目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 116
2.7.4.3 臨床検査値の評価 116
2.7.4.3.1 血液学的検査 116
2.7.4.3.2 血液生化学検査 116
2.7.4.3.3 尿検査 116
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 117
2.7.4.4.1 バイタルサイン 117
2.7.4.4.2 心電図 117
2.7.4.4.3 眼科検査 117
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 118
2.7.4.5.1 内因性要因 118
2.7.4.5.2 外因性要因 119
2.7.4.5.3 薬物相互作用 119
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 120
2.7.4.5.5 過量投与 120
2.7.4.5.6 薬物乱用 120
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 121
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 121
2.7.4.6 市販後データ 121
2.7.4.7 付録 123
2.7.4.7.1 有害事象 123
2.7.4.7.2 臨床検査 184
2.7.4.7.3 バイタルサイン 214
2.7.4.7.4 心電図 222
2.7.4.7.5 海外市販後安全性情報 225

略語一覧

略語	省略しない用語	説明又は定義
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ca	calcium	カルシウム
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
Cl	chloride	塩素
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COMT	catechol-*O*-methyltransferase	カテコール-*O*-メチル基転移酵素
CRE	creatinine	クレアチニン
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DA	dopamine agonist	ドパミンアゴニスト
ENT	entacapone	エンタカポン
ERG	Electroretinography	網膜電図
GLU	glucose	ブドウ糖
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
Ht	hematocrit	ヘマトクリット値
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
K	potassium	カリウム
LD（LDH）	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	sodium	ナトリウム
OCT	Optical Coherence Tomography	光干渉断層撮影
PLT	platelet count	血小板数
PSUR	Periodic Safety Update Report	市販医薬品に関する定期的安全性最新報告
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate (Fridericia)	Fridericia の補正式による補正 QT
RBC	red blood cell count	赤血球数
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン
TC	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	中性脂肪
TP	total protein	総蛋白
VLDL	very low density lipoprotein	超低比重リポ蛋白
WBC	white blood cell count	白血球数
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

サフィナミドの安全性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1に示した。

サフィナミドの安全性は、レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を対象に国内で実施したプラセボ対照試験（ME2125-3 試験）及びレボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象に海外で実施したプラセボ対照試験（016 試験及び SETTLE 試験）の試験成績に基づいて評価した。また、ブリッジング試験である ME2125-3 試験とブリッジング対象試験である 016 試験の安全性プロファイルの類似性について評価した。サフィナミドの長期投与時の安全性は、国内で実施した 52 週間の一般臨床試験（ME2125-4 試験）及び海外で実施した 016 試験の 78 週間の期間延長試験（018 試験）の安全性試験成績に基づいて評価した。なお、本項では 018 試験の安全性試験成績は、016 試験の安全性試験成績と合算（以下、016/018 試験合算）して提示した。

海外で実施したレボドパ誘発ジスキネジアに対する効果を検討したプラセボ対照用量漸増試験（EMR-023 試験）及びプラセボ対照試験（SETTLE 試験、018 試験）の期間延長試験として実施した一般臨床試験（OLE 試験）の臨床的安全性は、主に死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象及び特に関心のある有害事象を評価した。

表 2.7.4-1 安全性の評価に用いた臨床試験の一覧

地域	試験番号 相 資料区分 添付資料番号	試験デザイン	対象患者	薬剤、用法及び用量	投与期間	安全性評価対象被験者数
プラセボ対照試験						
国内	ME2125-3 試験 第 II/III 相 評価資料 5.3.5.1-01	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ：141 名 50 mg：133 名 100 mg：132 名
海外	016 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-02	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ：222 名 50 mg：223 名 100 mg：224 名
海外	SETTLE 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-03	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者	サフィナミド 50 mg 又はプラセボより開始し、忍容性が良好であれば 100 mg（又はプラセボ）に増量 1 日 1 回経口投与	24 週間	プラセボ：275 名 50-100 mg：274 名
長期投与試験						
国内	ME2125-4 試験 第 III 相 評価資料 5.3.5.2-01	非盲検試験	レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者	サフィナミド 50 mg 1 日 1 回経口投与し、5 週以降は 100 mg まで増量可能	52 週間	50-100 mg：203 名
海外	018 試験 第 III 相 参考資料 5.3.5.1-10	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	016 試験を完了したパーキンソン病患者	サフィナミド 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	78 週間	プラセボ：175 名 50 mg：189 名 100 mg：180 名
海外	OLE 試験 第 III 相 参考資料 5.3.5.2-02	非盲検試験	先行試験を完了したパーキンソン病患者	サフィナミド 50 mg より開始し、忍容性が良好であれば 100 mg に増量 1 日 1 回経口投与	最長 3 年間	50-100 mg 日内変動無パーキンソン病患者：169 名 [a)] 日内変動有パーキンソン病患者：795 名 [b)] 合計：964 名
その他						
海外	EMR-023 試験 第 II 相 参考資料 5.3.5.4-06	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間試験	レボドパ誘発ジスキネジアを有するパーキンソン病患者	Day 26 までにサフィナミドを漸増（100 mg→150 mg→200 mg→250 mg→300 mg）又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	66 日間	プラセボ：6 名 サフィナミド：20 名

a) MOTION-EXT 試験：126 名（プラセボ群：45 名、サフィナミド群：81 名）、28780 試験：21 名、EMR-024 試験：18 名、その他：4 名

b) 018 試験：361 名（プラセボ群：114 名、50 mg 群：121 名、100 mg 群：126 名）、SETTLE 試験：425 名（プラセボ群：201 名、50-100 mg 群：224 名）、EMR-023 試験：9 名（プラセボ群：1 名、サフィナミド群：8 名）

2.7.4.1.1.1 安全性評価対象被験者数

国内試験での安全性評価対象被験者数は、ME2125-3 試験 406 名（プラセボ投与：141 名、サフィナミド投与：265 名）及び ME2125-4 試験 203 名であり、国内試験でサフィナミドが投与された被験者数合計は 468 名であった。

海外試験での安全性評価対象被験者数は、016/018 試験合算及び SETTLE 試験合計で 1218 名（プラセボ投与：497 名、サフィナミド投与：721 名）であった。また、OLE 試験に組み入れられ、先行プラセボ対照試験でプラセボが投与された被験者数は 316 名（SETTLE 試験：201 名、018 試験：114 名、EMR-023 試験：1 名）であり、海外試験でサフィナミドが投与された被験者数合計は 1037 名であった。なお、EMR-023 試験でサフィナミドが高用量投与され、OLE 試験に組み入れられた被験者 8 名は、OLE 試験の安全性評価対象被験者から除外した。

EMR-023 試験では、国内申請用量を超えるサフィナミド（開始用量：100 mg/日、300 mg/日まで漸増）が投与されたことから、本試験の安全性情報は過量投与時の情報として記載した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

国内外いずれの試験も、治験薬が 1 回以上投与されたレボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を安全性評価対象とした。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象の定義及び収集

国内外いずれの試験も、有害事象の定義は「治験薬を投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない」とした。また、国内外いずれの試験も、治験薬投与開始後に発現した有害事象を対象に安全性評価を実施した。

2.7.4.1.1.2.2 有害事象の読替え

本項では、有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version; MedDRA/J）Ver. [redacted] を用いて読み替え再集計し、基本語で示した。

2.7.4.1.1.2.3 有害事象の程度

国内外いずれの試験も、軽度（Mild）、中等度（Moderate）、重度（Severe）の 3 段階で有害事象の程度を判定した。国内外試験の有害事象の程度の判定基準を表 2.7.4-2に示した。

程度別の集計では、同一被験者で同一用語・分類の有害事象が複数回観察された場合は、最も重い程度を用いた。

表 2.7.4-2 有害事象の程度の判定基準（国内試験、海外試験）

国内外の別	試験番号	程度	判定基準
国内試験	ME2125-3 試験 ME2125-4 試験	軽度	日常生活に支障を来さない
		中等度	日常生活に何らかの支障を来す
		重度	日常生活を営むことができない
海外試験	016 試験 018 試験	軽度	障害や機能不全を来さず、処置なく回復
		中等度	障害や機能不全を来さないが、処置を要する
		重度	一時的及び軽度の障害や機能不全を来し、処置を要する
	SETTLE 試験	軽度	被験者は事象又は症状を認識しているが、容易に耐えられる
		中等度	被験者は、通常の活動レベルを妨げる又は低下するのに十分な不快を感じる
		重度	重大な機能障害：被験者は通常の活動を行うことができず、生活が脅かされている

2.7.4.1.1.2.4 治験薬との因果関係

国内試験及び海外試験の治験薬との因果関係を表 2.7.4-3に示した。

国内試験では、発現した有害事象の治験薬との因果関係を 2 段階（関連性が否定できる／関連性が否定できない）で判定した。

016 試験及び 018 試験では、発現した有害事象の治験薬との因果関係を 5 段階で、SETTLE 試験では 4 段階で判定した。

国内試験では「関連性が否定できない」、海外試験では「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」に判定されたものを治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）とした。

表 2.7.4-3 治験薬との因果関係（国内試験、海外試験）

国内外の別	試験番号	治験薬との因果関係	副作用の判定
国内試験	ME2125-3 試験 ME2125-4 試験	「関連性が否定できない」 「関連性が否定できる」	○ ×
海外試験	016 試験 018 試験	「多分関連あり（Probable）」 「関連あるかもしれない（Possible）」 「多分関連なし（Unlikely）」 「関連なし（Not Related）」 「不明（Unknown）」	○ ○ × × ○
	SETTLE 試験	「多分関連あり（Probable）」 「関連あるかもしれない（Possible）」 「多分関連なし（Unlikely）」 「関連なし（Unrelated）」	○ ○ × ×

2.7.4.1.1.2.5 重篤な有害事象の定義

国内試験及び海外試験の重篤な有害事象の定義を表 2.7.4-4に示した。

国内試験及び SETTLE 試験では 6 項目、016 試験及び 018 試験では 5 項目を重篤な有害事象と定義した。

表 2.7.4-4 重篤な有害事象の定義（国内試験、海外試験）

国内外の別	試験番号	重篤な有害事象の定義
国内試験	ME2125-3 試験 ME2125-4 試験	(1) 死に至るもの (2) 生命を脅かすもの (3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5) 先天異常を来すもの (6) その他の医学的に重要な状態：即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記(1)～(5)のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象
海外試験	SETTLE 試験	
	016 試験 018 試験	(1) 死に至るもの (2) 生命を脅かすもの (3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5) 先天異常を来すもの

2.7.4.1.1.2.6 臨床検査値の評価

国内外いずれの試験も、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）の評価は、ベースラインと各評価時期の検査値を比較し、各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して、臨床上問題となる検査値の変動を異常変動「あり」と判定し、異常変動「あり」と判断された場合は有害事象とした。

2.7.4.1.1.2.7 血圧、脈拍数の評価

国内試験及び海外試験での血圧・脈拍測定方法を表 2.7.4-5に示した。

国内外いずれの試験も、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の評価は、ベースラインと各評価時期の検査を比較し、各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して、臨床的に問題となる検査値であるかを判定し、臨床上問題となるものを有害事象とした。

なお、海外試験では、仰臥位で 5 分以上経過後、血圧及び脈拍数を測定した。その後、立位に体位変換して 1 分後及び 3 分後に血圧及び脈拍数を測定した。

表 2.7.4-5 血圧・脈拍測定方法（国内試験、海外試験）

国内外の別	試験番号	測定方法
国内試験	ME2125-3 試験 ME2125-4 試験	座位で 5 分間安静にしたのち、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を測定した。
海外試験	016 試験 018 試験 SETTLE 試験	仰臥位で 5 分以上経過後、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を測定した。その後、立位に体位変換して 1 分後及び 3 分後に収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を測定した。

2.7.4.1.1.2.8 心電図の評価

国内外いずれの試験も、心電図検査（12 誘導心電図）の評価は、ベースラインと各評価時期の検査を比較し、各被験者の生理的変動の範囲及び臨床的な意義を考慮して、臨床的に問題となる変動であるかを判定し、臨床上問題となるものを有害事象とした。

なお、海外試験では、全心電図チャートを中央判定機関へ送付し、循環器専門医師が臨床的意義を判定した。

2.7.4.1.1.2.9 眼科検査の評価

海外試験では、各種眼科検査を実施した。国内試験では、健康成人を対象とした ME2125-1 試験でのみ眼科検査を実施した。実施した眼科検査の時期及び項目を表 2.7.4-6に示した。

眼科検査の評価は、各被験者の臨床的な意義を考慮して、臨床的に問題となる所見であるか判定し、臨床上問題となるものを有害事象とした。なお、海外試験の各種眼科検査項目を解析した要約を2.7.4.4.3に示した。

表 2.7.4-6 眼科検査の時期及び項目

	016 試験	SETTLE 試験	018 試験	OLE 試験	ME2125-1 試験
検査時期	スクリーニング時 12 週後 24 週後（中止時）	スクリーニング時 12 週後 24 週後（中止時）	24 週後 52 週後 78 週後（中止時）	ベースライン時 24 週毎 治療終了時	スクリーニング時 入院時（屈折率、視野、眼底検査及びスリットランプは除く） 事後検診時 中止時
検査項目	視力、色覚、視野、眼底	視力、色覚、視野、眼底 全般（眼の合併症/使用薬剤、白内障を分類するためのスリットランプ、眼内圧） OCT（資格認定された設備のある施設のみ）	視力、色覚、視野、眼底	視力、色覚、視野、眼底 全般（眼の合併症/使用薬剤、白内障を分類するためのスリットランプ、眼内圧） OCT（資格認定された設備のある施設のみ）	視力、屈折率、色識別、視野、眼底検査、白内障を分類するためのスリットランプ

OCT = Optical Coherence Tomography（光干渉断層撮影）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性評価に用いた主要な臨床試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-7に示した。

2.7.4.1.2.1 プラセボ対照試験

2.7.4.1.2.1.1 ME2125-3 試験

本試験は、レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 24 週間、1 日 1 回経

口投与した。プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の投与期間の平均値（標準偏差、以下同様）は、それぞれ 145.36（48.92）日、158.74（32.15）日及び 156.90（36.87）日であった。

2.7.4.1.2.1.2 016 試験

本試験は、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 24 週間、1 日 1 回経口投与した。プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の投与期間の平均値は、それぞれ 158.6（44.8）日、164.3（38.5）日及び 160.1（43.2）日であった。

2.7.4.1.2.1.3 SETTLE 試験

本試験は、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、プラセボ又はサフィナミドを 24 週間、1 日 1 回経口投与した。本試験では、全ての被験者でサフィナミド 50 mg より投与を開始し、忍容性に問題ない場合には 3 週以降 100 mg に増量し、その後は 1 日 1 回 50 mg 又は 100 mg を経口投与した。プラセボ群及び 50-100 mg 群の投与期間の平均値は、それぞれ 160.9（37.3）日及び 162.4（37.7）日であった。また、50-100 mg 群の平均投与量は、90.03（12.57）mg/日であった。

2.7.4.1.2.2 長期投与試験

2.7.4.1.2.2.1 ME2125-4 試験

本試験は、レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を対象とした非盲検非対照試験であり、サフィナミドを 52 週間、1 日 1 回経口投与した。本試験は、全ての被験者で 50 mg より投与を開始し、増量基準に合致し、かつ被験者の希望があった場合に限り 5 週以降 100 mg に増量することとした。投与期間の平均値は、298.12（116.25）日であり、平均投与量は、68.20（20.23） mg/日であった。

2.7.4.1.2.2.2 018 試験

本試験は、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、016 試験（24 週間）から継続し、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 78 週間（016 試験を含めた総投与期間は 102 週間）、1 日 1 回経口投与した。016 試験を含むプラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の投与期間の平均値は、それぞれ 557.8（262.2）日、566.9（250.4）日及び 567.8（257.9）日であった。

2.7.4.1.2.3 その他の試験

EMR-023 試験は、レボドパ誘発性ジスキネジアを有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験であり、サフィナミドを 100 mg より投与開始した。その後 50 mg ずつ漸増し、投与 26 日後に 300 mg まで増量後、40 日間、1 日 1 回継続投与した。プラセボ群及びサフィナミド群の投与期間の平均値は、それぞれ 65.0 日及び 64.3 日であった。

表 2.7.4-7 治験薬の曝露状況

	プラセボ対照試験								長期投与試験			
	国内試験			海外試験					国内試験	海外試験		
	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験		ME2125-4 試験	018 試験 [a]		
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	50-100 mg (N = 203)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
投与期間、日												
度数	141	133	132	222	223	224	275	274	202	222	223	224
平均値	145.36	158.74	156.90	158.6	164.3	160.1	160.9	162.4	298.12	557.8	566.9	567.8
標準偏差	48.92	32.15	36.87	44.8	38.5	43.2	37.3	37.7	116.25	262.2	250.4	257.9
中央値	168.0	168.0	168.0	170.0	171.0	170.5	170.0	170.5	364.0	720.0	716.0	715.5
最小値, 最大値	9, 175	3, 175	1, 175	1, 255	1, 235	1, 242	4, 203	3, 231	4, 371	1, 831	1, 814	1, 813
投与期間、n (%)												
1 日以上	141 (100)	133 (100)	132 (100)	222 (100)	223 (100)	224 (100)	275 (100)	274 (100)	202 (99.5)	222 (100)	223 (100)	224 (100)
4 週以上	132 (93.6)	130 (97.7)	127 (96.2)	212 (95.5)	216 (96.9)	214 (95.5)	268 (97.5)	267 (97.4)	193 (95.1)	212 (95.5)	216 (96.9)	214 (95.5)
12 週以上	119 (84.4)	125 (94.0)	124 (93.9)	204 (91.9)	210 (94.2)	208 (92.9)	257 (93.5)	256 (93.4)	183 (90.1)	204 (91.9)	210 (94.2)	208 (92.9)
6 ヶ月以上	0	0	0	25 (11.3)	28 (12.6)	29 (12.9)	19 (6.9)	27 (9.9)	161 (79.3)	178 (80.2)	187 (83.9)	181 (80.8)
12 ヶ月以上	0	0	0	0	0	0	0	0	53 (26.1)	167 (75.2)	166 (74.4)	170 (75.9)
平均投与量、mg/日												
度数	-	-	-	-	-	-	-	274	202	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	90.03	68.20	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	12.57	20.23	-	-	-
中央値	-	-	-	-	-	-	-	94.79	57.64	-	-	-
最小値, 最大値	-	-	-	-	-	-	-	33.33, 107.19	20.83, 97.12	-	-	-

a) 018 試験は、016 試験のみに参加し、018 試験に移行しなかった被験者を含む。

ME2125-4 試験は、1 名の被験者で治験薬を投与したものの、次の来院前に死亡し服薬調査ができず、服薬情報が不明のため、投与期間が算出できなかった

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価対象被験者の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-8に示した。

2.7.4.1.3.1 プラセボ対照試験

ME2125-3 試験での性別（プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の最小値～最大値、以下同様）は、男性が 42.6～47.7%、女性が 52.3～57.4%であり、男女の割合はほぼ 1：1 であった。年齢の平均値は 67.05～68.59 歳、body mass index（BMI）の平均値は 22.39～22.51 kg/m^2 であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 7.89～8.49 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）の平均値は 2.32～2.38、レボドパ製剤のベースライン時投与量の平均値は 424.29～448.68 mg/日であった。

016 試験での性別は、男性が 70.4～72.8%、女性が 27.2～29.6%であり、男性の割合が高かった。年齢の平均値は 59.4～60.1 歳、BMI の平均値は 23.8～24.2 kg/m^2 であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 7.9～8.3 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）の平均値は 2.8、レボドパ製剤のベースライン時投与量の平均値は 572.5～622.9 mg/日であった。

SETTLE 試験での性別は、男性が 59.3～62.4%、女性は 37.6～40.7%であり、男性の割合が高かった。年齢の平均値は 61.7～62.1 歳、BMI の平均値は 25.3～25.6 kg/m^2 であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 8.9～9.0 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）の平均値は 2.5、レボドパ製剤のベースライン時投与量の平均値は 760.8～792.3 mg/日であった。

2.7.4.1.3.2 長期投与試験

ME2125-4 試験での性別の割合は男性が 40.9%、女性が 59.1%であった。年齢の平均値は 67.43 歳、BMI の平均値は 21.97 kg/m^2 であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 9.87 年、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）の平均値は 2.37、レボドパ製剤のベースライン時投与量の平均値は 445.81 mg/日であった。

018 試験は 016 試験の継続投与試験のため、安全性評価対象被験者の主な患者背景は、016 試験と同じであった。

表 2.7.4-8 人口統計学的特性及びその他の特性（ME2125-3 試験、ME2125-4 試験、016/018 試験合算、SETTLE 試験）

		国内試験			海外試験					国内試験
		ME2125-3 試験			016/018 試験合算			SETTLE 試験		ME2125-4 試験
		プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	50-100 mg (N = 203)
性別、n (%)	男性	60 (42.6)	58 (43.6)	63 (47.7)	160 (72.1)	157 (70.4)	163 (72.8)	163 (59.3)	171 (62.4)	83 (40.9)
	女性	81 (57.4)	75 (56.4)	69 (52.3)	62 (27.9)	66 (29.6)	61 (27.2)	112 (40.7)	103 (37.6)	120 (59.1)
年齢、歳	平均値	68.59	67.05	68.02	59.4	60.1	60.1	62.1	61.7	67.43
	標準偏差	7.57	9.04	9.58	9.4	9.7	9.2	8.9	9.0	8.61
	中央値	69.00	68.00	70.00	60.0	61.0	60.0	62.0	62.5	68.00
	最小値, 最大値	44.00, 85.00	42.00, 91.00	32.00, 87.00	34.0, 77.0	35.0, 78.0	35.0, 80.0	30.0, 79.0	40.0, 80.0	42.00, 87.00
年齢、n (%)	65 歳未満	27 (19.1)	46 (34.6)	39 (29.5)	150 (67.6)	145 (65.0)	149 (66.5)	157 (57.1)	160 (58.4)	63 (31.0)
	65 歳以上	114 (80.9)	87 (65.4)	93 (70.5)	72 (32.4)	78 (35.0)	75 (33.5)	118 (42.9)	114 (41.6)	140 (69.0)
体重、kg	度数	141	133	132	222	223	224	274	272	203
	平均値	55.20	55.84	55.33	64.2	63.1	63.2	71.0	72.5	53.81
	標準偏差	12.68	12.46	11.80	13.3	12.4	13.9	15.8	16.4	12.11
	中央値	54.60	53.40	53.70	62.0	61.0	61.2	69.6	71.0	52.80
	最小値, 最大値	29.30, 95.30	33.00, 100.40	34.80, 89.20	34.0, 120.0	38.5, 97.6	34.0, 96.0	35.0, 124.5	39.0, 125.0	31.00, 98.00
BMI、kg/m^2	度数	141	133	132	222	223	224	274	271	203
	平均値	22.39	22.51	22.41	24.2	23.9	23.8	25.3	25.6	21.97
	標準偏差	3.57	4.12	3.81	4.2	4.1	4.4	4.2	4.7	3.64
	中央値	22.36	21.81	22.08	23.9	23.7	23.3	24.9	25.0	21.56
	最小値, 最大値	13.47, 31.16	16.05, 44.41	15.88, 40.04	15.1, 42.0	15.0, 38.7	14.5, 43.0	15.4, 43.1	16.1, 40.9	14.58, 31.82
BMI、n (%)	22 kg/m^2 未満	65 (46.1)	68 (51.1)	66 (50.0)	64 (28.8)	76 (34.1)	75 (33.5)	62 (22.5)	57 (20.8)	110 (54.2)
	22 kg/m^2 以上	76 (53.9)	65 (48.9)	66 (50.0)	158 (71.2)	147 (65.9)	149 (66.5)	212 (77.1)	214 (78.1)	93 (45.8)
	不明	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0
人種、n (%)	日本人	141 (100)	133 (100)	132 (100)	0	0	0	0	0	203 (100)
	白人	0	0	0	42 (18.9)	43 (19.3)	45 (20.1)	188 (68.4)	183 (66.8)	0
	アジア人	0	0	0	180 (81.1)	180 (80.7)	179 (79.9)	85 (30.9)	88 (32.1)	0
	その他	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0
パーキンソン病の罹病期間（年）	平均値	7.89	8.30	8.49	8.3	7.9	8.2	9.0	8.9	9.87
	標準偏差	5.07	4.26	5.31	3.8	3.9	3.8	4.8	4.3	5.34
	中央値	7.14	7.94	7.15	7.0	6.6	7.1	7.6	7.7	9.23
	最小値, 最大値	0.60, 34.24	1.21, 20.26	1.14, 29.13	2.4, 23.7	-0.2, 25.3	-0.1, 27.3	0.2, 30.6	0.9, 28.4	1.05, 39.01
パーキンソン病の罹病期間、n (%)	10 年未満	103 (73.0)	87 (65.4)	94 (71.2)	168 (75.7)	178 (79.8)	166 (74.1)	183 (66.5)	187 (68.2)	115 (56.7)
	10 年以上	38 (27.0)	46 (34.6)	38 (28.8)	54 (24.3)	45 (20.2)	58 (25.9)	92 (33.5)	87 (31.8)	88 (43.3)

