪化（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ） 重症度： 高度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（医師記述語：γ-GTP 高値） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 18 日目 転帰： 悪化（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ） 重症度： 高度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
	赤血球数減少（医師記述語：赤血球低値） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 18 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
	ヘモグロビン減少（医師記述語：ヘモグロビン低値） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 18 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ） 重症度： 高度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
	ヘマトクリット減少（医師記述語：ヘマトクリット低値） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 18 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 54 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
患者背景	L-DOPA 併用 DA 未使用患者、78 歳、女、48.9kg、合併症：糖尿病、高血圧症、高コレステロール血症、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ネオドパストン配合錠 L（目的：対象疾患） 2：メネシット配合錠 100（目的：対象疾患） 3：グラクティブ錠 50mg（目的：合併症） 4：ミカルディス錠 20mg（目的：合併症） 5：メバロチン錠 10（目的：合併症）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	ボルトレンサボ 50mg [100mg]、セレコックス錠 200mg [400mg]、ロキソニン錠 60mg [60mg]、オキシコンチン錠 5mg [10mg]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	10 日目
		16mg	11 日目	17 日目
		24mg	18 日目	21 日目
		16mg	22 日目	22 日目
		8mg	23 日目	23 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	腫瘍の大きさから治験薬投与後に発症した事象とは考えられないため 治験薬投与開始から 71 日目より入院となったため、今後は通常診療にて被験者の安全性を担保できると判断し、事象は未回復であるが、治験としては追跡終了とした。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 腫瘍の大きさから治験薬投与前から発症していたと考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-08-03

有害事象名	直腸脱（医師記述語：直腸脱）			
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 283 日目		
	転帰	消失（有害事象発現日から 33 日目 ^{a)} ）		
	重症度	中等度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	継続		
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	結膜炎（医師記述語：結膜炎） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 80 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 176 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり			
患者背景	L-DOPA 非併用 DA 未使用患者、77 歳、女、53.8kg、合併症：右股関節脱臼、骨ソシウ症、慢性胃炎、腰部脊柱管狭窄症、既往歴：胃癌			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ムコスタ錠 100mg（目的：合併症） 2：リボトリール錠 1mg（目的：その他） 3：プロレナル錠 5μg（目的：合併症） 4：ノイロトロピン錠 4 単位（目的：合併症） 5：ミオナル錠 50mg（目的：その他） 6：ボナロン錠 35mg（目的：合併症） 7：ナウゼリン OD 錠 10（目的：合併症） 8：トラマールカプセル 25mg（目的：合併症） 9：アズレン点眼液 0.02%（目的：有害事象）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	ネリプロクト軟膏 [適量]、直腸脱手術 [1 回]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	21 日目
		32mg	22 日目	30 日目
		40mg	31 日目	42 日目
		48mg	43 日目	56 日目
		56mg	57 日目	70 日目
		64mg	71 日目	364 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	直腸脱について、重い物を持ち上げた際に発症し、出産経験、年齢的な要因も考えられるため			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 重い物を持ち上げた際に本事象を発症し、出産経験や年齢的な要因も考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-08-08

有害事象名	出血性脳梗塞（医師記述語：出血性皮質下梗塞）			
有害事象の内容	発現時期、発現日		治験薬投与開始 311 日目	
	転帰		消失（有害事象発現日から 16 日目 ^{a)} ）	
	重症度		中等度	
	重篤と判断した理由		治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの	
	治験薬との因果関係		関連なし	
	治験薬の処置		継続	
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	単径ヘルニア（医師記述語：右ソケイヘルニア）			
	発現時期、発現日：		治験薬投与開始 245 日目	
	転帰：		不変（有害事象発現日から 116 日目 ^{a)} ）	
	重症度：		軽度	
	治験薬との因果関係：		関連なし	
	治験薬の処置：		継続	
	治療の有無：		なし	
	頻尿（医師記述語：頻尿）			
	発現時期、発現日：		治験薬投与開始 317 日目	
	転帰：		消失（有害事象発現日から 29 日目 ^{a)} ）	
	重症度：		軽度	
	治験薬との因果関係：		関連なし	
	治験薬の処置：		継続	
	治療の有無：		あり	
患者背景	L-DOPA 非併用 DA 使用患者、72 歳、男、60.2kg、合併症：発作性心房細動、高血圧、無症候性脳梗塞、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：レキップ CR 錠 2mg（目的：対象疾患） 2：ワーファリン錠 1mg（目的：合併症） 3：ミカルディス錠 40mg（目的：合併症） 4：ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル 100mg「サワイ」（目的：合併症） 5：ピルシカイニド塩酸塩カプセル 50mg「サワイ」（目的：合併症） 6：センノサイド錠 12mg（目的：その他） 7：イオパミロン注 300（50mL）（目的：その他） 8：イオパミロン注 300 シリンジ（100mL）（目的：その他）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	ラジカット 30mg [60mg]、ノバスタン HI 注 10mg/2mL [8mL]、ヘパリン 5mL [10mL]、プラザキサカプセル 75mg [300mg]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	24mg	1 日目	7 日目
		32mg	8 日目	15 日目
		40mg	16 日目	24 日目
		48mg	25 日目	29 日目
		56mg	30 日目	43 日目
		64mg	44 日目	359 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	ワーファリンの影響と高血圧に起因する			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし ワーファリンの影響と合併症の高血圧に起因する事象と考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-28-04

有害事象名	肺炎（医師記述語：肺炎）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 185 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 13 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	起立性低血圧（医師記述語：起立性低血圧）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 29 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 55 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	下痢（医師記述語：下痢）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 194 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 3 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	あり
	咽頭炎（医師記述語：急性咽頭炎）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 80 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 19 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	あり
	インフルエンザ（医師記述語：インフルエンザ B 型）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 185 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 5 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	あり
	起立性低血圧（医師記述語：起立性低血圧）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 113 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 169 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続
	治療の有無	なし
	ジスキネジア（医師記述語：ジスキネジア悪化）	
	発現時期、発現日	治験薬投与開始 281 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 111 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	治験薬との因果関係	明らかに関連あり
	治験薬の処置	減量
	治療の有無	なし
患者背景	L-DOPA 併用 DA 使用患者、71 歳、女、39.3kg、合併症：右膝変形性関節症、腰部椎間板ヘルニア、坐骨神経痛、飛蚊症（両眼）、既往歴：なし	
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ドパコール配合錠（目的：対象疾患） 2：ニュープロパッチ（目的：対象疾患） 3：エンビナース・P 錠 18000（目的：合併症） 4：ツムラ清肺湯エキス顆粒（目的：有害事象） 5：プロムヘキシシ塩酸塩錠 4mg（目的：有害事象） 6：カルボシステイン錠 250mg（目的：有害事象） 7：ジェニナック錠 200mg（目的：有害事象） 8：セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100mg（目的：有害事象） 9：ブルフェン錠 100mg（目的：有害事象）	

	10：ツロブテロールテープ 2mg（目的：有害事象） 11：ツムラ漢方葛根湯エキス顆粒（目的：有害事象）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1日量）〕	ロキソプロフェンナトリウム錠 [60mg]、ラピアクタ点滴静注液 [300mg]、セフトリアキソンナトリウム点滴静注用 [1g]、ムコダインシロップ 5% [適量]、セフトリアキソンナトリウム点滴静注 [2g]、セフトリアキソンナトリウム点滴静注 [1g]			
治験薬投与状況	薬剤名	1日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	32mg	1日目	7日目
		40mg	8日目	14日目
		48mg	15日目	21日目
		56mg	22日目	28日目
		64mg	29日目	280日目
		56mg	281日目	364日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	インフルエンザ、肺炎球菌感染のため			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし インフルエンザ感染及び肺炎球菌感染に伴う事象であるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

被験者識別コード：3000-07-29-01

有害事象名	胃癌（医師記述語：胃癌）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 264 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 87 日目 ^{a)} ）
	重症度	軽度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの その他の重大な医学的事象
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	胃潰瘍（医師記述語：胃潰瘍） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 248 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 103 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり	
	高血圧（医師記述語：高血圧悪化） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 243 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 183 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり	
患者背景	L-DOPA 併用 DA 使用患者、66 歳、男、86.6kg、合併症：高血圧、糖尿病、腰椎椎間板ヘルニア、既往歴：なし	
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：レプリントン配合錠 L100（目的：対象疾患） 2：メネシット配合錠 100（目的：対象疾患） 3：エクセグラン散 20%（目的：対象疾患） 4：トレリーフ錠 25mg（目的：対象疾患） 5：レキップ CR 錠 8mg（目的：対象疾患） 6：トレリーフ OD 錠（目的：対象疾患） 7：ナウゼリン OD 錠（目的：その他） 8：マグミット錠 330mg（目的：その他） 9：カンデサルタン錠 8mg「あすか」（目的：合併症） 10：ニフェジピン CR 錠 20mg「日医工」（目的：合併症） 11：メトグルコ 250mg（目的：合併症） 12：リボトリール錠 0.5mg（目的：その他） 13：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「ファイザー」（目的：合併症）	

	14：ピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」（目的：合併症） 15：ニフェジピン CR 錠 40mg「日医工」（目的：有害事象） 16：ランソプラゾール OD 錠「サワイ」（目的：有害事象） 17：ガスコンドロップ内用液 2%（目的：その他） 18：キシロカインビスカス 2%（目的：その他） 19：ブスコパン注 20mg（目的：その他）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1日量）〕	腹腔鏡下幽門側胃切除術 [1回]			
治験薬投与状況	薬剤名	1日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	32mg	1日目	7日目
		40mg	8日目	12日目
		48mg	13日目	21日目
		56mg	22日目	287日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	なし			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連あるかもしれない 未知事象であるが、投与後発現しているため、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

被験者識別コード：3000-07-36-03

有害事象名	大動脈弁狭窄（医師記述語：大動脈弁狭窄症の悪化）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 106 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 90 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	倦怠感（医師記述語：倦怠感）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 1 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 43 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	傾眠（医師記述語：眠気）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 1 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 211 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	浮動性めまい（医師記述語：浮動性めまいの悪化）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 31 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 13 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	带状疱疹〔医師記述語：带状疱疹（右背中）〕	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 174 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 12 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり

2.7.6 個々の試験のまとめ

患者背景	L-DOPA 非併用 DA 未使用患者、72 歳、女、48.6kg、合併症：大動脈弁狭窄症、高血圧症、高脂血症、浮動性めまい、両加齢性白内障、大腸ポリープ、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：カルブロック錠（目的：合併症） 2：ディオバン OD 錠（目的：合併症） 3：クレストール錠（目的：合併症） 4：メインテート錠（目的：合併症） 5：アスペノンカプセル（目的：合併症） 6：ダットスキャン静注（目的：その他） 7：ディオバン錠（目的：合併症）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	大動脈弁置換術 [1 回]、三尖弁置換術 [1 回]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	21 日目
		32mg	22 日目	30 日目
		24mg	31 日目	210 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	合併症自然経過により悪化したものであり、治験薬との因果関係はないものと判断。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 合併症自然経過により悪化したもののため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-44-01

有害事象名	甲状腺癌（医師記述語：甲状腺癌）			
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 15 日目		
	転帰	不変（有害事象発現日から 2 日目 ^{a)} ）		
	重症度	軽度		
	重篤と判断した理由	その他の重大な医学的事象		
	治験薬との因果関係	関連なし		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	なし			
患者背景	L-DOPA 非併用 DA 未使用患者、60 歳、女、48.9kg、合併症：甲状腺機能亢進症、花粉症、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：メルカゾール錠 5mg（目的：合併症） 2：チラーヂン S 錠 25μg（目的：合併症）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	なし			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	8 日目
		16mg	9 日目	15 日目

治験責任医師又は治験分担医師のコメント	治験薬投与から2週間しか経っていないことから因果関係は否定できる。今後他院にて経過観察となったため、追跡調査不要。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 治験薬投与開始2週間後であり、癌発現までの時間を考えると投与前から発症していたと考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

被験者識別コード：3000-07-53-03

有害事象名	運動障害（医師記述語：運動症状の急性増悪） 細菌性髄膜炎（医師記述語：細菌性髄膜炎） 脳膿瘍（医師記述語：脳膿瘍）	
有害事象の内容 （運動障害）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 252 日目
	転帰	不変（有害事象発現日から 79 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
有害事象の内容 （細菌性髄膜炎）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 252 日目
	転帰	不変（有害事象発現日から 79 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	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
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
有害事象の内容 （脳膿瘍）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 252 日目
	転帰	不変（有害事象発現日から 79 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	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
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	擦過傷（医師記述語：右膝擦過傷）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 11 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	尿中ブドウ糖陽性（医師記述語：尿糖陽性）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 15 日目
	転帰：	不変（有害事象発現日から 316 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	適用部位紅斑（医師記述語：発赤）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 32 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 33 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり

2.7.6 個々の試験のまとめ

	擦過傷〔医師記述語：擦過傷（右膝、右手背）〕 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 42 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 16 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	糖尿病（医師記述語：糖尿病） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 15 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 316 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	ジスキネジア（医師記述語：ジスキネジア） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 85 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 246 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 明らかに関連あり 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	適用部位そう痒感（医師記述語：搔痒感） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 32 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 33 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 明らかに関連あり 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	咳嗽（医師記述語：咳嗽） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 134 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 197 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	椎間板障害（医師記述語：腰椎々間板症） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 211 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 120 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	変形性関節症（医師記述語：両変形性膝関節症） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 211 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 120 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	腰部脊柱管狭窄症（医師記述語：腰椎脊柱管狭窄症） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 211 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 120 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり

2.7.6 個々の試験のまとめ

	白血球数増加（医師記述語：白血球数増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 225 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 11 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	好中球百分率増加（医師記述語：好中球増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 225 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 11 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	リンパ球百分率減少（医師記述語：リンパ球減少） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 225 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 11 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	血中尿素増加（医師記述語：BUN 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 225 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 11 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	血中クレアチニン増加（医師記述語：クレアチニン増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 225 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 11 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	擦過傷（医師記述語：両膝擦過傷） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 249 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 33 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（医師記述語：AST 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 256 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 2 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（医師記述語：ALT 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 256 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし

	血中アルカリホスファターゼ増加（医師記述語：ALP 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 252 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 13 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし 血中乳酸脱水素酵素増加（医師記述語：LDH 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 253 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 63 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし 白血球数増加（医師記述語：白血球数増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 253 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 43 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし 好中球百分率増加（医師記述語：好中球増加） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 252 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 23 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし リンパ球百分率減少（医師記述語：リンパ球減少） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 252 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 23 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし 血中尿素増加（医師記述語：BUN 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 256 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 15 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
患者背景	L-DOPA 併用 DA 未使用患者、67 歳、男、66.0kg、合併症：心室性期外収縮、脂質異常症、高尿酸血症、下肢湿疹（両側）、白内障（両眼）、既往歴：膝外骨々折（左側）
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・1～27 運動障害 ・1～27 細菌性髄膜炎 ・1～27 脳膿瘍 1：マドパー配合錠（目的：対象疾患） 2：アマンタジン塩酸塩錠 50mg（目的：対象疾患） 3：シンメトレル錠 50mg（目的：対象疾患） 4：ベザフィブラート SR 錠 200mg（目的：合併症） 5：ベンズフォー錠 10mg（目的：その他） 6：リボトリール錠 0.5mg（目的：その他） 7：ロゼレム錠 8mg（目的：その他） 8：フェブリク錠 20mg（目的：合併症） 9：マグミット錠 330mg（目的：その他） 10：ケトプロフェンテープ 20mg（目的：その他） 11：レスタミンコーワクリーム 1%（目的：合併症） 12：カリーユニ点眼液 0.005%（目的：合併症） 13：リボトリール錠 1mg（目的：その他） 14：ロキソプロフェン Na テープ 100mg（目的：その他） 15：アズノール軟膏 20g（目的：合併症）

	16：バップフォー錠 10mg（目的：その他） 17：ジクロフェナク Na 徐放カプセル 37.5mg（目的：有害事象） 18：ファモチジン OD 錠 10mg（目的：その他） 19：マイザー軟膏（目的：有害事象） 20：アズノール軟膏（目的：有害事象） 21：グリセリン浣腸液 50% 30mL S（目的：その他） 22：オパルモン錠 5μg（目的：有害事象） 23：ロルカム錠 4mg（目的：有害事象） 24：セルベックスカプセル 50mg（目的：その他） 25：ケトプロフェンテープ 20mg（目的：有害事象） 26：アルツ関節注（目的：有害事象） 27：ネオビタカイン注（目的：有害事象）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1日量）〕	運動障害： アセリオ静注液 [1000mg/回（頓用）] 細菌性髄膜炎： スルバシリン静注用 1.5g [4～10 瓶] 脳膿瘍： 点滴静注用バンコマイシン 0.5「MEEK」[2～4 瓶]、メロペン点滴用バイアル 0.5g [8～12 瓶]、デキサート注 [19.8～39.6mg]、ホストイン静注 [375～1350mg]、イーケプラ錠 500mg [2 錠]、クラフォラン注射用 0.5g [24～28 瓶]、アネメトロ点滴静注液 500mg [3 瓶]、脳室ドレナージ術 [1 回]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	258 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	運動障害：発熱によるもの 状態がかわらないため、追跡調査不要と判断した。 細菌性髄膜炎：治験薬開始後長期経過した後の発症である為 状態がかわらないため、追跡調査不要と判断した。 脳膿瘍：治験薬開始後長期経過した後の発症である為 状態がかわらないため、追跡調査不要と判断した。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	運動障害：関連なし 発熱により症状発現しており、治験薬の影響により発熱が起きることは考えにくい、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。 細菌性髄膜炎：関連なし 脳膿瘍が髄膜に漏れて発症したため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。 脳膿瘍：関連なし 治験薬を長期使用している状況で、今になって治験薬が原因で発症することは医学的に考えられないため（投与 257 日目）、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-54-04

有害事象名	急性胆嚢炎（医師記述語：急性胆嚢炎）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 308 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 30 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	嘔吐（医師記述語：嘔吐） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 24 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし	