表 2.7.4-8 人口統計学的特性及びその他の特性（ME2125-3 試験、ME2125-4 試験、016/018 試験合算、SETTLE 試験）（続き）

		国内試験			海外試験					国内試験
		ME2125-3 試験			016/018 試験合算			SETTLE 試験		ME2125-4 試験
		プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	50-100 mg (N = 203)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）	度数	141	133	132	222	223	224	274	274	203
	平均値	2.32	2.34	2.38	2.8	2.8	2.8	2.5	2.5	2.37
	標準偏差	0.60	0.62	0.64	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.71
	中央値	2.00	2.00	2.50	3.0	3.0	3.0	2.5	2.5	2.50
	最小値, 最大値	0.00, 3.00	0.00, 4.00	0.00, 4.00	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.5, 4.0	1.5, 4.0	1.0, 4.0	0.00, 4.00
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）、n (%)	0	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	3 (1.5)
	1	6 (4.3)	6 (4.5)	6 (4.5)	3 (1.4)	3 (1.3)	0	0	7 (2.6)	19 (9.4)
	1.5	24 (1.4)	7 (5.3)	5(3.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)	23 (8.4)	12 (4.4)	4 (2.0)
	2	62 (44.0)	54 (40.6)	49 (37.1)	38 (17.1)	35 (15.7)	43 (19.2)	87 (31.6)	84 (30.7)	60 (29.6)
	2.5	25 (17.7)	19 (14.3)	30 (22.7)	63 (28.4)	67 (30.0)	57 (25.4)	67 (24.4)	77 (28.1)	34 (16.7)
	3	44 (31.2)	45 (33.8)	37 (20.8)	80 (36.0)	88 (39.5)	87 (38.8)	81 (29.5)	82 (29.9)	81 (39.9)
	4	0	1 (0.8)	4 (3.0)	34 (15.3)	28 (12.6)	31 (13.8)	16 (5.8)	12 (4.4)	2 (1.0)
	不明	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ベースライン時のレボドパ用量、mg/日	度数	141	133	132	222	223	224	272	273	203
	平均値	424.29	448.68	448.11	619.2	622.9	572.5	792.3	760.8	445.81
	標準偏差	136.11	157.58	154.90	338.0	327.9	288.3	400.7	445.9	160.91
	中央値	400.00	400.00	400.00	500.0	500.0	500.0	750.0	625.0	400.00
	最小値, 最大値	300.00, 1100.00	300.00, 1000.00	300.00, 1000.00	50.0, 2000.0	0.0, 1700.0	100.0, 2250.0	200.0, 2750.0	125.0, 3200.0	300.00, 1100.00
ベースライン時のレボドパ用量、n (%)	450 mg/日未満	80 (56.7)	75 (56.4)	70 (53.0)	91 (41.0)	86 (38.6)	99 (44.2)	60 (21.8)	59 (21.5)	109 (53.7)
	450 mg/日以上	61 (43.3)	58 (43.6)	62 (47.0)	131 (59.0)	137 (61.4)	125 (55.8)	212 (77.1)	214 (78.1)	94 (46.3)
	不明	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0
レボドパ製剤以外の抗パーキンソン病薬の併用有無、n (%)	無	14 (9.9)	6 (4.5)	14 (10.6)	19 (8.6)	30 (13.5)	20 (8.9)	27 (9.8)	21 (7.7)	16 (7.9)
	有	127 (90.1)	127 (95.5)	118 (89.4)	203 (91.4)	193 (86.5)	204 (91.1)	248 (90.2)	253 (92.3)	187 (92.1)
併用抗パーキンソン病薬、n (%)										
ドパミンアゴニスト		102 (72.3)	112 (84.2)	102 (77.3)	141 (63.5)	141 (63.2)	129 (57.6)	200 (72.7)	205 (74.8)	164 (80.8)
エンタカポン		65 (46.1)	59 (44.4)	57 (43.2)	89 (40.1)	83 (37.2)	89 (39.7)	137 (49.8)	139 (50.7)	83 (40.9)
ゾニサミド		0	0	0	0	0	0	0	0	69 (34.0)
イストラデフィリン		0	0	0	0	0	0	0	0	56 (27.6)
併用抗パーキンソン病薬の組合せ、n (%)										
レボドパのみ		14 (9.9)	6 (4.5)	14 (10.6)	19 (8.6)	30 (13.5)	20 (8.9)	27 (9.8)	21 (7.7)	16 (7.9)
レボドパ + ドパミンアゴニスト		52 (36.9)	62 (46.6)	54 (40.9)	76 (34.2)	72 (32.3)	76 (33.9)	90 (32.7)	94 (34.3)	48 (23.6)
レボドパ + エンタカポン		15 (10.6)	9 (6.8)	9 (6.8)	24 (10.8)	14 (6.3)	36 (16.1)	27 (9.8)	28 (10.2)	4 (2.0)
レボドパ + ドパミンアゴニスト + エンタカポン		50 (35.5)	50 (37.6)	48 (36.4)	65 (29.3)	69 (30.9)	53 (23.7)	110 (40.0)	111 (40.5)	29 (14.3)
その他		10 (7.1)	6 (4.5)	7 (5.3)	38 (17.1)	38 (17.0)	39 (17.4)	21 (7.6)	20 (7.3)	106 (52.2)

2.7.4.2 有害事象

安全性評価に用いた国内試験（ME2125-3 試験、ME2125-4 試験）及び海外試験（016 試験、SETTLE 試験、018 試験）の全ての有害事象及び副作用の発現率は、付録 表 2.7.4-76～付録 表 2.7.4-80に示した。なお、健康成人を対象とした ME2125-1 試験及び ME2125-2 試験で認められた有害事象については、表 2.7.6.6-11、表 2.7.6.6-12 及び表 2.7.6.4-5 に示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の概要

1) プラセボ対照試験

国内外プラセボ対照試験での有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-9に示した。

ME2125-3 試験での有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 58.9%（83 名/141 名）、60.2%（80 名/133 名）及び 61.4%（81 名/132 名）であり、副作用発現率は、24.8%（35 名/141 名）、31.6%（42 名/133 名）及び 30.3%（40 名/132 名）であった。重篤な有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 5.0%（7 名/141 名）、6.0%（8 名/133 名）及び 5.3%（7 名/132 名）であり、重篤な副作用発現率は、0.7%（1 名/141 名）、0.8%（1 名/133 名）及び 0.8%（1 名/132 名）であった。

016 試験での有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 74.8%（166 名/222 名）、71.7%（160 名/223 名）及び 71.9%（161 名/224 名）であり、副作用発現率は、40.1%（89 名/222 名）、41.7%（93 名/223 名）及び 43.3%（97 名/224 名）であった。重篤な有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 7.7%（17 名/222 名）、4.0%（9 名/223 名）及び 10.3%（23 名/224 名）であり、重篤な副作用発現率は、1.8%（4 名/222 名）、0.9%（2 名/223 名）及び 2.7%（6 名/224 名）であった。

SETTLE 試験での有害事象発現率は、プラセボ群 70.2%（193 名/275 名）、50-100 mg 群 73.7%（202 名/274 名）であり、副作用発現率は、プラセボ群 28.7%（79 名/275 名）、50-100 mg 群 32.1%（88 名/274 名）であった。重篤な有害事象発現率は、プラセボ群 9.1%（25 名/275 名）、50-100 mg 群 6.9%（19 名/274 名）であり、重篤な副作用発現率は、プラセボ群 2.2%（6 名/275 名）、50-100 mg 群 1.1%（3 名/274 名）であった。

表 2.7.4-9 有害事象発現状況の概要（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）

		国内試験			海外試験				
		ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
		プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象／副作用（事象）が発現した被験者数	有害事象	83 (58.9)	80 (60.2)	81 (61.4)	166 (74.8)	160 (71.7)	161 (71.9)	193 (70.2)	202 (73.7)
	副作用	35 (24.8)	42 (31.6)	40 (30.3)	89 (40.1)	93 (41.7)	97 (43.3)	79 (28.7)	88 (32.1)
重篤な事象が発現した被験者数	有害事象	7 (5.0)	8 (6.0)	7 (5.3)	17 (7.7)	9 (4.0)	23 (10.3)	25 (9.1)	19 (6.9)
	副作用	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)	6 (2.2)	3 (1.1)
重度の事象が発現した被験者数	有害事象	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.3)	19 (8.6)	13 (5.8)	16 (7.1)	26 (9.5)	21 (7.7)
	副作用	1 (0.7)	0	1 (0.8)	9 (4.1)	6 (2.7)	7 (3.1)	10 (3.6)	10 (3.6)
事象の発現により投与中止に至った被験者数	有害事象	10 (7.1)	6 (4.5)	6 (4.5)	10 (4.5)	11 (4.9)	13 (5.8)	11 (4.0)	18 (6.6)
	副作用	6 (4.3)	3 (2.3)	5 (3.8)	7 (3.2)	9 (4.0)	9 (4.0)	11 (4.0)	14 (5.1)

2) 長期投与試験

国内外長期投与試験での有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-10に示した。

ME2125-4 試験での有害事象発現率は、78.3%（159 名/203 名）であり、副作用発現率は 38.9%（79 名/203 名）であった。重篤な有害事象発現率は、17.2%（35 名/203 名）であり、重篤な副作用発現率は 3.9%（8 名/203 名）であった。

016/018 試験合算の有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 88.3%（196 名/222 名）、87.9%（196 名/223 名）及び 87.5%（196 名/224 名）であり、副作用発現率は 51.4%（114 名/222 名）、54.7%（122 名/223 名）及び 56.7%（127 名/224 名）であった。重篤な有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 14.4%（32 名/222 名）、14.3%（32 名/223 名）及び 18.8%（42 名/224 名）であり、重篤な副作用発現率は、2.7%（6 名/222 名）、2.7%（6 名/223 名）及び 5.8%（13 名/224 名）であった。

表 2.7.4-10 有害事象発現状況の概要（ME2125-4 試験、016/018 試験合算）

		国内試験	海外試験		
		ME2125-4 試験	016/018 試験合算 [a)]		
		50-100 mg (N = 203)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象／副作用（事象）が発現した被験者数	有害事象	159 (78.3)	196 (88.3)	196 (87.9)	196 (87.5)
	副作用	79 (38.9)	114 (51.4)	122 (54.7)	127 (56.7)
重篤な事象が発現した被験者数	有害事象	35 (17.2)	32 (14.4)	32 (14.3)	42 (18.8)
	副作用	8 (3.9)	6 (2.7)	6 (2.7)	13 (5.8)
重度の事象が発現した被験者数	有害事象	7 (3.4)	31 (14.0)	27 (12.1)	29 (12.9)
	副作用	1 (0.5)	13 (5.9)	12 (5.4)	14 (6.3)
事象の発現により投与中止に至った被験者数	有害事象	22 (10.8)	14 (6.3)	16 (7.2)	20 (8.9)
	副作用	12 (5.9)	8 (3.6)	11 (4.9)	13 (5.8)

a) 016 試験及び 018 試験で発現した有害事象を基に集計した。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 比較的よくみられる有害事象

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4-11及び表 2.7.4-12に示した。

ME2125-3 試験での 50 mg 群で最も発現率が高かった有害事象はジスキネジアであり、次いで上咽頭炎であった。また、100 mg 群では上咽頭炎であり、次いでジスキネジアであった。ジスキネジアの発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、2.1%（3 名/141 名）、8.3%（11 名/133 名）及び 10.6%（14 名/132 名）、上咽頭炎は 11.3%（16 名/141 名）、6.8%（9 名/133 名）及び 12.9%（17 名/132 名）であった。ジスキネジアの発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群よりも 5%以上高かった。

016 試験での 50 mg 群で最も発現率が高かった有害事象はジスキネジアであり、次いで白内障であった。100 mg 群ではジスキネジアであり、次いで白内障であった。ジスキネジアの発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、12.6%（28 名/222 名）、21.1%（47 名/223 名）及び 19.2%（43 名/224 名）、白内障は 7.7%（17 名/222 名）、6.7%（15 名/223 名）及び 8.0%（18 名/224 名）であった。ジスキネジアの発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群よりも 5%以上高かった。

SETTLE 試験での 50-100 mg 群で最も発現率が高かった有害事象はジスキネジアであり、次いで転倒であった。ジスキネジアの発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、5.8%（16 名/275 名）及び 16.1%（44 名/274 名）、転倒は 3.6%（10 名/275 名）及び 7.7%（21 名/274 名）であった。ジスキネジアの発現率は、50-100 mg 群でプラセボ群よりも 5%以上高かった。

表 2.7.4-11 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての事象	83 (58.9)	80 (60.2)	81 (61.4)	35 (24.8)	42 (31.6)	40 (30.3)
胃腸障害						
便秘	4 (2.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.4)	0	0
齲歯	3 (2.1)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0	0
下痢	1 (0.7)	0	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	4 (3.0)	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (2.3)
感染症および寄生虫症						
結膜炎	1 (0.7)	0	4 (3.0)	0	0	0
上咽頭炎	16 (11.3)	9 (6.8)	17 (12.9)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	7 (5.0)	7 (5.3)	9 (6.8)	3 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.8)
擦過傷	0	0	4 (3.0)	0	0	0
挫傷	4 (2.8)	4 (3.0)	7 (5.3)	0	0	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.5)
体重減少	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	5 (3.5)	1 (0.8)	5 (3.8)	0	0	1 (0.8)
神経系障害						
ジスキネジア	3 (2.1)	11 (8.3)	14 (10.6)	3 (2.1)	11 (8.3)	14 (10.6)
頭痛	1 (0.7)	5 (3.8)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	2 (1.5)
傾眠	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (2.3)
精神障害						
幻視	2 (1.4)	4 (3.0)	6 (4.5)	2 (1.4)	4 (3.0)	6 (4.5)
血管障害						
高血圧	1 (0.7)	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-12 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用発現状況（016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての事象	166 (74.8)	160 (71.7)	161 (71.9)	89 (40.1)	93 (41.7)	97 (43.3)	193 (70.2)	202 (73.7)	79 (28.7)	88 (32.1)
血液およびリンパ系障害										
貧血	5 (2.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
眼障害										
白内障	17 (7.7)	15 (6.7)	18 (8.0)	7 (3.2)	8 (3.6)	7 (3.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
屈折障害	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
視力低下	4 (1.8)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胃腸障害										
腹痛	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	6 (2.2)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
便秘	7 (3.2)	7 (3.1)	7 (3.1)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.4)	12 (4.4)	12 (4.4)	4 (1.5)	3 (1.1)
下痢	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	7 (2.5)	7 (2.6)	1 (0.4)	2 (0.7)
口内乾燥	5 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
消化不良	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (2.9)	1 (0.4)	3 (1.1)
胃酸過多	1 (0.5)	2 (0.9)	6 (2.7)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
悪心	6 (2.7)	7 (3.1)	8 (3.6)	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)	15 (5.5)	20 (7.3)	10 (3.6)	12 (4.4)
嘔吐	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	6 (2.2)	2 (0.7)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	10 (4.5)	7 (3.1)	6 (2.7)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
胸痛	3 (1.4)	7 (3.1)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
疲労	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	9 (3.3)	4 (1.5)	6 (2.2)	1 (0.4)
歩行障害	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	0	0	4 (1.8)	4 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
疼痛	9 (4.1)	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
発熱	10 (4.5)	8 (3.6)	4 (1.8)	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	12 (4.4)	11 (4.0)	0	0
膿尿	6 (2.7)	7 (3.1)	6 (2.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿路感染	6 (2.7)	6 (2.7)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0	12 (4.4)	19 (6.9)	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	9 (4.1)	8 (3.6)	10 (4.5)	7 (3.2)	4 (1.8)	7 (3.1)	10 (3.6)	21 (7.7)	2 (0.7)	4 (1.5)
挫傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	7 (2.6)	0	0
臨床検査										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (3.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.4)	0	5 (1.8)	4 (1.5)	0	0
血中ブドウ糖増加	4 (1.8)	4 (1.8)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
色覚検査異常	5 (2.3)	0	4 (1.8)	3 (1.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	6 (2.7)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-12 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用発現状況（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ヘモグロビン減少	7 (3.2)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	9 (4.1)	8 (3.6)	8 (3.6)	5 (2.3)	5 (2.2)	5 (2.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	0
体重増加	5 (2.3)	3 (1.3)	6 (2.7)	3 (1.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害										
高血糖	2 (0.9)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	5 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0
脂質異常症	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
食欲減退	5 (2.3)	4 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	5 (2.3)	8 (3.6)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	13 (4.7)	9 (3.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
背部痛	13 (5.9)	10 (4.5)	12 (5.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	5 (2.2)	14 (5.1)	10 (3.6)	1 (0.4)	0
筋固縮	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.7)	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
筋痙縮	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	7 (2.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格痛	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	5 (1.8)	6 (2.2)	0	0
四肢痛	7 (3.2)	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.3)	0	5 (1.8)	8 (2.9)	1 (0.4)	0
神経系障害										
運動緩慢	3 (1.4)	1 (0.4)	5 (2.2)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	6 (2.7)	7 (3.1)	4 (1.8)	3 (1.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	8 (2.9)	10 (3.6)	7 (2.5)	5 (1.8)
ジスキネジア	28 (12.6)	47 (21.1)	43 (19.2)	24 (10.8)	35 (15.7)	40 (17.9)	16 (5.8)	44 (16.1)	13 (4.7)	41 (15.0)
頭痛	10 (4.5)	13 (5.8)	11 (4.9)	5 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.8)	17 (6.2)	16 (5.8)	8 (2.9)	3 (1.1)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (2.9)	0	1 (0.4)
傾眠	5 (2.3)	7 (3.1)	5 (2.2)	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)	9 (3.3)	11 (4.0)	7 (2.5)	7 (2.6)
振戦	9 (4.1)	5 (2.2)	6 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
視野欠損	7 (3.2)	8 (3.6)	7 (3.1)	3 (1.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
パーキンソン病	18 (8.1)	14 (6.3)	9 (4.0)	9 (4.1)	5 (2.2)	6 (2.7)	5 (1.8)	12 (4.4)	3 (1.1)	5 (1.8)
精神障害										
不安	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (1.5)	7 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
うつ病	12 (5.4)	2 (0.9)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.1)	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
幻覚	6 (2.7)	5 (2.2)	3 (1.3)	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (2.5)	6 (2.2)	4 (1.5)	6 (2.2)
不眠症	7 (3.2)	3 (1.3)	8 (3.6)	3 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	5 (1.8)	12 (4.4)	2 (0.7)	5 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.1)	6 (2.2)	0	0
血管障害										
高血圧	8 (3.6)	13 (5.8)	11 (4.9)	3 (1.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (2.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0
起立性低血圧	6 (2.7)	5 (2.2)	6 (2.7)	5 (2.3)	4 (1.8)	5 (2.2)	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)

MedDRA/J Ver.[redacted]

2) 長期投与試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4-13及び表 2.7.4-14に示した。

ME2125-4 試験での 50-100 mg 群で最も発現率が高かった有害事象は、上咽頭炎 20.7%（42 名/203 名）であり、次いでジスキネジア 17.7%（36 名/203 名）であった。

016/018 試験合算での 50 mg 群及び 100 mg 群で最も発現率が高かった有害事象はジスキネジアであり、次いでパーキンソン病であった。ジスキネジアの発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、21.6%（48 名/222 名）、30.5%（68 名/223 名）及び 28.1%（63 名/224 名）、パーキンソン病は 20.7%（46 名/222 名）、20.6%（46 名/223 名）及び 20.1%（45 名/224 名）であった。ジスキネジアの発現率は、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群よりも 5%以上高かった。

表 2.7.4-13 発現率が 2%以上の有害事象及び副作用発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	50-100 mg (N = 203)	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
全ての事象	159 (78.3)	79 (38.9)
胃腸障害		
便秘	11 (5.4)	6 (3.0)
齲歯	7 (3.4)	1 (0.5)
下痢	7 (3.4)	0
悪心	6 (3.0)	5 (2.5)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	7 (3.4)	1 (0.5)
上咽頭炎	42 (20.7)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	25 (12.3)	7 (3.4)
肋骨骨折	5 (2.5)	0
挫傷	25 (12.3)	1 (0.5)
創傷	8 (3.9)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	7 (3.4)	0
背部痛	9 (4.4)	1 (0.5)
神経系障害		
浮動性めまい	5 (2.5)	3 (1.5)
ジスキネジア	36 (17.7)	33 (16.3)
パーキンソン病	5 (2.5)	3 (1.5)
精神障害		
幻視	5 (2.5)	5 (2.5)
不眠症	6 (3.0)	5 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	5 (2.5)	0
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	5 (2.5)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-14 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用発現状況（016/018 試験合算[*]）

器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての事象	196 (88.3)	196 (87.9)	196 (87.5)	114 (51.4)	122 (54.7)	127 (56.7)
血液およびリンパ系障害						
貧血	11 (5.0)	3 (1.3)	9 (4.0)	5 (2.3)	1 (0.4)	3 (1.3)
好酸球増加症	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (3.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
リンパ球減少症	4 (1.8)	1 (0.4)	8 (3.6)	3 (1.4)	0	6 (2.7)
耳および迷路障害						
回転性めまい	2 (0.9)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	0
眼障害						
白内障	30 (13.5)	31 (13.9)	32 (14.3)	13 (5.9)	10 (4.5)	10 (4.5)
核性白内障	5 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
黄斑変性	7 (3.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
屈折障害	3 (1.4)	1 (0.4)	7 (3.1)	2 (0.9)	0	0
視力低下	8 (3.6)	3 (1.3)	8 (3.6)	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.8)
胃腸障害						
腹部不快感	2 (0.9)	5 (2.2)	4 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
腹痛	1 (0.5)	6 (2.7)	4 (1.8)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
上腹部痛	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)
便秘	13 (5.9)	19 (8.5)	18 (8.0)	4 (1.8)	8 (3.6)	5 (2.2)
下痢	5 (2.3)	10 (4.5)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0
口内乾燥	8 (3.6)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
消化不良	7 (3.2)	6 (2.7)	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)
胃炎	7 (3.2)	7 (3.1)	7 (3.1)	1 (0.5)	3 (1.3)	3 (1.3)
胃酸過多	4 (1.8)	3 (1.3)	10 (4.5)	0	0	2 (0.9)
悪心	9 (4.1)	9 (4.0)	12 (5.4)	4 (1.8)	6 (2.7)	5 (2.2)
流涎過多	3 (1.4)	5 (2.2)	4 (1.8)	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.3)
嘔吐	4 (1.8)	4 (1.8)	7 (3.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	23 (10.4)	17 (7.6)	23 (10.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	5 (2.2)
胸痛	6 (2.7)	10 (4.5)	4 (1.8)	3 (1.4)	2 (0.9)	0
疲労	7 (3.2)	4 (1.8)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
歩行障害	6 (2.7)	5 (2.2)	5 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (1.8)
末梢性浮腫	3 (1.4)	4 (1.8)	5 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	0
疼痛	13 (5.9)	8 (3.6)	9 (4.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)
発熱	21 (9.5)	23 (10.3)	16 (7.1)	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	7 (3.2)	6 (2.7)	6 (2.7)	0	0	0
膿尿	10 (4.5)	10 (4.5)	7 (3.1)	0	3 (1.3)	0
上気道感染	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	0
尿路感染	14 (6.3)	12 (5.4)	13 (5.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	20 (9.0)	21 (9.4)	18 (8.0)	13 (5.9)	13 (5.8)	10 (4.5)
臨床検査						
血中コレステロール増加	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (5.4)	8 (3.6)	10 (4.5)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)
血中ブドウ糖増加	11 (5.0)	9 (4.0)	12 (5.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (2.7)	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	13 (5.9)	10 (4.5)	8 (3.6)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (1.8)
色覚検査異常	5 (2.3)	1 (0.4)	6 (2.7)	3 (1.4)	0	5 (2.2)
好酸球数増加	5 (2.3)	7 (3.1)	1 (0.4)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.3)	0	3 (1.3)	1 (0.5)	0	0
ヘマトクリット減少	7 (3.2)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
ヘモグロビン減少	13 (5.9)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	1 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	5 (2.3)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	0
網膜機能検査異常	0	2 (0.9)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	4 (1.8)
超低比重リポ蛋白増加	3 (1.4)	4 (1.8)	5 (2.2)	0	0	3 (1.3)
体重減少	13 (5.9)	18 (8.1)	16 (7.1)	8 (3.6)	13 (5.8)	8 (3.6)
体重増加	8 (3.6)	5 (2.2)	10 (4.5)	5 (2.3)	5 (2.2)	5 (2.2)
尿中蛋白陽性	6 (2.7)	4 (1.8)	7 (3.1)	0	2 (0.9)	1 (0.4)

表 2.7.4-14 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象及び副作用発現状況（016/018 試験合算*）（続き）

器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.5)	0	0
高血糖	3 (1.4)	7 (3.1)	7 (3.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高トリグリセリド血症	7 (3.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
脂質異常症	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲減退	11 (5.0)	8 (3.6)	9 (4.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	9 (4.1)	18 (8.1)	8 (3.6)	3 (1.4)	3 (1.3)	0
背部痛	22 (9.9)	18 (8.1)	25 (11.2)	6 (2.7)	1 (0.4)	6 (2.7)
筋固縮	6 (2.7)	9 (4.0)	10 (4.5)	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.4)
筋骨格痛	5 (2.3)	8 (3.6)	4 (1.8)	0	1 (0.4)	0
頚部痛	5 (2.3)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
四肢痛	11 (5.0)	16 (7.2)	9 (4.0)	5 (2.3)	6 (2.7)	1 (0.4)
筋骨格硬直	3 (1.4)	6 (2.7)	8 (3.6)	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (1.8)
神経系障害						
運動緩慢	4 (1.8)	5 (2.2)	6 (2.7)	0	1 (0.4)	3 (1.3)
浮動性めまい	10 (4.5)	9 (4.0)	4 (1.8)	6 (2.7)	6 (2.7)	1 (0.4)
ジスキネジア	48 (21.6)	68 (30.5)	63 (28.1)	37 (16.7)	49 (22.0)	58 (25.9)
ジストニア	3 (1.4)	7 (3.1)	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (0.9)
頭部不快感	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	1 (0.4)
頭痛	14 (6.3)	21 (9.4)	17 (7.6)	5 (2.3)	5 (2.2)	4 (1.8)
感覚鈍麻	1 (0.5)	3 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
錯感覚	3 (1.4)	4 (1.8)	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)
傾眠	11 (5.0)	7 (3.1)	11 (4.9)	8 (3.6)	5 (2.2)	8 (3.6)
会話障害	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.5)	4 (1.8)	0
振戦	15 (6.8)	13 (5.8)	6 (2.7)	6 (2.7)	6 (2.7)	3 (1.3)
視野欠損	17 (7.7)	12 (5.4)	14 (6.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.7)
平衡障害	2 (0.9)	4 (1.8)	5 (2.2)	0	3 (1.3)	2 (0.9)
すくみ現象	8 (3.6)	10 (4.5)	6 (2.7)	3 (1.4)	5 (2.2)	4 (1.8)
パーキンソン病	46 (20.7)	46 (20.6)	45 (20.1)	18 (8.1)	13 (5.8)	13 (5.8)
精神障害						
不安	4 (1.8)	7 (3.1)	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0
うつ病	16 (7.2)	5 (2.2)	7 (3.1)	6 (2.7)	2 (0.9)	4 (1.8)
幻覚	9 (4.1)	9 (4.0)	6 (2.7)	3 (1.4)	6 (2.7)	2 (0.9)
不眠症	15 (6.8)	21 (9.4)	13 (5.8)	4 (1.8)	4 (1.8)	4 (1.8)
腎および尿路障害						
尿意切迫	5 (2.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
頻尿	5 (2.3)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
尿失禁	5 (2.3)	0	5 (2.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	10 (4.5)	10 (4.5)	8 (3.6)	0	0	0
呼吸困難	6 (2.7)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	5 (2.3)	6 (2.7)	1 (0.4)	0	0	0
血管障害						
高血圧	13 (5.9)	20 (9.0)	19 (8.5)	5 (2.3)	4 (1.8)	7 (3.1)
低血圧	4 (1.8)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
起立性低血圧	9 (4.1)	5 (2.2)	8 (3.6)	7 (3.2)	4 (1.8)	7 (3.1)

MedDRA/J Ver. [redacted]

*) 016 試験のみに参加し、018 試験に移行しなかった被験者の有害事象も含む集計

2.7.4.2.1.1.2 程度別有害事象

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の程度別発現状況を表 2.7.4-15及び表 2.7.4-16に示した。

ME2125-3 試験での程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 47.5%（67 名/141 名）、44.4%（59 名/133 名）及び 47.7%（63/132 名）、中等度が 9.9%（14 名/141 名）、14.3%（19 名/133 名）及び 11.4%（15 名/132 名）、重度が 1.4%（2 名/141 名）、1.5%（2 名/133 名）及び 2.3%（3 名/132 名）であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 2.1%（3 名/141 名）、3.8%（5 名/133 名）及び 6.8%（9 名/132 名）、中等度が 0%（0 名/141 名）、4.5%（6 名/133 名）及び 3.8%（5 名/132 名）であった。いずれの投与群も重度の事象は認められなかった。

016 試験での程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 37.8%（84 名/222 名）、33.2%（74 名/223 名）及び 32.6%（73 名/224 名）、中等度が 28.4%（63 名/222 名）、32.3%（72 名/223 名）及び 32.1%（72 名/224 名）、重度が 8.6%（19 名/222 名）、5.8%（13 名/223 名）及び 7.1%（16 名/224 名）であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg でそれぞれ、軽度が 5.9%（13 名/141 名）、10.8%（24 名/133 名）及び 8.5%（19 名/132 名）、中等度が 4.5%（10 名/141 名）及び 9.4%（21 名/133 名）、8.9%（20 名/132 名）、重度が 2.3%（5 名/141 名）、0.9%（2 名/133 名）及び 1.8%（4 名/132 名）であった。

SETTLE 試験での程度別有害事象発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、軽度が 40.7%（112 名/275 名）及び 35.4%（97 名/274 名）、中等度が 20.0%（55 名/275 名）及び 30.7%（84 名/274 名）、重度が 9.5%（26 名/275 名）及び 7.7%（21 名/274 名）であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群の順で、軽度が 3.3%（9 名/275 名）及び 6.2%（17 名/274 名）、中等度が 2.2%（6 名/275 名）及び 8.0%（22 名/274 名）、重度が 0.4%（1 名/275 名）及び 1.8%（5 名/274 名）であった。

表 2.7.4-15 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の程度別発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 141)			50 mg (N = 133)			100 mg (N = 132)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	67 (47.5)	14 (9.9)	2 (1.4)	59 (44.4)	19 (14.3)	2 (1.5)	63 (47.7)	15 (11.4)	3 (2.3)
胃腸障害									
便秘	4 (2.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0
齲歯	3 (2.1)	0	0	3 (2.3)	0	0	2 (1.5)	0	0
下痢	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
悪心	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症									
結膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	4 (3.0)	0	0
上咽頭炎	16 (11.3)	0	0	9 (6.8)	0	0	17 (12.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症									
転倒	6 (4.3)	0	1 (0.7)	7 (5.3)	0	0	8 (6.1)	1 (0.8)	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	0	0
挫傷	4 (2.8)	0	0	4 (3.0)	0	0	7 (5.3)	0	0
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0	2 (1.5)	0	0
体重減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	4 (2.8)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
神経系障害									
ジスキネジア	3 (2.1)	0	0	5 (3.8)	6 (4.5)	0	9 (6.8)	5 (3.8)	0
頭痛	1 (0.7)	0	0	5 (3.8)	0	0	2 (1.5)	0	0
傾眠	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0	0
精神障害									
幻視	2 (1.4)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	5 (3.8)	1 (0.8)	0
血管障害									
高血圧	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-16 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の程度別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	016 試験										SETTLE 試験					
	プラセボ (N = 222)			50 mg (N = 223)				100 mg (N = 224)			プラセボ (N = 275)			50-100 mg (N = 274)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	不明	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	84 (37.8)	63 (28.4)	19 (8.6)	74 (33.2)	72 (32.3)	13 (5.8)	1 (0.4)	73 (32.6)	72 (32.1)	16 (7.1)	112 (40.7)	55 (20.0)	26 (9.5)	97 (35.4)	84 (30.7)	21 (7.7)
血液およびリンパ系障害																
貧血	5 (2.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
眼障害																
白内障	14 (6.3)	3 (1.4)	0	14 (6.3)	1 (0.4)	0	0	15 (6.7)	3 (1.3)	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	0
屈折障害	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害																
腹痛	1 (0.5)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
便秘	6 (2.7)	1 (0.5)	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	4 (1.8)	0	10 (3.6)	2 (0.7)	0	9 (3.3)	3 (1.1)	0
下痢	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	4 (1.5)	1 (0.4)	7 (2.6)	0	0
口内乾燥	5 (2.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	4 (1.5)	0	0
消化不良	2 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	8 (2.9)	0	0
胃酸過多	1 (0.5)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	5 (2.3)	1 (0.5)	0	6 (2.7)	0	1 (0.4)	0	6 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	13 (4.7)	2 (0.7)	0	18 (6.6)	2 (0.7)	0
嘔吐	3 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態																
無力症	9 (4.1)	1 (0.5)	0	7 (3.1)	0	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	3 (1.1)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0
胸痛	3 (1.4)	0	0	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
疲労	2 (0.9)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	8 (2.9)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0
歩行障害	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	5 (2.2)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
疼痛	5 (2.3)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
発熱	7 (3.2)	2 (0.9)	1 (0.5)	7 (3.1)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症																
上咽頭炎	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	11 (4.0)	1 (0.4)	0	11 (4.0)	0	0
膿尿	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	8 (2.9)	4 (1.5)	0	15 (5.5)	4 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症																
転倒	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	5 (1.8)	3 (1.1)	2 (0.7)	16 (5.8)	4 (1.5)	1 (0.4)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	7 (2.6)	0	0
臨床検査																
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	5 (1.8)	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖増加	3 (1.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	4 (1.8)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	4 (1.8)	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
色覚検査異常	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	4 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	6 (2.7)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	7 (3.2)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-16 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の程度別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験										SETTLE 試験					
	プラセボ (N = 222)			50 mg (N = 223)				100 mg (N = 224)			プラセボ (N = 275)			50-100 mg (N = 274)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	不明	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重減少	6 (2.7)	3 (1.4)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	3 (1.3)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
体重増加	5 (2.3)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害																
高血糖	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	4 (1.8)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
脂質異常症	5 (2.3)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
食欲減退	4 (1.8)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	0	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害																
関節痛	2 (0.9)	3 (1.4)	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	7 (2.5)	5 (1.8)	1 (0.4)	5 (1.8)	4 (1.5)	0
背部痛	7 (3.2)	6 (2.7)	0	8 (3.6)	2 (0.9)	0	0	10 (4.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (2.5)	6 (2.2)	1 (0.4)	8 (2.9)	2 (0.7)	0
筋固縮	3 (1.4)	1 (0.5)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)
筋骨格痛	3 (1.4)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	0	4 (1.5)	2 (0.7)	0
四肢痛	4 (1.8)	3 (1.4)	0	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	2 (0.9)	0	0	3 (1.1)	0	2 (0.7)	4 (1.5)	4 (1.5)	0
神経系障害																
運動緩慢	1 (0.5)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	5 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
浮動性めまい	5 (2.3)	1 (0.5)	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	7 (2.5)	1 (0.4)	0	10 (3.6)	0	0
ジスキネジア	13 (5.9)	10 (4.5)	5 (2.3)	24 (10.8)	21 (9.4)	2 (0.9)	0	19 (8.5)	20 (8.9)	4 (1.8)	9 (3.3)	6 (2.2)	1 (0.4)	17 (6.2)	22 (8.0)	5 (1.8)
頭痛	6 (2.7)	4 (1.8)	0	9 (4.0)	4 (1.8)	0	0	9 (4.0)	2 (0.9)	0	9 (3.3)	8 (2.9)	0	12 (4.4)	4 (1.5)	0
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	5 (1.8)	3 (1.1)	0
傾眠	4 (1.8)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	8 (2.9)	1 (0.4)	0	9 (3.3)	2 (0.7)	0
振戦	5 (2.3)	4 (1.8)	0	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0
視野欠損	7 (3.2)	0	0	8 (3.6)	0	0	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
パーキンソン病	12 (5.4)	6 (2.7)	0	7 (3.1)	7 (3.1)	0	0	8 (3.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0	7 (2.6)	3 (1.1)	2 (0.7)
精神障害																
不安	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	6 (2.2)	1 (0.4)	0
うつ病	10 (4.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	4 (1.8)	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	4 (1.5)	0
幻覚	5 (2.3)	1 (0.5)	0	5 (2.2)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (1.8)	1 (0.4)	0
不眠症	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	3 (1.3)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	11 (4.0)	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
咳嗽	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	3 (1.1)	0	0	6 (2.2)	0	0
血管障害																
高血圧	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	11 (4.9)	2 (0.9)	0	0	9 (4.0)	2 (0.9)	0	4 (1.5)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
起立性低血圧	5 (2.3)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

2) 長期投与試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の程度別発現状況を表 2.7.4-17及び表 2.7.4-18に示した。

ME2125-4 試験での程度別有害事象発現率は、軽度が 52.7%（107 名/203 名）、中等度が 22.2%（45 名/203 名）、重度が 3.4%（7 名/203 名）であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、軽度が 12.3%（25 名/203 名）、中等度が 5.4%（11 名/203 名）であり、重度の事象は認められなかった。

016/018 試験合算での程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 33.3%（74 名/222 名）、31.8%（71 名/223 名）及び 31.7%（71 名/224 名）、中等度が 41.0%（91 名/222 名）、43.5%（97 名/223 名）及び 42.9%（96 名/224 名）、重度が 14.0%（31 名/222 名）、12.1%（27 名/223 名）及び 12.9%（29 名/224 名）であった。ジスキネジアの程度別有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、軽度が 10.4%（23 名/222 名）、15.2%（34 名/223 名）及び 15.2%（34 名/224 名）、中等度が 7.7%（17 名/222 名）、13.5%（30 名/223 名）及び 10.7%（24 名/224 名）、重度が 3.6%（8 名/222 名）、1.8%（4 名/223 名）及び 2.2%（5 名/224 名）であった。

表 2.7.4-17 発現率が 2%以上の有害事象の程度別発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	50-100 mg (N = 203)		
	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	107 (52.7)	45 (22.2)	7 (3.4)
胃腸障害			
便秘	10 (4.9)	1 (0.5)	0
齲歯	7 (3.4)	0	0
下痢	6 (3.0)	1 (0.5)	0
悪心	5 (2.5)	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症			
膀胱炎	7 (3.4)	0	0
上咽頭炎	42 (20.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	24 (11.8)	1 (0.5)	0
肋骨骨折	3 (1.5)	2 (1.0)	0
挫傷	24 (11.8)	1 (0.5)	0
創傷	6 (3.0)	2 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	6 (3.0)	1 (0.5)	0
背部痛	9 (4.4)	0	0
神経系障害			
浮動性めまい	5 (2.5)	0	0
ジスキネジア	25 (12.3)	11 (5.4)	0
パーキンソン病	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
精神障害			
幻視	4 (2.0)	1 (0.5)	0
不眠症	5 (2.5)	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
上気道の炎症	4 (2.0)	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	5 (2.5)	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-18 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の程度別発現状況（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 222)			50 mg (N = 223)				100 mg (N = 224)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	不明	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	74 (33.3)	91 (41.0)	31 (14.0)	71 (31.8)	97 (43.5)	27 (12.1)	1 (0.4)	71 (31.7)	96 (42.9)	29 (12.9)
血液およびリンパ系障害										
貧血	8 (3.6)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)
好酸球増加症	5 (2.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	7 (3.1)	0	0
リンパ球減少症	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0
耳および迷路障害										
回転性めまい	2 (0.9)	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
眼障害										
白内障	27 (12.2)	3 (1.4)	0	25 (11.2)	5 (2.2)	1 (0.4)	0	29 (12.9)	3 (1.3)	0
核性白内障	4 (1.8)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
黄斑変性	5 (2.3)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.9)	0	0
屈折障害	3 (1.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0
視力低下	6 (2.7)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0
胃腸障害										
腹部不快感	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
腹痛	1 (0.5)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)	0	0
上腹部痛	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0
便秘	11 (5.0)	2 (0.9)	0	16 (7.2)	3 (1.3)	0	0	13 (5.8)	5 (2.2)	0
下痢	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	9 (4.0)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	0	0
口内乾燥	8 (3.6)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0
消化不良	6 (2.7)	1 (0.5)	0	6 (2.7)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
胃炎	5 (2.3)	2 (0.9)	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0
胃酸過多	4 (1.8)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	7 (3.1)	3 (1.3)	0
悪心	6 (2.7)	3 (1.4)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	9 (4.0)	2 (0.9)	1 (0.4)
流涎過多	2 (0.9)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)	0	0
嘔吐	4 (1.8)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	20 (9.0)	3 (1.4)	0	14 (6.3)	3 (1.3)	0	0	19 (8.5)	4 (1.8)	0
胸痛	6 (2.7)	0	0	6 (2.7)	4 (1.8)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
疲労	5 (2.3)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	0	0	0	6 (2.7)	0	0
歩行障害	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	5 (2.2)	0	0
末梢性浮腫	3 (1.4)	0	0	4 (1.8)	0	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0
疼痛	8 (3.6)	4 (1.8)	1 (0.5)	7 (3.1)	1 (0.4)	0	0	8 (3.6)	1 (0.4)	0
発熱	14 (6.3)	5 (2.3)	2 (0.9)	19 (8.5)	4 (1.8)	0	0	12 (5.4)	4 (1.8)	0
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	5 (2.3)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0
膿尿	7 (3.2)	2 (0.9)	1 (0.5)	7 (3.1)	3 (1.3)	0	0	4 (1.8)	3 (1.3)	0
上気道感染	4 (1.8)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
尿路感染	9 (4.1)	4 (1.8)	1 (0.5)	7 (3.1)	5 (2.2)	0	0	10 (4.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	8 (3.6)	8 (3.6)	4 (1.8)	12 (5.4)	7 (3.1)	2 (0.9)	0	5 (2.2)	8 (3.6)	5 (2.2)
臨床検査										
血中コレステロール増加	4 (1.8)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.4)	7 (3.2)	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	8 (3.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	9 (4.1)	2 (0.9)	0	5 (2.2)	4 (1.8)	0	0	6 (2.7)	6 (2.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	6 (2.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	8 (3.6)	4 (1.8)	1 (0.5)	5 (2.2)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	4 (1.8)	0
色覚検査異常	3 (1.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0
好酸球数増加	2 (0.9)	3 (1.4)	0	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
ヘマトクリット減少	6 (2.7)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
ヘモグロビン減少	11 (5.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
低比重リポ蛋白増加	4 (1.8)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
網膜機能検査異常	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0
超低比重リポ蛋白増加	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0
体重減少	6 (2.7)	7 (3.2)	0	13 (5.8)	5 (2.2)	0	0	12 (5.4)	4 (1.8)	0

表 2.7.4-18 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の程度別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類	プラセボ (N = 222)			50 mg (N = 223)				100 mg (N = 224)		
基本語	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	不明	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重増加	8 (3.6)	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	7 (3.1)	3 (1.3)	0
尿中蛋白陽性	5 (2.3)	1 (0.5)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	6 (2.7)	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害										
高コレステロール血症	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0
高血糖	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	5 (2.2)	2 (0.9)	0
高トリグリセリド血症	5 (2.3)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
脂質異常症	5 (2.3)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0
食欲減退	9 (4.1)	2 (0.9)	0	8 (3.6)	0	0	0	7 (3.1)	2 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	4 (1.8)	5 (2.3)	0	12 (5.4)	6 (2.7)	0	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0
背部痛	14 (6.3)	8 (3.6)	0	10 (4.5)	7 (3.1)	1 (0.4)	0	19 (8.5)	4 (1.8)	2 (0.9)
筋固縮	5 (2.3)	1 (0.5)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	8 (3.6)	2 (0.9)	0
筋骨格痛	3 (1.4)	2 (0.9)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)
頚部痛	4 (1.8)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	0	0
四肢痛	6 (2.7)	5 (2.3)	0	9 (4.0)	7 (3.1)	0	0	8 (3.6)	1 (0.4)	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	7 (3.1)	0	1 (0.4)
神経系障害										
運動緩慢	2 (0.9)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0
浮動性めまい	9 (4.1)	1 (0.5)	0	7 (3.1)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
ジスキネジア	23 (10.4)	17 (7.7)	8 (3.6)	34 (15.2)	30 (13.5)	4 (1.8)	0	34 (15.2)	24 (10.7)	5 (2.2)
ジストニア	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)
頭部不快感	0	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
頭痛	10 (4.5)	4 (1.8)	0	17 (7.6)	4 (1.8)	0	0	15 (6.7)	2 (0.9)	0
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0	3 (1.3)	0	0	0	5 (2.2)	0	0
錯感覚	2 (0.9)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	0	0	0	5 (2.2)	0	0
傾眠	9 (4.1)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	8 (3.6)	3 (1.3)	0
会話障害	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
振戦	11 (5.0)	4 (1.8)	0	6 (2.7)	6 (2.7)	1 (0.4)	0	5 (2.2)	0	1 (0.4)
視野欠損	14 (6.3)	3 (1.4)	0	12 (5.4)	0	0	0	11 (4.9)	3 (1.3)	0
平衡障害	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	5 (2.2)	0	0
すくみ現象	5 (2.3)	3 (1.4)	0	6 (2.7)	4 (1.8)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
パーキンソン病	31 (14.0)	13 (5.9)	2 (0.9)	28 (12.6)	17 (7.6)	1 (0.4)	0	29 (12.9)	16 (7.1)	0
精神障害										
不安	3 (1.4)	1 (0.5)	0	3 (1.3)	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0
うつ病	11 (5.0)	4 (1.8)	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	2 (0.9)	0
幻覚	8 (3.6)	1 (0.5)	0	6 (2.7)	3 (1.3)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0
不眠症	9 (4.1)	5 (2.3)	1 (0.5)	17 (7.6)	4 (1.8)	0	0	10 (4.5)	3 (1.3)	0
腎および尿路障害										
尿意切迫	3 (1.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
頻尿	4 (1.8)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
尿失禁	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	9 (4.1)	1 (0.5)	0	7 (3.1)	3 (1.3)	0	0	8 (3.6)	0	0
呼吸困難	5 (2.3)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
口腔咽頭痛	3 (1.4)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0
血管障害										
高血圧	9 (4.1)	3 (1.4)	1 (0.5)	16 (7.2)	4 (1.8)	0	0	14 (6.3)	5 (2.2)	0
低血圧	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
起立性低血圧	7 (3.2)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.4.2.1.1.3 初回発現時期別有害事象

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の初回発現時期別発現状況を表 2.7.4-19～表 2.7.4-21に示した。

ME2125-3 試験での投与 4 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、50 mg 群ではジスキネジア 7 名及び傾眠 3 名、100 mg 群ではジスキネジア 7 名及び幻視 4 名であった。投与 4 週以内にジスキネジアが発現した被験者数は、50 mg 群が 11 名中 7 名、100 mg 群が 14 名中 7 名であり、4 週以内の発現が多かった。

016 試験での投与 4 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、50 mg 群ではジスキネジア 14 名及び高血圧 4 名、100 mg 群ではジスキネジア 17 名及び悪心 5 名であった。投与 4 週以内にジスキネジアが発現した被験者数は、50 mg 群が 47 名中 14 名、100 mg 群が 43 名中 17 名であった。

SETTLE 試験での投与 4 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、50 mg 群ではジスキネジア 24 名及び悪心、尿路感染、傾眠が各 8 名であった。投与 4 週以内にジスキネジアが発現した被験者数は、50-100 mg 群が 44 名中 24 名であった。

表 2.7.4-19 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の初回発現時期別発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	50 mg							100 mg						
	合計 [N =133]	≤1 週 [133]	>1～≤2 週 [132]	>2～≤4 週 [131]	>4～≤8 週 [129]	>8～≤12 週 [128]	>12 週 [124]	合計 [N = 132]	≤1 週 [132]	>1～≤2 週 [129]	>2～≤4 週 [129]	>4～≤8 週 [127]	>8～≤12 週 [124]	>12 週 [124]
	n (%)	n	n	n	n	n	n	n (%)	n	n	n	n	n	n
全ての有害事象	80 (60.2)	12	2	15	22	11	18	81 (61.4)	15	3	12	22	8	21
胃腸障害														
齲歯	3 (2.3)	1	0	0	0	0	2	2 (1.5)	1	0	0	0	0	1
下痢	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	1	0	0	1	0	1
悪心	4 (3.0)	1	0	1	1	1	0	4 (3.0)	0	0	0	2	1	1
感染症および寄生虫症														
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	0	0	0	3	0	1
上咽頭炎	9 (6.8)	0	0	2	2	1	4	17 (12.9)	1	0	1	5	2	8
傷害、中毒および処置合併症														
転倒	7 (5.3)	1	0	1	0	1	4	9 (6.8)	1	0	0	3	1	4
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	1	0	1	2	0	0
挫傷	4 (3.0)	0	0	0	0	0	4	7 (5.3)	0	0	0	1	0	6
臨床検査														
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	0	0	1	0	1	1	2 (1.5)	0	0	1	1	0	0
体重減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1	3 (2.3)	0	0	0	1	0	2
代謝および栄養障害														
食欲減退	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1	3 (2.3)	1	0	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害														
背部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1	0	5 (3.8)	0	0	0	1	1	3
神経系障害														
ジスキネジア	11 (8.3)	4	0	3	3	0	1	14 (10.6)	3	1	3	2	3	2
頭痛	5 (3.8)	1	0	0	3	0	1	2 (1.5)	0	1	1	0	0	0
傾眠	3 (2.3)	3	0	0	0	0	0	3 (2.3)	1	0	0	2	0	0
精神障害														
幻視	4 (3.0)	1	1	0	2	0	0	6 (4.5)	0	1	3	0	1	1
血管障害														
高血圧	3 (2.3)	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]
治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-20 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の初回発現時期別発現状況（016 試験）

器官別大分類 基本語	50 mg							100 mg						
	合計	≤1 週	>1～≤2 週	>2～≤4 週	>4～≤8 週	>8～≤12 週	>12 週	合計	≤1 週	>1～≤2 週	>2～≤4 週	>4～≤8 週	>8～≤12 週	>12 週
	[N = 223]	[223]	[218]	[218]	[216]	[212]	[210]	[N = 224]	[224]	[216]	[216]	[212]	[210]	[206]
	n (%)	n	n	n	n	n	n	n (%)	n	n	n	n	n	n
全ての有害事象	160 (71.7)	39	9	23	28	15	45	161 (71.9)	39	6	19	20	21	56
眼障害														
白内障	15 (6.7)	0	0	0	0	1	14	18 (8.0)	0	0	0	2	0	15
屈折障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1	5 (2.2)	0	0	0	0	0	5
視力低下	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2	5 (2.2)	0	0	0	1	1	3
胃腸障害														
便秘	7 (3.1)	0	0	3	1	2	1	7 (3.1)	0	0	0	2	1	4
胃酸過多	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2	6 (2.7)	2	0	1	1	1	1
悪心	7 (3.1)	0	3	0	0	1	3	8 (3.6)	4	1	0	0	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態														
無力症	7 (3.1)	1	0	0	1	2	3	6 (2.7)	0	0	2	1	0	3
胸痛	7 (3.1)	1	0	1	2	1	2	2 (0.9)	0	0	1	0	0	1
歩行障害	1 (0.4)	0	0	0	0	1	0	5 (2.2)	1	0	0	0	0	4
発熱	8 (3.6)	0	0	2	2	2	2	4 (1.8)	0	0	1	0	2	1
感染症および寄生虫症														
膿尿	7 (3.1)	1	0	0	1	1	4	6 (2.7)	0	0	0	1	1	4
尿路感染	6 (2.7)	0	1	0	1	0	4	5 (2.2)	0	0	1	0	2	2
傷害、中毒および処置合併症														
転倒	8 (3.6)	0	1	1	1	1	4	10 (4.5)	1	0	0	1	2	6
臨床検査														
血中ブドウ糖増加	4 (1.8)	0	0	0	1	1	2	5 (2.2)	1	0	0	0	1	3
血中トリグリセリド増加	4 (1.8)	0	0	0	0	1	3	6 (2.7)	0	0	0	3	1	2
体重減少	8 (3.6)	1	0	0	0	1	6	8 (3.6)	2	0	1	1	0	4
体重増加	3 (1.3)	0	0	0	0	1	2	6 (2.7)	2	0	0	1	1	2
代謝および栄養障害														
高血糖	5 (2.2)	0	0	0	1	1	3	3 (1.3)	0	0	0	1	0	2
食欲減退	4 (1.8)	0	1	0	1	2	0	6 (2.7)	1	0	0	1	1	3
筋骨格系および結合組織障害														
関節痛	8 (3.6)	0	0	3	2	2	1	3 (1.3)	0	0	1	0	2	0
背部痛	10 (4.5)	1	1	0	3	1	4	12 (5.4)	0	1	2	2	2	5
筋固縮	4 (1.8)	0	0	2	0	0	2	6 (2.7)	0	0	0	0	1	5
四肢痛	6 (2.7)	0	0	0	2	0	4	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2
神経系障害														
運動緩慢	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1	5 (2.2)	0	0	0	0	0	5
浮動性めまい	7 (3.1)	3	0	0	4	0	0	4 (1.8)	0	1	0	1	0	2
ジスキネジア	47 (21.1)	6	2	6	8	8	17	43 (19.2)	11	2	4	4	4	18
頭痛	13 (5.8)	3	0	0	4	2	4	11 (4.9)	2	0	2	1	1	5
傾眠	7 (3.1)	1	0	0	0	1	5	5 (2.2)	2	0	1	1	0	1
振戦	5 (2.2)	0	0	2	0	2	1	6 (2.7)	0	0	0	1	0	5
視野欠損	8 (3.6)	0	0	0	0	0	8	7 (3.1)	0	0	0	0	0	7
パーキンソン病	14 (6.3)	0	1	1	1	1	10	9 (4.0)	0	0	0	4	0	5
精神障害														
幻覚	5 (2.2)	0	0	0	0	0	5	3 (1.3)	0	0	0	2	1	0
不眠症	3 (1.3)	1	0	0	2	0	0	8 (3.6)	1	1	1	1	1	3
血管障害														
高血圧	13 (5.8)	3	0	1	4	0	5	11 (4.9)	3	0	0	4	1	3
起立性低血圧	5 (2.2)	0	0	0	2	1	2	6 (2.7)	4	0	0	1	1	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

治験薬投与開始日を 1 日目とする。

発現日不明の有害事象は発現時期別の集計から除外した。

表 2.7.4-21 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の初回発現時期別発現状況（SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	50-100 mg						
	合計 [N = 274]	≤1 週 [274]	>1～≤2 週 [271]	>2～≤4 週 [270]	>4～≤8 週 [266]	>8～≤12 週 [260]	>12 週 [255]
	n (%)	n	n	n	n	n	n
全ての有害事象	202 (73.7)	56	22	19	35	21	49
胃腸障害							
便秘	12 (4.4)	2	3	1	3	0	3
下痢	7 (2.6)	2	0	2	1	0	2
消化不良	8 (2.9)	1	4	2	0	0	1
悪心	20 (7.3)	5	0	3	3	1	8
嘔吐	6 (2.2)	1	1	0	1	1	2
感染症および寄生虫症							
上咽頭炎	11 (4.0)	1	2	1	1	1	4
尿路感染	19 (6.9)	4	0	4	4	0	7
傷害、中毒および処置合併症							
転倒	21 (7.7)	1	1	5	1	2	9
挫傷	7 (2.6)	1	0	0	0	2	4
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	9 (3.3)	0	1	1	2	0	3
背部痛	10 (3.6)	0	0	0	4	1	5
筋骨格痛	6 (2.2)	0	0	1	1	0	4
四肢痛	8 (2.9)	0	0	1	1	1	4
神経系障害							
浮動性めまい	10 (3.6)	4	1	0	1	1	3
ジスキネジア	44 (16.1)	12	6	6	6	5	9
頭痛	16 (5.8)	1	2	3	2	1	7
感覚鈍麻	8 (2.9)	1	0	2	1	1	3
傾眠	11 (4.0)	1	2	5	1	0	2
パーキンソン病	12 (4.4)	1	0	3	0	0	7
精神障害							
不安	7 (2.6)	0	0	1	0	2	4
幻覚	6 (2.2)	2	0	0	2	1	1
不眠症	12 (4.4)	1	2	1	3	2	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咳嗽	6 (2.2)	1	1	0	1	0	3

MedDRA/J Ver. [redacted]
治験薬投与開始日を 1 日目とする。

2) 長期投与試験

比較的よくみられる有害事象の発現時期別発現状況を表 2.7.4-22及び表 2.7.4-23に示した。

ME2125-4 試験での投与 12 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、ジスキネジア 24 名及び上咽頭炎 15 名であった。投与 12 週以内にジスキネジアが発現した被験者数は、36 名中 24 名であった。