	悪心（医師記述語：嘔気） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 24 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 4 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	末梢性浮腫（医師記述語：右下腿浮腫） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 169 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 58 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： おそらく関連あり 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	挫傷（医師記述語：顔面打撲） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 238 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 100 日目^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	挫傷（医師記述語：右橈骨近位端骨挫傷） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 238 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 128 日目^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	転倒（医師記述語：転倒） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 238 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 1 日目^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	浮動性めまい（医師記述語：浮動性眩暈） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 70 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 100 日目^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	十二指腸潰瘍（医師記述語：十二指腸潰瘍） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 324 日目 転帰： 軽快（有害事象発現日から 42 日目^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	ヘリコバクター感染（医師記述語：ヘリコバクター・ピロリ感染） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 324 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 42 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし

	紅斑（医師記述語：発赤） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 310 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 27 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり そう痒症（医師記述語：そう痒） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 310 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 27 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり			
患者背景	L-DOPA 非併用 DA 使用患者、77 歳、女、64.8kg、合併症：高血圧症、脂質異常症、便秘症、筋けいれん、胃炎、既往歴：白内障			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ミラベックス LA 錠（目的：対象疾患） 2：コニール錠（目的：合併症） 3：フルイトラン錠（目的：合併症） 4：クレストール錠（目的：合併症） 5：メインテート錠（目的：合併症） 6：ブルゼニド錠（目的：合併症） 7：クラシエ芍薬甘草湯エキス細粒（目的：合併症） 8：タケキャブ錠（目的：合併症） 9：リンデロン A 液（目的：その他） 10：ガチフロ点眼液 0.3%（目的：その他） 11：プロナック点眼液 0.1%（目的：その他） 12：レボフロキサシン OD 錠（目的：その他） 13：レベニンカプセル（目的：その他） 14：クラビット錠 500mg（目的：有害事象） 15：ゲンタシン軟膏 0.1%（目的：有害事象） 16：ケトプロフェンパップ 30mg（目的：有害事象）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	セファゾリンナトリウム注射用 [2～3g]、ソララクト輸液 [1000mL]、セフメタゾール静注用 [1g]、開腹胆摘手術 [1 回]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	24mg	1 日目	6 日目
		32mg	7 日目	14 日目
		40mg	15 日目	21 日目
		48mg	22 日目	364 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	胆摘手術から回収された胆石が最大 5mm であり、胆石の形成速度（1～2mm/年）から計算すると胆石は少なくとも 2 年以上前からすでに存在していたと考えられる。本事象が治験薬投与開始後 44 週目（1 年未満）に発症したことから、治験薬との因果関係はないと判断。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 胆石のサイズから、治験開始以前からあったものと判断し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-58-03

有害事象名	膀胱癌（医師記述語：膀胱癌）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 118 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 31 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの その他の重大な医学的事象
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	体位性めまい（医師記述語：立ちくらみ）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 34 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 4 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	創傷（医師記述語：左前額部創傷）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 34 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 17 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	倦怠感（医師記述語：倦怠感）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 44 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 7 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	浮腫（医師記述語：浮腫）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 30 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 17 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	鼻咽頭炎（医師記述語：感冒）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 55 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 16 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	適用部位紅斑（医師記述語：紅斑）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 24 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 27 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	浮腫（医師記述語：浮腫）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 113 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 94 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

	適用部位そう痒感（医師記述語：搔痒感） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 24 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 27 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 明らかに関連あり 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし 尿中血陽性（医師記述語：尿潜血陽性の悪化） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 30 日目 転帰： 軽快（有害事象発現日から 177 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
患者背景	L-DOPA 併用 DA 未使用患者、67 歳、男、75.3kg、合併症：睡眠時無呼吸症候群、脂質異常症、腰椎ヘルニア、尿潜血陽性、前立腺肥大症、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：ネオドバゾール配合錠（目的：対象疾患） 2：エフピーOD 錠 2.5（目的：対象疾患） 3：センノシド錠 12mg（目的：その他） 4：酸化マグネシウム錠（目的：その他） 5：ラキソベロン内用液 0.75%（目的：その他） 6：ロキソニン錠（目的：合併症） 7：ジェニナック錠（目的：有害事象） 8：ムコダイン錠（目的：有害事象） 9：エンピナース P 錠（目的：有害事象） 10：メジコン錠（目的：有害事象） 11：クラリス錠（目的：有害事象） 12：消毒用エタノール（目的：有害事象）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	切除手術 [1 回]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	7 日目
		16mg	8 日目	14 日目
		24mg	15 日目	22 日目
		32mg	23 日目	43 日目
		24mg	44 日目	169 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	治験参加前から尿潜血陽性であり腫瘍の大きさから治験開始前より発現していたことが推測される			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 腫瘍の大きさなどから治験参加前より発現していたと考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-58-05

有害事象名	大腿骨頸部骨折（医師記述語：右大腿骨頸部骨折） パーキンソン歩行（医師記述語：すくみ足の増強）	
有害事象の内容 （大腿骨頸部骨折）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 65 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 85 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
有害事象の内容 （パーキンソン歩行）	発現時期、発現日	治験薬投与開始 250 日目
	転帰	軽快（有害事象発現日から 113 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連あるかもしれない
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	鼻咽頭炎（医師記述語：感冒）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 15 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 29 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	適用部位紅斑〔医師記述語：発赤（大腿部）〕	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 57 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 274 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	適用部位そう痒感〔医師記述語：掻痒感（大腿部）〕	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 57 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 274 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	譫妄（医師記述語：せん妄）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 68 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 41 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	接触性皮膚炎〔医師記述語：接触性皮膚炎（下腿）〕	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 71 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 2 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	鼻出血（医師記述語：左鼻出血）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 99 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 2 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり

	挫傷（医師記述語：打撲） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 206 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 125 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	四肢痛（医師記述語：下肢痛） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 216 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 147 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	腸の軸捻転（医師記述語：S 状結腸捻転症） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 304 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 59 日目^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
患者背景	L-DOPA 非併用 DA 使用患者、78 歳、男、75.0kg、合併症：前立腺肥大、花粉症、睡眠時無呼吸症候群、既往歴：高血圧
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	・1～13 大腿骨頸部骨折 ・1～42 パーキンソン歩行 1：レキップ CR（目的：対象疾患） 2：ピオフェルミン錠剤（目的：その他） 3：レバミピド（目的：その他） 4：オメプラール錠 10（目的：その他） 5：マグラックス錠 330mg（目的：その他） 6：フリバス OD 錠 25mg（目的：合併症） 7：デパス錠 0.5mg（目的：その他） 8：コランチル配合顆粒（目的：その他） 9：PL 配合顆粒（目的：有害事象） 10：ランドセン細粒 0.5%（目的：その他） 11：ロゼレム錠（目的：その他） 12：マイスリー錠（目的：その他） 13：リンデロン V 軟膏（目的：有害事象、その他） 14：フロモックス錠（目的：その他） 15：マイスリー錠（目的：その他） 16：カロナール錠（目的：有害事象） 17：カロナール錠（目的：有害事象） 18：パリエット錠（目的：その他） 19：ボルタレンサボ（目的：有害事象） 20：マグラックス錠 250mg（目的：その他） 21：マイスリー錠（目的：その他） 22：アモバン錠 7.5（目的：その他） 23：ラクテック注（目的：その他） 24：ソルデム 3A（目的：その他） 25：セファメジン α 注射用（目的：その他） 26：アセリオ静注液（目的：その他） 27：アタラックス P-注射液（目的：その他） 28：フェンタニル注射液（目的：その他） 29：プルゼニド錠（目的：その他） 30：ソラナックス錠（目的：その他） 31：ユーロジン（目的：その他） 32：フルービック HA（目的：その他） 33：ロキソニン錠（目的：有害事象、その他） 34：セレコックス（目的：有害事象） 35：トラムセット配合錠（目的：有害事象） 36：グリセリン浣腸液 50%（目的：その他） 37：グリセリン浣腸液 50%（目的：その他）

	38：マーカイン注脊麻用 0.5%等比重 4mL1A（目的：その他） 39：ボルベン輸液 6%500mL（目的：その他） 40：1%ディプリバン注キット 500mg（目的：その他） 41：リドカイン注 1%20mL1V（目的：その他） 42：硫酸アトロピン 0.5mg（目的：その他）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1日量）〕	大腿骨頸部骨折： カロナール錠 [500～1500mg（屯用）] パーキンソン歩行： カロナール錠 [500mg]、ボルタレンサボ [50～100mg（屯用）]、理学療法 [3～5回/週又は5回/週]、作業療法 [2～3回/週又は3～4回/週]、観血的整復固定術 [1回]、ホットパック [適宜（疼痛時）]			
治験薬投与状況	薬剤名	1日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	32mg	1日目	8日目
		40mg	9日目	14日目
		48mg	15日目	21日目
		56mg	22日目	42日目
		64mg	43日目	322日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	大腿骨頸部骨折：日課の体操中にバランスを崩し転倒したとの経緯から、関連なしと判断する。 パーキンソン歩行：症状は多かれ少かれ継続すると見込まれ今後は通常診療にて対応する			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	大腿骨頸部骨折：関連なし 体操中にバランスを崩し転倒したことによるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。 パーキンソン歩行：関連あるかもしれない 治験薬使用中に症状が増悪しているため、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

被験者識別コード：3000-07-59-04

有害事象名	肝細胞癌（医師記述語：肝細胞癌）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 327 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 38 日目 ^{a)} ）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	その他の重大な医学的事象
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	歯肉炎（医師記述語：歯肉炎）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 21 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 307 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	発疹〔医師記述語：皮疹（前胸部）〕	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 50 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 155 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	咬舌（医師記述語：舌咬傷）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 93 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 77 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

	白血球数増加（医師記述語：白血球増多） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 225 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 103 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	そう痒症〔医師記述語：掻痒（殿部、右下腿）〕 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 237 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 35 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： あり
	起立血圧低下（医師記述語：起立性血圧低下） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 280 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 48 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	血小板数増加（医師記述語：血小板増多） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 280 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 77 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし
	悪心（医師記述語：嘔気） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 281 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 47 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 減量 治療の有無： あり
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（医師記述語：AST 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 327 日目 転帰： 不変（有害事象発現日から 30 日目^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： 関連なし 治験薬の処置： 投与期間外のため処置なし 治療の有無： なし
患者背景	L-DOPA 非併用 DA 未使用患者、65 歳、男、60.2kg、合併症：糖尿病、貧血、陳旧性心筋梗塞、右緑内障、狭心症、既往歴：胃癌、右大腿靱帯損傷
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：アーテン錠 2mg（目的：対象疾患） 2：バイアスピリン錠 100mg（目的：合併症） 3：プラビックス錠 75mg（目的：合併症） 4：アマリール 1mg 錠（目的：合併症） 5：テネリア錠 20mg（目的：合併症） 6：キサラタン点眼液 0.005%（目的：合併症） 7：フロモックス錠 100mg（目的：有害事象） 8：ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル 100mg「サワイ」（目的：合併症） 9：フロモックス錠 100mg（目的：有害事象） 10：フェロミア錠 50mg（目的：合併症） 11：アマリール 1mg 錠（目的：合併症） 12：メチコパール注射液 500μg（目的：合併症） 13：フェキシソフェナジン塩酸塩錠 60mg「杏林」（目的：有害事象） 14：メインベート軟膏 0.1%（目的：有害事象） 15：ルリコン軟膏 1%（目的：有害事象） 16：リンデロン VG 軟膏 0.12%（目的：有害事象） 17：タケキャブ錠 20mg（目的：有害事象） 18：ナウゼリン OD 錠 10mg（目的：有害事象） 19：オイパロミン 370 注 100mL（目的：その他）

重篤な有害事象に対する薬剤 [薬剤名又は内容 (1 日量)]	結腸切除術 [1 回]、肝切除術 [1 回]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1 日目	6 日目
		16mg	7 日目	14 日目
		24mg	15 日目	21 日目
		32mg	22 日目	28 日目
		40mg	29 日目	42 日目
		48mg	43 日目	56 日目
		56mg	57 日目	70 日目
		64mg	71 日目	305 日目
		56mg	306 日目	312 日目
		48mg	313 日目	326 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	肝細胞癌のサイズと治験薬投与期間を鑑み関連なしと考える。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 腫瘍の大きさから初期のものとは考えられないため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-61-01

有害事象名	腹痛（医師記述語：腹痛）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 352 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 8 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	適用部位紅斑（医師記述語：発赤）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 72 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 295 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	明らかに関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	ジスキネジア（医師記述語：ジスキネジア悪化）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 141 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 141 日目 ^{a)} ）
	重症度：	中等度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	減量
	治療の有無：	なし
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（医師記述語：高 γ-GTP 血症悪化）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 169 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 197 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし

	幻視（医師記述語：幻視の悪化） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 232 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 134 日目^{a)}） 重症度： 中等度 治験薬との因果関係： おそらく関連あり 治験薬の処置： 減量 治療の有無： なし			
	尿中血陽性（医師記述語：尿潜血陽性） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 365 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 29 日目^{a)}） 重症度： 軽度 治験薬との因果関係： 関連あるかもしれない 治験薬の処置： 投与期間外のため処置なし 治療の有無： なし			
患者背景	L-DOPA 併用 DA 使用患者、64 歳、男、59.3kg、合併症：慢性胃炎、高 γ -GTP 血症、頭部慢性湿疹、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：シンメトレル錠（目的：対象疾患） 2：ネオドパストン配合錠（目的：対象疾患） 3：アーテン錠（目的：対象疾患） 4：コムタン錠（目的：対象疾患） 5：ノウリアスト錠（目的：対象疾患） 6：トレリーフ錠（目的：対象疾患） 7：レキップ錠（目的：対象疾患） 8：マグミット錠（目的：その他） 9：ファモチジン OD（目的：合併症） 10：アドフィードポップ（目的：その他） 11：センノシド錠（目的：その他） 12：センノサイド錠（目的：その他） 13：グリジールスカルプローション（目的：合併症） 14：ランドセン錠（目的：その他） 15：ヒルドイドローション（目的：有害事象） 16：ガスターD 錠（目的：合併症） 17：モーラステープ L（目的：その他） 18：マグミット錠（目的：その他）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	ソルデム 3A 輸液 [500mL/回（1～3 回/日）]、ビタメジン静注用 [1 バイアル]、アデフロニックズボ 50 [100mg]、ヴィーン D 輸液 [不明]、絶食療法 [1 日中]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	24mg	1 日目	7 日目
		32mg	8 日目	14 日目
		40mg	15 日目	21 日目
		32mg	22 日目	140 日目
		24mg	141 日目	231 日目
		16mg	232 日目	364 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	パーキンソン病に伴う便秘が原因 腹痛の原因特定のために他院で実施した CF・GF の検査薬剤については確認できず不明			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし パーキンソン病に伴う便秘が原因であり、治験薬の投与継続にも関わらず回復しているため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

被験者識別コード：3000-07-71-04

有害事象名	鎖骨骨折〔医師記述語：右〕鎖骨遠位端骨折〕	
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 371 日目
	転帰	軽快（有害事象発現日から 48 日目 ^{a)} ）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	上室性期外収縮（医師記述語：上室性期外収縮）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 169 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 1 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	起立血圧低下（医師記述語：立位血圧低下）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 169 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 57 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	おそらく関連あり
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
	背部痛（医師記述語：腰痛症の悪化）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 40 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 379 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	便秘（医師記述語：便秘の悪化）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 40 日目
	転帰：	不変（有害事象発現日から 379 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	水疱〔医師記述語：水疱症（両肩 右臀部）〕	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 29 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 43 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	紅斑（医師記述語：足趾発赤）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 329 日目
	転帰：	消失（有害事象発現日から 37 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連なし
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	あり
	末梢性浮腫（医師記述語：下腿浮腫）	
	発現時期、発現日：	治験薬投与開始 378 日目
	転帰：	軽快（有害事象発現日から 41 日目 ^{a)} ）
	重症度：	軽度
	治験薬との因果関係：	関連あるかもしれない
	治験薬の処置：	継続
	治療の有無：	なし
患者背景	L-DOPA 非併用 DA 未使用患者、70 歳、男、45.2kg、合併症：肝内結石症、洞性徐脈、貧血、糖尿病、腰痛症、慢性気管支炎、既往歴：なし	

併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：マグミット（目的：その他） 2：新ビオフェルミンS（目的：有害事象） 3：アリナミンEX プラス（目的：その他） 4：ラックビー微粒N（目的：有害事象） 5：マイザー軟膏 0.05%（目的：有害事象） 6：オゼックス錠（目的：合併症） 7：トラネキサム酸カプセル（目的：合併症） 8：アドナ（目的：合併症） 9：ゲンタシン軟膏 0.1%（目的：有害事象） 10：メンタックスクリーム 1%（目的：有害事象） 11：ヒルドイドソフト軟膏（目的：有害事象）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1日量）〕	骨接合術 [1回]			
治験薬投与状況	薬剤名	1日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	8mg	1日目	7日目
		16mg	8日目	14日目
		24mg	15日目	28日目
		32mg	29日目	56日目
		40mg	57日目	70日目
		48mg	71日目	84日目
		56mg	85日目	97日目
		64mg	98日目	364日目
		56mg	365日目	365日目
		48mg	366日目	366日目
		40mg	367日目	367日目
		32mg	368日目	368日目
		24mg	369日目	369日目
		16mg	370日目	370日目
		8mg	371日目	378日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	パーキンソン症状による転倒が原因であるから。通常診療でフォローするため追跡不要。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 治験薬の漸減に伴いパーキンソン病症状が現れたため、段差を登れなかったことによると考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を1日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を1日目として起算

被験者識別コード：3000-07-72-05

有害事象名	頭部下垂症候群（医師記述語：首垂れ）			
有害事象の内容	発現時期、発現日	治験薬投与開始 168 日目		
	転帰	軽快（有害事象発現日から 77 日目 ^{a)} ）		
	重症度	高度		
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの		
	治験薬との因果関係	おそらく関連あり		
	治験薬の処置	中止		
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加（医師記述語：CK 上昇） 発現時期、発現日： 治験薬投与開始 168 日目 転帰： 消失（有害事象発現日から 71 日目 ^{a)} ） 重症度： 高度 治験薬との因果関係： おそらく関連あり 治験薬の処置： 継続 治療の有無： なし			
患者背景	L-DOPA 併用 DA 使用患者、51 歳、女、45.6kg、合併症：なし、既往歴：なし			
併用薬（当該有害事象発現までに使用されていた併用薬）	1：エフピーOD 錠 2.5mg（目的：対象疾患） 2：マドパー配合錠（目的：対象疾患） 3：レキップ CR 錠（目的：対象疾患） 4：アーテン錠（目的：対象疾患） 5：ランドセン錠（目的：その他） 6：チャルドール内用液 0.75%（目的：その他）			
重篤な有害事象に対する薬剤 〔薬剤名又は内容（1 日量）〕	ロキソニンテープ 100mg [100mg（頓用）]、ミルタックスパップ [30mg（頓用）]、物理療法 [週 1 回]、理学療法 [4～5 回/週又は 1 回/週]、作業療法 [4～6 回/週]			
治験薬投与状況	薬剤名	1 日量	投与開始日 ^{b)}	投与終了日 ^{b)}
	HP-3000	16mg	1 日目	6 日目
		24mg	7 日目	13 日目
		32mg	14 日目	20 日目
		40mg	21 日目	27 日目
		48mg	28 日目	41 日目
		56mg	42 日目	55 日目
		64mg	56 日目	177 日目
		56mg	178 日目	180 日目
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	今後も首垂れは継続する可能性が高い。通常診療とする。			
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	おそらく関連あり 既知の事象が投与後に発現しており、原因薬剤の減量、中止ですぐに消失しなかったとの医師見解を考慮し、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断した。			

a: 有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算

b: 初回治験薬投与開始日を 1 日目として起算

JP-07 試験総括報告書表 14.3.3-2 及び表 16.2.8 より作成

表 2.7.6.8-34 各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）
（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
白血球数、/uL	投与前	199	5710.4	1450.5	5700.0	2530	11900
	2 週	196	5611.5	1481.9	5365.0	2090	11540
	4 週	191	5584.2	1524.4	5320.0	2580	11310
	8 週	188	5614.0	1501.2	5410.0	2480	12260
	12 週	181	5564.7	1489.6	5360.0	2610	10400
	16 週	180	5605.1	1469.6	5450.0	2620	11080
	24 週	178	5660.3	1485.8	5460.0	2620	10970
	32 週	170	5744.5	1645.4	5580.0	2880	14430
	40 週	166	5762.0	1502.0	5605.0	3060	11780
	48 週	159	5507.0	1332.4	5360.0	2930	9560
	52 週	158	5600.8	1476.5	5470.0	2640	10520
	52 週 (LOCF)	198	5625.5	1586.7	5420.0	2640	14200
赤血球数、10 ⁴ /uL	投与前	199	450.3	37.0	451.0	358	558
	2 週	196	448.7	38.3	451.0	289	562
	4 週	191	447.7	38.9	449.0	356	622
	8 週	188	446.8	37.4	443.5	363	602
	12 週	181	446.9	37.4	449.0	362	546
	16 週	180	444.6	38.0	445.0	359	553
	24 週	178	444.2	37.6	447.0	358	540
	32 週	170	445.7	37.9	443.0	359	547
	40 週	166	442.4	39.9	440.0	347	547
	48 週	159	439.4	41.0	445.0	340	538
	52 週	158	438.9	39.6	439.5	337	547
	52 週 (LOCF)	198	440.2	40.0	440.0	282	547
ヘモグロビン、g/dL	投与前	199	13.88	1.30	13.90	10.5	18.1
	2 週	196	13.85	1.32	13.90	8.9	17.9
	4 週	191	13.79	1.34	13.60	10.1	20.5
	8 週	188	13.76	1.32	13.65	10.5	19.3
	12 週	181	13.71	1.29	13.60	10.7	17.6
	16 週	180	13.59	1.31	13.60	10.4	17.5
	24 週	178	13.58	1.27	13.50	10.1	17.1
	32 週	170	13.67	1.30	13.60	9.7	17.6
	40 週	166	13.58	1.30	13.55	9.8	17.6
	48 週	159	13.49	1.33	13.40	10.0	18.0
	52 週	158	13.46	1.32	13.30	10.1	18.2
	52 週 (LOCF)	198	13.48	1.34	13.30	8.8	18.2
ヘマトクリット値、%	投与前	199	41.27	3.35	41.30	32.7	52.9
	2 週	196	41.13	3.45	41.30	27.7	52.4
	4 週	191	41.00	3.49	41.00	32.2	57.4
	8 週	188	40.92	3.40	40.75	33.0	54.9
	12 週	181	40.89	3.32	40.70	33.4	49.5
	16 週	180	40.75	3.43	40.80	31.8	52.3
	24 週	178	40.71	3.31	40.55	31.7	49.6
	32 週	170	40.82	3.43	40.60	30.9	51.3
	40 週	166	40.52	3.39	40.30	31.4	49.5
	48 週	159	40.38	3.53	40.50	32.6	51.4
	52 週	158	40.35	3.50	40.30	31.3	52.6
	52 週 (LOCF)	198	40.38	3.53	40.30	27.3	52.6

表 2.7.6.8-34 各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）
（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血小板数、 $10^4/\mu\text{L}$	投与前	196	23.08	5.83	22.55	9.4	39.7
	2 週	192	22.90	5.70	22.40	11.4	47.1
	4 週	188	23.29	5.89	23.00	10.4	46.8
	8 週	186	22.91	5.94	22.50	9.3	42.6
	12 週	178	23.06	6.08	22.05	8.2	41.8
	16 週	176	23.25	6.00	22.25	9.6	44.2
	24 週	176	23.23	6.12	22.75	9.6	48.0
	32 週	168	23.44	6.11	22.65	10.8	48.0
	40 週	163	23.45	6.17	22.70	12.3	47.6
	48 週	156	23.03	6.21	22.20	10.6	49.4
	52 週	154	22.81	5.78	22.35	10.4	48.6
	52 週 (LOCF)	197	23.21	6.14	22.60	10.8	48.6
好中球、%	投与前	199	60.82	8.19	60.80	37.6	80.5
	2 週	196	61.10	7.97	60.50	42.4	81.5
	4 週	191	61.20	7.69	59.90	43.0	78.7
	8 週	188	62.61	7.50	62.60	42.8	85.5
	12 週	181	62.02	8.35	62.00	38.4	86.7
	16 週	180	61.52	8.10	61.80	41.9	82.1
	24 週	178	62.74	8.49	62.10	39.1	82.7
	32 週	170	62.52	8.08	62.35	44.3	82.9
	40 週	166	62.99	9.02	62.85	41.7	85.5
	48 週	159	62.34	8.24	62.90	41.9	83.3
	52 週	158	63.08	7.98	63.85	43.1	84.1
	52 週 (LOCF)	198	63.23	7.82	63.80	43.1	84.1
リンパ球、%	投与前	199	30.61	7.77	30.40	13.4	52.8
	2 週	196	30.50	7.57	30.30	11.0	48.4
	4 週	191	30.24	7.20	30.10	14.9	48.0
	8 週	188	29.25	7.03	29.25	10.7	49.2
	12 週	181	29.75	7.86	29.30	8.8	54.1
	16 週	180	30.18	7.62	29.80	12.0	49.8
	24 週	178	28.91	8.05	28.45	10.0	54.4
	32 週	170	29.04	7.67	29.10	9.9	47.6
	40 週	166	28.41	8.40	29.00	8.9	51.0
	48 週	159	29.21	7.87	28.70	9.6	48.7
	52 週	158	28.65	7.60	28.00	9.9	50.0
	52 週 (LOCF)	198	28.39	7.43	28.05	9.9	50.0
単球、%	投与前	199	5.80	1.38	5.80	2.9	10.9
	2 週	196	5.64	1.42	5.45	2.8	10.9
	4 週	191	5.70	1.58	5.60	2.6	11.6
	8 週	188	5.61	1.54	5.40	2.5	11.7
	12 週	181	5.56	1.45	5.40	2.6	12.0
	16 週	180	5.60	1.38	5.40	2.9	11.0
	24 週	178	5.64	1.36	5.50	3.0	10.4
	32 週	170	5.82	1.51	5.70	2.6	11.2
	40 週	166	5.92	1.57	5.60	3.0	10.7
	48 週	159	5.75	1.52	5.60	2.9	10.2
	52 週	158	5.66	1.52	5.50	2.5	11.6
	52 週 (LOCF)	198	5.70	1.49	5.50	2.5	11.6

表 2.7.6.8-34 各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）
（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
好酸球、%	投与前	199	2.29	2.01	1.70	0.0	16.9
	2 週	196	2.29	2.01	1.75	0.0	18.0
	4 週	191	2.33	1.84	1.80	0.2	14.1
	8 週	188	2.11	1.76	1.65	0.0	13.0
	12 週	181	2.18	1.79	1.70	0.1	8.7
	16 週	180	2.22	1.79	1.70	0.1	8.4
	24 週	178	2.22	1.77	1.70	0.0	8.8
	32 週	170	2.15	1.78	1.70	0.1	11.0
	40 週	166	2.23	2.03	1.65	0.0	12.7
	48 週	159	2.24	1.91	1.80	0.0	10.7
	52 週	158	2.18	1.80	1.70	0.0	11.3
	52 週 (LOCF)	198	2.26	1.98	1.70	0.0	15.1
好塩基球、%	投与前	199	0.48	0.31	0.40	0.0	2.1
	2 週	196	0.46	0.30	0.40	0.0	1.4
	4 週	191	0.52	0.37	0.40	0.0	2.2
	8 週	188	0.43	0.27	0.40	0.0	1.4
	12 週	181	0.48	0.33	0.40	0.0	2.0
	16 週	180	0.48	0.33	0.40	0.0	2.4
	24 週	178	0.48	0.32	0.40	0.0	1.9
	32 週	170	0.46	0.31	0.40	0.0	2.1
	40 週	166	0.44	0.30	0.40	0.0	2.1
	48 週	159	0.46	0.30	0.40	0.0	1.7
	52 週	158	0.43	0.29	0.40	0.0	2.5
	52 週 (LOCF)	198	0.43	0.29	0.40	0.0	2.5
総ビリルビン、mg/dL	投与前	199	0.65	0.25	0.60	0.2	1.7
	2 週	196	0.64	0.25	0.60	0.2	1.7
	4 週	191	0.66	0.28	0.60	0.2	1.8
	8 週	188	0.65	0.25	0.60	0.2	1.7
	12 週	181	0.65	0.27	0.60	0.3	2.1
	16 週	180	0.64	0.22	0.60	0.3	1.4
	24 週	178	0.62	0.23	0.60	0.3	1.6
	32 週	170	0.64	0.23	0.60	0.3	1.4
	40 週	166	0.62	0.21	0.60	0.2	1.2
	48 週	159	0.65	0.23	0.60	0.2	1.4
	52 週	158	0.65	0.23	0.60	0.3	1.5
	52 週 (LOCF)	198	0.64	0.24	0.60	0.3	1.7
直接ビリルビン、mg/dL	投与前	199	0.20	0.09	0.20	0.1	0.6
	2 週	196	0.20	0.09	0.20	0.1	0.6
	4 週	191	0.22	0.10	0.20	0.1	0.6
	8 週	188	0.21	0.09	0.20	0.1	0.6
	12 週	181	0.21	0.10	0.20	0.1	0.7
	16 週	180	0.21	0.08	0.20	0.1	0.5
	24 週	178	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
	32 週	170	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
	40 週	166	0.20	0.08	0.20	0.1	0.5
	48 週	159	0.20	0.09	0.20	0.1	0.5
	52 週	158	0.21	0.09	0.20	0.1	0.5
	52 週 (LOCF)	198	0.20	0.09	0.20	0.1	0.6

表 2.7.6.8-34 各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）
（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
AST、U/L	投与前	199	22.8	5.8	22.0	13	47
	2 週	196	22.6	5.6	21.0	13	48
	4 週	191	22.7	5.9	22.0	13	61
	8 週	188	23.4	7.6	22.0	12	88
	12 週	181	23.3	6.4	22.0	13	56
	16 週	180	23.2	6.2	22.0	13	54
	24 週	178	24.5	9.5	22.5	12	113
	32 週	170	23.8	6.6	23.0	11	56
	40 週	166	24.3	9.2	23.0	12	108
	48 週	159	23.3	7.6	23.0	12	87
	52 週	158	22.6	5.5	22.0	12	47
	52 週 (LOCF)	198	23.1	7.3	22.0	11	87
ALT、U/L	投与前	199	19.5	9.4	18.0	5	77
	2 週	196	19.5	9.3	18.0	5	71
	4 週	191	19.7	11.1	18.0	4	108
	8 週	188	20.3	10.7	18.0	5	70
	12 週	181	20.3	9.2	19.0	4	69
	16 週	180	19.8	8.9	18.0	5	63
	24 週	178	20.6	10.2	18.5	4	62
	32 週	170	20.3	10.3	18.0	5	63
	40 週	166	21.1	10.2	19.5	5	68
	48 週	159	19.5	8.7	18.0	6	52
	52 週	158	18.5	7.8	18.0	5	49
	52 週 (LOCF)	198	19.1	8.3	18.0	5	60
ALP、U/L	投与前	199	230.5	63.3	225.0	109	461
	2 週	196	230.8	64.0	224.5	108	465
	4 週	191	227.2	64.3	218.0	99	463
	8 週	188	230.5	69.7	228.0	97	518
	12 週	181	233.2	69.4	227.0	101	479
	16 週	180	233.8	68.4	223.5	110	519
	24 週	178	242.4	74.3	225.0	112	501
	32 週	170	239.4	66.6	224.0	115	453
	40 週	166	245.7	70.7	230.5	112	483
	48 週	159	242.0	75.3	227.0	112	476
	52 週	158	237.8	69.7	230.5	110	480
	52 週 (LOCF)	198	240.3	70.3	231.5	110	505
LD、U/L	投与前	199	188.4	39.4	185.0	124	440
	2 週	196	188.8	55.3	181.0	125	754
	4 週	191	186.8	36.0	178.0	127	341
	8 週	188	191.6	40.1	184.0	128	366
	12 週	181	189.6	38.3	183.0	129	365
	16 週	180	188.1	35.6	180.5	120	329
	24 週	178	191.5	37.6	184.5	126	345
	32 週	170	190.8	34.3	185.0	117	339
	40 週	166	191.1	34.2	185.0	126	315
	48 週	159	189.5	33.0	187.0	131	283
	52 週	158	188.4	31.7	185.0	125	278
	52 週 (LOCF)	198	195.3	59.5	190.0	125	860

表 2.7.6.8-34 各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）
（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
γ-GT、U/L	投与前	199	30.1	32.7	21.0	8	379
	2 週	196	29.6	39.0	21.0	8	482
	4 週	191	29.1	34.2	21.0	8	421
	8 週	188	29.3	44.8	21.0	8	586
	12 週	181	29.7	32.2	22.0	9	375
	16 週	180	30.9	46.1	22.0	8	597
	24 週	178	32.0	49.1	23.0	10	608
	32 週	170	29.2	24.3	22.0	9	240
	40 週	166	31.0	45.9	21.0	9	575
	48 週	159	30.3	40.6	21.0	10	466
	52 週	158	28.1	29.3	21.0	8	339
	52 週（LOCF）	198	29.2	32.3	21.0	8	339
総蛋白、g/dL	投与前	187	7.07	0.43	7.10	6.1	8.6
	2 週	184	7.02	0.44	7.00	5.8	8.6
	4 週	187	7.01	0.43	7.00	5.9	8.7
	8 週	185	7.04	0.41	7.00	5.9	8.2
	12 週	175	7.04	0.41	7.00	6.0	8.5
	16 週	172	7.03	0.44	7.00	5.4	8.4
	24 週	170	7.06	0.41	7.00	5.9	8.4
	32 週	163	7.05	0.43	7.00	5.8	8.2
	40 週	159	7.02	0.43	7.00	5.9	8.1
	48 週	153	6.99	0.45	7.00	5.7	8.6
	52 週	152	6.94	0.44	6.90	5.8	8.7
	52 週（LOCF）	197	6.95	0.43	6.90	5.7	8.7
BUN、mg/dL	投与前	199	16.67	4.28	15.90	8.6	33.4
	2 週	196	16.81	4.47	16.30	7.7	35.8
	4 週	191	16.39	4.42	16.30	7.0	34.2
	8 週	188	16.44	4.14	15.80	6.4	29.8
	12 週	181	16.80	4.35	16.30	8.4	33.8
	16 週	180	16.78	4.17	16.75	8.5	29.5
	24 週	178	17.06	4.29	16.60	8.1	30.9
	32 週	170	17.33	4.95	16.80	7.7	43.0
	40 週	166	17.76	5.27	17.35	7.3	37.6
	48 週	159	17.75	5.00	17.10	9.3	39.2
	52 週	158	18.28	4.90	17.70	8.8	35.1
	52 週（LOCF）	198	17.85	4.72	17.40	7.1	35.1
尿酸、mg/dL	投与前	199	4.75	1.18	4.70	2.2	8.5
	2 週	196	4.66	1.12	4.50	2.3	7.5
	4 週	191	4.59	1.12	4.50	2.0	7.8
	8 週	188	4.60	1.14	4.50	2.1	7.3
	12 週	181	4.71	1.14	4.60	2.5	7.9
	16 週	180	4.75	1.16	4.70	2.1	8.3
	24 週	178	4.71	1.13	4.60	2.2	7.5
	32 週	170	4.78	1.16	4.70	1.9	8.6
	40 週	166	4.75	1.17	4.60	2.2	8.6
	48 週	159	4.73	1.16	4.60	2.3	8.5
	52 週	158	4.83	1.24	4.70	2.2	9.0
	52 週（LOCF）	198	4.81	1.23	4.60	2.2	9.0