016/018 試験合算での投与 12 週以内で発現被験者数が多かった有害事象は、50 mg 群ではジスキネジア 30 名及び頭痛 9 名、100 mg 群ではジスキネジア 25 名及び高血圧 8 名であった。投与 12 週以内にジスキネジアが発現した被験者数は、50 mg 群では 68 名中 30 名、100 mg 群では 63 名中 25 名であった。

表 2.7.4-22 発現率が 2%以上の有害事象の初回発現時期別発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	合計 (N = 203)	≤12 週 (N = 203)	>12～≤24 週 (N = 182)	>24～≤36 週 (N = 163)	>36～≤48 週 (N = 152)	>48 週 (N = 143)
	n (%)	n	n	n	n	n
全ての有害事象	159 (78.3)	101	40	11	7	0
胃腸障害						
便秘	11 (5.4)	5	3	1	2	0
齲歯	7 (3.4)	2	2	1	2	0
下痢	7 (3.4)	1	2	2	2	0
悪心	6 (3.0)	5	0	1	0	0
感染症および寄生虫症						
膀胱炎	7 (3.4)	2	2	2	1	0
上咽頭炎	42 (20.7)	15	11	10	6	0
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	25 (12.3)	6	10	5	3	1
肋骨骨折	5 (2.5)	1	1	2	1	0
挫傷	25 (12.3)	8	10	5	2	0
創傷	8 (3.9)	3	2	1	2	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	7 (3.4)	1	1	1	4	0
背部痛	9 (4.4)	2	3	3	1	0
神経系障害						
浮動性めまい	5 (2.5)	1	1	3	0	0
ジスキネジア	36 (17.7)	24	4	5	3	0
パーキンソン病	5 (2.5)	2	3	0	0	0
精神障害						
幻視	5 (2.5)	1	1	2	1	0
不眠症	6 (3.0)	4	0	0	2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
上気道の炎症	5 (2.5)	1	2	1	0	1
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	5 (2.5)	2	2	0	1	0

MedDRA/J Ver.[redacted]
治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-23 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の初回発現時期別発現状況（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	50 mg						100 mg					
	合計	≤12 週	>12～≤24 週	>24～≤36 週	>36～≤48 週	>48 週	合計	≤12 週	>12～≤24 週	>24～≤36 週	>36～≤48 週	>48 週
	[N = 223]	[223]	[210]	[201]	[176]	[169]	[N = 224]	[224]	[206]	[194]	[176]	[171]
	n (%)	n	n	n	n	n	n (%)	n	n	n	n	n
全ての有害事象	196 (87.9)	114	37	14	7	23	196 (87.5)	105	39	23	8	21
血液およびリンパ系障害												
貧血	3 (1.3)	2	0	0	0	1	9 (4.0)	1	1	0	1	6
好酸球増加症	2 (0.9)	1	0	0	0	1	7 (3.1)	2	0	2	0	3
リンパ球減少症	1 (0.4)	0	1	0	0	0	8 (3.6)	0	0	2	1	5
耳および迷路障害												
回転性めまい	6 (2.7)	2	2	0	0	2	2 (0.9)	0	1	1	0	0
眼障害												
白内障	31 (13.9)	1	8	6	0	16	32 (14.3)	2	8	8	2	11
核性白内障	2 (0.9)	0	0	0	0	2	3 (1.3)	0	0	1	0	2
黄斑変性	1 (0.4)	0	0	0	0	1	2 (0.9)	0	0	2	0	0
屈折障害	1 (0.4)	0	1	0	0	0	7 (3.1)	0	5	0	0	2
視力低下	3 (1.3)	0	2	0	0	1	8 (3.6)	2	2	1	0	3
胃腸障害												
腹部不快感	5 (2.2)	3	1	0	0	1	4 (1.8)	1	0	0	0	3
腹痛	6 (2.7)	3	1	0	1	1	4 (1.8)	3	0	0	0	1
上腹部痛	3 (1.3)	1	2	0	0	0	5 (2.2)	3	0	0	1	1
便秘	19 (8.5)	6	0	4	1	8	18 (8.0)	3	4	0	4	7
下痢	10 (4.5)	2	1	0	1	6	5 (2.2)	0	0	0	0	5
口内乾燥	3 (1.3)	1	0	0	0	2	2 (0.9)	0	2	0	0	0
消化不良	6 (2.7)	1	0	1	1	3	4 (1.8)	1	1	0	0	2
胃炎	7 (3.1)	1	2	0	1	3	7 (3.1)	1	1	1	1	3
胃酸過多	3 (1.3)	0	2	0	0	1	10 (4.5)	5	1	0	1	3
悪心	9 (4.0)	4	3	0	1	1	12 (5.4)	6	2	0	1	3
流涎過多	5 (2.2)	1	1	0	1	2	4 (1.8)	2	0	2	0	0
嘔吐	4 (1.8)	2	0	0	1	1	7 (3.1)	2	0	1	1	3
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	17 (7.6)	4	2	2	3	6	23 (10.3)	3	3	1	4	12
胸痛	10 (4.5)	5	2	1	1	1	4 (1.8)	1	1	0	0	2
疲労	4 (1.8)	2	0	0	0	2	6 (2.7)	3	0	1	0	2
歩行障害	5 (2.2)	1	0	0	2	2	5 (2.2)	1	2	2	0	0
末梢性浮腫	4 (1.8)	2	0	1	0	1	5 (2.2)	1	2	0	1	1
疼痛	8 (3.6)	1	1	1	1	4	9 (4.0)	3	1	1	2	2
発熱	23 (10.3)	6	2	4	3	8	16 (7.1)	3	1	0	4	8
感染症および寄生虫症												
上咽頭炎	6 (2.7)	3	1	0	1	1	6 (2.7)	2	0	0	1	3
膿尿	10 (4.5)	3	3	1	0	3	7 (3.1)	2	4	0	0	1
上気道感染	5 (2.2)	2	0	2	0	1	3 (1.3)	0	0	2	0	1
尿路感染	12 (5.4)	2	4	1	1	4	13 (5.8)	3	2	0	2	6
傷害、中毒および処置合併症												
転倒	21 (9.4)	4	4	1	9	3	18 (8.0)	4	3	6	3	2
臨床検査												
血中コレステロール増加	4 (1.8)	1	0	1	1	1	4 (1.8)	0	2	0	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (3.6)	0	0	2	2	4	10 (4.5)	2	0	0	3	5
血中ブドウ糖増加	9 (4.0)	2	2	0	1	4	12 (5.4)	2	2	1	3	4
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.9)	0	0	0	0	2	6 (2.7)	0	1	0	0	5
血中トリグリセリド増加	10 (4.5)	1	3	0	0	6	8 (3.6)	4	1	1	0	2
色覚検査異常	1 (0.4)	0	0	0	0	1	6 (2.7)	0	2	2	0	2
好酸球数増加	7 (3.1)	2	1	1	2	1	1 (0.4)	0	0	0	0	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	1	0	0	1	1
ヘマトクリット減少	2 (0.9)	1	0	0	0	1	3 (1.3)	0	0	0	1	2
ヘモグロビン減少	4 (1.8)	1	1	0	1	1	4 (1.8)	0	0	0	1	3
低比重リポ蛋白増加	5 (2.2)	2	1	1	0	1	3 (1.3)	0	2	0	0	1
網膜機能検査異常	2 (0.9)	0	0	1	0	1	5 (2.2)	0	1	1	0	3

表 2.7.4-23 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の初回発現時期別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	50 mg						100 mg					
	合計	≤12 週	>12～≤24 週	>24～≤36 週	>36～≤48 週	>48 週	合計	≤12 週	>12～≤24 週	>24～≤36 週	>36～≤48 週	>48 週
	[N = 223]	[223]	[210]	[201]	[176]	[169]	[N = 224]	[224]	[206]	[194]	[176]	[171]
	n (%)	n	n	n	n	n	n (%)	n	n	n	n	n
超低比重リポ蛋白増加	4 (1.8)	0	0	0	1	3	5 (2.2)	2	0	0	0	3
体重減少	18 (8.1)	2	6	0	0	10	16 (7.1)	4	2	2	2	6
体重増加	5 (2.2)	1	1	1	1	1	10 (4.5)	4	2	0	0	4
尿中蛋白陽性	4 (1.8)	0	0	0	1	3	7 (3.1)	0	2	1	1	3
代謝および栄養障害												
高コレステロール血症	2 (0.9)	1	0	0	0	1	5 (2.2)	2	0	0	0	3
高血糖	7 (3.1)	2	3	0	1	1	7 (3.1)	1	2	1	2	1
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	1	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0	0
脂質異常症	4 (1.8)	3	1	0	0	0	6 (2.7)	3	0	1	2	0
食欲減退	8 (3.6)	4	0	0	1	3	9 (4.0)	3	2	1	1	2
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	18 (8.1)	7	1	3	2	5	8 (3.6)	3	0	0	2	3
背部痛	18 (8.1)	6	4	1	2	5	25 (11.2)	7	2	6	2	8
筋固縮	9 (4.0)	2	1	1	2	3	10 (4.5)	1	4	2	1	2
筋骨格痛	8 (3.6)	3	1	0	1	3	4 (1.8)	1	0	1	0	2
頚部痛	2 (0.9)	1	0	0	0	1	5 (2.2)	0	1	1	0	3
四肢痛	16 (7.2)	2	4	2	1	7	9 (4.0)	0	1	3	2	3
筋骨格硬直	6 (2.7)	0	2	1	2	1	8 (3.6)	3	1	0	1	3
神経系障害												
運動緩慢	5 (2.2)	0	0	2	1	2	6 (2.7)	0	4	1	0	1
浮動性めまい	9 (4.0)	7	0	0	0	2	4 (1.8)	2	1	1	0	0
ジスキネジア	68 (30.5)	30	16	6	3	13	63 (28.1)	25	12	10	4	12
ジストニア	7 (3.1)	1	0	2	2	2	4 (1.8)	1	0	2	0	1
頭部不快感	6 (2.7)	3	0	0	1	2	2 (0.9)	0	0	0	0	2
頭痛	21 (9.4)	9	4	1	2	5	17 (7.6)	6	3	2	2	4
感覚鈍麻	3 (1.3)	1	0	0	0	2	5 (2.2)	0	1	1	0	3
錯感覚	4 (1.8)	3	1	0	0	0	5 (2.2)	0	1	2	0	2
傾眠	7 (3.1)	2	5	0	0	0	11 (4.9)	4	0	2	1	4
会話障害	6 (2.7)	2	0	1	1	2	1 (0.4)	1	0	0	0	0
振戦	13 (5.8)	4	1	3	0	5	6 (2.7)	1	2	3	0	0
視野欠損	12 (5.4)	0	5	3	0	4	14 (6.3)	0	2	6	0	6
平衡障害	4 (1.8)	1	2	0	0	1	5 (2.2)	0	0	3	0	2
すくみ現象	10 (4.5)	1	2	0	2	5	6 (2.7)	2	0	0	2	2
パーキンソン病	46 (20.6)	4	7	6	7	22	45 (20.1)	4	4	8	3	25
精神障害												
不安	7 (3.1)	3	1	0	1	2	5 (2.2)	2	0	0	1	2
うつ病	5 (2.2)	0	1	1	0	3	7 (3.1)	4	0	0	0	3
幻覚	9 (4.0)	0	4	3	1	1	6 (2.7)	3	0	0	1	2
不眠症	21 (9.4)	3	0	7	5	6	13 (5.8)	5	2	2	1	3
腎および尿路障害												
尿意切迫	3 (1.3)	1	1	0	1	0	1 (0.4)	0	0	0	1	0
頻尿	2 (0.9)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	5 (2.2)	3	0	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	10 (4.5)	0	3	2	1	4	8 (3.6)	1	1	0	0	6
呼吸困難	3 (1.3)	2	1	0	0	0	3 (1.3)	2	0	0	0	1
口腔咽頭痛	6 (2.7)	2	1	1	0	2	1 (0.4)	0	0	0	0	1
血管障害												
高血圧	20 (9.0)	8	5	1	0	6	19 (8.5)	8	0	5	1	5
低血圧	6 (2.7)	1	2	1	2	0	2 (0.9)	0	0	0	2	0
起立性低血圧	5 (2.2)	3	1	1	0	0	8 (3.6)	6	0	1	0	1

MedDRA/J Ver. [redacted]

治験薬投与開始日を 1 日目とする。

発現日不明の有害事象は発現時期別の集計から除外した。

2.7.4.2.1.1.4 背景因子別有害事象

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象を性別、年齢、BMI、罹病期間、レボドパ製剤の投与量、併用抗パーキンソン病薬に基づき検討した。

性別

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の性別発現状況を表 2.7.4-24及び表 2.7.4-25に示した。

ME2125-3 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、性別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア、挫傷、転倒、上咽頭炎及び幻視であった。ジスキネジアの性別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、男性が 3.3%（2 名/60 名）、5.2%（3 名/58 名）及び 6.3%（4 名/63 名）、女性が 1.2%（1 名/81 名）、10.7%（8 名/75 名）及び 14.5%（10 名/69 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は女性で大きかった。また、挫傷、転倒、上咽頭炎及び幻視は、男性で大きかった。

016 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、性別で発現率に差のあった有害事象は、認められなかった。ジスキネジアの性別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、男性が 11.3%（18 名/160 名）、22.3%（35 名/157 名）及び 17.8%（29 名/163 名）、女性が 16.1%（10 名/62 名）、18.2%（12 名/66 名）及び 23.0%（14 名/61 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 50 mg 群の男性で大きかった。

SETTLE 試験で、プラセボ群と比較して 50-100 mg 群で発現率が高く、性別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア、尿路感染、感覚鈍麻及び悪心であった。ジスキネジアの性別発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、男性が 7.4%（12 名/163 名）及び 11.7%（20 名/171 名）、女性が 3.6%（4 名/112 名）及び 23.3%（24 名/103 名）であり、50-100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は女性で大きかった。また、尿路感染、感覚鈍麻及び悪心は、女性で大きかった。

表 2.7.4-24 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の性別発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	男性			女性		
	プラセボ (N = 60)	50 mg (N = 58)	100 mg (N = 63)	プラセボ (N = 81)	50 mg (N = 75)	100 mg (N = 69)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	33 (55.0)	31 (53.4)	40 (63.5)	50 (61.7)	49 (65.3)	41 (59.4)
胃腸障害						
便秘	1 (1.7)	0	1 (1.6)	3 (3.7)	1 (1.3)	1 (1.4)
齲歯	2 (3.3)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (1.2)	2 (2.7)	0
下痢	0	0	2 (3.2)	1 (1.2)	0	1 (1.4)
悪心	0	0	1 (1.6)	1 (1.2)	4 (5.3)	3 (4.3)
感染症および寄生虫症						
結膜炎	1 (1.7)	0	3 (4.8)	0	0	1 (1.4)
上咽頭炎	5 (8.3)	2 (3.4)	9 (14.3)	11 (13.6)	7 (9.3)	8 (11.6)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	1 (1.7)	2 (3.4)	6 (9.5)	6 (7.4)	5 (6.7)	3 (4.3)
擦過傷	0	0	3 (4.8)	0	0	1 (1.4)
挫傷	0	2 (3.4)	5 (7.9)	4 (4.9)	2 (2.7)	2 (2.9)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
体重減少	0	0	2 (3.2)	0	1 (1.3)	1 (1.4)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.3)	2 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	1 (1.7)	0	0	4 (4.9)	1 (1.3)	5 (7.2)
神経系障害						
ジスキネジア	2 (3.3)	3 (5.2)	4 (6.3)	1 (1.2)	8 (10.7)	10 (14.5)
頭痛	0	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (1.2)	4 (5.3)	0
傾眠	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	2 (2.7)	2 (2.9)
精神障害						
幻視	1 (1.7)	2 (3.4)	5 (7.9)	1 (1.2)	2 (2.7)	1 (1.4)
血管障害						
高血圧	0	0	0	1 (1.2)	3 (4.0)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-25 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の性別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	男性			女性			男性		女性	
	プラセボ (N = 160)	50 mg (N = 157)	100 mg (N = 163)	プラセボ (N = 62)	50 mg (N = 66)	100 mg (N = 61)	プラセボ (N = 163)	50-100 mg (N = 171)	プラセボ (N = 112)	50-100 mg (N = 103)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	122 (76.3)	118 (75.2)	112 (68.7)	44 (71.0)	42 (63.6)	49 (80.3)	113 (69.3)	115 (67.3)	80 (71.4)	87 (84.5)
血液およびリンパ系障害										
貧血	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
眼障害										
白内障	13 (8.1)	10 (6.4)	14 (8.6)	4 (6.5)	5 (7.6)	4 (6.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	0
屈折障害	2 (1.3)	0	3 (1.8)	0	1 (1.5)	2 (3.3)	0	0	0	0
視力低下	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (3.1)	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
胃腸障害										
腹痛	0	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.6)	2 (3.0)	2 (3.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (3.6)	1 (1.0)
便秘	7 (4.4)	5 (3.2)	4 (2.5)	0	2 (3.0)	3 (4.9)	8 (4.9)	5 (2.9)	4 (3.6)	7 (6.8)
下痢	3 (1.9)	1 (0.6)	0	1 (1.6)	2 (3.0)	0	3 (1.8)	4 (2.3)	4 (3.6)	3 (2.9)
口内乾燥	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (1.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (1.9)
消化不良	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (3.2)	0	0	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.9)	5 (4.9)
胃酸過多	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.5)	0	1 (1.5)	2 (3.3)	0	0	0	0
悪心	1 (0.6)	3 (1.9)	5 (3.1)	5 (8.1)	4 (6.1)	3 (4.9)	6 (3.7)	6 (3.5)	9 (8.0)	14 (13.6)
嘔吐	0	0	1 (0.6)	3 (4.8)	2 (3.0)	1 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (3.6)	3 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	9 (5.6)	6 (3.8)	3 (1.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.9)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (2.7)	0
胸痛	3 (1.9)	3 (1.9)	1 (0.6)	0	4 (6.1)	1 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
疲労	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.8)	2 (3.2)	0	0	5 (3.1)	2 (1.2)	4 (3.6)	2 (1.9)
歩行障害	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	3 (4.9)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.0)
疼痛	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (2.5)	6 (9.7)	1 (1.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.8)	0
発熱	9 (5.6)	5 (3.2)	4 (2.5)	1 (1.6)	3 (4.5)	0	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.9)	0
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.2)	2 (3.2)	1 (1.5)	0	6 (3.7)	8 (4.7)	6 (5.4)	3 (2.9)
膿尿	6 (3.8)	4 (2.5)	4 (2.5)	0	3 (4.5)	2 (3.3)	0	0	0	0
尿路感染	4 (2.5)	6 (3.8)	2 (1.2)	2 (3.2)	0	3 (4.9)	5 (3.1)	4 (2.3)	7 (6.3)	15 (14.6)
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	6 (3.8)	5 (3.2)	5 (3.1)	3 (4.8)	3 (4.5)	5 (8.2)	7 (4.3)	11 (6.4)	3 (2.7)	10 (9.7)
挫傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.9)	6 (5.8)
臨床検査										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (4.8)	1 (1.5)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.8)	1 (1.0)
血中ブドウ糖増加	4 (2.5)	4 (2.5)	4 (2.5)	0	0	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
血中トリグリセリド増加	6 (3.8)	4 (2.5)	5 (3.1)	0	0	1 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.0)
色覚検査異常	4 (2.5)	0	3 (1.8)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	4 (2.5)	1 (0.6)	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-25 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の性別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	男性			女性			男性		女性	
	プラセボ (N = 160)	50 mg (N = 157)	100 mg (N = 163)	プラセボ (N = 62)	50 mg (N = 66)	100 mg (N = 61)	プラセボ (N = 163)	50-100 mg (N = 171)	プラセボ (N = 112)	50-100 mg (N = 103)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ヘモグロビン減少	5 (3.1)	2 (1.3)	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0	0
体重減少	5 (3.1)	6 (3.8)	4 (2.5)	4 (6.5)	2 (3.0)	4 (6.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.9)	0
体重増加	5 (3.1)	3 (1.9)	4 (2.5)	0	0	2 (3.3)	2 (1.2)	0	0	0
代謝および栄養障害										
高血糖	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (1.8)	0	2 (3.0)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	5 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0
脂質異常症	5 (3.1)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
食欲減退	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (1.8)	2 (3.2)	2 (3.0)	3 (4.9)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.9)	2 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	2 (1.3)	5 (3.2)	3 (1.8)	3 (4.8)	3 (4.5)	0	6 (3.7)	3 (1.8)	7 (6.3)	6 (5.8)
背部痛	8 (5.0)	7 (4.5)	10 (6.1)	5 (8.1)	3 (4.5)	2 (3.3)	8 (4.9)	8 (4.7)	6 (5.4)	2 (1.9)
筋固縮	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (1.8)	1 (1.6)	2 (3.0)	3 (4.9)	1 (0.6)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	4 (2.5)	1 (0.6)	3 (2.7)	2 (1.9)
筋骨格痛	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.2)	2 (3.2)	1 (1.5)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.9)
四肢痛	3 (1.9)	6 (3.8)	2 (1.2)	4 (6.5)	0	0	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (3.6)	5 (4.9)
神経系障害										
運動緩慢	3 (1.9)	0	4 (2.5)	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
浮動性めまい	4 (2.5)	7 (4.5)	4 (2.5)	2 (3.2)	0	0	3 (1.8)	5 (2.9)	5 (4.5)	5 (4.9)
ジスキネジア	18 (11.3)	35 (22.3)	29 (17.8)	10 (16.1)	12 (18.2)	14 (23.0)	12 (7.4)	20 (11.7)	4 (3.6)	24 (23.3)
頭痛	8 (5.0)	12 (7.6)	10 (6.1)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.6)	7 (4.3)	9 (5.3)	10 (8.9)	7 (6.8)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	6 (5.8)
傾眠	5 (3.1)	5 (3.2)	4 (2.5)	0	2 (3.0)	1 (1.6)	6 (3.7)	5 (2.9)	3 (2.7)	6 (5.8)
振戦	6 (3.8)	4 (2.5)	2 (1.2)	3 (4.8)	1 (1.5)	4 (6.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.0)
視野欠損	6 (3.8)	7 (4.5)	6 (3.7)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0
パーキンソン病	14 (8.8)	7 (4.5)	7 (4.3)	4 (6.5)	7 (10.6)	2 (3.3)	3 (1.8)	6 (3.5)	2 (1.8)	6 (5.8)
精神障害										
不安	0	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (3.2)	2 (3.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	5 (2.9)	2 (1.8)	2 (1.9)
うつ病	8 (5.0)	2 (1.3)	4 (2.5)	4 (6.5)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.9)	4 (3.9)
幻覚	3 (1.9)	4 (2.5)	2 (1.2)	3 (4.8)	1 (1.5)	1 (1.6)	5 (3.1)	4 (2.3)	2 (1.8)	2 (1.9)
不眠症	4 (2.5)	2 (1.3)	5 (3.1)	3 (4.8)	1 (1.5)	3 (4.9)	2 (1.2)	4 (2.3)	3 (2.7)	8 (7.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.2)	1 (1.6)	1 (1.5)	0	2 (1.2)	4 (2.3)	1 (0.9)	2 (1.9)
血管障害										
高血圧	8 (5.0)	12 (7.6)	10 (6.1)	0	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (4.5)	2 (1.9)
起立性低血圧	6 (3.8)	3 (1.9)	5 (3.1)	0	2 (3.0)	1 (1.6)	0	2 (1.2)	1 (0.9)	2 (1.9)

MedDRA/J Ver. [redacted]

2) 長期投与試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の性別発現状況を表 2.7.4-26及び表 2.7.4-27に示した。

ME2125-4 試験で、性別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア、挫傷、膀胱炎、背部痛及び不眠症であった。ジスキネジアの性別発現率は、男性が 9.6%（8 名/83 名）、女性が 23.3%（28 名/120 名）であり、女性で高かった。また、不眠症は男性で高く、挫傷、膀胱炎及び背部痛は女性で高かった。

016/018 試験合算で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、性別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア、無力症、便秘、転倒、パーキンソン病及び脂質異常症であった。ジスキネジアの性別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、男性が 18.1%（29 名/160 名）、32.5%（51 名/157 名）及び 27.6%（45 名/163 名）、女性が 30.6%（19 名/62 名）、25.8%（17 名/66 名）及び 29.5%（18 名/61 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との差は男性で大きかった。また、無力症、便秘、転倒、パーキンソン病及び脂質異常症は、女性で大きかった。

表 2.7.4-26 発現率が 2%以上の有害事象の性別発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	50-100 mg 男性 (N = 83) n (%)	 女性 (N = 120) n (%)
全ての有害事象	64 (77.1)	95 (79.2)
胃腸障害		
便秘	6 (7.2)	5 (4.2)
齲歯	1 (1.2)	6 (5.0)
下痢	1 (1.2)	6 (5.0)
悪心	2 (2.4)	4 (3.3)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	0	7 (5.8)
上咽頭炎	16 (19.3)	26 (21.7)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	8 (9.6)	17 (14.2)
肋骨骨折	0	5 (4.2)
挫傷	7 (8.4)	18 (15.0)
創傷	5 (6.0)	3 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	5 (6.0)	2 (1.7)
背部痛	1 (1.2)	8 (6.7)
神経系障害		
浮動性めまい	0	5 (4.2)
ジスキネジア	8 (9.6)	28 (23.3)
パーキンソン病	1 (1.2)	4 (3.3)
精神障害		
幻視	2 (2.4)	3 (2.5)
不眠症	5 (6.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	4 (4.8)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	1 (1.2)	4 (3.3)