表 2.7.6.8-34 各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）
（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン、mg/dL	投与前	199	0.695	0.158	0.670	0.39	1.33
	2 週	196	0.699	0.160	0.680	0.39	1.32
	4 週	191	0.693	0.152	0.660	0.38	1.28
	8 週	188	0.701	0.157	0.680	0.42	1.22
	12 週	181	0.709	0.156	0.690	0.42	1.21
	16 週	180	0.717	0.166	0.705	0.39	1.19
	24 週	178	0.711	0.164	0.690	0.38	1.30
	32 週	170	0.723	0.174	0.700	0.42	1.60
	40 週	166	0.730	0.180	0.700	0.41	1.72
	48 週	159	0.734	0.168	0.710	0.44	1.28
	52 週	158	0.731	0.166	0.700	0.40	1.44
	52 週 (LOCF)	198	0.719	0.163	0.695	0.40	1.44
総コレステロール、mg/dL	投与前	199	198.0	32.3	201.0	124	282
	2 週	196	196.2	32.0	200.0	123	301
	4 週	191	192.2	27.7	193.0	131	268
	8 週	188	191.2	28.0	193.0	135	268
	12 週	181	192.6	30.6	194.0	129	268
	16 週	180	191.8	27.7	193.0	129	266
	24 週	178	192.4	30.0	191.0	128	266
	32 週	170	194.7	29.5	194.0	125	274
	40 週	166	195.7	30.3	195.5	139	271
	48 週	159	195.3	32.6	193.0	123	281
	52 週	158	196.0	31.1	197.0	114	286
	52 週 (LOCF)	198	196.9	31.2	197.5	114	286
CK、U/L	投与前	199	118.6	71.3	100.0	44	558
	2 週	196	122.1	65.8	105.5	27	399
	4 週	191	134.1	97.8	114.0	39	898
	8 週	188	142.7	113.9	113.5	31	1087
	12 週	181	142.1	134.9	114.0	38	1569
	16 週	180	134.1	97.3	111.5	27	1041
	24 週	178	161.7	412.2	108.0	44	5544
	32 週	170	140.1	76.7	115.0	33	546
	40 週	166	134.1	89.2	111.0	43	884
	48 週	159	132.4	71.4	110.0	46	469
	52 週	158	130.0	63.3	113.5	31	346
	52 週 (LOCF)	198	131.5	68.1	114.5	31	436
Na、mEq/L	投与前	199	140.3	2.0	141.0	132	146
	2 週	196	140.1	2.0	140.0	134	146
	4 週	191	139.8	2.2	140.0	129	146
	8 週	188	140.1	2.0	140.0	134	149
	12 週	181	140.2	1.9	140.0	133	145
	16 週	180	140.4	2.2	141.0	132	147
	24 週	178	140.4	2.2	141.0	128	146
	32 週	170	140.5	2.0	141.0	133	145
	40 週	166	140.4	2.0	140.5	133	146
	48 週	159	140.5	2.3	141.0	130	146
	52 週	158	140.4	2.4	141.0	129	145
	52 週 (LOCF)	198	140.2	2.5	141.0	129	145

表 2.7.6.8-34 各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）
（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Cl、mEq/L	投与前	199	104.2	2.5	104.0	96	110
	2 週	196	104.0	2.2	104.0	96	110
	4 週	191	104.0	2.4	104.0	96	111
	8 週	188	104.1	2.5	104.0	94	113
	12 週	181	104.2	2.4	104.0	96	110
	16 週	180	104.3	2.5	104.0	97	114
	24 週	178	104.1	2.5	104.0	93	111
	32 週	170	104.0	2.5	104.0	95	111
	40 週	166	104.2	2.5	104.0	98	112
	48 週	159	104.4	2.7	104.0	95	115
	52 週	158	104.6	2.7	104.0	93	113
	52 週 (LOCF)	198	104.3	2.8	104.0	93	113
K、mEq/L	投与前	199	4.17	0.31	4.20	3.3	5.4
	2 週	196	4.17	0.32	4.10	3.3	5.1
	4 週	191	4.18	0.33	4.20	3.5	5.5
	8 週	188	4.20	0.34	4.20	3.3	5.5
	12 週	181	4.21	0.32	4.20	3.1	5.4
	16 週	180	4.22	0.32	4.20	3.6	5.6
	24 週	178	4.23	0.31	4.20	3.5	5.1
	32 週	170	4.23	0.31	4.20	3.6	5.8
	40 週	166	4.20	0.31	4.20	3.6	6.0
	48 週	159	4.22	0.33	4.20	3.5	5.2
	52 週	158	4.21	0.30	4.20	3.5	5.2
	52 週 (LOCF)	198	4.20	0.30	4.20	3.5	5.2

JP-07 試験総括報告書表 14.3.4-2 を一部改変

表 2.7.6.8-35 臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	評価時点	例数	定性値					
			－、 n (%)	±、 n (%)	＋、 n (%)	2＋、 n (%)	3＋、 n (%)	4＋、 n (%)
ブドウ糖	投与前	199	183 (92.0)	7 (3.5)	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
	2 週	196	179 (91.3)	4 (2.0)	6 (3.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
	4 週	191	175 (91.6)	10 (5.2)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
	8 週	188	177 (94.1)	4 (2.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
	12 週	181	163 (90.1)	9 (5.0)	3 (1.7)	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)
	16 週	180	164 (91.1)	11 (6.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
	24 週	178	170 (95.5)	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	32 週	169	159 (94.1)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)
	40 週	165	155 (93.9)	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)
	48 週	159	149 (93.7)	4 (2.5)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)
	52 週	157	148 (94.3)	3 (1.9)	3 (1.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
	52 週 (LOCF)	198	185 (93.4)	4 (2.0)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
蛋白	投与前	199	195 (98.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週	196	193 (98.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4 週	191	187 (97.9)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 週	188	185 (98.4)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12 週	181	174 (96.1)	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	16 週	180	175 (97.2)	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	24 週	178	170 (95.5)	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	32 週	169	165 (97.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	40 週	165	157 (95.2)	3 (1.8)	4 (2.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	48 週	159	152 (95.6)	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	52 週	157	149 (94.9)	4 (2.5)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	52 週 (LOCF)	198	188 (94.9)	4 (2.0)	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潜血	投与前	199	170 (85.4)	15 (7.5)	10 (5.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
	2 週	196	171 (87.2)	14 (7.1)	8 (4.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	4 週	191	162 (84.8)	13 (6.8)	13 (6.8)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 週	188	161 (85.6)	19 (10.1)	6 (3.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12 週	181	161 (89.0)	10 (5.5)	9 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	16 週	180	157 (87.2)	11 (6.1)	9 (5.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	24 週	178	159 (89.3)	11 (6.2)	6 (3.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
	32 週	169	144 (85.2)	16 (9.5)	7 (4.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40 週	165	143 (86.7)	14 (8.5)	7 (4.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	48 週	159	142 (89.3)	7 (4.4)	8 (5.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	52 週	157	134 (85.4)	9 (5.7)	9 (5.7)	3 (1.9)	2 (1.3)	0 (0.0)
	52 週 (LOCF)	198	171 (86.4)	12 (6.1)	9 (4.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)

JP-07 試験総括報告書表 14.3.4-3 を一部改変

表 2.7.6.8-36 各評価時点におけるバイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）

バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
拡張期血圧（臥位）、 mmHg	投与前	199	75.8	10.2	76.0	49	102
	2 週	196	75.1	10.1	74.0	44	103
	4 週	191	74.9	10.4	74.0	46	106
	8 週	188	74.6	9.1	74.0	49	104
	12 週	181	74.8	10.3	75.0	47	102
	16 週	180	74.2	9.8	73.5	51	101
	24 週	178	73.8	10.4	73.5	46	105
	32 週	170	75.3	9.3	75.0	49	103
	40 週	166	73.8	9.8	73.5	51	105
	48 週	159	73.7	10.5	73.0	50	100
	52 週	158	74.4	10.8	74.0	49	102
	52 週 (LOCF)	199	74.7	10.5	75.0	47	102
拡張期血圧（立位 1 分）、 mmHg	投与前	199	78.5	12.4	78.0	40	107
	2 週	196	78.1	12.5	77.5	42	117
	4 週	191	77.0	12.8	77.0	37	123
	8 週	188	76.5	11.5	76.0	46	121
	12 週	181	77.3	11.5	77.0	41	110
	16 週	180	75.3	12.4	75.0	41	107
	24 週	178	75.6	11.9	75.0	45	109
	32 週	170	76.4	11.8	77.0	42	110
	40 週	166	76.4	11.6	76.0	49	109
	48 週	159	75.0	11.2	75.0	45	105
	52 週	158	76.6	11.3	78.0	46	107
	52 週 (LOCF)	199	76.7	12.0	78.0	39	119
拡張期血圧（立位 3 分）、 mmHg	投与前	199	78.7	12.1	80.0	40	106
	2 週	196	78.6	11.7	79.5	41	112
	4 週	191	77.1	13.1	76.0	32	122
	8 週	188	77.4	11.6	78.0	49	122
	12 週	181	76.8	11.9	77.0	40	115
	16 週	180	76.1	11.7	77.0	38	107
	24 週	178	75.2	11.6	76.0	44	107
	32 週	170	76.0	11.5	76.5	47	106
	40 週	166	76.4	11.6	76.0	50	108
	48 週	159	75.6	11.7	75.0	46	110
	52 週	158	76.1	12.0	77.0	42	107
	52 週 (LOCF)	199	76.3	12.2	77.0	42	114
収縮期血圧（臥位）、 mmHg	投与前	199	128.1	17.3	126.0	93	184
	2 週	196	126.2	16.4	125.5	92	178
	4 週	191	126.1	15.7	125.0	84	168
	8 週	188	125.9	15.8	123.5	91	179
	12 週	181	125.6	16.6	123.0	90	177
	16 週	180	125.0	16.5	123.0	92	170
	24 週	178	124.4	16.6	124.0	86	180
	32 週	170	126.4	16.0	125.5	91	176
	40 週	166	126.0	17.1	124.0	77	193
	48 週	159	124.4	17.3	122.0	90	191
	52 週	158	124.8	17.0	123.5	87	196
	52 週 (LOCF)	199	125.0	16.8	123.0	87	196

表 2.7.6.8-36 各評価時点におけるバイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
収縮期血圧（立位 1 分）、 mmHg	投与前	199	124.1	19.8	124.0	68	187
	2 週	196	123.0	19.6	121.0	70	184
	4 週	191	121.6	18.4	121.0	73	170
	8 週	188	120.0	18.2	120.0	76	176
	12 週	181	120.5	18.0	120.0	67	168
	16 週	180	118.6	19.3	118.0	66	167
	24 週	178	118.6	18.7	121.5	77	165
	32 週	170	120.4	18.3	120.0	73	177
	40 週	166	120.4	17.9	120.0	79	171
	48 週	159	118.1	17.9	118.0	70	177
	52 週	158	120.4	19.5	118.0	78	195
	52 週 (LOCF)	199	120.7	19.9	119.0	73	195
収縮期血圧（立位 3 分）、 mmHg	投与前	199	124.7	19.2	125.0	73	182
	2 週	196	122.9	18.5	123.0	71	176
	4 週	191	122.4	18.9	123.0	69	165
	8 週	188	121.3	18.4	120.5	81	177
	12 週	181	121.7	18.8	120.0	68	172
	16 週	180	119.7	18.6	118.0	75	169
	24 週	178	119.8	18.0	121.5	74	170
	32 週	170	121.5	18.5	120.5	82	179
	40 週	166	121.0	17.4	120.0	82	168
	48 週	159	120.3	18.1	120.0	80	170
	52 週	158	121.7	18.9	120.5	75	173
	52 週 (LOCF)	199	121.9	19.3	121.0	75	177
脈拍数（臥位）、 beats/min	投与前	199	72.3	12.1	71.0	41	134
	2 週	196	71.7	11.6	71.0	44	107
	4 週	191	70.8	11.2	70.0	44	104
	8 週	188	72.0	11.8	71.5	43	118
	12 週	181	71.6	11.6	72.0	44	109
	16 週	180	71.3	12.4	69.0	48	132
	24 週	178	71.3	11.3	71.0	44	108
	32 週	170	71.4	11.6	71.0	44	107
	40 週	166	71.8	12.9	72.0	45	139
	48 週	159	71.1	11.1	72.0	43	107
	52 週	158	70.9	11.2	72.0	39	105
	52 週 (LOCF)	199	71.6	11.1	72.0	39	105
脈拍数（立位 1 分）、 beats/min	投与前	199	78.6	12.0	78.0	52	115
	2 週	196	79.0	12.4	80.0	48	120
	4 週	191	78.7	12.7	78.0	52	119
	8 週	188	79.0	12.4	77.5	44	125
	12 週	181	78.7	12.9	78.0	48	120
	16 週	180	78.5	12.6	77.5	48	136
	24 週	178	79.0	11.8	78.0	50	116
	32 週	170	79.1	12.4	79.0	50	120
	40 週	166	79.0	13.7	79.0	50	150
	48 週	159	78.7	11.5	80.0	43	120
	52 週	158	78.0	12.2	78.0	35	115
	52 週 (LOCF)	199	78.6	12.0	79.0	35	115

表 2.7.6.8-36 各評価時点におけるバイタルサインの記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
脈拍数（立位 3 分）、 beats/min	投与前	199	78.6	11.9	78.0	50	117
	2 週	196	79.4	12.7	79.0	48	128
	4 週	191	78.0	12.6	78.0	52	120
	8 週	188	78.8	12.5	77.0	43	120
	12 週	181	78.4	13.3	78.0	48	117
	16 週	180	78.0	12.7	76.0	49	134
	24 週	178	78.1	12.1	76.5	46	117
	32 週	170	78.6	13.0	78.0	47	122
	40 週	166	78.0	12.6	79.0	50	113
	48 週	159	78.3	12.1	78.0	38	120
	52 週	158	78.0	12.3	78.0	35	115
	52 週（LOCF）	199	78.6	12.0	78.0	35	115

JP-07 試験総括報告書表 14.3.5-2 を一部改変

表 2.7.6.8-37 12 誘導心電図検査の時期別集計（安全性解析対象集団）

評価時点	例数	異常所見の有無	
		なし、n (%)	あり、n (%)
投与前	199	169 (84.9)	30 (15.1)
2 週	196	169 (86.2)	27 (13.8)
4 週	191	167 (87.4)	24 (12.6)
8 週	188	164 (87.2)	24 (12.8)
12 週	181	162 (89.5)	19 (10.5)
16 週	180	157 (87.2)	23 (12.8)
24 週	178	157 (88.2)	21 (11.8)
32 週	170	147 (86.5)	23 (13.5)
40 週	166	146 (88.0)	20 (12.0)
48 週	159	138 (86.8)	21 (13.2)
52 週	158	135 (85.4)	23 (14.6)
52 週（LOCF）	199	170 (85.4)	29 (14.6)

JP-07 試験総括報告書表 14.3.5-5 を一部改変

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）

治験の標題：A Single-Center, Single-Dose, Open-Label, Randomized, Three-Period, Three-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of HP-3000 Patch (Ropinirole Transdermal Drug Delivery System) Following 24-hr Application With and Without Overlay Compared to Oral Ropinirole in Healthy Male and Female Subjects	
実施医療機関：1 施設	
実施国：米国	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の登録）：20 年 月 日 治験終了日（最後の被験者の治験終了）：20 年 月 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： [主目的] - ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg を対照に、HP-3000（カバー材不使用又は使用）の薬物動態を評価した。 [副次目的] - HP-3000（カバー材不使用又は使用）の安全性及び忍容性を検討した。 - 使用済みの HP-3000（カバー材不使用又は使用）中の薬物残存量を算出した。 - HP-3000（カバー材不使用又は使用）の皮膚評価（皮膚刺激性、皮膚不快感、付着性、皮膚への膏体残留）を実施した。	
治験方法： 登録した被験者 24 例に対し、Period 1～3 のそれぞれに以下の 3 種類の治験薬をランダムに投与した [投与順（Period 1 2 3）：BCA、BAC、ACB、ABC、CBA 又は CAB]。休薬期間は 5 日間以上とした。 - Treatment A（対照薬）：ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg - Treatment B（被験薬）：HP-3000-4.8（カバー材不使用） - Treatment C（被験薬）：HP-3000-4.8（カバー材使用） 観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.9-1 に示した。	
被験者数（計画時及び解析時）： [計画時] 24 例 [解析時] 登録された被験者：24 例 治験薬が投与された被験者：24 例 （Treatment A：24 例、Treatment B：23 例、Treatment C：23 例） 薬物動態解析対象集団：21 例 ロピニロール：Treatment A；23 例、Treatment B；22 例、Treatment C；23 例	

N-デスプロピルロピニロール：Treatment A；23 例、Treatment B；22 例、 Treatment C；22 例 安全性解析対象集団：24 例（Treatment A：24 例、Treatment B：23 例、Treatment C：23 例）
診断及び主要な組入れ基準： [対象] 健康成人男女 [選択基準] (1) 治験参加に文書で同意した者 (2) 18～40 歳の男性又は女性（妊娠又は授乳していない者） (3) 妊娠可能な女性のうち、スクリーニング時の妊娠検査が陰性である者、かつ治験期間中の避妊に同意する者 (4) BMI が 18kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満の者 (5) 治験前の病歴、身体検査、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果に基づき、治験責任医師又はスポンサーが適格であると判断した者 [除外基準] (1) 治療を要する何らかの疾患（心血管系、肝臓、腎臓、胃腸、神経学的、精神科学的、皮膚科学的、肺、血液学的、筋骨格、泌尿生殖器、血栓塞栓症又は免疫学的疾患）を有する者又はその既往歴を有する者 (2) 座位血圧（収縮期/拡張期）が $90/50\text{mmHg}$ 未満又は $140/90\text{mmHg}$ を超える者 (3) 座位心拍数が 45bpm 未満又は 90bpm を超える者 (4) 臨床的に問題のある心電図所見を有するもの又は補正 QT 間隔（bazett の補正式）が男性で 450msec 以上、女性で 470msec 以上である者 (5) 症状（失神、ふらつき、めまい、混迷等）を伴う起立性低血圧を有する者 (6) 臨床検査値が正常範囲外である者（治験責任医師及びスポンサーが臨床的に問題ないと判断した場合を除く） (7) ロピニロールに対する過敏症の既往歴を有する者 (8) 治験薬投与部位に何らかの皮膚障害（発疹、感染、異常乾燥、擦過傷等）、瘢痕（入れ墨など）又は過度な体毛がある者もしくはその既往歴を有する者 (9) 石鹸、ローション、化粧品又はテープ等の接着剤に対してアレルギーの既往歴を有する者。 (10) 何らかの（食物、喘息、薬剤アレルギー又は外用剤を含む）のアレルギーの既往歴を有する者 (11) 麻薬中毒、薬物乱用又はアルコール依存を有する者又はその既往歴（過去 2 年）を有する者 (12) 各 Period の治験薬投与前 48 時間以内にアルコール又はカフェイン/キサンチンを含有する食品・飲料を摂取した者 (13) 治験薬投与前 60 日以内に 1 パイント（約 473ml）以上の献血又は輸血をした者 (14) スクリーニング時又は試験開始前に重大な急性疾患の症状を有する者。 (15) 初回治験薬投与前 30 日以内に処方薬又は治験薬もしくは 3 日以内に市販薬を使用した者