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-27 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の性別発現状況（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	男性			女性		
	プラセボ (N = 160)	50 mg (N = 157)	100 mg (N = 163)	プラセボ (N = 62)	50 mg (N = 66)	100 mg (N = 61)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	138 (86.3)	143 (91.1)	141 (86.5)	58 (93.5)	53 (80.3)	55 (90.2)
血液およびリンパ系障害						
貧血	7 (4.4)	1 (0.6)	6 (3.7)	4 (6.5)	2 (3.0)	3 (4.9)
好酸球増加症	4 (2.5)	0	4 (2.5)	1 (1.6)	2 (3.0)	3 (4.9)
リンパ球減少症	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (3.1)	0	0	3 (4.9)
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.2)	1 (1.6)	3 (4.5)	0
眼障害						
白内障	23 (14.4)	22 (14.0)	27 (16.6)	7 (11.3)	9 (13.6)	5 (8.2)
核性白内障	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
黄斑変性	5 (3.1)	0	1 (0.6)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.6)
屈折障害	2 (1.3)	0	5 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.3)
視力低下	7 (4.4)	1 (0.6)	7 (4.3)	1 (1.6)	2 (3.0)	1 (1.6)
胃腸障害						
腹部不快感	2 (1.3)	5 (3.2)	2 (1.2)	0	0	2 (3.3)
腹痛	0	3 (1.9)	2 (1.2)	1 (1.6)	3 (4.5)	2 (3.3)
上腹部痛	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (1.8)	0	0	2 (3.3)
便秘	12 (7.5)	15 (9.6)	12 (7.4)	1 (1.6)	4 (6.1)	6 (9.8)
下痢	4 (2.5)	7 (4.5)	5 (3.1)	1 (1.6)	3 (4.5)	0
口内乾燥	6 (3.8)	3 (1.9)	2 (1.2)	2 (3.2)	0	0
消化不良	4 (2.5)	3 (1.9)	2 (1.2)	3 (4.8)	3 (4.5)	2 (3.3)
胃炎	5 (3.1)	3 (1.9)	3 (1.8)	2 (3.2)	4 (6.1)	4 (6.6)
胃酸過多	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (3.7)	2 (3.2)	1 (1.5)	4 (6.6)
悪心	4 (2.5)	4 (2.5)	8 (4.9)	5 (8.1)	5 (7.6)	4 (6.6)
流涎過多	3 (1.9)	4 (2.5)	4 (2.5)	0	1 (1.5)	0
嘔吐	0	1 (0.6)	5 (3.1)	4 (6.5)	3 (4.5)	2 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	18 (11.3)	13 (8.3)	13 (8.0)	5 (8.1)	4 (6.1)	10 (16.4)
胸痛	5 (3.1)	5 (3.2)	3 (1.8)	1 (1.6)	5 (7.6)	1 (1.6)
疲労	5 (3.1)	4 (2.5)	5 (3.1)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
歩行障害	5 (3.1)	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.9)
末梢性浮腫	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.2)	2 (3.2)	1 (1.5)	3 (4.9)
疼痛	5 (3.1)	2 (1.3)	6 (3.7)	8 (12.9)	6 (9.1)	3 (4.9)
発熱	16 (10.0)	14 (8.9)	10 (6.1)	5 (8.1)	9 (13.6)	6 (9.8)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	4 (2.5)	5 (3.2)	5 (3.1)	3 (4.8)	1 (1.5)	1 (1.6)
膿尿	8 (5.0)	5 (3.2)	4 (2.5)	2 (3.2)	5 (7.6)	3 (4.9)
上気道感染	2 (1.3)	5 (3.2)	2 (1.2)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
尿路感染	8 (5.0)	11 (7.0)	8 (4.9)	6 (9.7)	1 (1.5)	5 (8.2)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	14 (8.8)	10 (6.4)	9 (5.5)	6 (9.7)	11 (16.7)	9 (14.8)
臨床検査						
血中コレステロール増加	4 (2.5)	4 (2.5)	4 (2.5)	1 (1.6)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (5.0)	6 (3.8)	9 (5.5)	4 (6.5)	2 (3.0)	1 (1.6)
血中ブドウ糖増加	10 (6.3)	9 (5.7)	9 (5.5)	1 (1.6)	0	3 (4.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (3.1)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.6)
血中トリグリセリド増加	12 (7.5)	10 (6.4)	7 (4.3)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
色覚検査異常	4 (2.5)	0	5 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.6)
好酸球数増加	5 (3.1)	6 (3.8)	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.5)	0	2 (1.2)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
ヘマトクリット減少	5 (3.1)	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
ヘモグロビン減少	9 (5.6)	3 (1.9)	3 (1.8)	4 (6.5)	1 (1.5)	1 (1.6)
低比重リポ蛋白増加	5 (3.1)	5 (3.2)	3 (1.8)	0	0	0
網膜機能検査異常	0	1 (0.6)	4 (2.5)	0	1 (1.5)	1 (1.6)
超低比重リポ蛋白増加	3 (1.9)	4 (2.5)	4 (2.5)	0	0	1 (1.6)
体重減少	7 (4.4)	12 (7.6)	8 (4.9)	6 (9.7)	6 (9.1)	8 (13.1)
体重増加	7 (4.4)	4 (2.5)	8 (4.9)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.3)
尿中蛋白陽性	6 (3.8)	4 (2.5)	5 (3.1)	0	0	2 (3.3)

表 2.7.4-27 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の性別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	男性			女性		
	プラセボ (N = 160)	50 mg (N = 157)	100 mg (N = 163)	プラセボ (N = 62)	50 mg (N = 66)	100 mg (N = 61)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.5)	0	0	1 (1.6)
高血糖	3 (1.9)	5 (3.2)	5 (3.1)	0	2 (3.0)	2 (3.3)
高トリグリセリド血症	7 (4.4)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0
脂質異常症	5 (3.1)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (1.6)	1 (1.5)	5 (8.2)
食欲減退	7 (4.4)	3 (1.9)	6 (3.7)	4 (6.5)	5 (7.6)	3 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	4 (2.5)	11 (7.0)	4 (2.5)	5 (8.1)	7 (10.6)	4 (6.6)
背部痛	15 (9.4)	13 (8.3)	17 (10.4)	7 (11.3)	5 (7.6)	8 (13.1)
筋固縮	5 (3.1)	5 (3.2)	6 (3.7)	1 (1.6)	4 (6.1)	4 (6.6)
筋骨格痛	3 (1.9)	5 (3.2)	4 (2.5)	2 (3.2)	3 (4.5)	0
頚部痛	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (3.2)	1 (1.5)	3 (4.9)
四肢痛	6 (3.8)	14 (8.9)	6 (3.7)	5 (8.1)	2 (3.0)	3 (4.9)
筋骨格硬直	1 (0.6)	5 (3.2)	4 (2.5)	2 (3.2)	1 (1.5)	4 (6.6)
神経系障害						
運動緩慢	4 (2.5)	4 (2.5)	4 (2.5)	0	1 (1.5)	2 (3.3)
浮動性めまい	7 (4.4)	9 (5.7)	4 (2.5)	3 (4.8)	0	0
ジスキネジア	29 (18.1)	51 (32.5)	45 (27.6)	19 (30.6)	17 (25.8)	18 (29.5)
ジストニア	2 (1.3)	6 (3.8)	2 (1.2)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.3)
頭部不快感	0	5 (3.2)	1 (0.6)	0	1 (1.5)	1 (1.6)
頭痛	11 (6.9)	17 (10.8)	13 (8.0)	3 (4.8)	4 (6.1)	4 (6.6)
感覚鈍麻	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.5)	0	2 (3.0)	1 (1.6)
錯感覚	2 (1.3)	4 (2.5)	4 (2.5)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
傾眠	10 (6.3)	5 (3.2)	8 (4.9)	1 (1.6)	2 (3.0)	3 (4.9)
会話障害	2 (1.3)	5 (3.2)	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
振戦	12 (7.5)	10 (6.4)	2 (1.2)	3 (4.8)	3 (4.5)	4 (6.6)
視野欠損	10 (6.3)	10 (6.4)	11 (6.7)	7 (11.3)	2 (3.0)	3 (4.9)
平衡障害	2 (1.3)	4 (2.5)	4 (2.5)	0	0	1 (1.6)
すくみ現象	5 (3.1)	4 (2.5)	5 (3.1)	3 (4.8)	6 (9.1)	1 (1.6)
パーキンソン病	35 (21.9)	30 (19.1)	30 (18.4)	11 (17.7)	16 (24.2)	15 (24.6)
精神障害						
不安	1 (0.6)	4 (2.5)	4 (2.5)	3 (4.8)	3 (4.5)	1 (1.6)
うつ病	10 (6.3)	4 (2.5)	5 (3.1)	6 (9.7)	1 (1.5)	2 (3.3)
幻覚	5 (3.1)	5 (3.2)	4 (2.5)	4 (6.5)	4 (6.1)	2 (3.3)
不眠症	9 (5.6)	16 (10.2)	9 (5.5)	6 (9.7)	5 (7.6)	4 (6.6)
腎および尿路障害						
尿意切迫	5 (3.1)	3 (1.9)	1 (0.6)	0	0	0
頻尿	4 (2.5)	2 (1.3)	0	1 (1.6)	0	0
尿失禁	3 (1.9)	0	4 (2.5)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	9 (5.6)	9 (5.7)	5 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.9)
呼吸困難	5 (3.1)	3 (1.9)	0	1 (1.6)	0	3 (4.9)
口腔咽頭痛	4 (2.5)	5 (3.2)	1 (0.6)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
血管障害						
高血圧	12 (7.5)	16 (10.2)	15 (9.2)	1 (1.6)	4 (6.1)	4 (6.6)
低血圧	3 (1.9)	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (1.6)	2 (3.0)	0
起立性低血圧	8 (5.0)	3 (1.9)	7 (4.3)	1 (1.6)	2 (3.0)	1 (1.6)

MedDRA/J Ver. [redacted]

年齢別

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の年齢別（65 歳未満／以上）発現状況を表 2.7.4-28及び表 2.7.4-29に示した。

ME2125-3 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、年齢別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア及び背部痛であった。ジスキネジアの年齢別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、65 歳未満が 7.4%（2 名/27 名）、4.3%（2 名/46 名）及び 10.3%（4 名/39 名）、65 歳以上が 0.9%（1 名/114 名）、10.3%（9 名/87 名）及び 10.8%（10 名/93 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 65 歳以上で大きかった。また、背部痛は、65 歳未満で大きかった。

016 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、年齢別で発現率に差のあった有害事象は、悪心であった。ジスキネジアの年齢別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、65 歳未満が 14.0%（21 名/150 名）、22.1%（32 名/145 名）及び 20.8%（31 名/149 名）、65 歳以上が 9.7%（7 名/72 名）、19.2%（15 名/78 名）及び 16.0%（12 名/75 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は年齢別で大きな違いは認められなかった。また、悪心は、65 歳以上で大きかった。

SETTLE 試験で、プラセボ群と比較して 50-100 mg 群で発現率が高く、年齢別で発現率に差のあった有害事象は、認められなかった。ジスキネジアの年齢別発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、65 歳未満が 7.6%（12 名/157 名）及び 18.1%（29 名/160 名）、65 歳以上が 3.4%（4 名/118 名）及び 13.2%（15 名/114 名）であり、50-100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は年齢別で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-28 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の年齢別発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	65 歳未満			65 歳以上		
	プラセボ (N = 27)	50 mg (N = 46)	100 mg (N = 39)	プラセボ (N = 114)	50 mg (N = 87)	100 mg (N = 93)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	13 (48.1)	32 (69.6)	22 (56.4)	70 (61.4)	48 (55.2)	59 (63.4)
胃腸障害						
便秘	2 (7.4)	1 (2.2)	0	2 (1.8)	0	2 (2.2)
齲歯	0	1 (2.2)	0	3 (2.6)	2 (2.3)	2 (2.2)
下痢	0	0	0	1 (0.9)	0	3 (3.2)
悪心	0	2 (4.3)	0	1 (0.9)	2 (2.3)	4 (4.3)
感染症および寄生虫症						
結膜炎	0	0	1 (2.6)	1 (0.9)	0	3 (3.2)
上咽頭炎	3 (11.1)	3 (6.5)	6 (15.4)	13 (11.4)	6 (6.9)	11 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	2 (7.4)	3 (6.5)	1 (2.6)	5 (4.4)	4 (4.6)	8 (8.6)
擦過傷	0	0	1 (2.6)	0	0	3 (3.2)
挫傷	1 (3.7)	0	3 (7.7)	3 (2.6)	4 (4.6)	4 (4.3)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (2.6)	1 (0.9)	2 (2.3)	1 (1.1)
体重減少	0	0	0	0	1 (1.1)	3 (3.2)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	1 (2.2)	2 (5.1)	0	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0	0	2 (5.1)	5 (4.4)	1 (1.1)	3 (3.2)
神経系障害						
ジスキネジア	2 (7.4)	2 (4.3)	4 (10.3)	1 (0.9)	9 (10.3)	10 (10.8)
頭痛	0	2 (4.3)	0	1 (0.9)	3 (3.4)	2 (2.2)
傾眠	0	2 (4.3)	1 (2.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (2.2)
精神障害						
幻視	0	1 (2.2)	0	2 (1.8)	3 (3.4)	6 (6.5)
血管障害						
高血圧	0	0	0	1 (0.9)	3 (3.4)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-29 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の年齢別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	65 歳未満			65 歳以上			65 歳未満		65 歳以上	
	プラセボ (N = 150)	50 mg (N = 145)	100 mg (N = 149)	プラセボ (N = 72)	50 mg (N = 78)	100 mg (N = 75)	プラセボ (N = 157)	50-100 mg (N = 160)	プラセボ (N = 118)	50-100 mg (N = 114)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	110 (73.3)	100 (69.0)	104 (69.8)	56 (77.8)	60 (76.9)	57 (76.0)	108 (68.8)	117 (73.1)	85 (72.0)	85 (74.6)
血液およびリンパ系障害										
貧血	2 (1.3)	0	1 (0.7)	3 (4.2)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.9)
眼障害										
白内障	9 (6.0)	6 (4.1)	7 (4.7)	8 (11.1)	9 (11.5)	11 (14.7)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.9)
屈折障害	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	3 (4.0)	0	0	0	0
視力低下	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (2.8)	1 (1.3)	4 (5.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)
胃腸障害										
腹痛	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	3 (3.8)	0	3 (1.9)	1 (0.6)	3 (2.5)	1 (0.9)
便秘	6 (4.0)	3 (2.1)	3 (2.0)	1 (1.4)	4 (5.1)	4 (5.3)	3 (1.9)	6 (3.8)	9 (7.6)	6 (5.3)
下痢	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (2.8)	2 (2.6)	0	2 (1.3)	4 (2.5)	5 (4.2)	3 (2.6)
口内乾燥	5 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)	0	3 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.9)
消化不良	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.6)
胃酸過多	1 (0.7)	2 (1.4)	6 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	5 (3.3)	4 (2.8)	2 (1.3)	1 (1.4)	3 (3.8)	6 (8.0)	7 (4.5)	12 (7.5)	8 (6.8)	8 (7.0)
嘔吐	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	7 (4.7)	6 (4.1)	3 (2.0)	3 (4.2)	1 (1.3)	3 (4.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
胸痛	3 (2.0)	5 (3.4)	2 (1.3)	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)
疲労	3 (2.0)	2 (1.4)	0	1 (1.4)	0	3 (4.0)	4 (2.5)	2 (1.3)	5 (4.2)	2 (1.8)
歩行障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (1.4)	0	3 (4.0)	0	2 (1.3)	4 (3.4)	0
疼痛	7 (4.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.7)	0
発熱	5 (3.3)	4 (2.8)	3 (2.0)	5 (6.9)	4 (5.1)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	1 (0.7)	4 (2.8)	2 (1.3)	2 (2.8)	0	0	7 (4.5)	9 (5.6)	5 (4.2)	2 (1.8)
膿尿	2 (1.3)	6 (4.1)	2 (1.3)	4 (5.6)	1 (1.3)	4 (5.3)	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.7)	5 (3.4)	3 (2.0)	5 (6.9)	1 (1.3)	2 (2.7)	7 (4.5)	8 (5.0)	5 (4.2)	11 (9.6)
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	6 (4.0)	5 (3.4)	7 (4.7)	3 (4.2)	3 (3.8)	3 (4.0)	3 (1.9)	11 (6.9)	7 (5.9)	10 (8.8)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	5 (4.4)
臨床検査										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (5.6)	1 (1.3)	0	2 (1.3)	4 (2.5)	3 (2.5)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.0)	3 (4.2)	1 (1.3)	2 (2.7)	0	1 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.9)
血中トリグリセリド増加	3 (2.0)	3 (2.1)	4 (2.7)	3 (4.2)	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
色覚検査異常	3 (2.0)	0	3 (2.0)	2 (2.8)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	2 (1.3)	0	0	4 (5.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	3 (2.0)	1 (0.7)	0	4 (5.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-29 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の年齢別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	65 歳未満			65 歳以上			65 歳未満		65 歳以上	
	プラセボ (N = 150)	50 mg (N = 145)	100 mg (N = 149)	プラセボ (N = 72)	50 mg (N = 78)	100 mg (N = 75)	プラセボ (N = 157)	50-100 mg (N = 160)	プラセボ (N = 118)	50-100 mg (N = 114)
体重減少	6 (4.0)	4 (2.8)	6 (4.0)	3 (4.2)	4 (5.1)	2 (2.7)	2 (1.3)	0	2 (1.7)	1 (0.9)
体重増加	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (2.7)	2 (2.8)	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害										
高血糖	2 (1.3)	4 (2.8)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	2 (2.7)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	5 (3.3)	1 (0.7)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
脂質異常症	4 (2.7)	3 (2.1)	3 (2.0)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.8)	0
食欲減退	3 (2.0)	3 (2.1)	5 (3.4)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	5 (3.3)	7 (4.8)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	2 (2.7)	9 (5.7)	7 (4.4)	4 (3.4)	2 (1.8)
背部痛	8 (5.3)	7 (4.8)	7 (4.7)	5 (6.9)	3 (3.8)	5 (6.7)	10 (6.4)	8 (5.0)	4 (3.4)	2 (1.8)
筋固縮	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.3)	2 (2.8)	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (0.6)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)	4 (2.5)	2 (1.3)	3 (2.5)	1 (0.9)
筋骨格痛	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (0.6)	4 (2.5)	4 (3.4)	2 (1.8)
四肢痛	5 (3.3)	1 (0.7)	0	2 (2.8)	5 (6.4)	2 (2.7)	3 (1.9)	6 (3.8)	2 (1.7)	2 (1.8)
神経系障害										
運動緩慢	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (1.4)	0	2 (2.7)	0	1 (0.6)	0	0
浮動性めまい	5 (3.3)	5 (3.4)	2 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)	2 (2.7)	3 (1.9)	4 (2.5)	5 (4.2)	6 (5.3)
ジスキネジア	21 (14.0)	32 (22.1)	31 (20.8)	7 (9.7)	15 (19.2)	12 (16.0)	12 (7.6)	29 (18.1)	4 (3.4)	15 (13.2)
頭痛	8 (5.3)	7 (4.8)	8 (5.4)	2 (2.8)	6 (7.7)	3 (4.0)	10 (6.4)	11 (6.9)	7 (5.9)	5 (4.4)
感覚鈍麻	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (1.3)	0	2 (1.3)	8 (5.0)	0	0
傾眠	4 (2.7)	3 (2.1)	4 (2.7)	1 (1.4)	4 (5.1)	1 (1.3)	3 (1.9)	8 (5.0)	6 (5.1)	3 (2.6)
振戦	5 (3.3)	2 (1.4)	4 (2.7)	4 (5.6)	3 (3.8)	2 (2.7)	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0
視野欠損	3 (2.0)	6 (4.1)	5 (3.4)	4 (5.6)	2 (2.6)	2 (2.7)	0	0	2 (1.7)	0
パーキンソン病	16 (10.7)	10 (6.9)	7 (4.7)	2 (2.8)	4 (5.1)	2 (2.7)	1 (0.6)	5 (3.1)	4 (3.4)	7 (6.1)
精神障害										
不安	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	2 (2.6)	0	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (2.5)	4 (3.5)
うつ病	10 (6.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
幻覚	3 (2.0)	2 (1.4)	2 (1.3)	3 (4.2)	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (2.5)	3 (1.9)	3 (2.5)	3 (2.6)
不眠症	6 (4.0)	2 (1.4)	5 (3.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (4.0)	2 (1.3)	8 (5.0)	3 (2.5)	4 (3.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.4)	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.8)
血管障害										
高血圧	6 (4.0)	6 (4.1)	8 (5.4)	2 (2.8)	7 (9.0)	3 (4.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (4.2)	2 (1.8)
起立性低血圧	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.3)	4 (5.6)	3 (3.8)	4 (5.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (2.6)

MedDRA/J Ver. [redacted]

2) 長期投与試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の年齢別発現状況を表 2.7.4-30及び表 2.7.4-31に示した。

ME2125-4 試験で、年齢別で発現率に差のあった有害事象は、転倒、挫傷、下痢及びジスキネジアであった。ジスキネジアの年齢別発現率は、65 歳未満が 22.2%（14 名/63 名）、65 歳以上が 15.7%（22 名/140 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 65 歳未満で大きかった。また、下痢は 65 歳未満で大きく、転倒及び挫傷が 65 歳以上で大きかった。

016/018 試験合算で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、年齢別で発現率に差のあった有害事象は、便秘、悪心、ジスキネジア及び白内障であった。ジスキネジアの年齢別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、65 歳未満が 25.3%（38 名/150 名）、33.8%（49 名/145 名）及び 29.5%（44 名/149 名）、65 歳以上が 13.9%（10 名/72 名）、24.4%（19 名/78 名）及び 25.3%（19 名/75 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 100 mg 群の 65 歳以上で大きかった。また、便秘、悪心及び白内障は、65 歳以上で大きかった。

表 2.7.4-30 発現率が 2%以上の有害事象の年齢別発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	50-100 mg 65 歳未満 (N = 63) n (%)	 65 歳以上 (N = 140) n (%)
全ての有害事象	49 (77.8)	110 (78.6)
胃腸障害		
便秘	3 (4.8)	8 (5.7)
齲歯	2 (3.2)	5 (3.6)
下痢	5 (7.9)	2 (1.4)
悪心	2 (3.2)	4 (2.9)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	3 (4.8)	4 (2.9)
上咽頭炎	15 (23.8)	27 (19.3)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	3 (4.8)	22 (15.7)
肋骨骨折	2 (3.2)	3 (2.1)
挫傷	4 (6.3)	21 (15.0)
創傷	2 (3.2)	6 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	3 (4.8)	4 (2.9)
背部痛	4 (6.3)	5 (3.6)
神経系障害		
浮動性めまい	1 (1.6)	4 (2.9)
ジスキネジア	14 (22.2)	22 (15.7)
パーキンソン病	3 (4.8)	2 (1.4)
精神障害		
幻視	0	5 (3.6)
不眠症	1 (1.6)	5 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	0	5 (3.6)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	2 (3.2)	3 (2.1)

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-31 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の年齢別発現状況（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	65 歳未満			65 歳以上		
	プラセボ (N = 150)	50 mg (N = 145)	100 mg (N = 149)	プラセボ (N = 72)	50 mg (N = 78)	100 mg (N = 75)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	132 (88.0)	130 (89.7)	132 (88.6)	64 (88.9)	66 (84.6)	64 (85.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	4 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.7)	7 (9.7)	2 (2.6)	5 (6.7)
好酸球増加症	4 (2.7)	0	6 (4.0)	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.3)
リンパ球減少症	3 (2.0)	1 (0.7)	6 (4.0)	1 (1.4)	0	2 (2.7)
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.4)	4 (5.1)	1 (1.3)
眼障害						
白内障	17 (11.3)	18 (12.4)	13 (8.7)	13 (18.1)	13 (16.7)	19 (25.3)
核性白内障	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
黄斑変性	6 (4.0)	0	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.3)
屈折障害	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.7)	0	0	3 (4.0)
視力低下	4 (2.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	4 (5.6)	1 (1.3)	6 (8.0)
胃腸障害						
腹部不快感	2 (1.3)	4 (2.8)	4 (2.7)	0	1 (1.3)	0
腹痛	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	0	4 (5.1)	1 (1.3)
上腹部痛	2 (1.3)	0	5 (3.4)	0	3 (3.8)	0
便秘	10 (6.7)	11 (7.6)	8 (5.4)	3 (4.2)	8 (10.3)	10 (13.3)
下痢	3 (2.0)	6 (4.1)	3 (2.0)	2 (2.8)	4 (5.1)	2 (2.7)
口内乾燥	8 (5.3)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)
消化不良	5 (3.3)	2 (1.4)	2 (1.3)	2 (2.8)	4 (5.1)	2 (2.7)
胃炎	6 (4.0)	3 (2.1)	6 (4.0)	1 (1.4)	4 (5.1)	1 (1.3)
胃酸過多	4 (2.7)	3 (2.1)	8 (5.4)	0	0	2 (2.7)
悪心	8 (5.3)	5 (3.4)	5 (3.4)	1 (1.4)	4 (5.1)	7 (9.3)
流涎過多	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.3)	2 (2.8)	2 (2.6)	2 (2.7)
嘔吐	4 (2.7)	3 (2.1)	4 (2.7)	0	1 (1.3)	3 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	14 (9.3)	11 (7.6)	11 (7.4)	9 (12.5)	6 (7.7)	12 (16.0)
胸痛	3 (2.0)	7 (4.8)	4 (2.7)	3 (4.2)	3 (3.8)	0
疲労	4 (2.7)	4 (2.8)	1 (0.7)	3 (4.2)	0	5 (6.7)
歩行障害	4 (2.7)	3 (2.1)	2 (1.3)	2 (2.8)	2 (2.6)	3 (4.0)
末梢性浮腫	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)	3 (4.0)
疼痛	10 (6.7)	4 (2.8)	5 (3.4)	3 (4.2)	4 (5.1)	4 (5.3)
発熱	15 (10.0)	16 (11.0)	13 (8.7)	6 (8.3)	7 (9.0)	3 (4.0)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	3 (2.0)	5 (3.4)	5 (3.4)	4 (5.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
膿尿	6 (4.0)	7 (4.8)	3 (2.0)	4 (5.6)	3 (3.8)	4 (5.3)
上気道感染	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.3)	2 (2.8)	3 (3.8)	1 (1.3)
尿路感染	7 (4.7)	9 (6.2)	10 (6.7)	7 (9.7)	3 (3.8)	3 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	10 (6.7)	14 (9.7)	9 (6.0)	10 (13.9)	7 (9.0)	9 (12.0)
臨床検査						
血中コレステロール増加	3 (2.0)	4 (2.8)	3 (2.0)	2 (2.8)	0	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (4.7)	6 (4.1)	9 (6.0)	5 (6.9)	2 (2.6)	1 (1.3)
血中ブドウ糖増加	6 (4.0)	6 (4.1)	8 (5.4)	5 (6.9)	3 (3.8)	4 (5.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (3.3)	2 (1.4)	4 (2.7)	1 (1.4)	0	2 (2.7)
血中トリグリセリド増加	6 (4.0)	9 (6.2)	5 (3.4)	7 (9.7)	1 (1.3)	3 (4.0)
色覚検査異常	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.7)	2 (2.8)	0	2 (2.7)
好酸球数増加	4 (2.7)	5 (3.4)	0	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.7)	0	2 (1.3)	1 (1.4)	0	1 (1.3)
ヘマトクリット減少	2 (1.3)	0	0	5 (6.9)	2 (2.6)	3 (4.0)
ヘモグロビン減少	8 (5.3)	2 (1.4)	0	5 (6.9)	2 (2.6)	4 (5.3)
低比重リポ蛋白増加	2 (1.3)	3 (2.1)	2 (1.3)	3 (4.2)	2 (2.6)	1 (1.3)
網膜機能検査異常	0	1 (0.7)	4 (2.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
超低比重リポ蛋白増加	3 (2.0)	4 (2.8)	2 (1.3)	0	0	3 (4.0)
体重減少	8 (5.3)	12 (8.3)	9 (6.0)	5 (6.9)	6 (7.7)	7 (9.3)
体重増加	5 (3.3)	2 (1.4)	7 (4.7)	3 (4.2)	3 (3.8)	3 (4.0)
尿中蛋白陽性	6 (4.0)	4 (2.8)	4 (2.7)	0	0	3 (4.0)

表 2.7.4-31 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の年齢別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	65 歳未満			65 歳以上		
	プラセボ (N = 150)	50 mg (N = 145)	100 mg (N = 149)	プラセボ (N = 72)	50 mg (N = 78)	100 mg (N = 75)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	1 (1.4)	0	3 (4.0)
高血糖	2 (1.3)	5 (3.4)	3 (2.0)	1 (1.4)	2 (2.6)	4 (5.3)
高トリグリセリド血症	6 (4.0)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0	2 (2.7)
脂質異常症	4 (2.7)	3 (2.1)	5 (3.4)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
食欲減退	7 (4.7)	4 (2.8)	5 (3.4)	4 (5.6)	4 (5.1)	4 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	7 (4.7)	14 (9.7)	4 (2.7)	2 (2.8)	4 (5.1)	4 (5.3)
背部痛	14 (9.3)	10 (6.9)	18 (12.1)	8 (11.1)	8 (10.3)	7 (9.3)
筋固縮	3 (2.0)	3 (2.1)	4 (2.7)	3 (4.2)	6 (7.7)	6 (8.0)
筋骨格痛	5 (3.3)	5 (3.4)	1 (0.7)	0	3 (3.8)	3 (4.0)
頚部痛	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (2.7)	2 (2.8)	0	1 (1.3)
四肢痛	8 (5.3)	7 (4.8)	5 (3.4)	3 (4.2)	9 (11.5)	4 (5.3)
筋骨格硬直	2 (1.3)	4 (2.8)	4 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.6)	4 (5.3)
神経系障害						
運動緩慢	2 (1.3)	3 (2.1)	4 (2.7)	2 (2.8)	2 (2.6)	2 (2.7)
浮動性めまい	8 (5.3)	6 (4.1)	2 (1.3)	2 (2.8)	3 (3.8)	2 (2.7)
ジスキネジア	38 (25.3)	49 (33.8)	44 (29.5)	10 (13.9)	19 (24.4)	19 (25.3)
ジストニア	2 (1.3)	6 (4.1)	3 (2.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.3)
頭部不快感	0	2 (1.4)	2 (1.3)	0	4 (5.1)	0
頭痛	11 (7.3)	12 (8.3)	13 (8.7)	3 (4.2)	9 (11.5)	4 (5.3)
感覚鈍麻	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0	2 (2.6)	2 (2.7)
錯感覚	2 (1.3)	3 (2.1)	4 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.3)
傾眠	7 (4.7)	3 (2.1)	9 (6.0)	4 (5.6)	4 (5.1)	2 (2.7)
会話障害	1 (0.7)	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	0
振戦	10 (6.7)	8 (5.5)	4 (2.7)	5 (6.9)	5 (6.4)	2 (2.7)
視野欠損	9 (6.0)	9 (6.2)	9 (6.0)	8 (11.1)	3 (3.8)	5 (6.7)
平衡障害	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (4.0)
すくみ現象	7 (4.7)	6 (4.1)	4 (2.7)	1 (1.4)	4 (5.1)	2 (2.7)
パーキンソン病	34 (22.7)	31 (21.4)	38 (25.5)	12 (16.7)	15 (19.2)	7 (9.3)
精神障害						
不安	4 (2.7)	4 (2.8)	5 (3.4)	0	3 (3.8)	0
うつ病	13 (8.7)	2 (1.4)	5 (3.4)	3 (4.2)	3 (3.8)	2 (2.7)
幻覚	5 (3.3)	4 (2.8)	4 (2.7)	4 (5.6)	5 (6.4)	2 (2.7)
不眠症	12 (8.0)	15 (10.3)	9 (6.0)	3 (4.2)	6 (7.7)	4 (5.3)
腎および尿路障害						
尿意切迫	3 (2.0)	2 (1.4)	0	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
頻尿	3 (2.0)	0	0	2 (2.8)	2 (2.6)	0
尿失禁	3 (2.0)	0	3 (2.0)	2 (2.8)	0	2 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	6 (4.0)	5 (3.4)	5 (3.4)	4 (5.6)	5 (6.4)	3 (4.0)
呼吸困難	3 (2.0)	2 (1.4)	2 (1.3)	3 (4.2)	1 (1.3)	1 (1.3)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	4 (2.8)	0	2 (2.8)	2 (2.6)	1 (1.3)
血管障害						
高血圧	7 (4.7)	9 (6.2)	12 (8.1)	6 (8.3)	11 (14.1)	7 (9.3)
低血圧	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (4.2)	3 (3.8)	1 (1.3)
起立性低血圧	3 (2.0)	2 (1.4)	2 (1.3)	6 (8.3)	3 (3.8)	6 (8.0)

MedDRA/J Ver. [redacted]

BMI 別

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の BMI 別（22 kg/m^2 未満／以上）発現状況を表 2.7.4-32及び表 2.7.4-33に示した。

ME2125-3 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、BMI 別で発現率に差のあった有害事象はジスキネジアであった。ジスキネジアの BMI 別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、22 kg/m^2 未満が 0%（0 名/65 名）、5.9%（4 名/68 名）及び 12.1%（8 名/66 名）、22 kg/m^2 以上が 3.9%（3 名/76 名）、10.8%（7 名/65 名）及び 9.1%（6 名/66 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 100 mg 群の 22 kg/m^2 未満で大きかった。

016 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、BMI 別で発現率に差のあった有害事象は、認められなかった。ジスキネジアの BMI 別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、22 kg/m^2 未満が 18.8%（12 名/64 名）、21.1%（16 名/76 名）及び 24.0%（18 名/75 名）、22 kg/m^2 以上が 10.1%（16 名/158 名）、21.1%（31 名/147 名）及び 16.8%（25 名/149 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 50 mg 群の 22 kg/m^2 以上で大きかった。

SETTLE 試験で、プラセボ群と比較して 50-100 mg 群で発現率が高く、BMI 別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア、不眠症及び尿路感染であった。ジスキネジアの BMI 別発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、22 kg/m^2 未満が 8.1%（5 名/62 名）及び 26.3%（15 名/57 名）、22 kg/m^2 以上が 5.2%（11 名/212 名）及び 13.6%（29 名/214 名）であり、50-100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 22 kg/m^2 未満で大きかった。また、不眠症及び尿路感染は、22 kg/m^2 未満で大きかった。

表 2.7.4-32 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の BMI 別発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	22 kg/m^2 未満			22 kg/m^2 以上		
	プラセボ (N = 65)	50 mg (N = 68)	100 mg (N = 66)	プラセボ (N = 76)	50 mg (N = 65)	100 mg (N = 66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	39 (60.0)	44 (64.7)	45 (68.2)	44 (57.9)	36 (55.4)	36 (54.5)
胃腸障害						
便秘	1 (1.5)	0	1 (1.5)	3 (3.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
齲歯	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (2.6)	3 (4.6)	1 (1.5)
下痢	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)
悪心	1 (1.5)	3 (4.4)	3 (4.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症						
結膜炎	0	0	2 (3.0)	1 (1.3)	0	2 (3.0)
上咽頭炎	4 (6.2)	5 (7.4)	7 (10.6)	12 (15.8)	4 (6.2)	10 (15.2)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	5 (7.7)	7 (10.3)	6 (9.1)	2 (2.6)	0	3 (4.5)
擦過傷	0	0	2 (3.0)	0	0	2 (3.0)
挫傷	3 (4.6)	3 (4.4)	5 (7.6)	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (3.0)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0
体重減少	0	0	2 (3.0)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	0	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0	1 (1.5)	3 (4.5)	5 (6.6)	0	2 (3.0)
神経系障害						
ジスキネジア	0	4 (5.9)	8 (12.1)	3 (3.9)	7 (10.8)	6 (9.1)
頭痛	0	3 (4.4)	1 (1.5)	1 (1.3)	2 (3.1)	1 (1.5)
傾眠	0	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.5)	2 (3.0)
精神障害						
幻視	2 (3.1)	2 (2.9)	3 (4.5)	0	2 (3.1)	3 (4.5)
血管障害						
高血圧	1 (1.5)	2 (2.9)	0	0	1 (1.5)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-33 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の BMI 別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験 [a]			
	22 kg/m^2 未満			22 kg/m^2 以上			22 kg/m^2 未満		22 kg/m^2 以上	
	プラセボ (N = 64)	50 mg (N = 76)	100 mg (N = 75)	プラセボ (N = 158)	50 mg (N = 147)	100 mg (N = 149)	プラセボ (N = 62)	50-100 mg (N = 57)	プラセボ (N = 212)	50-100 mg (N = 214)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	46 (71.9)	52 (68.4)	56 (74.7)	120 (75.9)	108 (73.5)	105 (70.5)	40 (64.5)	40 (70.2)	152 (71.7)	160 (74.8)
血液およびリンパ系障害										
貧血	2 (3.1)	1 (1.3)	0	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (3.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼障害										
白内障	8 (12.5)	7 (9.2)	8 (10.7)	9 (5.7)	8 (5.4)	10 (6.7)	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)
屈折障害	1 (1.6)	1 (1.3)	3 (4.0)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0	0	0	0
視力低下	2 (3.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害										
腹痛	0	0	3 (4.0)	1 (0.6)	4 (2.7)	0	1 (1.6)	0	4 (1.9)	2 (0.9)
便秘	4 (6.3)	3 (3.9)	4 (5.3)	3 (1.9)	4 (2.7)	3 (2.0)	4 (6.5)	5 (8.8)	8 (3.8)	7 (3.3)
下痢	2 (3.1)	1 (1.3)	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0	3 (4.8)	1 (1.8)	4 (1.9)	6 (2.8)
口内乾燥	3 (4.7)	0	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.4)
消化不良	1 (1.6)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (3.2)	3 (5.3)	1 (0.5)	5 (2.3)
胃酸過多	1 (1.6)	1 (1.3)	5 (6.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
悪心	3 (4.7)	2 (2.6)	3 (4.0)	3 (1.9)	5 (3.4)	5 (3.4)	4 (6.5)	6 (10.5)	11 (5.2)	13 (6.1)
嘔吐	0	0	1 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.6)	2 (3.5)	4 (1.9)	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	3 (4.7)	2 (2.6)	4 (5.3)	7 (4.4)	5 (3.4)	2 (1.3)	1 (1.6)	1 (1.8)	3 (1.4)	2 (0.9)
胸痛	2 (3.1)	0	1 (1.3)	1 (0.6)	7 (4.8)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
疲労	2 (3.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (1.6)	0	8 (3.8)	4 (1.9)
歩行障害	1 (1.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.4)	1 (1.6)	0	3 (1.4)	2 (0.9)
疼痛	2 (3.1)	2 (2.6)	2 (2.7)	7 (4.4)	0	2 (1.3)	1 (1.6)	0	2 (0.9)	1 (0.5)
発熱	2 (3.1)	3 (3.9)	2 (2.7)	8 (5.1)	5 (3.4)	2 (1.3)	0	1 (1.8)	3 (1.4)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	0	2 (2.6)	0	3 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.3)	3 (4.8)	3 (5.3)	9 (4.2)	8 (3.7)
膿尿	0	2 (2.6)	3 (4.0)	6 (3.8)	5 (3.4)	3 (2.0)	0	0	0	0
尿路感染	2 (3.1)	3 (3.9)	3 (4.0)	4 (2.5)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (1.6)	5 (8.8)	11 (5.2)	13 (6.1)
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	2 (3.1)	1 (1.3)	5 (6.7)	7 (4.4)	7 (4.8)	5 (3.4)	0	4 (7.0)	10 (4.7)	17 (7.9)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.8)	1 (0.5)	6 (2.8)
臨床検査										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0	1 (1.3)	6 (3.8)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (3.2)	0	3 (1.4)	4 (1.9)
血中ブドウ糖増加	0	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (2.5)	2 (1.4)	4 (2.7)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)
血中トリグリセリド増加	1 (1.6)	0	1 (1.3)	5 (3.2)	4 (2.7)	5 (3.4)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
色覚検査異常	1 (1.6)	0	3 (4.0)	4 (2.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	3 (4.7)	1 (1.3)	0	3 (1.9)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	4 (6.3)	1 (1.3)	0	3 (1.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-33 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の BMI 別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験 [a]			
	22 kg/m^2 未満			22 kg/m^2 以上			22 kg/m^2 未満		22 kg/m^2 以上	
	プラセボ (N = 64)	50 mg (N = 76)	100 mg (N = 75)	プラセボ (N = 158)	50 mg (N = 147)	100 mg (N = 149)	プラセボ (N = 62)	50-100 mg (N = 57)	プラセボ (N = 212)	50-100 mg (N = 214)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重減少	4 (6.3)	4 (5.3)	1 (1.3)	5 (3.2)	4 (2.7)	7 (4.7)	1 (1.6)	0	3 (1.4)	1 (0.5)
体重増加	0	1 (1.3)	2 (2.7)	5 (3.2)	2 (1.4)	4 (2.7)	0	0	2 (0.9)	0
代謝および栄養障害										
高血糖	0	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.3)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (1.6)	0	0	4 (2.5)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)
脂質異常症	2 (3.1)	0	1 (1.3)	4 (2.5)	4 (2.7)	3 (2.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
食欲減退	2 (3.1)	2 (2.6)	4 (5.3)	3 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.3)	1 (1.6)	2 (3.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	1 (1.6)	3 (3.9)	2 (2.7)	4 (2.5)	5 (3.4)	1 (0.7)	0	2 (3.5)	13 (6.1)	7 (3.3)
背部痛	7 (10.9)	3 (3.9)	2 (2.7)	6 (3.8)	7 (4.8)	10 (6.7)	2 (3.2)	2 (3.5)	12 (5.7)	8 (3.7)
筋固縮	2 (3.1)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.4)	5 (3.4)	0	0	1 (0.5)	0
筋痙縮	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.6)	2 (3.5)	6 (2.8)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (1.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.6)	2 (3.5)	4 (1.9)	4 (1.9)
四肢痛	0	0	1 (1.3)	7 (4.4)	6 (4.1)	1 (0.7)	0	2 (3.5)	5 (2.4)	6 (2.8)
神経系障害										
運動緩慢	0	0	3 (4.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (1.8)	0	0
浮動性めまい	3 (4.7)	3 (3.9)	1 (1.3)	3 (1.9)	4 (2.7)	3 (2.0)	3 (4.8)	2 (3.5)	5 (2.4)	8 (3.7)
ジスキネジア	12 (18.8)	16 (21.1)	18 (24.0)	16 (10.1)	31 (21.1)	25 (16.8)	5 (8.1)	15 (26.3)	11 (5.2)	29 (13.6)
頭痛	4 (6.3)	6 (7.9)	2 (2.7)	6 (3.8)	7 (4.8)	9 (6.0)	3 (4.8)	2 (3.5)	14 (6.6)	14 (6.5)
感覚鈍麻	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	2 (3.5)	2 (0.9)	6 (2.8)
傾眠	1 (1.6)	1 (1.3)	0	4 (2.5)	6 (4.1)	5 (3.4)	3 (4.8)	3 (5.3)	6 (2.8)	8 (3.7)
振戦	2 (3.1)	0	4 (5.3)	7 (4.4)	5 (3.4)	2 (1.3)	0	0	3 (1.4)	2 (0.9)
視野欠損	2 (3.1)	3 (3.9)	2 (2.7)	5 (3.2)	5 (3.4)	5 (3.4)	0	0	2 (0.9)	0
パーキンソン病	2 (3.1)	4 (5.3)	2 (2.7)	16 (10.1)	10 (6.8)	7 (4.7)	3 (4.8)	2 (3.5)	2 (0.9)	10 (4.7)
精神障害										
不安	2 (3.1)	0	1 (1.3)	0	4 (2.7)	1 (0.7)	0	1 (1.8)	4 (1.9)	6 (2.8)
うつ病	5 (7.8)	0	3 (4.0)	7 (4.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.6)	2 (3.5)	2 (0.9)	3 (1.4)
幻覚	2 (3.1)	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.5)	2 (1.4)	2 (1.3)	2 (3.2)	2 (3.5)	5 (2.4)	4 (1.9)
不眠症	2 (3.1)	0	2 (2.7)	5 (3.2)	3 (2.0)	6 (4.0)	0	5 (8.8)	5 (2.4)	7 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (3.2)	1 (1.8)	1 (0.5)	5 (2.3)
血管障害										
高血圧	2 (3.1)	7 (9.2)	3 (4.0)	6 (3.8)	6 (4.1)	8 (5.4)	2 (3.2)	0	4 (1.9)	4 (1.9)
起立性低血圧	3 (4.7)	0	0	3 (1.9)	5 (3.4)	6 (4.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0	3 (1.4)

MedDRA/J Ver. [redacted]

a) SETTLE 試験ではプラセボ群 1 名、50-100 mg 群 3 名の BMI が不明のため、集計から除外した。

2) 長期投与試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の BMI 別発現状況を表 2.7.4-34及び表 2.7.4-35に示した。

ME2125-4 試験で、BMI 別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア及び転倒であった。ジスキネジアの BMI 別発現率は、22 kg/m^2 未満が 22.7%（25 名/110 名）、22 kg/m^2 以上が 11.8%（11 名/93 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 22 kg/m^2 未満で大きかった。また、転倒は、22 kg/m^2 未満で大きかった。

016/018 試験合算で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、BMI 別で発現率に差のあった有害事象は、四肢痛、ジスキネジア、筋骨格硬直、転倒、血中ブドウ糖増加、尿失禁及び体重減少であった。ジスキネジアの BMI 別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、22 kg/m^2 未満が 28.1%（18 名/64 名）、34.2%（26 名/76 名）及び 29.3%（22 名/75 名）、22 kg/m^2 以上が 19.0%（30 名/158 名）、28.6%（42 名/147 名）及び 27.5%（41 名/149 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 100 mg 群の 22 kg/m^2 以上で大きかった。また、四肢痛、筋骨格硬直、転倒、血中ブドウ糖増加及び尿失禁は 22 kg/m^2 未満で大きく、体重減少は 22 kg/m^2 以上で大きかった。

表 2.7.4-34 発現率が 2%以上の有害事象の BMI 別発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	50-100 mg	
	22 kg/m^2 未満 (N = 110)	22 kg/m^2 以上 (N = 93)
	n (%)	n (%)
全ての有害事象	90 (81.8)	69 (74.2)
胃腸障害		
便秘	8 (7.3)	3 (3.2)
齲歯	6 (5.5)	1 (1.1)
下痢	5 (4.5)	2 (2.2)
悪心	4 (3.6)	2 (2.2)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	5 (4.5)	2 (2.2)
上咽頭炎	24 (21.8)	18 (19.4)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	18 (16.4)	7 (7.5)
肋骨骨折	3 (2.7)	2 (2.2)
挫傷	16 (14.5)	9 (9.7)
創傷	2 (1.8)	6 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	2 (1.8)	5 (5.4)
背部痛	7 (6.4)	2 (2.2)
神経系障害		
浮動性めまい	2 (1.8)	3 (3.2)
ジスキネジア	25 (22.7)	11 (11.8)
パーキンソン病	2 (1.8)	3 (3.2)
精神障害		
幻視	4 (3.6)	1 (1.1)
不眠症	4 (3.6)	2 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	1 (0.9)	4 (4.3)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	2 (1.8)	3 (3.2)

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-35 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の BMI 別発現状況（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	22 kg/m^{2}未満			22 kg/m^{2}以上		
	プラセボ (N = 64)	50 mg (N = 76)	100 mg (N = 75)	プラセボ (N = 158)	50 mg (N = 147)	100 mg (N = 149)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	57 (89.1)	66 (86.8)	65 (86.7)	139 (88.0)	130 (88.4)	131 (87.9)
血液およびリンパ系障害						
貧血	2 (3.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	9 (5.7)	2 (1.4)	8 (5.4)
好酸球増加症	0	0	0	5 (3.2)	2 (1.4)	7 (4.7)
リンパ球減少症	0	0	0	4 (2.5)	1 (0.7)	8 (5.4)
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (1.6)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.7)
眼障害						
白内障	10 (15.6)	13 (17.1)	13 (17.3)	20 (12.7)	18 (12.2)	19 (12.8)
核性白内障	0	0	2 (2.7)	5 (3.2)	2 (1.4)	1 (0.7)
黄斑変性	2 (3.1)	0	1 (1.3)	5 (3.2)	1 (0.7)	1 (0.7)
屈折障害	1 (1.6)	1 (1.3)	3 (4.0)	2 (1.3)	0	4 (2.7)
視力低下	3 (4.7)	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (3.2)	1 (0.7)	7 (4.7)
胃腸障害						
腹部不快感	0	3 (3.9)	2 (2.7)	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.3)
腹痛	0	1 (1.3)	3 (4.0)	1 (0.6)	5 (3.4)	1 (0.7)
上腹部痛	1 (1.6)	0	3 (4.0)	1 (0.6)	3 (2.0)	2 (1.3)
便秘	7 (10.9)	9 (11.8)	8 (10.7)	6 (3.8)	10 (6.8)	10 (6.7)
下痢	2 (3.1)	5 (6.6)	0	3 (1.9)	5 (3.4)	5 (3.4)
口内乾燥	6 (9.4)	0	1 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)
消化不良	2 (3.1)	1 (1.3)	0	5 (3.2)	5 (3.4)	4 (2.7)
胃炎	2 (3.1)	1 (1.3)	3 (4.0)	5 (3.2)	6 (4.1)	4 (2.7)
胃酸過多	4 (6.3)	2 (2.6)	6 (8.0)	0	1 (0.7)	4 (2.7)
悪心	5 (7.8)	3 (3.9)	5 (6.7)	4 (2.5)	6 (4.1)	7 (4.7)
流涎過多	2 (3.1)	1 (1.3)	3 (4.0)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.7)
嘔吐	0	1 (1.3)	2 (2.7)	4 (2.5)	3 (2.0)	5 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	14 (21.9)	9 (11.8)	14 (18.7)	9 (5.7)	8 (5.4)	9 (6.0)
胸痛	2 (3.1)	0	2 (2.7)	4 (2.5)	10 (6.8)	2 (1.3)
疲労	3 (4.7)	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.5)	2 (1.4)	4 (2.7)
歩行障害	2 (3.1)	3 (3.9)	0	4 (2.5)	2 (1.4)	5 (3.4)
末梢性浮腫	1 (1.6)	0	1 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.7)	4 (2.7)
疼痛	4 (6.3)	2 (2.6)	6 (8.0)	9 (5.7)	6 (4.1)	3 (2.0)
発熱	8 (12.5)	11 (14.5)	6 (8.0)	13 (8.2)	12 (8.2)	10 (6.7)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	0	4 (5.3)	1 (1.3)	7 (4.4)	2 (1.4)	5 (3.4)
膿尿	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (4.0)	9 (5.7)	8 (5.4)	4 (2.7)
上気道感染	1 (1.6)	3 (3.9)	2 (2.7)	3 (1.9)	2 (1.4)	1 (0.7)
尿路感染	4 (6.3)	6 (7.9)	4 (5.3)	10 (6.3)	6 (4.1)	9 (6.0)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	4 (6.3)	4 (5.3)	9 (12.0)	16 (10.1)	17 (11.6)	9 (6.0)
臨床検査						
血中コレステロール増加	0	1 (1.3)	0	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.1)	1 (1.3)	4 (5.3)	10 (6.3)	7 (4.8)	6 (4.0)
血中ブドウ糖増加	0	3 (3.9)	4 (5.3)	11 (7.0)	6 (4.1)	8 (5.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.3)	6 (3.8)	2 (1.4)	5 (3.4)
血中トリグリセリド増加	1 (1.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	12 (7.6)	8 (5.4)	7 (4.7)
色覚検査異常	1 (1.6)	0	3 (4.0)	4 (2.5)	1 (0.7)	3 (2.0)
好酸球数増加	1 (1.6)	2 (2.6)	0	4 (2.5)	5 (3.4)	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	5 (3.2)	0	3 (2.0)
ヘマトクリット減少	4 (6.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)	0	2 (1.3)
ヘモグロビン減少	6 (9.4)	2 (2.6)	2 (2.7)	7 (4.4)	2 (1.4)	2 (1.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.6)	1 (1.3)	0	4 (2.5)	4 (2.7)	3 (2.0)
網膜機能検査異常	0	0	0	0	2 (1.4)	5 (3.4)
超低比重リポ蛋白増加	0	1 (1.3)	0	3 (1.9)	3 (2.0)	5 (3.4)
体重減少	5 (7.8)	6 (7.9)	1 (1.3)	8 (5.1)	12 (8.2)	15 (10.1)
体重増加	0	1 (1.3)	2 (2.7)	8 (5.1)	4 (2.7)	8 (5.4)
尿中蛋白陽性	1 (1.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (3.2)	2 (1.4)	6 (4.0)

表 2.7.4-35 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の BMI 別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	22 kg/m^{2}未満			22 kg/m^{2}以上		
	プラセボ (N = 64)	50 mg (N = 76)	100 mg (N = 75)	プラセボ (N = 158)	50 mg (N = 147)	100 mg (N = 149)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	0	0	2 (2.7)	2 (1.3)	2 (1.4)	3 (2.0)
高血糖	0	3 (3.9)	2 (2.7)	3 (1.9)	4 (2.7)	5 (3.4)
高トリグリセリド血症	1 (1.6)	0	0	6 (3.8)	1 (0.7)	2 (1.3)
脂質異常症	2 (3.1)	0	1 (1.3)	4 (2.5)	4 (2.7)	5 (3.4)
食欲減退	6 (9.4)	4 (5.3)	5 (6.7)	5 (3.2)	4 (2.7)	4 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2 (3.1)	5 (6.6)	4 (5.3)	7 (4.4)	13 (8.8)	4 (2.7)
背部痛	7 (10.9)	6 (7.9)	6 (8.0)	15 (9.5)	12 (8.2)	19 (12.8)
筋固縮	2 (3.1)	5 (6.6)	3 (4.0)	4 (2.5)	4 (2.7)	7 (4.7)
筋骨格痛	1 (1.6)	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.5)	6 (4.1)	2 (1.3)
頚部痛	4 (6.3)	0	2 (2.7)	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (2.0)
四肢痛	1 (1.6)	4 (5.3)	7 (9.3)	10 (6.3)	12 (8.2)	2 (1.3)
筋骨格硬直	0	2 (2.6)	5 (6.7)	3 (1.9)	4 (2.7)	3 (2.0)
神経系障害						
運動緩慢	0	2 (2.6)	3 (4.0)	4 (2.5)	3 (2.0)	3 (2.0)
浮動性めまい	5 (7.8)	4 (5.3)	1 (1.3)	5 (3.2)	5 (3.4)	3 (2.0)
ジスキネジア	18 (28.1)	26 (34.2)	22 (29.3)	30 (19.0)	42 (28.6)	41 (27.5)
ジストニア	1 (1.6)	1 (1.3)	3 (4.0)	2 (1.3)	6 (4.1)	1 (0.7)
頭部不快感	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	4 (2.7)	1 (0.7)
頭痛	5 (7.8)	11 (14.5)	3 (4.0)	9 (5.7)	10 (6.8)	14 (9.4)
感覚鈍麻	0	1 (1.3)	3 (4.0)	1 (0.6)	2 (1.4)	2 (1.3)
錯感覚	0	0	2 (2.7)	3 (1.9)	4 (2.7)	3 (2.0)
傾眠	2 (3.1)	1 (1.3)	2 (2.7)	9 (5.7)	6 (4.1)	9 (6.0)
会話障害	1 (1.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.4)	0
振戦	4 (6.3)	2 (2.6)	4 (5.3)	11 (7.0)	11 (7.5)	2 (1.3)
視野欠損	7 (10.9)	4 (5.3)	5 (6.7)	10 (6.3)	8 (5.4)	9 (6.0)
平衡障害	2 (3.1)	2 (2.6)	3 (4.0)	0	2 (1.4)	2 (1.3)
すくみ現象	3 (4.7)	1 (1.3)	2 (2.7)	5 (3.2)	9 (6.1)	4 (2.7)
パーキンソン病	9 (14.1)	11 (14.5)	10 (13.3)	37 (23.4)	35 (23.8)	35 (23.5)
精神障害						
不安	3 (4.7)	0	2 (2.7)	1 (0.6)	7 (4.8)	3 (2.0)
うつ病	7 (10.9)	1 (1.3)	4 (5.3)	9 (5.7)	4 (2.7)	3 (2.0)
幻覚	4 (6.3)	5 (6.6)	3 (4.0)	5 (3.2)	4 (2.7)	3 (2.0)
不眠症	3 (4.7)	7 (9.2)	3 (4.0)	12 (7.6)	14 (9.5)	10 (6.7)
腎および尿路障害						
尿意切迫	4 (6.3)	2 (2.6)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
頻尿	3 (4.7)	1 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0
尿失禁	0	0	4 (5.3)	5 (3.2)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2 (3.1)	5 (6.6)	3 (4.0)	8 (5.1)	5 (3.4)	5 (3.4)
呼吸困難	3 (4.7)	0	0	3 (1.9)	3 (2.0)	3 (2.0)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.5)	3 (2.0)	0
血管障害						
高血圧	3 (4.7)	7 (9.2)	4 (5.3)	10 (6.3)	13 (8.8)	15 (10.1)
低血圧	1 (1.6)	3 (3.9)	1 (1.3)	3 (1.9)	3 (2.0)	1 (0.7)
起立性低血圧	3 (4.7)	0	0	6 (3.8)	5 (3.4)	8 (5.4)