(16) スクリーニング検査において、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 又は薬物乱用の検査が陽性であった者 (17) 治験責任医師により、治験に参加することが不適当と判断された 12 誘導心電図異常を有する者 (18) 原因不明の失神の既往歴を有する者、もしくは原因不明の心臓突然死又は QT 延長症候群による突然死の家族歴を有する者 (19) 尿中薬物スクリーニングが陽性であった者 (20) 治験薬初回投与前 14 日以内に強い CYP 阻害作用を有する薬剤（CYP1A2 阻害作用：フルボキサミン、メキシレチン、旧世代フルオロキノロン系：シプロフロキサシン、ノルフロキサシンなど）を使用した者 (21) 治験薬初回投与前 30 日以内に CYP1A2 誘導作用を有する薬剤（オメプラゾール等）を使用した者 (22) スクリーニング検査前 6 ヶ月以内に喫煙、タバコ含有製品、ニコチンガム又はニコチンパッチを使用した者 (23) 治験薬初回投与前 14 日以内に、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース又は他のグレープフルーツ製品を摂取した者 (24) スクリーニング検査前 14 日以内に長期的な薬物治療を実施した者
被験薬、用量及び投与方法、製造番号： (1) 被験薬名（Treatment B 又は Treatment C） HP-3000-4.8（テープ剤、ロピニロール塩酸塩 4.8mg/3.2cm² 含有） (2) 用法・用量及び投与方法 Treatment B：HP-3000-4.8 1 枚を胸部（左又は右胸部上部）に 24 時間単回投与した。 （カバー材不使用） Treatment C：HP-3000-4.8 1 枚を胸部（左又は右胸部上部）に 24 時間単回投与した。 [カバー材（Tegaderm、3M）使用] (3) 製造番号：■■■■■
対照薬、用量及び投与方法、製造番号： (1) 対照薬（Treatment A） ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg（錠剤、ロピニロール塩酸塩 2.28mg 含有） (2) 用法・用量及び投与方法 ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 1 錠を 1 回、経口投与した。 (3) 製造番号：■■■■■
投与期間：（Peripd1～3 共通） HP-3000：24 時間単回投与 ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg：単回投与
主な評価項目： [薬物動態] 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の薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 、 C_{24} 、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 CL/F)
- 薬物動態パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\max}$) の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比 ($R_{AUC_{\infty}}$ 、 $R_{C_{\max}}$)
- 使用済みの HP-3000 中の薬物残存量から算出する見かけの投与量

[安全性]

- 有害事象
 - 重症度 [軽度 (mild)、中等度 (moderate) 高度 (severe)]
 - 治験薬との因果関係 [明らかに関連あり (Definitely Related)、おそらく関連あり (Probably Related)、関連あるかもしれない (Possibly Related)、関連なし (Not Related)]
 - 事象名は MedDRA Ver [REDACTED] で読替えを行った。

- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

[皮膚評価 (HP-3000 投与時)]

- 皮膚刺激性
- 皮膚不快感
- 付着性
- 皮膚への膏体残留

表 2.7.6.9-1 観察、検査、調査スケジュール

Items	Screening	Assessment Period																				Early Termination	Follow up
		Period 1						Out-patient	Period 2						Out-patient	Period 3							
		Admit							Admit							Admit							
Study Day	-21 to -1	0	1	2	3	4	5	6-10	11	12	13	14	15	16	17-21	22	23	24	25	26	27		
Inpatient Visit ¹		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		
Outpatient Visit(s)	X																						X
Informed Consent	X																						
Inclusion/Exclusion Criteria	X																						
Medical History	X																						
Demographics	X																						
Physical Examination	X																				X	X	X
Height and Weight	X																				X ¹²	X ¹²	X ¹²
Vital Signs ²	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG ³	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory ⁴	X		X	X			X			X	X			X			X	X			X	X	X
Urinalysis	X		X	X			X			X	X			X			X	X			X		X
Urine Drug Screen	X	X							X							X							
Blood Alcohol Screen	X																						
Breathalyzer		X							X							X							
HBV, HCV and HIV (1 and 2) tests	X																						
Urine Pregnancy Test	X	X							X							X							
Difficulty of Patch Removal from Liner			X							X							X						
Study Drug Administration ⁵			X							X							X						
Patch Removal				X							X							X					
Visual Inspection of Skin at Application			X							X							X						
Patch Adhesion ⁷			X	X						X	X						X	X					
Irritation Assessment ⁸			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X		
Discomfort Assessment ⁹			X	X						X	X						X	X					
Adhesive Residue ¹⁰				X							X							X					

表 2.7.6.9-1 観察、検査、調査スケジュール（続き）

Items	Screening	Assessment Period																				Early Termination	Follow up
		Period 1						Out-patient	Period 2						Out-patient	Period 3							
		Admit							Admit							Admit							
Study Day	-21 to -1	0	1	2	3	4	5	6-10	11	12	13	14	15	16	17-21	22	23	24	25	26	27		
PK Blood Sample ¹¹			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X		
Discharge from Clinic							X							X						X	X		
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

HBV, HCV= Hepatitis B, and C; HIV= human immunodeficiency virus.

¹Subjects were inpatient during all three assessment periods, for a total duration of 27 days. Subjects were discharged from the unit on Day 5 and on Day 16.

²Vital Signs: screening, 40, 20 and 10 minutes pre-dose and at 10, 20 and 40 minutes, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 48, 72 and 96 hours post dose and follow-up.

³ECG: screening; 40, 20 and 10 minutes pre-dose and 10, 20 and 40 minutes, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 48, 72 and 96 hours post dose and follow-up.

⁴Blood samples for clinical laboratory evaluations were collected at 30 minutes pre-dose, 24 hours post dose, prior to discharge from the clinic and follow-up.

⁵Extended-release tablet and HP-3000 patch with or without overlay were administered according to the randomization schedule. The treatment as well as the site of application was randomized.

⁶Prior to patch application

⁷Patch Adhesion: 2, 4, 8, 12, 15 and 24 hours after patch application.

⁸Skin Irritation: 0 hours (immediately prior to patch application), 24 (immediately after removal of patch), 25, 30, 36, 48, 72 and 96 hours.

⁹Discomfort: 2, 4, 8, 12, 15 and 24 hours after application.

¹⁰Adhesive Residue: Immediately following the removal of each patch

¹¹PK Blood Sample:Extended-release tablet: Pre-dose, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 72 and 96 hours post dose and HP-3000 patch: Pre-dose, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 (patch removed after 24-hour sample), 26, 28, 32, 36, 48, 60, 72 and 96 hours post dose.

¹²Weight only

US-02 試験総括報告書表 9-1 から引用

2.7.6.9.1 被験者の内訳

登録された被験者 24 例全例に Period 1 の治験薬を投与した。被験者の申し出により 1 例が Period 1 (Treatment A: ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 投与) で中止となり、Period 1 から Period 3 を通して治験を完了した被験者は 23 例であった。

2.7.6.9.2 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及び安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.9-2 に示した。

薬物動態解析対象集団は、3 Period 全てにおいて薬物動態が評価可能な集団とした (21 例)。安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回以上治験薬が投与された集団とした (24 例)。

表 2.7.6.9-2 被験者背景 (薬物動態解析対象集団)

Parameter		Population	
		Safety N=24	PK N=21*
Gender	Male	12 (50.0%)	10 (47.6%)
	Female	12 (50.0%)	11 (52.4%)
Age (years)	n	24	21
	Mean (SD)	28.5 (5.00)	28.5 (5.30)
	Median	28.0	28.0
	Min - max	20, 39	20, 39
Race	White	11 (45.8%)	8 (38.1%)
	Black or African American	10 (41.7%)	10 (47.6%)
	Other	3 (12.5%)	3 (14.3%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	9 (37.5%)	9 (42.9%)
	Not Hispanic or Latino	15 (62.5%)	12 (57.1%)
Weight (kg)	n	24	21
	Mean (SD)	74.91 (11.817)	75.41 (12.456)
	Median	73.60	75.30
	Min - max	52.3, 94.7	52.3, 94.7
Weight (kg) Females	n	12	11
	Mean (SD)	69.54 (9.653)	68.87 (9.828)
	Median	69.35	69.20
	Min - max	52.3, 85.8	52.3, 85.8
Weight (kg) Males	n	12	10
	Mean (SD)	80.28 (11.661)	82.60 (11.305)
	Median	82.95	84.80
	Min - max	60.0, 94.7	60.0, 94.7
Height (cm)	n	24	21
	Mean (SD)	172.53 (7.998)	172.98 (8.319)
	Median	172.15	172.70
	Min - max	160.0, 188.0	160.0, 188.0
BMI (kg/m ²)	n	24	21
	Mean (SD)	25.06 (2.778)	25.07 (2.760)
	Median	24.95	25.00
	Min - max	20.0, 29.6	20.0, 29.6

*These 21 subjects are those who completed all treatments and all analyte analyses.

US-02 試験総括報告書表 11-2 から引用

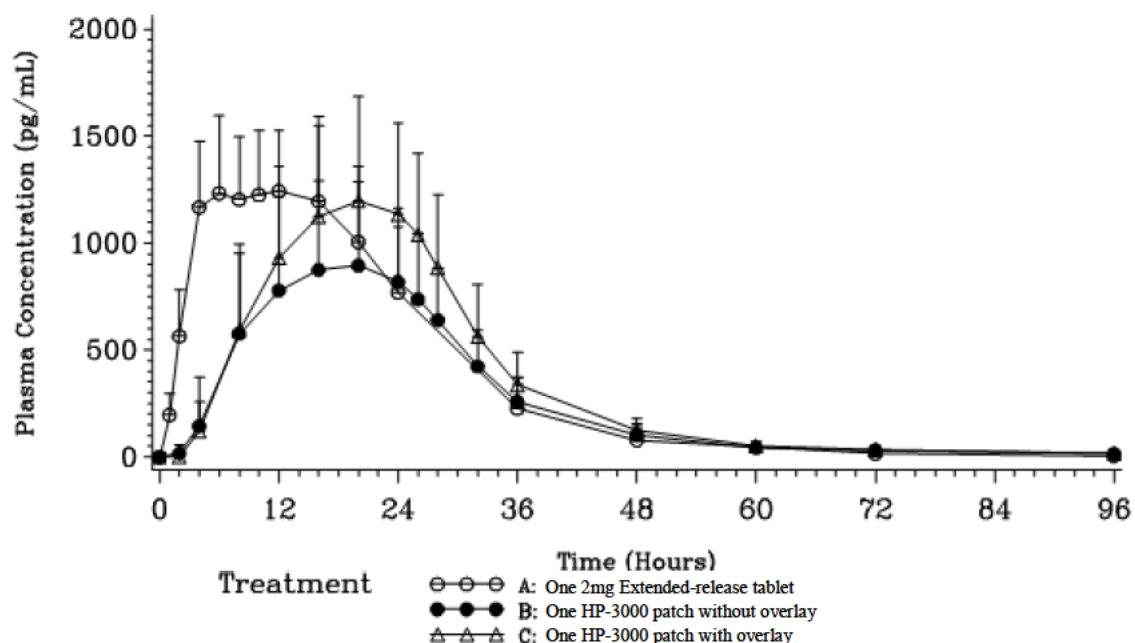
2.7.6.9.3 薬物動態

US-02 試験の薬物動態評価について主な結果を記載した。

(1) 血漿中薬物濃度推移

血漿中ロピニロール濃度及び血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図を図 2.7.6.9-1 及び図 2.7.6.9-2 に示した。

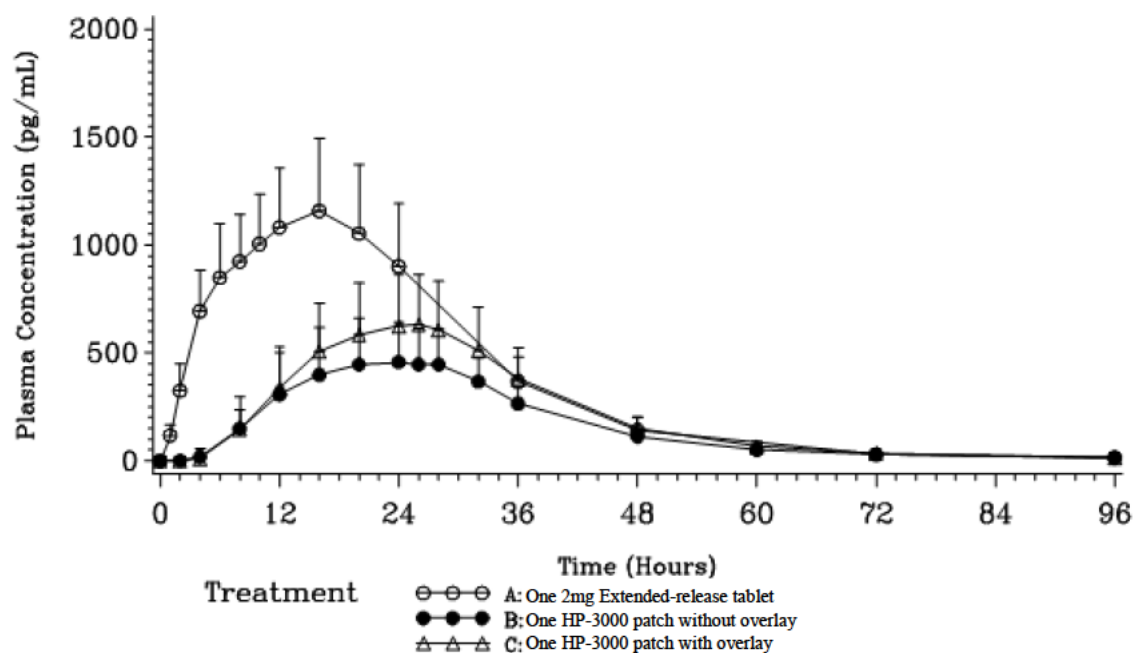
図 2.7.6.9-1 血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 + 標準偏差

US-02 試験総括報告書図 11-1 から引用

図 2.7.6.9-2 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

US-02 試験総括報告書図 11-2 から引用

(2) 血漿中薬物動態パラメータ、代謝物 / 未変化体比、見かけの投与量

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、薬物動態パラメータ (AUC_{0-inf} , C_{max}) の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比 (R_{AUCinf} , R_{Cmax}) 及び見かけの投与量を表 2.7.6.9-3 に示した。また、性別の結果を表 2.7.6.9-4 に示した。

表 2.7.6.9-3 薬物動態パラメータ [Mean (SD) *], *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比及び見かけの投与量 (薬物動態解析対象集団)

Ropinirole PK Parameter	Treatment A Extended-release tablet	Treatment B HP-3000 Patch w/o overlay	Treatment C HP-3000 Patch w/overlay
Ropinirole			
C_{max} (pg/mL)	1430 (329)	960 (418)†	1240 (488)
t_{max} (hr)*	10.0 (4, 16.1)	20.0 (12, 26)†	20.0 (16, 28)
AUC_{0-t} (hr ng/mL)	32.7 (8.99)	24.7 (11.1)†	31.3 (12.6)
AUC_{0-inf} (hr ng/mL)	33.4 (8.95)†	25.3 (11.4)‡	31.1 (13.0)‡
λ_z (hr ⁻¹)	0.0799 (0.0331)†	0.0306 (0.0138)‡	0.0373 (0.0175)‡
$t_{1/2}$ (hr)	10.6 (5.30)†	26.0 (8.35)‡	21.8 (7.71)‡
CL/F	63.9 (16.1)†	63.0 (25.9)‡	53.2 (20.5)‡
<i>N</i> -Despropyl Ropinirole			
C_{max} (pg/mL)	1210 (295)	500 (203)†	678 (226)†
t_{max} (hr)*	16.0 (6, 24.1)	25.0 (12, 31.9)†	26.0 (20, 32)†
AUC_{0-t} (hr ng/mL)	33.4 (7.19)	14.9 (5.63)†	19.4 (7.05)†
AUC_{0-inf} (hr ng/mL)	33.3 (6.75)†	15.3 (5.65)†	19.9 (7.04)†
λ_z (hr ⁻¹)	0.0626 (0.0218)†	0.0384 (0.0131)†	0.0446 (0.0181)†
$t_{1/2}$ (hr)	12.4 (4.23)†	19.7 (5.20)†	17.8 (6.23)†
R_{AUCinf} ^{a)}	1.25 (0.342)‡	0.754 (0.157)‡	0.762 (0.186)§
R_{Cmax} ^{b)}	1.05 (0.270)	0.641 (0.155)†	0.667 (0.148)†
Apparent dose (mg/unit)		1.64 (33.5%)	1.76 (36.0%)

Note: n=23 for all calculations except where noted

*Mean(SD) used for all parameters except t_{max} where median (min, max) are presented and apparent dose where mean and percent of control are presented

†n=22; ‡n=21; §n=20

a: Ratio of metabolite AUC_{inf} to parent AUC_{inf}

b: Ratio of metabolite C_{max} to parent C_{max}

US-02 試験総括報告書表 11-3 から引用

表 2.7.6.9-4 性別の薬物動態パラメータ [Mean (SD) *]、*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)