MedDRA/J Ver. [redacted]

罹病期間別

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の罹病期間別（10 年未満／以上）発現状況を表 2.7.4-36及び表 2.7.4-37に示した。

ME2125-3 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、罹病期間別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。ジスキネジアの罹病期間別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、10 年未満が 1.9%（2 名/103 名）、6.9%（6 名/87 名）及び 6.4%（6 名/94 名）、10 年以上が 2.6%（1 名/38 名）、10.9%（5 名/46 名）及び 21.1%（8 名/38 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 100 mg 群の 10 年以上で大きかった。また、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、10 年以上で大きかった。

016 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、罹病期間別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア及び疼痛であった。ジスキネジアの罹病期間別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、10 年未満が 12.5%（21 名/168 名）、21.3%（38 名/178 名）及び 16.3%（27 名/166 名）、10 年以上が 13.0%（7 名/54 名）、20.0%（9 名/45 名）及び 27.6%（16 名/58 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 100 mg 群の 10 年以上で大きかった。また、疼痛は、10 年以上で大きかった。

SETTLE 試験で、プラセボ群と比較して 50-100 mg 群で発現率が高く、罹病期間別で発現率に差のあった有害事象は、転倒であった。ジスキネジアの罹病期間別発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、10 年未満が 6.0%（11 名/183 名）及び 15.5%（29 名/187 名）、10 年以上が 5.4%（5 名/92 名）及び 17.2%（15 名/87 名）であり、50-100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は罹病期間別で大きな違いは認められなかった。また、転倒は、10 年以上で大きかった。

表 2.7.4-36 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の罹病期間別発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	10 年未満			10 年以上		
	プラセボ (N = 103)	50 mg (N = 87)	100 mg (N = 94)	プラセボ (N = 38)	50 mg (N = 46)	100 mg (N = 38)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	58 (56.3)	50 (57.5)	57 (60.6)	25 (65.8)	30 (65.2)	24 (63.2)
胃腸障害						
便秘	3 (2.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
齲歯	1 (1.0)	2 (2.3)	2 (2.1)	2 (5.3)	1 (2.2)	0
下痢	1 (1.0)	0	2 (2.1)	0	0	1 (2.6)
悪心	1 (1.0)	2 (2.3)	3 (3.2)	0	2 (4.3)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症						
結膜炎	0	0	3 (3.2)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
上咽頭炎	9 (8.7)	6 (6.9)	11 (11.7)	7 (18.4)	3 (6.5)	6 (15.8)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	5 (4.9)	2 (2.3)	7 (7.4)	2 (5.3)	5 (10.9)	2 (5.3)
擦過傷	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (5.3)
挫傷	3 (2.9)	2 (2.3)	5 (5.3)	1 (2.6)	2 (4.3)	2 (5.3)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	3 (3.4)	0	0	0	2 (5.3)
体重減少	0	0	1 (1.1)	0	1 (2.2)	2 (5.3)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	3 (2.9)	1 (1.1)	3 (3.2)	2 (5.3)	0	2 (5.3)
神経系障害						
ジスキネジア	2 (1.9)	6 (6.9)	6 (6.4)	1 (2.6)	5 (10.9)	8 (21.1)
頭痛	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	4 (8.7)	1 (2.6)
傾眠	0	2 (2.3)	3 (3.2)	1 (2.6)	1 (2.2)	0
精神障害						
幻視	1 (1.0)	3 (3.4)	3 (3.2)	1 (2.6)	1 (2.2)	3 (7.9)
血管障害						
高血圧	1 (1.0)	3 (3.4)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-37 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の罹病期間別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	10 年未満			10 年以上			10 年未満		10 年以上	
	プラセボ (N = 168)	50 mg (N = 178)	100 mg (N = 166)	プラセボ (N = 54)	50 mg (N = 45)	100 mg (N = 58)	プラセボ (N = 183)	50-100 mg (N = 187)	プラセボ (N = 92)	50-100 mg (N = 87)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	126 (75.0)	130 (73.0)	119 (71.7)	40 (74.1)	30 (66.7)	42 (72.4)	132 (72.1)	139 (74.3)	61 (66.3)	63 (72.4)
血液およびリンパ系障害										
貧血	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (3.7)	1 (2.2)	0	1 (0.5)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
眼障害										
白内障	14 (8.3)	13 (7.3)	12 (7.2)	3 (5.6)	2 (4.4)	6 (10.3)	1 (0.5)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
屈折障害	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	0	0	2 (3.4)	0	0	0	0
視力低下	4 (2.4)	1 (0.6)	4 (2.4)	0	1 (2.2)	1 (1.7)	1 (0.5)	0	0	1 (1.1)
胃腸障害										
腹痛	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	1 (2.2)	2 (3.4)	6 (3.3)	2 (1.1)	0	0
便秘	6 (3.6)	6 (3.4)	4 (2.4)	1 (1.9)	1 (2.2)	3 (5.2)	9 (4.9)	11 (5.9)	3 (3.3)	1 (1.1)
下痢	3 (1.8)	3 (1.7)	0	1 (1.9)	0	0	4 (2.2)	4 (2.1)	3 (3.3)	3 (3.4)
口内乾燥	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (5.6)	0	1 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (3.4)
消化不良	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	2 (3.4)	0	6 (3.2)	3 (3.3)	2 (2.3)
胃酸過多	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.4)	0	0	2 (3.4)	0	0	0	0
悪心	4 (2.4)	4 (2.2)	4 (2.4)	2 (3.7)	3 (6.7)	4 (6.9)	13 (7.1)	17 (9.1)	2 (2.2)	3 (3.4)
嘔吐	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.2)	1 (1.7)	4 (2.2)	5 (2.7)	1 (1.1)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	7 (4.2)	7 (3.9)	3 (1.8)	3 (5.6)	0	3 (5.2)	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (1.1)	0
胸痛	1 (0.6)	5 (2.8)	1 (0.6)	2 (3.7)	2 (4.4)	1 (1.7)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
疲労	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (3.7)	0	2 (3.4)	6 (3.3)	4 (2.1)	3 (3.3)	0
歩行障害	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (3.0)	0	0	0	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (1.1)	0
疼痛	9 (5.4)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	3 (5.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.1)	0
発熱	9 (5.4)	7 (3.9)	2 (1.2)	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (3.4)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	2 (1.2)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (2.2)	1 (1.7)	7 (3.8)	5 (2.7)	5 (5.4)	6 (6.9)
膿尿	5 (3.0)	6 (3.4)	4 (2.4)	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (3.4)	0	0	0	0
尿路感染	4 (2.4)	4 (2.2)	3 (1.8)	2 (3.7)	2 (4.4)	2 (3.4)	8 (4.4)	12 (6.4)	4 (4.3)	7 (8.0)
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	2 (1.2)	7 (3.9)	5 (3.0)	7 (13.0)	1 (2.2)	5 (8.6)	7 (3.8)	11 (5.9)	3 (3.3)	10 (11.5)
挫傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	3 (1.6)	1 (1.1)	4 (4.6)
臨床検査										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.7)	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (2.2)	1 (1.1)
血中ブドウ糖増加	4 (2.4)	2 (1.1)	4 (2.4)	0	2 (4.4)	1 (1.7)	0	2 (1.1)	1 (1.1)	0
血中トリグリセリド増加	2 (1.2)	3 (1.7)	4 (2.4)	4 (7.4)	1 (2.2)	2 (3.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (1.1)
色覚検査異常	4 (2.4)	0	4 (2.4)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	6 (3.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	7 (4.2)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-37 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の罹病期間別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	10 年未満			10 年以上			10 年未満		10 年以上	
	プラセボ (N = 168)	50 mg (N = 178)	100 mg (N = 166)	プラセボ (N = 54)	50 mg (N = 45)	100 mg (N = 58)	プラセボ (N = 183)	50-100 mg (N = 187)	プラセボ (N = 92)	50-100 mg (N = 87)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重減少	5 (3.0)	7 (3.9)	6 (3.6)	4 (7.4)	1 (2.2)	2 (3.4)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (1.1)	0
体重増加	3 (1.8)	2 (1.1)	5 (3.0)	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.7)	2 (1.1)	0	0	0
代謝および栄養障害										
高血糖	1 (0.6)	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (1.9)	0	2 (3.4)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	4 (2.4)	0	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (2.2)	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.1)
脂質異常症	5 (3.0)	4 (2.2)	3 (1.8)	1 (1.9)	0	1 (1.7)	0	1 (0.5)	1 (1.1)	0
食欲減退	3 (1.8)	4 (2.2)	1 (0.6)	2 (3.7)	0	5 (8.6)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	4 (2.4)	7 (3.9)	0	1 (1.9)	1 (2.2)	3 (5.2)	9 (4.9)	7 (3.7)	4 (4.3)	2 (2.3)
背部痛	9 (5.4)	8 (4.5)	9 (5.4)	4 (7.4)	2 (4.4)	3 (5.2)	10 (5.5)	9 (4.8)	4 (4.3)	1 (1.1)
筋固縮	4 (2.4)	3 (1.7)	5 (3.0)	0	1 (2.2)	1 (1.7)	1 (0.5)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (3.4)	5 (2.7)	3 (1.6)	2 (2.2)	0
筋骨格痛	3 (1.8)	2 (1.1)	0	0	2 (4.4)	2 (3.4)	3 (1.6)	5 (2.7)	2 (2.2)	1 (1.1)
四肢痛	6 (3.6)	4 (2.2)	0	1 (1.9)	2 (4.4)	2 (3.4)	2 (1.1)	6 (3.2)	3 (3.3)	2 (2.3)
神経系障害										
運動緩慢	2 (1.2)	0	3 (1.8)	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (3.4)	0	1 (0.5)	0	0
浮動性めまい	5 (3.0)	4 (2.2)	3 (1.8)	1 (1.9)	3 (6.7)	1 (1.7)	6 (3.3)	8 (4.3)	2 (2.2)	2 (2.3)
ジスキネジア	21 (12.5)	38 (21.3)	27 (16.3)	7 (13.0)	9 (20.0)	16 (27.6)	11 (6.0)	29 (15.5)	5 (5.4)	15 (17.2)
頭痛	7 (4.2)	12 (6.7)	6 (3.6)	3 (5.6)	1 (2.2)	5 (8.6)	12 (6.6)	11 (5.9)	5 (5.4)	5 (5.7)
感覚鈍麻	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	7 (3.7)	0	1 (1.1)
傾眠	4 (2.4)	6 (3.4)	4 (2.4)	1 (1.9)	1 (2.2)	1 (1.7)	4 (2.2)	11 (5.9)	5 (5.4)	0
振戦	6 (3.6)	3 (1.7)	5 (3.0)	3 (5.6)	2 (4.4)	1 (1.7)	3 (1.6)	2 (1.1)	0	0
視野欠損	6 (3.6)	6 (3.4)	6 (3.6)	1 (1.9)	2 (4.4)	1 (1.7)	2 (1.1)	0	0	0
パーキンソン病	13 (7.7)	11 (6.2)	7 (4.2)	5 (9.3)	3 (6.7)	2 (3.4)	2 (1.1)	5 (2.7)	3 (3.3)	7 (8.0)
精神障害										
不安	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (4.4)	1 (1.7)	2 (1.1)	5 (2.7)	2 (2.2)	2 (2.3)
うつ病	5 (3.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	7 (13.0)	1 (2.2)	1 (1.7)	2 (1.1)	4 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
幻覚	5 (3.0)	4 (2.2)	3 (1.8)	1 (1.9)	1 (2.2)	0	5 (2.7)	3 (1.6)	2 (2.2)	3 (3.4)
不眠症	2 (1.2)	3 (1.7)	4 (2.4)	5 (9.3)	0	4 (6.9)	2 (1.1)	9 (4.8)	3 (3.3)	3 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.9)	0	1 (1.7)	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (2.2)	3 (3.4)
血管障害										
高血圧	5 (3.0)	12 (6.7)	9 (5.4)	3 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.4)	5 (2.7)	3 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
起立性低血圧	4 (2.4)	3 (1.7)	4 (2.4)	2 (3.7)	2 (4.4)	2 (3.4)	1 (0.5)	3 (1.6)	0	1 (1.1)

MedDRA/J Ver. [redacted]

2) 長期投与試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の罹病期間別発現状況を表 2.7.4-38及び表 2.7.4-39に示した。

ME2125-4 試験で、罹病期間別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア、転倒及び創傷であった。ジスキネジアの罹病期間別発現率は、10 年未満が 7.0%（8 名/115 名）、10 年以上が 31.8%（28 名/88 名）であり、10 年以上で高かった。また、転倒及び創傷は、10 年以上で高かった。

016/018 試験合算で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、罹病期間別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア、疼痛、無力症、嘔吐、関節痛及び白内障であった。ジスキネジアの罹病期間別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、10 年未満が 19.0%（32 名/168 名）、30.9%（55 名/178 名）及び 24.1%（40 名/166 名）、10 年以上が 29.6%（16 名/54 名）、28.9%（13 名/45 名）及び 39.7%（23 名/58 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 50 mg 群の 10 年未満及び 100 mg 群の 10 年以上で大きかった。また、疼痛、無力症、嘔吐、関節痛及び白内障は 10 年以上で大きかった。

表 2.7.4-38 発現率が 2%以上の有害事象の罹病期間別発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	50-100 mg	
	10 年未満 (N = 115)	10 年以上 (N = 88)
	n (%)	n (%)
全ての有害事象	84 (73.0)	75 (85.2)
胃腸障害		
便秘	6 (5.2)	5 (5.7)
齲歯	2 (1.7)	5 (5.7)
下痢	6 (5.2)	1 (1.1)
悪心	2 (1.7)	4 (4.5)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	4 (3.5)	3 (3.4)
上咽頭炎	26 (22.6)	16 (18.2)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	10 (8.7)	15 (17.0)
肋骨骨折	3 (2.6)	2 (2.3)
挫傷	14 (12.2)	11 (12.5)
創傷	1 (0.9)	7 (8.0)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	3 (2.6)	4 (4.5)
背部痛	4 (3.5)	5 (5.7)
神経系障害		
浮動性めまい	3 (2.6)	2 (2.3)
ジスキネジア	8 (7.0)	28 (31.8)
パーキンソン病	1 (0.9)	4 (4.5)
精神障害		
幻視	3 (2.6)	2 (2.3)
不眠症	3 (2.6)	3 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	3 (2.6)	2 (2.3)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	3 (2.6)	2 (2.3)

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-39 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の罹病期間別発現状況（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	10 年未満			10 年以上		
	プラセボ (N = 168)	50 mg (N = 178)	100 mg (N = 166)	プラセボ (N = 54)	50 mg (N = 45)	100 mg (N = 58)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	148 (88.1)	157 (88.2)	145 (87.3)	48 (88.9)	39 (86.7)	51 (87.9)
血液およびリンパ系障害						
貧血	6 (3.6)	2 (1.1)	7 (4.2)	5 (9.3)	1 (2.2)	2 (3.4)
好酸球増加症	4 (2.4)	1 (0.6)	7 (4.2)	1 (1.9)	1 (2.2)	0
リンパ球減少症	3 (1.8)	1 (0.6)	6 (3.6)	1 (1.9)	0	2 (3.4)
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (0.6)	5 (2.8)	2 (1.2)	1 (1.9)	1 (2.2)	0
眼障害						
白内障	24 (14.3)	28 (15.7)	22 (13.3)	6 (11.1)	3 (6.7)	10 (17.2)
核性白内障	5 (3.0)	2 (1.1)	3 (1.8)	0	0	0
黄斑変性	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (5.6)	0	1 (1.7)
屈折障害	3 (1.8)	1 (0.6)	5 (3.0)	0	0	2 (3.4)
視力低下	7 (4.2)	2 (1.1)	6 (3.6)	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (3.4)
胃腸障害						
腹部不快感	2 (1.2)	5 (2.8)	4 (2.4)	0	0	0
腹痛	1 (0.6)	5 (2.8)	2 (1.2)	0	1 (2.2)	2 (3.4)
上腹部痛	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.8)	1 (1.9)	0	2 (3.4)
便秘	10 (6.0)	15 (8.4)	14 (8.4)	3 (5.6)	4 (8.9)	4 (6.9)
下痢	4 (2.4)	10 (5.6)	5 (3.0)	1 (1.9)	0	0
口内乾燥	4 (2.4)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (7.4)	0	1 (1.7)
消化不良	6 (3.6)	5 (2.8)	2 (1.2)	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (3.4)
胃炎	6 (3.6)	6 (3.4)	4 (2.4)	1 (1.9)	1 (2.2)	3 (5.2)
胃酸過多	3 (1.8)	3 (1.7)	7 (4.2)	1 (1.9)	0	3 (5.2)
悪心	6 (3.6)	5 (2.8)	6 (3.6)	3 (5.6)	4 (8.9)	6 (10.3)
流涎過多	2 (1.2)	5 (2.8)	3 (1.8)	1 (1.9)	0	1 (1.7)
嘔吐	4 (2.4)	1 (0.6)	4 (2.4)	0	3 (6.7)	3 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	20 (11.9)	15 (8.4)	15 (9.0)	3 (5.6)	2 (4.4)	8 (13.8)
胸痛	3 (1.8)	8 (4.5)	2 (1.2)	3 (5.6)	2 (4.4)	2 (3.4)
疲労	4 (2.4)	4 (2.2)	3 (1.8)	3 (5.6)	0	3 (5.2)
歩行障害	5 (3.0)	4 (2.2)	5 (3.0)	1 (1.9)	1 (2.2)	0
末梢性浮腫	2 (1.2)	4 (2.2)	5 (3.0)	1 (1.9)	0	0
疼痛	12 (7.1)	5 (2.8)	3 (1.8)	1 (1.9)	3 (6.7)	6 (10.3)
発熱	17 (10.1)	20 (11.2)	11 (6.6)	4 (7.4)	3 (6.7)	5 (8.6)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	4 (2.4)	5 (2.8)	5 (3.0)	3 (5.6)	1 (2.2)	1 (1.7)
膿尿	8 (4.8)	7 (3.9)	5 (3.0)	2 (3.7)	3 (6.7)	2 (3.4)
上気道感染	3 (1.8)	4 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (3.4)
尿路感染	10 (6.0)	8 (4.5)	10 (6.0)	4 (7.4)	4 (8.9)	3 (5.2)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	12 (7.1)	16 (9.0)	10 (6.0)	8 (14.8)	5 (11.1)	8 (13.8)
臨床検査						
血中コレステロール増加	3 (1.8)	2 (1.1)	3 (1.8)	2 (3.7)	2 (4.4)	1 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (4.2)	5 (2.8)	6 (3.6)	5 (9.3)	3 (6.7)	4 (6.9)
血中ブドウ糖増加	8 (4.8)	7 (3.9)	10 (6.0)	3 (5.6)	2 (4.4)	2 (3.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (3.0)	4 (7.4)	1 (2.2)	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	7 (4.2)	9 (5.1)	6 (3.6)	6 (11.1)	1 (2.2)	2 (3.4)
色覚検査異常	4 (2.4)	0	6 (3.6)	1 (1.9)	1 (2.2)	0
好酸球数増加	4 (2.4)	6 (3.4)	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (2.2)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0	3 (1.8)	3 (5.6)	0	0
ヘマトクリット減少	7 (4.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (3.4)
ヘモグロビン減少	11 (6.5)	4 (2.2)	2 (1.2)	2 (3.7)	0	2 (3.4)
低比重リポ蛋白増加	2 (1.2)	2 (1.1)	2 (1.2)	3 (5.6)	3 (6.7)	1 (1.7)
網膜機能検査異常	0	2 (1.1)	4 (2.4)	0	0	1 (1.7)
超低比重リポ蛋白増加	2 (1.2)	4 (2.2)	4 (2.4)	1 (1.9)	0	1 (1.7)
体重減少	9 (5.4)	14 (7.9)	12 (7.2)	4 (7.4)	4 (8.9)	4 (6.9)
体重増加	6 (3.6)	4 (2.2)	8 (4.8)	2 (3.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
尿中蛋白陽性	4 (2.4)	4 (2.2)	5 (3.0)	2 (3.7)	0	2 (3.4)

表 2.7.4-39 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の罹病期間別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	10 年未満			10 年以上		
	プラセボ (N = 168)	50 mg (N = 178)	100 mg (N = 166)	プラセボ (N = 54)	50 mg (N = 45)	100 mg (N = 58)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	0	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (3.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
高血糖	1 (0.6)	6 (3.4)	4 (2.4)	2 (3.7)	1 (2.2)	3 (5.2)
高トリグリセリド血症	5 (3.0)	0	1 (0.6)	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.7)
脂質異常症	5 (3.0)	4 (2.2)	5 (3.0)	1 (1.9)	0	1 (1.7)
食欲減退	9 (5.4)	8 (4.5)	4 (2.4)	2 (3.7)	0	5 (8.6)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	8 (4.8)	13 (7.3)	3 (1.8)	1 (1.9)	5 (11.1)	5 (8.6)
背部痛	16 (9.5)	14 (7.9)	20 (12.0)	6 (11.1)	4 (8.9)	5 (8.6)
筋固縮	6 (3.6)	7 (3.9)	8 (4.8)	0	2 (4.4)	2 (3.4)
筋骨格痛	4 (2.4)	5 (2.8)	2 (1.2)	1 (1.9)	3 (6.7)	2 (3.4)
頚部痛	4 (2.4)	1 (0.6)	4 (2.4)	1 (1.9)	1 (2.2)	1 (1.7)
四肢痛	9 (5.4)	12 (6.7)	4 (2.4)	2 (3.7)	4 (8.9)	5 (8.6)
筋骨格硬直	2 (1.2)	6 (3.4)	7 (4.2)	1 (1.9)	0	1 (1.7)
神経系障害						
運動緩慢	3 (1.8)	4 (2.2)	4 (2.4)	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (3.4)
浮動性めまい	9 (5.4)	5 (2.8)	3 (1.8)	1 (1.9)	4 (8.9)	1 (1.7)
ジスキネジア	32 (19.0)	55 (30.9)	40 (24.1)	16 (29.6)	13 (28.9)	23 (39.7)
ジストニア	2 (1.2)	5 (2.8)	2 (1.2)	1 (1.9)	2 (4.4)	2 (3.4)
頭部不快感	0	5 (2.8)	2 (1.2)	0	1 (2.2)	0
頭痛	11 (6.5)	19 (10.7)	12 (7.2)	3 (5.6)	2 (4.4)	5 (8.6)
感覚鈍麻	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (3.0)	0	0	0
錯感覚	1 (0.6)	4 (2.2)	5 (3.0)	2 (3.7)	0	0
傾眠	7 (4.2)	6 (3.4)	9 (5.4)	4 (7.4)	1 (2.2)	2 (3.4)
会話障害	2 (1.2)	4 (2.2)	0	0	2 (4.4)	1 (1.7)
振戦	10 (6.0)	10 (5.6)	5 (3.0)	5 (9.3)	3 (6.7)	1 (1.7)
視野欠損	12 (7.1)	10 (5.6)	12 (7.2)	5 (9.3)	2 (4.4)	2 (3.4)
平衡障害	2 (1.2)	3 (1.7)	5 (3.0)	0	1 (2.2)	0
すくみ現象	6 (3.6)	8 (4.5)	5 (3.0)	2 (3.7)	2 (4.4)	1 (1.7)
パーキンソン病	35 (20.8)	37 (20.8)	37 (22.3)	11 (20.4)	9 (20.0)	8 (13.8)
精神障害						
不安	4 (2.4)	4 (2.2)	3 (1.8)	0	3 (6.7)	2 (3.4)
うつ病	8 (4.8)	4 (2.2)	5 (3.0)	8 (14.8)	1 (2.2)	2 (3.4)
幻覚	7 (4.2)	7 (3.9)	6 (3.6)	2 (3.7)	2 (4.4)	0
不眠症	7 (4.2)	18 (10.1)	8 (4.8)	8 (14.8)	3 (6.7)	5 (8.6)
腎および尿路障害						
尿意切迫	4 (2.4)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (2.2)	0
頻尿	4 (2.4)	2 (1.1)	0	1 (1.9)	0	0
尿失禁	4 (2.4)	0	3 (1.8)	1 (1.9)	0	2 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	6 (3.6)	8 (4.5)	5 (3.0)	4 (7.4)	2 (4.4)	3 (5.2)
呼吸困難	5 (3.0)	3 (1.7)	3 (1.8)	1 (1.9)	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.2)	4 (2.2)	0	3 (5.6)	2 (4.4)	1 (1.7)
血管障害						
高血圧	8 (4.8)	18 (10.1)	16 (9.6)	5 (9.3)	2 (4.4)	3 (5.2)
低血圧	3 (1.8)	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (2.2)	1 (1.7)
起立性低血圧	6 (3.6)	3 (1.7)	5 (3.0)	3 (5.6)	2 (4.4)	3 (5.2)

MedDRA/J Ver. [redacted]

レボドパ製剤の投与量別

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象のレボドパ製剤のベースライン投与量別（450 mg/日未満／以上）発現状況を表 2.7.4-40及び表 2.7.4-41に示した。

ME2125-3 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、レボドパ製剤の投与量別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア及び結膜炎であった。ジスキネジアのレボドパ製剤の投与量別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、450 mg/日未満が 1.3%（1 名/80 名）、8.0%（6 名/75 名）及び 4.3%（3 名/70 名）、450 mg/日以上が 3.3%（2 名/61 名）、8.6%（5 名/58 名）及び 17.7%（11 名/62 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差は 100 mg 群の 450 mg/日以上で大きかった。また、結膜炎は、450 mg/日未満で大きかった。

016 試験で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、レボドパ製剤の投与量別で発現率に差のあった有害事象は、認められなかった。ジスキネジアのレボドパ製剤の投与量別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、450 mg/日未満が 6.6%（6 名/91 名）、14.0%（12 名/86 名）及び 13.1%（13 名/99 名）、450 mg/日以上が 16.8%（22 名/131 名）、25.5%（35 名/137 名）及び 24.0%（30 名/125 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差はレボドパ製剤の投与量別で大きな違いは認められなかった。