PK Parameter	Treatment A Extended-release tablet		Treatment B HP-3000 Patch w/o overlay		Treatment C HP-3000 Patch w/overlay	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Ropinirole						
C _{max} (pg/mL)	1600 (287)	1240 (270)†	1170 (421)	710 (252)‡	1400 (478)	1060 (453)†
t _{max} (hr)	11.0 (6.00, 16.1)	10.0 (4.00, 16.0)†	19.9 (12.0, 20.2)	20.0 (12.0, 26.0)‡	20.0 (16.0, 26.0)	20.0 (16.0, 28.0)†
AUC _{0-t} (hr ng/mL)	35.3 (10.4)	29.9 (6.47)†	29.3 (11.7)	19.3 (7.57)‡	34.9 (12.7)	27.4 (11.8)†
AUC _{0-inf} (hr ng/mL)	35.5 (10.4)	30.8 (6.37)‡	30.1 (12.4)†	20 (7.71)‡	35.7 (12.9)	25 (10.9)§
λ _z (hr ⁻¹)	0.0852 (0.033)	0.0735 (0.0338)‡	0.0294 (0.0132)†	0.0318 (0.0151)‡	0.0376 (0.0185)	0.0368 (0.017)§
t _{1/2} (hr)	9.51 (4.21)	11.8 (6.37)‡	26.7 (8.43)†	25.3 (8.65)‡	22.1 (8.87)	21.3 (6.32)§
CL/F	60.7 (16.8)	67.7 (15.1)‡	52.3 (13.5)†	74.8 (31.5)‡	44.4 (10.3)	64.9 (25.3)§
<i>N</i> -Despropyl Ropinirole						
C _{max} (pg/mL)	1390 (288)	1020 (157)†	620 (181)	356 (119)‡	747 (196)†	609 (242)†
t _{max} (hr)	16.0 (6.00, 24.1)	16.0 (10.0, 20.0)†	22.1 (12.0, 28.0)	26.0 (20.0, 31.9)‡	25.8 (20.0, 28.0)†	28.0 (20.0, 32.0)†
AUC _{0-t} (hr ng/mL)	36.6 (7.87)	30 (4.59)†	18.1 (5.27)	11 (3.17)‡	20.8 (6.42)†	18 (7.69)†
AUC _{0-inf} (hr ng/mL)	36.1 (7.57)†	30.5 (4.6)†	18.5 (5.26)	11.5 (3.25)	21.3 (6.31)†	18.6 (7.77)†
λ _z (hr ⁻¹)	0.0633 (0.0219)†	0.0619 (0.0228)†	0.0374 (0.012)	0.0395 (0.0149)‡	0.0453 (0.0196)†	0.0439 (0.0175)†
t _{1/2} (hr)	12.1 (3.66)†	12.8 (4.90)†	19.9 (4.9)	19.4 (5.80)‡	17.6 (6.31)†	18.0 (6.46)†
R _{AUCinf} ^{a)}	1.25 (0.356)†	1.24 (0.346)‡	0.79 (0.177)†	0.715 (0.128)‡	0.702 (0.134)†	0.836 (0.221)§
R _{Cmax} ^{b)}	1.07 (0.315)	1.02 (0.221)†	0.659 (0.144)	0.62 (0.173)‡	0.63 (0.104)†	0.703 (0.18)†

Note: n=12 for all calculations except where noted

*Mean(SD) used for all parameters except t_{max} where median (min, max) is reported

†n=11; ‡n=10; §n=9

a: Ratio of metabolite AUC_{inf} to parent AUC_{inf}b: Ratio of metabolite C_{max} to parent C_{max}

US-02 試験総括報告書表 11-4 から引用

2.7.6.9.4 安全性

US-02 試験の安全性評価について主な結果を記載した。

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

本試験でみられた有害事象は、Treatment A（ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 投与）の浮動性めまい 1 例のみであった〔SOC：Nervous System Disorders（神経系障害）、PT：Dizziness（浮動性めまい）、1/24 例（4.2%）〕。浮動性めまいは試験薬との因果関係は否定されなかった（possibly related）が重症度は軽度であり、無治療で消失した。

Treatment B 及び（HP-3000-4.8、カバー材不使用）及び Treatment C（HP-3000-4.8、カバー材使用）では有害事象はみられなかった。

2.7.6.9.5.1 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。

2.7.6.9.6 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の各検査項目における平均値は、いずれの試験薬投与時においても、全ての評価時点で正常範囲内であった。各評価時点において、正常範囲から逸脱している被験者もみられたが、ベースラインからの平均変化量は小さく、またいずれの試験薬投与時においても同様であった。

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

バイタルサインについて、いずれの試験薬投与時においても試験薬投与後に血圧（臥位及び立位）の平均値にわずかな低下がみられたが、臨床的に意義のある異常変動と判断された被験者はみられなかった。

心電図について、いずれの投与時点においても、評価時点の何点かで補正 QC 間隔のわずかな延長がみられた被験者が確認できたが、臨床的に意義のある異常変動と判断された被験者はみられなかった。

2.7.6.9.8 結論

- HP-3000-4.8（カバー材不使用及び使用）投与時の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は、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 錠投与時と比較して緩やかに上昇した。
- 使用済み試験薬中の薬物残存量から算出した見かけの投与量は、HP-3000-4.8（カバー材不使用）で 1.64mg（33.5%）、HP-300-4.8（カバー材使用）で 1.76mg（36.0%）であった。
- 本試験でみられた有害事象は、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 投与時に発現した浮動性めまい 1 例のみであった。HP-3000-4.8（カバー材不使用又は使用）投与時では有害事象はみられなかった。
- 本試験において死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

- 試験期間を通して臨床検査値に著しい変化はみられなかった。また、各評価時点における正常範囲から逸脱した被験者の割合やシフトテーブルから、各治験薬投与時の間で臨床的意義のある違いはみられなかった。
- いずれの治験薬投与時においても、臨床的に意義のあるバイタルサイン及び心電図の異常変動はみられなかった。
- いずれの治験薬も忍容性があり、安全性に問題がないと考えられた。

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）

治験の標題：An Open-Label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profile of HP 3000 Patch (Ropinirole Transdermal Drug Delivery System) following 24-hr Application in Patients Diagnosed with Parkinson's Disease	
実施医療機関：15 施設	
実施国：米国、ウクライナ	
治験期間： 治験開始日（最初の患者の登録）：20 年 月 日 治験終了日（最後の患者の治験終了）：20 年 月 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： <u>主目的：</u> - HP-3000 6.8、13.5、27.0 及び 40.5mg の各用量を投与した際の薬物動態及び用量比例性を評価した。 - HP-3000 13.5mg 2 枚投与時に対する HP-3000 27.0mg 1 枚投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価した。 <u>副次目的：</u> - HP-3000 の安全性及び忍容性を検討した。 - HP-3000 の皮膚評価（皮膚刺激性、皮膚不快感、付着性、皮膚への膏体残留）を実施した。 - 使用済みの HP-3000 に含まれる薬物残存量を算出した。	
治験方法： 本試験は 2 つの Part で構成されている。Part 1 は、非盲検、並行群間、反復投与試験、Part 2 は 2 群 2 期クロスオーバー試験とした。いずれの Part も、少なくとも治験薬投与 1 週間前からロピニロール塩酸塩徐放錠を使用し、用量が安定している患者を対象とした。 [Part 1] (1) Group 構成（ロピニロール塩酸塩徐放錠及び HP-3000 の用量） Group 1：ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg、HP-3000-6.8 Group 2：ロピニロール塩酸塩徐放錠 4mg、HP-3000-13.5 Group 4：ロピニロール塩酸塩徐放錠 12mg、HP-3000-40.5 (2) 治験方法 1) ロピニロール塩酸塩徐放錠投与期（1 日目～7 日目） 各 Group で規定された用量のロピニロール塩酸塩徐放錠（2、4 又は 12mg）を 1 日 1 回毎朝同時刻帯に投与した。 2) HP-3000 投与期（8 日目～14 日目） ロピニロール塩酸塩徐放錠の用量に対応する HP-3000（6.8、13.5 又は 40.5mg）に切替え投与した。HP-3000 は 1 日 1 回、毎朝経口剤投与期と同時刻帯に上胸部の左右へ交互に投与した。 3) 退院（15 日目）及びフォローアップ来院（15 日目から 7～10 日後） 退院後、フォローアップのため 1 回来院した。	

[Part 2]

(1) Group 構成（ロピニロール塩酸塩徐放錠及び HP-3000 の用量）

Group 3：ロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg

HP-3000-27.0 × 1 枚及び HP-3000-13.5 × 2 枚（以下の割付け）

- 第 I 期：HP-3000-27.0 × 1 枚、第 II 期：HP-3000-13.5 × 2 枚
- 第 I 期：HP-3000-13.5 × 2 枚、第 II 期：HP-3000-27.0 × 1 枚

(2) 治験方法

1) 第 I 期（HP-3000 投与）（1 日目～7 日目）

割り付けられた HP-3000 を 1 日 1 回、上胸部の左右へ交互に投与した。なお、HP-3000-13.5 を 2 枚投与する際は左右同じ側に投与した。

2) washout 期（ロピニロール塩酸塩徐放錠投与）（8 日目～14 日目）

ロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg を 1 日 1 回投与した。

3) 第 II 期（HP-3000 投与）（15 日目～21 日目）

割り付けられた HP-3000 を 1 日 1 回、上胸部の左又は右へ交互に投与した。なお、HP-3000-13.5 を 2 枚投与する際は左右同じ側に投与した。

4) 退院（22 日目）及びフォローアップ来院（22 日目から 7～10 日後）

退院後、フォローアップのため 1 回来院した。

Part 1 の観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.10-1 に、Part 2 の観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

約 80 例（Part 1:各 Group16 例、Part 2：32 例）

解析時：

登録された被験者：91 例

Part 1：6.8mg（18 例）、13.5mg（23 例）40.5mg（17 例）

Part 2：27.0mg × 1 枚又は 13.5mg × 2 枚（33 例）

治験薬が投与された被験者：90 例

Part 1：6.8mg（18 例）、13.5mg（22 例）40.5mg（17 例）

Part 2：27.0mg × 1 枚又は 13.5mg × 2 枚（33 例）

薬物動態解析対象集団：90 例

安全性解析対象集団：90 例

診断及び主要な組入れ基準：

対象：

パーキンソン病患者

選択基準：

- (1) 治験参加に文書で同意した患者
- (2) 30～80 歳の男性又は女性患者

- (3) 妊娠可能な女性又は閉経後 2 年以内の女性、かつ少なくとも治験薬投与 1 ヶ月前から試験終了後 1 ヶ月まで適切な避妊を実施することに同意する患者
- (4) 「UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に従いパーキンソン病と診断された患者
- (5) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度の患者
- (6) BMI が 18～35kg/m² の患者
- (7) ベースライン (0 日目) の少なくとも 1 週間前からロピニロール塩酸塩徐放錠 [2、4、8 又は 12mg] を使用し、用量が安定している患者

除外基準：

- (1) 登録時にドパミンアゴニストによる新規治療を受ける必要がない者
- (2) パーキンソン病以外に臨床的に問題のある重大な疾患（精神科学的、血液学的、腎臓、肝臓、内分泌学的、神経学的、心血管系、基底細胞がん以外の悪性腫瘍等）を有する者又はその既往歴を有する者
- (3) 妊娠している、試験期間中に妊娠を予定している、又は授乳中の女性患者
- (4) 臨床検査値が正常範囲外である者（ただし、治験責任医師及びスポンサーが臨床的に問題ないと判断した場合は除く）
- (5) 臨床的に問題のある心電図所見を有する者、補正 QT 間隔（bazett の補正式）が男性で 460msec 以上、女性で 470msec 以上である者、2～3 度の房室ブロックなど治験責任医師が治験参加を不適当と判断する心電図所見を有する者、原因不明の失神の既往歴を有する者、原因不明の心臓突然死又は QT 延長症候群による突然死の家族歴を有する者
- (6) 症状（失神、ふらつき、めまい、混迷等）を伴う起立性低血圧を有する者、臥位／座位の拡張期血圧が 110mmHg 以上又は 50mmHg 未満もしくは収縮期血圧が 180mmHg 以上又は 90mmHg 未満である者
- (7) 統合失調症や精神病性うつ病等の精神疾患を有する者又はその既往歴を有する者
- (8) 有効性及び安全性の評価を妨げるパーキンソン・プラス症候群、変形性関節炎、又は四肢切断をした患者
- (9) 薬物乱用又はアルコール依存を有する者又はその既往歴を有する者
- (10) ロピニロールの長期投与の妨げになるようなロピニロール（又は類似の化学構造を有する薬物）に対する過敏症を有する者、ロピニロールによる臨床的に重大な副作用の発現が明らか又は疑われる者もしくはその家族歴を有する者
- (11) 登録 7 日以内にホルモン補充療法もしくは CYP1A2 阻害作用（シプロフロキサシン、フルボキサシン、シメチジン、エチニルエストラジオール等）又は CYP1A2 誘導作用（タバコ、オメプラゾール等）を有する物質を新規開始、用量変更、中止した者
- (12) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬を使用した者
- (13) 治験薬投与 4 週間以内に抗精神病薬（ドパミン D2 拮抗薬など）を使用した患者
- (14) アルツハイマー病やパーキンソン病認知症等の神経認知障害の診断を受けている者
- (15) 重度の睡眠障害を有する患者
- (16) B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 又は薬物乱用の検査が陽性であった者

(17) 治験薬投与前 60 日以内に献血又は失血をした者 (18) 治験薬投与部位に何らかの皮膚障害（発疹、感染、異常乾燥、擦過傷等）、瘢痕（入れ墨など）又は過度な体毛がある者もしくはその既往歴を有する者 (19) スクリーニング検査実施前 6 ヶ月以内に喫煙、タバコ含有製品の使用、ニコチンガム又はニコチンパッチを使用した者
被験薬、用量及び投与方法、製造番号： (1) 被験薬名 - Part 1：HP-3000-6.8、HP-3000-13.5、HP-3000-40.5（テープ剤、ロピニロール塩酸塩をそれぞれ 6.8mg/4.5cm²、13.5mg/9.0cm²、40.5mg/27cm² 含有） - Part 2：HP-3000-13.5、HP-3000-27.0（テープ剤、ロピニロール塩酸塩をそれぞれ 13.5mg/9.0cm²、27.0mg/18.0cm² 含有） (2) 用法・用量及び投与方法 - Part 1：HP-3000 のいずれかの用量を 1 日 1 回、上胸部の左右交互に 7 日間投与した。 - Part 2：HP-3000-27.0 を 1 日 1 回 1 枚、上胸部の左右交互に 7 日間投与した。 HP-3000-13.5 を 1 日 1 回 2 枚、上胸部の左右交互に 7 日間投与した。なお、HP-3000-13.5 を 2 枚投与する際は左右同じ側に投与した。 (3) 製造番号： HP-3000-6.8 (), HP-3000-13.5 (), HP-3000-27.0 (), HP-3000-40.5 ()
対照薬、用量及び投与方法、製造番号： (1) 対照薬 - Part 1：ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 又は 4mg - Part 2：ロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg (2) 用法・用量及び投与方法（Part 1、Part 2 共通） ロピニロール塩酸塩徐放錠の各用量を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。 (3) 製造番号： - Part 1：ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg (), 4mg (), 及び 12mg () - Part 2：ロピニロール塩酸塩徐放錠 8 mg ()
投与期間： - Part 1：ロピニロール塩酸塩徐放錠投与期（7 日間）、HP-3000 投与期（7 日間） - Part 2：第Ⅰ期（HP-3000 投与：7 日間）、Washout 期（ロピニロール塩酸塩徐放錠投与：7 日間）、第Ⅱ期（HP-3000 投与：7 日間）
主な評価項目： <u>薬物動態</u> - 血漿中ロピニロール及び <i>N</i>-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 <i>N</i>-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ - 薬物動態パラメータの <i>N</i>-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比

- 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用量比例性
- 相対的バイオアベイラビリティ
- 使用済みの HP-3000 に含まれる薬物残存量から算出するみかけの投与量

安全性

- 有害事象
 - 重症度 [軽度 (mild)、中等度 (moderate) 高度 (severe)]
 - 治験薬との因果関係 [明らかに関連あり (Probable)、おそらく関連あり (Possible)、関連あるかもしれない (Remote)、関連なし (Unrelated)]
 - 事象名は MedDRA Ver. ■■■ で読替えを行った。
- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)
- エプワース眠気尺度 (ESS)
- ベック抑うつ尺度 (BDI-II)
- 全般印象評価尺度 - 重症度 (CGI-S)

皮膚評価 (HP-3000 投与時)

- 皮膚刺激性
- 皮膚不快感
- 付着性
- 皮膚への膏体残留

表 2.7.6.10-1 観察、検査、調査スケジュール (Part 1 : Group 1、2 及び 4)

Day	Treatment	Clinic Visit	Telephone Contact	PK	Adhesion and Discomfort	Irritation	Adhesive Residue	Excessive adhesion	Vitals	ECG	ESS, BDI-II and CGI	Labs	Prolactin	CSSRS
-7 - 0	Ropinirole Tablet													
0		√							√	√	√	√ (Pregnancy)	√	√
1	Ropinirole Tablet													
2	Ropinirole Tablet													
3	Ropinirole Tablet		√											
4	Ropinirole Tablet													
5	Ropinirole Tablet													
6	Ropinirole Tablet	AM Sample Collection Clinic Admission		√ (pre-dose)					√	√			√	
7	Ropinirole Tablet	Clinic Stay		√ (multiple)					√	√			√	
8	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)		√		√	√	√	√		√	
9	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
10	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
11	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
12	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
13	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
14	HP-3000	Clinic Stay		√ (multiple)	√	√	√	√	√	√			√	
15/EOS	HP-3000	Discharge		√	√	√	√		√	√	√	√	√	√
Early Term				√	√	√	√		√	√	√	√	√	√
Follow-up Visit									√	√	√	√	√	√

BDI-II= Beck Depression Inventory II; CGI= Clinical Global Impression; CSSRS= Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG= electrocardiogram; EOS= End of Study; ESS= Epworth Sleepiness Scale; PK= pharmacokinetics.

US-04 試験総括報告書表 3 から引用

表 2.7.6.10-2 観察、検査、調査スケジュール (Part 2 : Group 3)

Day	Treatment	Clinic Visit	Telephone Contact	PK	Adhesion and Discomfort	Irritation	Adhesive Residue	Excessive adhesion	Vitals	ECG	ESS, BDI-II and CGI	Labs	Prolactin	CSSRS
-7 - 0	Ropinirole Tablet													
0		Clinic Admission							√	√	√	√ (Pregnancy)	√	√
1	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)		√		√	√	√			√	
2	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
3	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
4	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
5	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
6	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
7	HP-3000	Clinic Stay		√ (multiple)	√ (multiple)	√	√	√	√	√			√	
8	Ropinirole Tablet	Discharge		√ (pre-dose)	√	√	√		√	√	√		√	
9	Ropinirole Tablet													
10	Ropinirole Tablet		√											
11	Ropinirole Tablet													
12	Ropinirole Tablet													
13	Ropinirole Tablet	AM Sample Collection Clinic Admission		√ (pre-dose)					√	√			√	
14	Ropinirole Tablet	Clinic Stay		√ (multiple)					√	√			√	
15	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)		√		√	√	√	√		√	
16	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
17	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
18	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
19	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
20	HP-3000	Clinic Stay		√ (pre-dose)	√	√	√	√	√	√			√	
21	HP-3000	Clinic Stay		√ (multiple)	√ (multiple)	√	√	√	√	√			√	
22/EOS		Discharge		√	√	√	√		√	√	√	√	√	√
Early Term				√	√	√	√		√	√	√	√	√	√
Follow-up Visit									√	√	√	√	√	√

BDI-II= Beck Depression Inventory II; CGI= Clinical Global Impression; CSSRS= Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG= electrocardiogram; EOS= End of Study; ESS= Epworth Sleepiness Scale; PK= pharmacokinetics.

US-04 試験総括報告書表 4 から引用

2.7.6.10.1 被験者の内訳

登録された被験者 91 例 [Part 1 : HP-3000 6.8mg (18 例)、13.5mg (23 例) 40.5mg (17 例)、Part 2 : 27.0mg × 1 又は 13.5mg × 2 (33 例)] のうち、Part 1 の HP-3000 13.5mg の 1 例が患者の申し出により治験薬投与前に中止となった。その他の 90 例 [Part 1 : HP-3000 6.8mg (18 例)、13.5mg (22 例) 40.5mg (17 例)、Part 2 : 27.0mg × 1 又は 13.5mg × 2 (33 例)] の被験者は治験薬が投与され、治験を完了した。

2.7.6.10.2 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の被験者背景を表 2.7.6.10-3 に示した。

表 2.7.6.10-3 被験者背景 (安全性解析対象集団)

Parameter	Extended-release tablet / HP-3000-6.8 (N=18)	Extended-release tablet / HP-3000-13.5 (N=22)	Extended-release tablet / HP-3000-27.0 and 2 × HP-3000-13.5 (N=33)	Extended-release tablet / HP-3000-40.5 (N=17)	Overall (N=90)
Age (years)					
n	18	22	33	17	90
Mean (SD)	65.3 (6.38)	63.0 (9.76)	63.7 (7.29)	68.7 (6.93)	64.8 (7.89)
Median	64.0	63.5	63.0	67.0	65.0
Min, Max	55, 77	40, 80	43, 76	57, 80	40, 80
Gender					
Male	11 (61.1%)	17 (77.3%)	19 (57.6%)	12 (70.6%)	59 (65.6%)
Female	7 (38.9%)	5 (22.7%)	14 (42.4%)	5 (29.4%)	31 (34.4%)
Race					
White	12 (66.7%)	21 (95.5%)	32 (97.0%)	17 (100.0%)	82 (91.1%)
Black or African American	6 (33.3%)	0	0	0	6 (6.7%)
Asian	0	1 (4.5%)	1 (3.0%)	0	2 (2.2%)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	7 (38.9%)	2 (9.1%)	14 (42.4%)	7 (41.2%)	30 (33.3%)
Not Hispanic or Latino	11 (61.1%)	20 (90.9%)	19 (57.6%)	10 (58.8%)	60 (66.7%)
Weight (kg)					
n	18	22	33	17	90
Mean (SD)	79.57 (16.421)	84.07 (13.413)	73.69 (14.787)	82.86 (12.582)	79.14 (14.857)
Median	78.75	81.15	75.70	80.90	78.70
Min, Max	44.5, 121.0	54.8, 113.4	44.5, 112.1	65.9, 107.3	44.5, 121.0
Height (cm)					
n	18	22	33	17	90
Mean (SD)	167.30 (11.287)	173.15 (9.386)	165.67 (9.307)	169.85 (8.175)	168.61 (9.860)
Median	166.00	174.00	164.00	168.00	168.00
Min, Max	151.0, 187.5	151.0, 193.0	151.0, 189.0	157.5, 182.8	151.0, 193.0
Body Mass Index (kg/m ²)					
n	18	22	33	17	90
Mean (SD)	28.44 (5.148)	27.94 (3.162)	26.75 (4.425)	28.74 (3.952)	27.75 (4.235)
Median	28.92	27.56	26.46	27.85	27.51
Min, Max	18.5, 35.0	23.6, 34.8	18.5, 35.0	22.2, 35.1	18.5, 35.1

US-04 試験総括報告書表 11 から引用

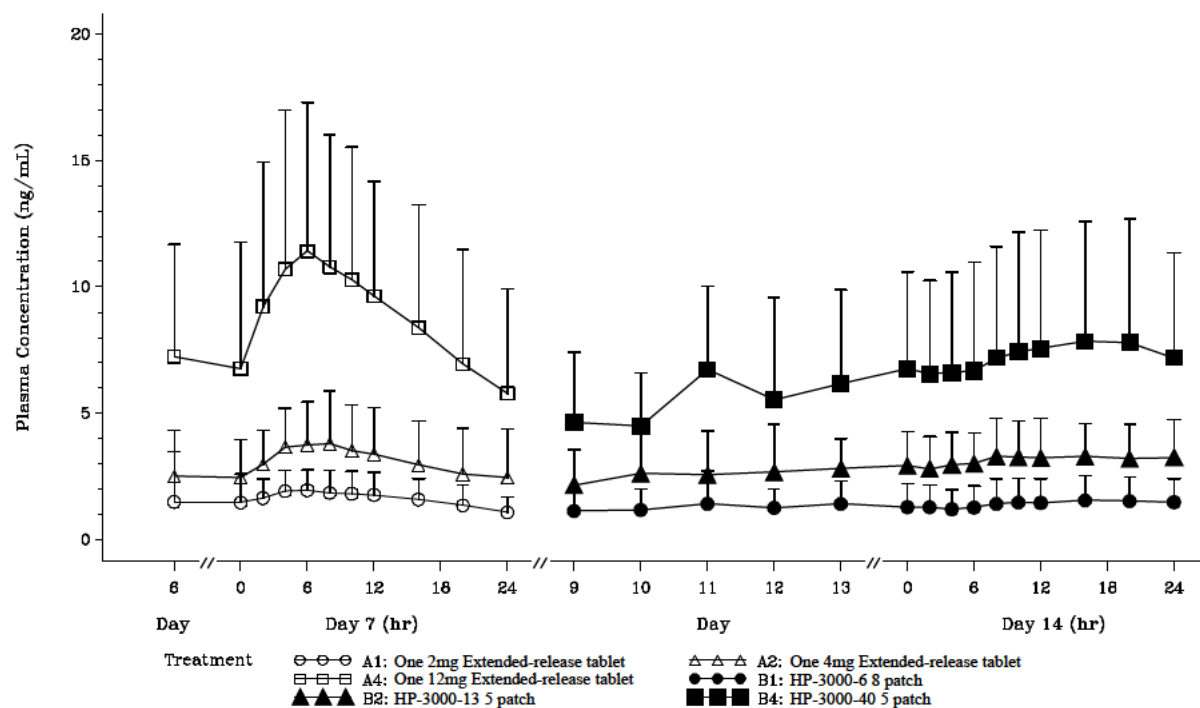
2.7.6.10.3 薬物動態

US-04 試験の薬物動態評価について主な結果を記載した。

(1) 血漿中薬物濃度推移

Part 1 及び Part 2 の血漿中ロピニロール濃度及び血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図を図 2.7.6.10-1～図 2.7.6.10-4 に示した。

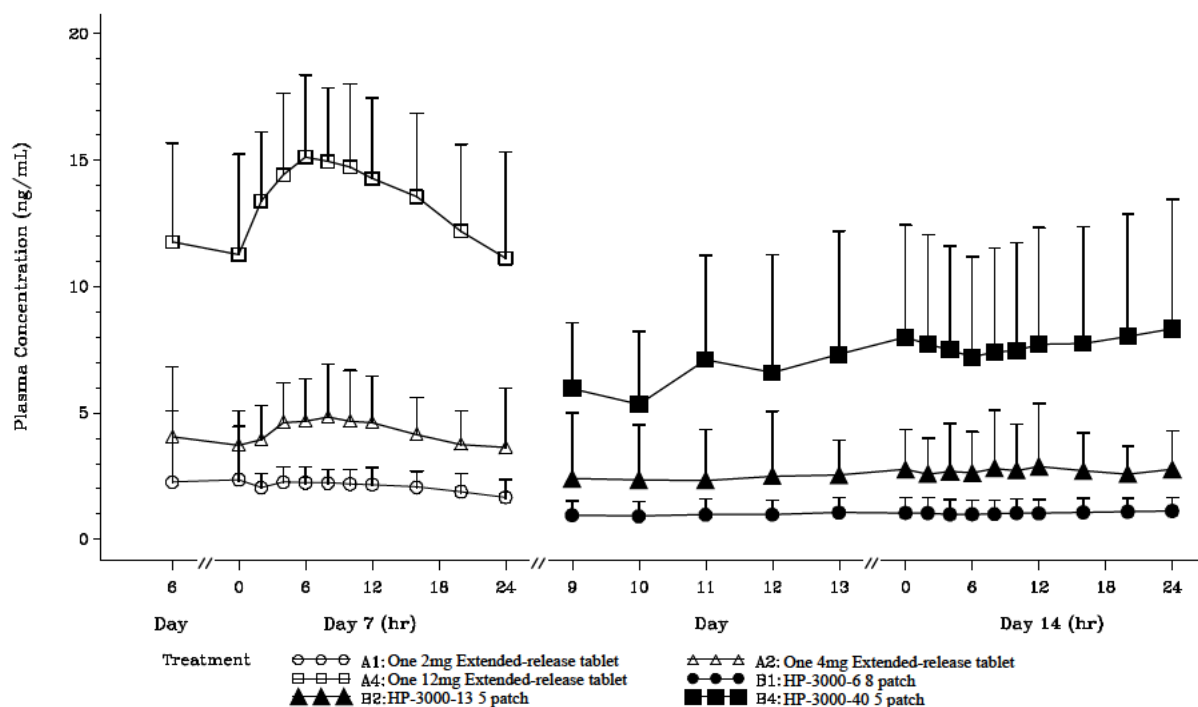
図 2.7.6.10-1 Part 1 における血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 + 標準偏差

US-04 試験総括報告書図 1 から引用

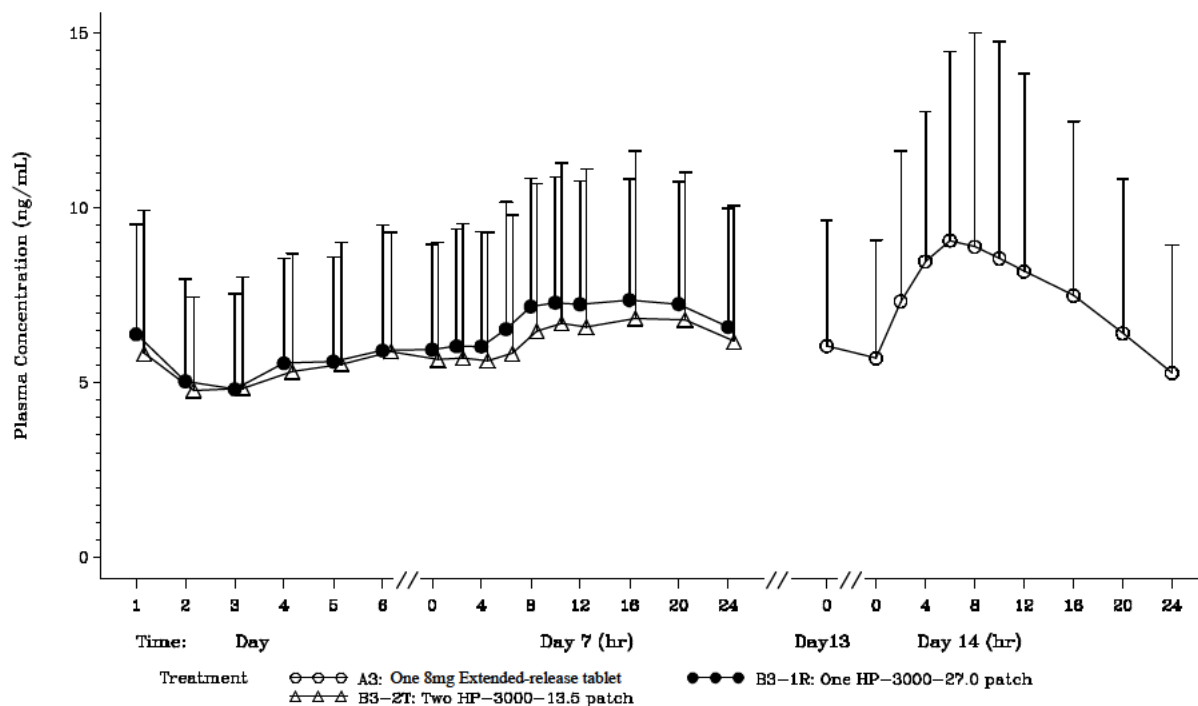
図 2.7.6.10-2 Part 1 における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図
(薬物動態解析対象集団)



平均値 + 標準偏差

US-04 試験総括報告書図 2 から引用

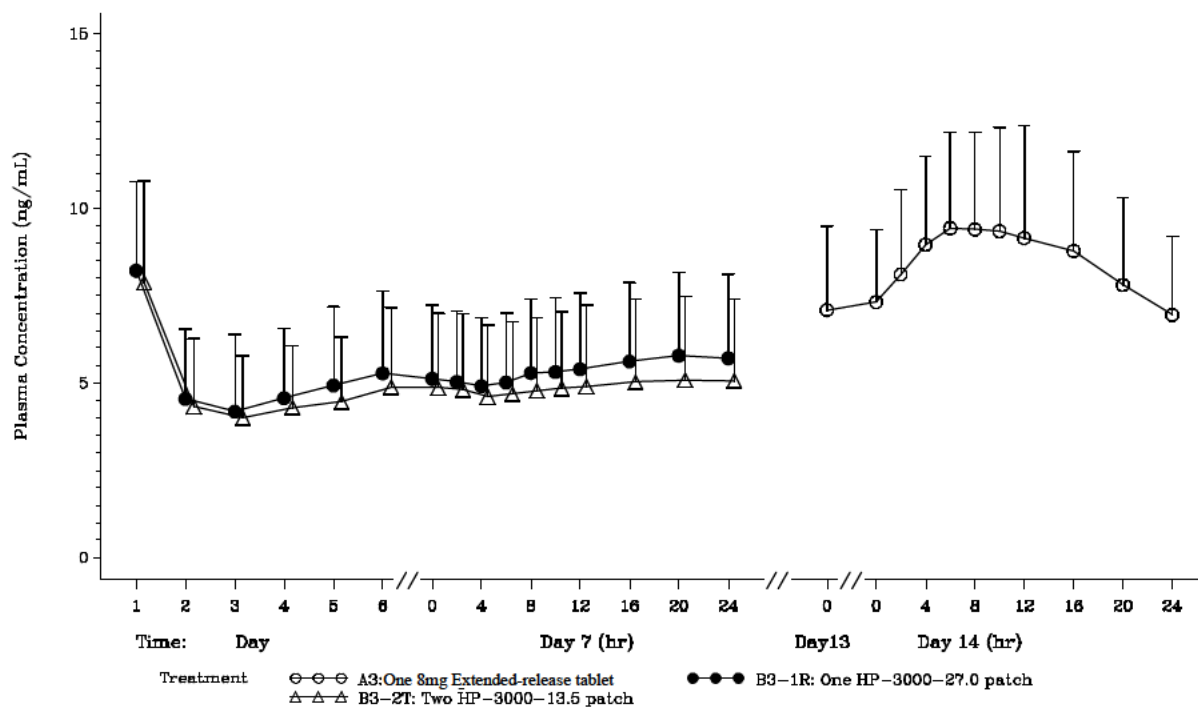
図 2.7.6.10-3 Part 2 における血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図 (薬物動態解析対象集団)



平均値 + 標準偏差

US-04 試験総括報告書図 3 から引用

図 2.7.6.10-4 Part 2 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

US-04 試験総括報告書図 4 から引用

(2) 血漿中薬物動態パラメータ

Part 1 及び Part 2 の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 2.7.6.10-4 及び表 2.7.6.10-5 に示した。

表 2.7.6.10-4 Part 1 及び Part 2 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）

Parameter (unit)	Statistics	Treatment ^{a)}								
		A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3-1R	B3-2T	B4
C _{max} ^{ss} (ng/mL)	n	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	Mean (SD)	2.28 (1.11)	4.30 (2.00)	10.6 (6.33)	12.3 (5.76)	1.67 (1.02)	3.86 (1.64)	8.29 (3.82)	7.53 (4.56)	8.14 (5.00)
	CV%	48.6	46.5	59.9	46.7	61.2	42.4	46.0	60.5	61.5
C _{min} ^{ss} (ng/mL)	n	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	Mean (SD)	0.950 (0.516)	1.97 (1.34)	4.48 (2.96)	4.83 (4.49)	1.10 (0.784)	2.39 (1.03)	5.17 (2.91)	5.03 (3.48)	5.90 (3.98)
	CV%	54.4	68.2	66.1	93.0	71.6	43.1	56.2	69.1	67.5
C _{av} ^{ss} (ng/mL)	n	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	Mean (SD)	1.63 (0.754)	3.19 (1.63)	7.55 (4.64)	8.63 (4.65)	1.40 (0.925)	3.19 (1.28)	6.90 (3.32)	6.38 (4.17)	7.05 (4.59)
	CV%	46.4	51.1	61.5	53.9	66.0	40.2	48.2	65.4	65.0
AUC _τ ^{ss} (h*ng/mL)	n	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	Mean (SD)	38.9 (18.1)	76.4 (39.0)	181 (111)	207 (111)	33.5 (22.1)	76.4 (30.6)	165 (79.7)	153 (100)	169 (110)
	CV%	46.5	51.1	61.6	53.9	66.0	40.1	48.3	65.5	65.1
t _{max} (h)	n	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	Median	5.03	5.98	6.00	6.00	20.0	10.9	14.0	16.0	16.0
	(Min, Max)	(0, 12.0)	(2.00, 15.9)	(0, 16.0)	(4.00,12.0)	(0, 24.0)	(0, 24.0)	(0, 24.1)	(0, 23.9)	(0, 23.9)
Fluctuation %	n	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	Mean (SD)	90.0 (59.4)	82.0 (48.5)	85.0 (51.0)	96.6 (38.5)	48.7 (25.0)	45.9 (19.2)	46.0 (23.5)	42.6 (18.7)	35.2 (14.5)
	CV%	66.0	59.2	60.0	39.9	51.2	41.8	51.0	44.0	41.1

a: A = Extended-release tablet; A1 = 2 mg; A2 = 4 mg; A3 = 8 mg; A4 = 12 mg; B = HP-3000 patch; B1 = 6.8 mg; B2 = 13.5 mg; B3 1R = 27.0 mg; B3 2T = 2 × 13.5 mg; B4 = 40.5 mg.

US-04 試験総括報告書表 12 から引用

表 2.7.6.10-5 Part 1 及び Part 2 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）

Parameter (unit)	Statistics	Treatment ^{a)}								
		A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3-1R	B3-2T	B4
$C_{\max}^{\text{ss}}$ (ng/mL)	n	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	Mean (SD)	2.90 (1.98)	5.35 (2.25)	10.5 (3.10)	16.2 (3.24)	1.22 (0.596)	3.38 (2.45)	6.38 (2.47)	5.67 (2.36)	8.70 (5.11)
	CV%	68.5	42.1	29.5	20.0	48.8	72.6	38.7	41.6	58.8
$C_{\min}^{\text{ss}}$ (ng/mL)	n	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	Mean (SD)	1.59 (0.700)	3.25 (1.28)	6.25 (1.73)	9.49 (4.23)	0.933(0.534)	2.25 (1.11)	4.48 (1.79)	4.25 (2.06)	6.87 (4.30)
	CV%	44.1	39.5	27.7	44.6	57.3	49.4	39.9	48.4	62.6
$C_{\text{av}}^{\text{ss}}$ (ng/mL)	n	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	Mean (SD)	2.07 (0.611)	4.33 (1.55)	8.57 (2.45)	13.4 (2.83)	1.06 (0.557)	2.74 (1.70)	5.39 (2.07)	4.90 (2.20)	7.61 (4.70)
	CV%	29.5	35.8	28.6	21.1	52.5	62.2	38.4	45.0	61.7
AUC_{τ}^{ss} (h*ng/mL)	n	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	Mean (SD)	49.6 (14.6)	104 (37.2)	205 (58.8)	321 (68.1)	25.4 (13.3)	65.5 (40.6)	129 (49.6)	117 (52.8)	182 (113)
	CV%	29.5	35.9	28.7	21.2	52.5	61.9	38.4	45.0	61.8
$t_{\max}$ (h)	n	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	Median	6.03	6.00	6.00	7.00	12.0	11.9	20.0	16.0	16.5
	(Min,Max)	(0, 20.0)	(4.00, 24.0)	(0, 16.0)	(2.00,24.1)	(0, 24.0)	(0, 24.0)	(0, 24.1)	(0, 24.0)	(0, 24.0)
Fluctuation%	n	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	Mean (SD)	72.3 (115)	49.1 (28.6)	49.4 (17.5)	52.3 (28.8)	32.9 (20.3)	36.2 (18.3)	35.2 (20.3)	32.1 (19.5)	26.3 (8.12)
	CV%	159.2	58.3	35.4	55.0	61.8	50.4	57.6	60.7	30.9

a: A = Extended-release tablet; A1 = 2 mg; A2 = 4 mg; A3 = 8 mg; A4 = 12 mg; B = HP-3000 patch; B1 = 6.8 mg; B2 = 13.5 mg; B3 1R = 27.0 mg; B3 2T = 2 × 13.5 mg; B4 = 40.5 mg.

US-04 試験総括報告書表 14 から引用

(3) 相対的バイオアベイラビリティ

ロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.10-6 に示した。

表 2.7.6.10-6 Part 1 及び Part 2 におけるロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の血漿中ロピニロールの相対的バイオアベイラビリティ (薬物動態解析対象集団)

Parameter	HP-3000-6.8 patch/ 2 mg tablet	HP-3000-13.5 patch/ 4 mg tablet	HP-3000-40.5 patch/ 12 mg tablet	HP-3000-27.0 patch/ 8 mg tablet	2 × HP-3000-13.5 patch/ 8 mg tablet
C_{max}^{SS}	0.651 [82.1]	0.902 [47.8]	0.587 [62.8]	0.787 [52.6]	0.693 [44.2]
AUC_{τ}^{SS}	0.741 [90.3]	1.03 [56.4]	0.739 [61.5]	0.933 [46.2]	0.815 [46.2]
C_{min}^{SS}	0.995 [96.7]	1.41 [82.0]	1.37 [77.7]	1.20 [65.6]	1.09 [69.2]

Geometric Mean [CV%]

US-04 試験総括報告書表 19 から引用

(4) 推定薬物吸収量

使用済みの HP-3000 に含まれる薬物残存量より算出したみかけの投与量及び推定薬物吸収率を表 2.7.6.10-7 に示した。

表 2.7.6.10-7 Part 1 及び Part 2 における HP-3000 のみかけの投与量及び推定薬物吸収量 (薬物動態解析対象集団)

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
HP-3000-6.8 patch (N = 17)							
Apparent Dose/mg	1.928 [0.778]	1.791 [0.708]	1.640 [0.686]	1.884 [0.820]	1.984 [0.784]	1.995 [0.911]	1.806 [0.720]
% Drug Released	28.3 [11.43]	26.3 [10.40]	24.1 [10.08]	27.7 [12.04]	29.2 [11.51]	29.3 [13.39]	26.5 [10.57]
HP-3000-13.5 patch (N = 22)							
Apparent Dose/mg	3.977 [1.959]	4.287 [2.087]	3.699 [1.230]	3.719 [1.507]	3.710 [0.919]	3.779 [1.005]	3.733 [0.934]
% Drug Released	29.1 [14.32]	31.4 [15.26]	27.1 [8.99]	27.2 [11.02]	27.1 [6.71]	27.6 [7.34]	27.3 [6.83]
2 × HP-3000-13.5 patch (N = 33) ^{a)}							
Apparent Dose/mg	4.605 [2.241]	4.479 [1.984]	4.383 [1.860]	4.454 [1.984]	4.396 [1.770]	4.505 [1.731]	4.035 [1.795]
% Drug Released	33.7 [16.39]	32.8 [14.51]	32.1 [13.60]	32.6 [14.50]	32.1 [12.95]	32.9 [12.65]	29.5 [13.12]
HP-3000-27.0 patch (N = 32)							
Apparent Dose/mg	9.172 [4.659]	9.637 [4.594]	9.298 [3.783]	8.964 [3.956]	9.417 [3.578]	8.572 [3.808]	8.417 [3.293]
% Drug Released	33.4 [16.75]	35.1 [16.54]	33.8 [13.62]	32.6 [14.26]	34.3 [12.87]	31.2 [13.73]	30.7 [11.89]
HP-3000-40.5 patch (N = 15)							
Apparent Dose/mg	8.336 [3.213]	9.419 [3.232]	10.436 [3.823]	9.099 [3.576]	9.821 [4.119]	9.947 [4.058]	9.789 [2.889]
% Drug Released	19.9 [7.66]	22.4 [7.68]	24.8 [9.11]	21.7 [8.51]	23.4 [9.81]	23.7 [9.65]	23.3 [6.89]

a: Each value for the 2 × HP 3000 13.5 patch group is for a single patch.

Day numbers are relative to the first day of dosing with specified HP-3000 patch = Day 1; apparent dose and percentage drug released are calculated from residual drug substance in used HP-3000 patches.

US-04 試験総括報告書表 20 から引用

2.7.6.10.4 安全性

US-04 試験の安全性評価について主な結果を記載した。

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

Part 1 及び Part 2 におけるロピニロール塩酸塩徐放錠投与期の重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.10-8、HP-3000 投与期の重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.10-9 にそれぞれ示した。

表 2.7.6.10-8 Part 1 及び Part 2 における重症度別の有害事象発現率（ロピニロール塩酸塩徐放錠投与）（安全性解析対象集団）

System Organ Class PT		Severity	Extended-release tablet				
			2 mg (N=18)	4 mg (N=22)	8 mg (N=33)	12 mg (N=17)	Overall (N=90)
Number of subjects with any TEAE		Mild	2 (11.1%)	5 (22.7%)	1 (3.0%)	2 (11.8%)	10 (11.1%)
		Moderate	2 (11.1%)	0	2 (6.1%)	1 (5.9%)	5 (5.6%)
		Severe	0	0	0	0	0
Eye disorders diplopia	眼障害 複視	Mild	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
		Mild	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders diarrhea dry mouth nausea toothache vomiting	胃腸障害 下痢 口内乾燥 悪心 歯痛 嘔吐	Mild	2 (11.1%)	2 (9.1%)	0	0	4 (4.4%)
		Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
		Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
		Mild	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
		Mild	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
		Mild	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
		Mild	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
		Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
General disorders and administration site conditions vessel puncture site pain	一般・全身障害および投与部 位の状態 血管穿刺部位疼痛	Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
		Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
immune system disorders allergy to arthropod sting	免疫系障害 節足動物刺傷アレルギー	Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
		Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
injury, poisoning and procedural complications thermal burn	障害、中毒および処置合併症 熱傷	Moderate	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Moderate	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
investigations electrocardiogram QT prolonged	臨床検査 心電図 QT 延長	Mild	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
		Mild	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
nervous system disorders dizziness headache	神経系障害 浮動性めまい 頭痛	Mild	0	0	1 (3.0%)	1 (5.9%)	2 (2.2%)
		Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Mild	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
psychiatric disorders insomnia	精神障害 不眠症	Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
		Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
skin and subcutaneous tissue disorders skin irritation	皮膚および皮下組織障害 皮膚刺激	Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
vascular disorders hypertension orthostatic hypotension	血管障害 高血圧 起立性低血圧	Mild	0	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	2 (2.2%)
		Moderate	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Moderate	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Mild	0	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	2 (2.2%)

US-04 試験総括報告書表 14.3.1.1.2 より作成

表 2.7.6.10-9 Part 1 及び Part 2 における重症度別の有害事象発現率 (HP-3000 投与) (安全性解析対象集団)

System Organ Class PT		Severity	HP-3000				
			6.8mg (N=18)	13.5mg (N=22)	27.0mg /2 × 13.5mg (N=33)	40.5mg (N=17)	Overall (N=90)
Number of subjects with any TEAE		Mild	3 (16.7%)	4 (18.2%)	4 (12.1%)	4 (23.5%)	15 (16.7%)
		Moderate	2 (11.1%)	3 (13.6%)	6 (18.2%)	4 (23.5%)	15 (16.7%)
		Severe	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
Blood and lymphatic system disorders anaemia	血液およびリンパ系障害 貧血	Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
		Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
ear and labyrinth disorders tinnitus	耳および迷路障害 耳鳴	Moderate	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
		Moderate	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
endocrine disorder hypoprolactinaemia	内分泌障害 低プロラクチン血症	Mild	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
		Moderate	0	0	2 (6.1%)	0	2 (2.2%)
		Mild	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
		Moderate	0	0	2 (6.1%)	0	2 (2.2%)
gastrointestinal disorders abdominal pain upper constipation nausea toothache vomiting	胃腸障害 上腹部痛 便秘 悪心 歯痛 嘔吐	Mild	2 (11.1%)	0	1 (3.0%)	0	3 (3.3%)
		Moderate	0	1 (4.5%)	1 (3.0%)	1 (5.9%)	3 (3.3%)
		Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
		Mild	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
		Mild	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
		Moderate	0	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	2 (2.2%)
		Mild	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
general disorders and administration site conditions asthenia malaise pain	一般・全身障害および投与部位 の状態 無力症 倦怠感 疼痛	Mild	0	0	0	2 (11.8%)	2 (2.2%)
		Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
infections and infestations gastroenteritis viral nasopharyngitis tooth infection urinary tract infection	感染症および寄生虫症 ウイルス性胃腸炎 上咽頭炎 歯感染 尿路感染症	Mild	0	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	2 (2.2%)
		Moderate	2 (11.1%)	0	0	1 (5.9%)	3 (3.3%)
		Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Mild	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
		Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
		Moderate	1 (5.6%)	0	0	1 (5.9%)	2 (2.2%)
injury, poisoning and procedural complications contusion	障害、中毒および処置合併症 挫傷	Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
		Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)

表 2.7.6.10-9 Part 1 及び Part 2 における重症度別の有害事象発現率 (HP-3000 投与) (安全性解析対象集団) (続き)

System Organ Class PT		Severity	HP-3000				
			6.8mg (N=18)	13.5mg (N=22)	27.0mg /2 × 13.5mg (N=33)	40.5mg (N=17)	Overall (N=90)
investigations	臨床検査	Moderate	0	0	1 (3.0%)	1 (5.9%)	2 (2.2%)
blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	Moderate	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	Mild	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
arthralgia	関節痛	Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
back pain	背部痛	Mild	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
nervous system disorders	神経系障害	Mild	2 (11.1%)	1 (4.5%)	2 (6.1%)	1 (5.9%)	6 (6.7%)
dizziness	浮動性めまい	Moderate	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
		Mild	0	0	1 (3.0%)	1 (5.9%)	2 (2.2%)
		Moderate	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
dysstasia	起立障害	Mild	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
somnolence	傾眠	Mild	1 (5.6%)	1 (4.5%)	1 (3.0%)	0	3 (3.3%)
tremor	振戦	Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
psychiatric disorders	精神障害	Mild	1 (5.6%)	2 (9.1%)	1 (3.0%)	0	4 (4.4%)
		Moderate	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
		Severe	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
hallucination	幻覚	Moderate	0	1 (4.5%)	0	0	1 (1.1%)
insomnia	不眠症	Mild	1 (5.6%)	2 (9.1%)	1 (3.0%)	0	4 (4.4%)
mental status changes	精神状態変化	Severe	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
dysuria	排尿困難	Moderate	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	Mild	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
penis disorder	陰茎障害	Mild	1 (5.6%)	0	0	0	1 (1.1%)
skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	Mild	0	0	1 (3.0%)	1 (5.9%)	2 (2.2%)
		Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
dermatitis contact	接触皮膚炎	Moderate	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
pruritus	そう痒症	Mild	0	0	0	1 (5.9%)	1 (1.1%)
skin irritation	皮膚刺激	Mild	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.1%)
vascular disorders	血管障害	Mild	0	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	2 (2.2%)
hypertension	高血圧	Mild	0	1 (4.5%)	0	1 (5.9%)	2 (2.2%)

US-04 試験総括報告書表 14.3.1.1.3 より作成

2.7.6.10.5.1 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において死亡例はみられなかった。

HP-3000 6.8mg 投与時、重篤な有害事象が 1 例（精神状態変化）みられた。フォローアップ来院の 1 週間後（33 日目）に発現し入院したが 23 日後に無治療で消失した。治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

2.7.6.10.6 臨床検査値の評価

血液学的検査において、治験薬投与前後で臨床的に意義のある変動はみられなかった。

血液生化学検査においては、Part 2 の HP-3000 27.0mg 投与時に有害事象として血中乳酸脱水素酵素増加が 1 例みられた。第 II 期終了時（22 日目）に発現し、フォローアップ来院時（28 日目）には消失を確認した。本事象は中等度で治験薬と因果関係は否定されなかった。

尿検査において、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

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

バイタルサインについては治験期間中、臨床上問題となる大きな変動は認められなかった。また、経口剤投与期と HP-3000 投与期に違いはみられなかった。

12 誘導心電図については、有害事象として心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転が各 1 例みられた。

心電図 QT 延長はロピニロール塩酸塩徐放錠 4mg 投与時（7 日目）に発現し同日に消失した。重症度は軽度で治験薬との因果関係は否定されなかった。心電図 T 波逆転は HP-3000 40.5mg 投与時（9 日目）に発現し翌日に消失した。重症度は中等度で治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.7.6.10.8 結論

- ロピニロール塩酸塩徐放錠投与後には血漿中ロピニロール濃度及び血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度が増加したが、HP-3000 投与時後は比較的一定に推移した。
- 全用量を通してロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の $AUC_{0-\infty}$ の相対的バイオアベイラビリティは 0.739～1.03 の範囲であった。
- ロピニロール塩酸塩徐放錠投与時においては、90 例中 15 例に有害事象がみられ、最も多かった SOC は胃腸障害であった。
- HP-3000 投与時では 90 例中 31 例に有害事象がみられた。このうち HP-3000 6.8mg 投与時に於いて重篤な有害事象（精神状態変化）が 1 例みられた。報告された有害事象について用量間での明らかな関連性は認められなかった。
- 本治験において死亡例はみられなかった。HP-3000 のいずれの投与量においても忍容性があり、安全性に問題がないと考えられた。

2.7.6.11 参考文献

- 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.