SETTLE 試験で、プラセボ群と比較して 50-100 mg 群で発現率が高く、レボドパ製剤の投与量別で発現率に差のあった有害事象は、尿路感染、不眠症及び背部痛であった。ジスキネジアのレボドパ製剤の投与量別発現率は、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、450 mg/日未満が 8.3%（5 名/60 名）及び 15.3%（9 名/59 名）、450 mg/日以上が 4.7%（10 名/212 名）及び 16.4%（35 名/214 名）であり、50-100 mg 群でのプラセボ群との発現率の差はレボドパ製剤の投与量別で大きな違いは認められなかった。また、尿路感染、不眠症及び背部痛は、450 mg/日未満で大きかった。

表 2.7.4-40 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象のレボドパ製剤のベースライン投与量別発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	450 mg/日未満			450 mg/日以上		
	プラセボ (N = 80)	50 mg (N = 75)	100 mg (N = 70)	プラセボ (N = 61)	50 mg (N = 58)	100 mg (N = 62)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	46 (57.5)	43 (57.3)	39 (55.7)	37 (60.7)	37 (63.8)	42 (67.7)
胃腸障害						
便秘	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (3.3)	0	1 (1.6)
齲歯	0	2 (2.7)	2 (2.9)	3 (4.9)	1 (1.7)	0
下痢	0	0	1 (1.4)	1 (1.6)	0	2 (3.2)
悪心	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	2 (3.4)	3 (4.8)
感染症および寄生虫症						
結膜炎	0	0	4 (5.7)	1 (1.6)	0	0
上咽頭炎	10 (12.5)	6 (8.0)	8 (11.4)	6 (9.8)	3 (5.2)	9 (14.5)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	3 (3.8)	4 (5.3)	4 (5.7)	4 (6.6)	3 (5.2)	5 (8.1)
擦過傷	0	0	3 (4.3)	0	0	1 (1.6)
挫傷	3 (3.8)	3 (4.0)	4 (5.7)	1 (1.6)	1 (1.7)	3 (4.8)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
体重減少	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (4.8)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	4 (5.0)	0	2 (2.9)	1 (1.6)	1 (1.7)	3 (4.8)
神経系障害						
ジスキネジア	1 (1.3)	6 (8.0)	3 (4.3)	2 (3.3)	5 (8.6)	11 (17.7)
頭痛	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	3 (5.2)	1 (1.6)
傾眠	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	1 (1.7)	2 (3.2)
精神障害						
幻視	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (3.3)	3 (5.2)	5 (8.1)
血管障害						
高血圧	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)	2 (3.4)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-41 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象のレボドパ製剤のベースライン投与量別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験 [a]			
	450 mg/日未満			450 mg/日以上			450 mg/日未満		450 mg/日以上	
	プラセボ (N = 91)	50 mg (N = 86)	100 mg (N = 99)	プラセボ (N = 131)	50 mg (N = 137)	100 mg (N = 125)	プラセボ (N = 60)	50-100 mg (N = 59)	プラセボ (N = 212)	50-100 mg (N = 214)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	69 (75.8)	60 (69.8)	70 (70.7)	97 (74.0)	100 (73.0)	91 (72.8)	39 (65.0)	41 (69.5)	152 (71.7)	160 (74.8)
血液およびリンパ系障害										
貧血	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.0)	3 (2.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)
眼障害										
白内障	10 (11.0)	10 (11.6)	8 (8.1)	7 (5.3)	5 (3.6)	10 (8.0)	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)
屈折障害	1 (1.1)	0	2 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (2.4)	0	0	0	0
視力低下	3 (3.3)	1 (1.2)	2 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (2.4)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害										
腹痛	1 (1.1)	3 (3.5)	2 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	6 (2.8)	2 (0.9)
便秘	3 (3.3)	3 (3.5)	2 (2.0)	4 (3.1)	4 (2.9)	5 (4.0)	2 (3.3)	2 (3.4)	10 (4.7)	10 (4.7)
下痢	1 (1.1)	2 (2.3)	0	3 (2.3)	1 (0.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (2.8)	6 (2.8)
口内乾燥	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.0)	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0	1 (1.7)	1 (0.5)	3 (1.4)
消化不良	2 (2.2)	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.6)	0	1 (1.7)	3 (1.4)	7 (3.3)
胃酸過多	1 (1.1)	1 (1.2)	5 (5.1)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
悪心	4 (4.4)	1 (1.2)	3 (3.0)	2 (1.5)	6 (4.4)	5 (4.0)	6 (10.0)	7 (11.9)	9 (4.2)	13 (6.1)
嘔吐	1 (1.1)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (1.4)	5 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	6 (6.6)	2 (2.3)	3 (3.0)	4 (3.1)	5 (3.6)	3 (2.4)	0	0	4 (1.9)	3 (1.4)
胸痛	1 (1.1)	3 (3.5)	0	2 (1.5)	4 (2.9)	2 (1.6)	1 (1.7)	0	0	1 (0.5)
疲労	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.6)	3 (5.0)	1 (1.7)	6 (2.8)	3 (1.4)
歩行障害	1 (1.1)	1 (1.2)	5 (5.1)	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.7)	4 (1.9)	1 (0.5)
疼痛	4 (4.4)	1 (1.2)	2 (2.0)	5 (3.8)	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)
発熱	6 (6.6)	3 (3.5)	4 (4.0)	4 (3.1)	5 (3.6)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (0.9)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.0)	2 (1.5)	3 (2.2)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	11 (5.2)	10 (4.7)
膿尿	3 (3.3)	4 (4.7)	3 (3.0)	3 (2.3)	3 (2.2)	3 (2.4)	0	0	0	0
尿路感染	2 (2.2)	3 (3.5)	1 (1.0)	4 (3.1)	3 (2.2)	4 (3.2)	1 (1.7)	6 (10.2)	11 (5.2)	13 (6.1)
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	3 (3.3)	5 (5.8)	1 (1.0)	6 (4.6)	3 (2.2)	9 (7.2)	1 (1.7)	3 (5.1)	9 (4.2)	18 (8.4)
挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (5.1)	0	4 (1.9)
臨床検査										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.3)	0	1 (1.0)	4 (3.1)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (3.3)	0	3 (1.4)	4 (1.9)
血中ブドウ糖増加	3 (3.3)	1 (1.2)	2 (2.0)	1 (0.8)	3 (2.2)	3 (2.4)	0	1 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	1 (1.1)	0	3 (3.0)	5 (3.8)	4 (2.9)	3 (2.4)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
色覚検査異常	2 (2.2)	0	1 (1.0)	3 (2.3)	0	3 (2.4)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	3 (3.3)	0	0	3 (2.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (2.2)	1 (1.2)	0	5 (3.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-41 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象のレボドパ製剤のベースライン投与量別発現状況（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験 [a]			
	450 mg/日未満			450 mg/日以上			450 mg/日未満		450 mg/日以上	
	プラセボ (N = 91)	50 mg (N = 86)	100 mg (N = 99)	プラセボ (N = 131)	50 mg (N = 137)	100 mg (N = 125)	プラセボ (N = 60)	50-100 mg (N = 59)	プラセボ (N = 212)	50-100 mg (N = 214)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重減少	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.0)	8 (6.1)	7 (5.1)	5 (4.0)	1 (1.7)	0	3 (1.4)	1 (0.5)
体重増加	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.0)	4 (3.1)	2 (1.5)	4 (3.2)	2 (3.3)	0	0	0
代謝および栄養障害										
高血糖	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	4 (2.9)	3 (2.4)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (1.1)	0	1 (1.0)	4 (3.1)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)
脂質異常症	2 (2.2)	2 (2.3)	1 (1.0)	4 (3.1)	2 (1.5)	3 (2.4)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
食欲減退	1 (1.1)	3 (3.5)	3 (3.0)	4 (3.1)	1 (0.7)	3 (2.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (0.9)	3 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	2 (2.2)	5 (5.8)	1 (1.0)	3 (2.3)	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (3.3)	0	10 (4.7)	9 (4.2)
背部痛	6 (6.6)	5 (5.8)	3 (3.0)	7 (5.3)	5 (3.6)	9 (7.2)	0	3 (5.1)	14 (6.6)	7 (3.3)
筋固縮	3 (3.3)	2 (2.3)	4 (4.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0	1 (0.5)	0
筋痙縮	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.7)	6 (2.8)	2 (0.9)
筋骨格痛	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	4 (1.9)	4 (1.9)
四肢痛	4 (4.4)	0	1 (1.0)	3 (2.3)	6 (4.4)	1 (0.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (1.9)	7 (3.3)
神経系障害										
運動緩慢	1 (1.1)	0	1 (1.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	4 (3.2)	0	1 (1.7)	0	0
浮動性めまい	4 (4.4)	2 (2.3)	3 (3.0)	2 (1.5)	5 (3.6)	1 (0.8)	3 (5.0)	1 (1.7)	5 (2.4)	9 (4.2)
ジスキネジア	6 (6.6)	12 (14.0)	13 (13.1)	22 (16.8)	35 (25.5)	30 (24.0)	5 (8.3)	9 (15.3)	10 (4.7)	35 (16.4)
頭痛	2 (2.2)	7 (8.1)	7 (7.1)	8 (6.1)	6 (4.4)	4 (3.2)	5 (8.3)	2 (3.4)	11 (5.2)	14 (6.5)
感覚鈍麻	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (0.5)	6 (2.8)
傾眠	2 (2.2)	3 (3.5)	2 (2.0)	3 (2.3)	4 (2.9)	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.7)	7 (3.3)	10 (4.7)
振戦	5 (5.5)	2 (2.3)	5 (5.1)	4 (3.1)	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
視野欠損	2 (2.2)	5 (5.8)	3 (3.0)	5 (3.8)	3 (2.2)	4 (3.2)	1 (1.7)	0	1 (0.5)	0
パーキンソン病	4 (4.4)	5 (5.8)	2 (2.0)	14 (10.7)	9 (6.6)	7 (5.6)	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (1.4)	11 (5.1)
精神障害										
不安	1 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (0.8)	4 (2.9)	1 (0.8)	3 (5.0)	0	1 (0.5)	7 (3.3)
うつ病	7 (7.7)	0	3 (3.0)	5 (3.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.7)	3 (1.4)	4 (1.9)
幻覚	3 (3.3)	4 (4.7)	2 (2.0)	3 (2.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	6 (2.8)	6 (2.8)
不眠症	3 (3.3)	0	4 (4.0)	4 (3.1)	3 (2.2)	4 (3.2)	0	4 (6.8)	5 (2.4)	8 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	2 (3.3)	2 (3.4)	1 (0.5)	4 (1.9)
血管障害										
高血圧	3 (3.3)	6 (7.0)	6 (6.1)	5 (3.8)	7 (5.1)	5 (4.0)	2 (3.3)	0	4 (1.9)	4 (1.9)
起立性低血圧	2 (2.2)	3 (3.5)	1 (1.0)	4 (3.1)	2 (1.5)	5 (4.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	0	2 (0.9)

MedDRA/J Ver. [redacted]

a) SETTLE 試験ではプラセボ群 3 名、50-100 mg 群 1 名のベースライン投与量が不明のため、集計から除外した。

2) 長期投与試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象のレボドパ製剤のベースライン投与量別発現状況を表 2.7.4-42及び表 2.7.4-43に示した。

ME2125-4 試験で、レボドパ製剤の投与量別で発現率に差のあった有害事象は、ジスキネジア、転倒、便秘、挫傷及び上咽頭炎であった。ジスキネジアのレボドパ製剤の投与量別発現率は、450 mg/日未満が 9.2%（10 名/109 名）、450 mg/日以上が 27.7%（26 名/94 名）であり、450 mg/日以上で高かった。また、転倒、便秘、挫傷及び上咽頭炎は、450 mg/日以上で高かった。

016/018 試験合算で、プラセボ群と比較して 50 mg 群又は 100 mg 群で発現率が高く、レボドパ製剤の投与量別で発現率に差のあった有害事象は、頭痛及び胃酸過多であった。ジスキネジアのレボドパ製剤の投与量別発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、450 mg/日未満が 14.3%（13 名/91 名）、25.6%（22 名/86 名）及び 21.2%（21 名/99 名）、450 mg/日以上が 26.7%（35 名/131 名）、33.6%（46 名/137 名）及び 33.6%（42 名/125 名）であり、50 mg 群及び 100 mg 群のレボドパ製剤の投与量別で大きな差は認められなかった。また、頭痛及び胃酸過多は、450 mg/日未満で高かった。

表 2.7.4-42 発現率が 2%以上の有害事象のレボドパ製剤のベースライン投与量別発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	50-100 mg	
	450 mg/日未満 (N = 109)	450 mg/日以上 (N = 94)
	n (%)	n (%)
全ての有害事象	80 (73.4)	79 (84.0)
胃腸障害		
便秘	2 (1.8)	9 (9.6)
齲歯	2 (1.8)	5 (5.3)
下痢	3 (2.8)	4 (4.3)
悪心	3 (2.8)	3 (3.2)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	4 (3.7)	3 (3.2)
上咽頭炎	20 (18.3)	22 (23.4)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	8 (7.3)	17 (18.1)
肋骨骨折	2 (1.8)	3 (3.2)
挫傷	10 (9.2)	15 (16.0)
創傷	4 (3.7)	4 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	3 (2.8)	4 (4.3)
背部痛	4 (3.7)	5 (5.3)
神経系障害		
浮動性めまい	5 (4.6)	0
ジスキネジア	10 (9.2)	26 (27.7)
パーキンソン病	4 (3.7)	1 (1.1)
精神障害		
幻視	2 (1.8)	3 (3.2)
不眠症	3 (2.8)	3 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	3 (2.8)	2 (2.1)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	4 (3.7)	1 (1.1)

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-43 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象のレボドパ製剤のベースライン投与量別発現状況（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	450 mg/日未満			450 mg/日以上		
	プラセボ (N = 91)	50 mg (N = 86)	100 mg (N = 99)	プラセボ (N = 131)	50 mg (N = 137)	100 mg (N = 125)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	80 (87.9)	75 (87.2)	89 (89.9)	116 (88.5)	121 (88.3)	107 (85.6)
血液およびリンパ系障害						
貧血	2 (2.2)	1 (1.2)	5 (5.1)	9 (6.9)	2 (1.5)	4 (3.2)
好酸球増加症	3 (3.3)	1 (1.2)	2 (2.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (4.0)
リンパ球減少症	1 (1.1)	0	3 (3.0)	3 (2.3)	1 (0.7)	5 (4.0)
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.0)	1 (0.8)	3 (2.2)	1 (0.8)
眼障害						
白内障	15 (16.5)	17 (19.8)	14 (14.1)	15 (11.5)	14 (10.2)	18 (14.4)
核性白内障	3 (3.3)	0	2 (2.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)
黄斑変性	2 (2.2)	1 (1.2)	0	5 (3.8)	0	2 (1.6)
屈折障害	2 (2.2)	0	4 (4.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (2.4)
視力低下	4 (4.4)	1 (1.2)	3 (3.0)	4 (3.1)	2 (1.5)	5 (4.0)
胃腸障害						
腹部不快感	0	3 (3.5)	4 (4.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0
腹痛	1 (1.1)	5 (5.8)	3 (3.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)
上腹部痛	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.4)
便秘	7 (7.7)	9 (10.5)	9 (9.1)	6 (4.6)	10 (7.3)	9 (7.2)
下痢	2 (2.2)	7 (8.1)	4 (4.0)	3 (2.3)	3 (2.2)	1 (0.8)
口内乾燥	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.0)	6 (4.6)	2 (1.5)	1 (0.8)
消化不良	3 (3.3)	3 (3.5)	2 (2.0)	4 (3.1)	3 (2.2)	2 (1.6)
胃炎	2 (2.2)	6 (7.0)	1 (1.0)	5 (3.8)	1 (0.7)	6 (4.8)
胃酸過多	2 (2.2)	2 (2.3)	8 (8.1)	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.6)
悪心	7 (7.7)	2 (2.3)	4 (4.0)	2 (1.5)	7 (5.1)	8 (6.4)
流涎過多	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (4.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0
嘔吐	1 (1.1)	0	3 (3.0)	3 (2.3)	4 (2.9)	4 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	14 (15.4)	9 (10.5)	12 (12.1)	9 (6.9)	8 (5.8)	11 (8.8)
胸痛	2 (2.2)	4 (4.7)	1 (1.0)	4 (3.1)	6 (4.4)	3 (2.4)
疲労	3 (3.3)	3 (3.5)	2 (2.0)	4 (3.1)	1 (0.7)	4 (3.2)
歩行障害	4 (4.4)	2 (2.3)	5 (5.1)	2 (1.5)	3 (2.2)	0
末梢性浮腫	3 (3.3)	0	3 (3.0)	0	4 (2.9)	2 (1.6)
疼痛	7 (7.7)	4 (4.7)	5 (5.1)	6 (4.6)	4 (2.9)	4 (3.2)
発熱	9 (9.9)	13 (15.1)	13 (13.1)	12 (9.2)	10 (7.3)	3 (2.4)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	4 (4.4)	1 (1.2)	5 (5.1)	3 (2.3)	5 (3.6)	1 (0.8)
膿尿	4 (4.4)	4 (4.7)	3 (3.0)	6 (4.6)	6 (4.4)	4 (3.2)
上気道感染	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.5)	4 (2.9)	2 (1.6)
尿路感染	4 (4.4)	5 (5.8)	2 (2.0)	10 (7.6)	7 (5.1)	11 (8.8)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	7 (7.7)	10 (11.6)	5 (5.1)	13 (9.9)	11 (8.0)	13 (10.4)
臨床検査						
血中コレステロール増加	2 (2.2)	0	2 (2.0)	3 (2.3)	4 (2.9)	2 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.4)	3 (3.5)	3 (3.0)	8 (6.1)	5 (3.6)	7 (5.6)
血中ブドウ糖増加	5 (5.5)	3 (3.5)	5 (5.1)	6 (4.6)	6 (4.4)	7 (5.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.0)	4 (3.1)	1 (0.7)	4 (3.2)
血中トリグリセリド増加	4 (4.4)	1 (1.2)	4 (4.0)	9 (6.9)	9 (6.6)	4 (3.2)
色覚検査異常	2 (2.2)	0	2 (2.0)	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (3.2)
好酸球数増加	4 (4.4)	5 (5.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.2)	0	2 (2.0)	3 (2.3)	0	1 (0.8)
ヘマトクリット減少	4 (4.4)	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (2.4)
ヘモグロビン減少	5 (5.5)	1 (1.2)	1 (1.0)	8 (6.1)	3 (2.2)	3 (2.4)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.1)	0	1 (1.0)	4 (3.1)	5 (3.6)	2 (1.6)
網膜機能検査異常	0	1 (1.2)	2 (2.0)	0	1 (0.7)	3 (2.4)
超低比重リポ蛋白増加	0	0	2 (2.0)	3 (2.3)	4 (2.9)	3 (2.4)
体重減少	5 (5.5)	4 (4.7)	5 (5.1)	8 (6.1)	14 (10.2)	11 (8.8)
体重増加	3 (3.3)	3 (3.5)	3 (3.0)	5 (3.8)	2 (1.5)	7 (5.6)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.0)	5 (3.8)	2 (1.5)	6 (4.8)

表 2.7.4-43 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象のレボドパ製剤のベースライン投与量別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	450 mg/日未満			450 mg/日以上		
	プラセボ (N = 91)	50 mg (N = 86)	100 mg (N = 99)	プラセボ (N = 131)	50 mg (N = 137)	100 mg (N = 125)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	0	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	4 (3.2)
高血糖	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.0)	2 (1.5)	6 (4.4)	4 (3.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.1)	0	1 (1.0)	6 (4.6)	1 (0.7)	1 (0.8)
脂質異常症	2 (2.2)	2 (2.3)	1 (1.0)	4 (3.1)	2 (1.5)	5 (4.0)
食欲減退	4 (4.4)	6 (7.0)	6 (6.1)	7 (5.3)	2 (1.5)	3 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	5 (5.5)	10 (11.6)	4 (4.0)	4 (3.1)	8 (5.8)	4 (3.2)
背部痛	9 (9.9)	6 (7.0)	12 (12.1)	13 (9.9)	12 (8.8)	13 (10.4)
筋固縮	4 (4.4)	6 (7.0)	5 (5.1)	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (4.0)
筋骨格痛	2 (2.2)	4 (4.7)	2 (2.0)	3 (2.3)	4 (2.9)	2 (1.6)
頚部痛	3 (3.3)	0	2 (2.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.4)
四肢痛	6 (6.6)	7 (8.1)	4 (4.0)	5 (3.8)	9 (6.6)	5 (4.0)
筋骨格硬直	2 (2.2)	2 (2.3)	4 (4.0)	1 (0.8)	4 (2.9)	4 (3.2)
神経系障害						
運動緩慢	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.0)	3 (2.3)	3 (2.2)	5 (4.0)
浮動性めまい	6 (6.6)	4 (4.7)	3 (3.0)	4 (3.1)	5 (3.6)	1 (0.8)
ジスキネジア	13 (14.3)	22 (25.6)	21 (21.2)	35 (26.7)	46 (33.6)	42 (33.6)
ジストニア	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	6 (4.4)	4 (3.2)
頭部不快感	0	2 (2.3)	2 (2.0)	0	4 (2.9)	0
頭痛	6 (6.6)	12 (14.0)	12 (12.1)	8 (6.1)	9 (6.6)	5 (4.0)
感覚鈍麻	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (3.0)	0	1 (0.7)	2 (1.6)
錯感覚	2 (2.2)	0	3 (3.0)	1 (0.8)	4 (2.9)	2 (1.6)
傾眠	3 (3.3)	3 (3.5)	6 (6.1)	8 (6.1)	4 (2.9)	5 (4.0)
会話障害	0	3 (3.5)	1 (1.0)	2 (1.5)	3 (2.2)	0
振戦	8 (8.8)	4 (4.7)	5 (5.1)	7 (5.3)	9 (6.6)	1 (0.8)
視野欠損	8 (8.8)	7 (8.1)	7 (7.1)	9 (6.9)	5 (3.6)	7 (5.6)
平衡障害	2 (2.2)	2 (2.3)	3 (3.0)	0	2 (1.5)	2 (1.6)
すくみ現象	3 (3.3)	4 (4.7)	1 (1.0)	5 (3.8)	6 (4.4)	5 (4.0)
パーキンソン病	15 (16.5)	21 (24.4)	19 (19.2)	31 (23.7)	25 (18.2)	26 (20.8)
精神障害						
不安	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.0)	3 (2.3)	6 (4.4)	3 (2.4)
うつ病	9 (9.9)	3 (3.5)	5 (5.1)	7 (5.3)	2 (1.5)	2 (1.6)
幻覚	4 (4.4)	7 (8.1)	5 (5.1)	5 (3.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
不眠症	3 (3.3)	9 (10.5)	6 (6.1)	12 (9.2)	12 (8.8)	7 (5.6)
腎および尿路障害						
尿意切迫	1 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.0)	4 (3.1)	0	0
頻尿	3 (3.3)	2 (2.3)	0	2 (1.5)	0	0
尿失禁	2 (2.2)	0	2 (2.0)	3 (2.3)	0	3 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	8 (8.8)	4 (4.7)	7 (7.1)	2 (1.5)	6 (4.4)	1 (0.8)
呼吸困難	4 (4.4)	0	2 (2.0)	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	3 (3.3)	4 (4.7)	1 (1.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0
血管障害						
高血圧	4 (4.4)	8 (9.3)	8 (8.1)	9 (6.9)	12 (8.8)	11 (8.8)
低血圧	0	1 (1.2)	2 (2.0)	4 (3.1)	5 (3.6)	0
起立性低血圧	2 (2.2)	3 (3.5)	1 (1.0)	7 (5.3)	2 (1.5)	7 (5.6)

MedDRA/J Ver. [redacted]

併用抗パーキンソン病薬の種類別

1) プラセボ対照試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況を表 2.7.4-44～表 2.7.4-46に示した。

国内外いずれの試験でも、レボドパ製剤単独投与の被験者数は少なく厳密な比較はできないが、レボドパ製剤単独投与とその他の抗パーキンソン病薬併用投与を比較すると、プラセボ群とサフィナミド群の間で有害事象発現率に大きな差は認められなかった。また、ジスキネジアの発現率は、レボドパ製剤単独投与とその他の抗パーキンソン病薬併用投与いずれも、サフィナミド群ではプラセボ群と比較して高かったが、その差に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-44 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ			レボドパ + DA			レボドパ + ENT			レボドパ + DA + ENT			レボドパ + その他		
	プラセボ (N = 14)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 14)	プラセボ (N = 52)	50 mg (N = 62)	100 mg (N = 54)	プラセボ (N = 15)	50 mg (N = 9)	100 mg (N = 9)	プラセボ (N = 50)	50 mg (N = 50)	100 mg (N = 48)	プラセボ (N = 10)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 7)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	6 (42.9)	2 (33.3)	10 (71.4)	32 (61.5)	38 (61.3)	29 (53.7)	10 (66.7)	7 (77.8)	6 (66.7)	29 (58.0)	30 (60.0)	31 (64.6)	6 (60.0)	3 (50.0)	5 (71.4)
胃腸障害															
便秘	0	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0
齲歯	0	0	2 (14.3)	2 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
下痢	1 (7.1)	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0
悪心	0	1 (16.7)	0	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	0	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症															
結膜炎	0	0	1 (7.1)	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0
上咽頭炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	5 (9.6)	4 (6.5)	6 (11.1)	2 (13.3)	0	0	6 (12.0)	4 (8.0)	8 (16.7)	2 (20.0)	1 (16.7)	2 (28.6)
傷害、中毒および処置合併症															
転倒	0	0	0	2 (3.8)	5 (8.1)	3 (5.6)	1 (6.7)	0	4 (44.4)	3 (6.0)	2 (4.0)	2 (4.2)	1 (10.0)	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	3 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0
挫傷	0	0	0	2 (3.8)	3 (4.8)	2 (3.7)	0	0	1 (11.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.3)	1 (10.0)	0	0
臨床検査															
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.2)	0	0	0	0	0	0	2 (4.2)	0	1 (16.7)	0
体重減少	0	0	2 (14.3)	0	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害															
食欲減退	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害															
背部痛	0	0	0	4 (7.7)	0	1 (1.9)	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.0)	3 (6.3)	0	0	1 (14.3)
神経系障害															
ジスキネジア	0	0	2 (14.3)	1 (1.9)	5 (8.1)	6 (11.1)	2 (13.3)	0	0	0	6 (12.0)	5 (10.4)	0	0	1 (14.3)
頭痛	0	0	1 (7.1)	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	2 (22.2)	0	0	2 (4.0)	1 (2.1)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	2 (3.2)	2 (3.7)	0	1 (11.1)	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0	0	0
精神障害															
幻視	0	0	1 (7.1)	1 (1.9)	2 (3.2)	2 (3.7)	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.0)	3 (6.3)	1 (10.0)	0	0
血管障害															
高血圧	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

DA = ドパミンアゴニスト、ENT = エンタカポン

表 2.7.4-45 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（016 試験）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ			レボドパ + DA			レボドパ + ENT			レボドパ + DA + ENT			レボドパ + その他		
	プラセボ (N = 19)	50 mg (N = 30)	100 mg (N = 20)	プラセボ (N = 76)	50 mg (N = 72)	100 mg (N = 76)	プラセボ (N = 24)	50 mg (N = 14)	100 mg (N = 36)	プラセボ (N = 65)	50 mg (N = 69)	100 mg (N = 53)	プラセボ (N = 38)	50 mg (N = 38)	100 mg (N = 39)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	10 (52.6)	18 (60.0)	13 (65.0)	64 (84.2)	52 (72.2)	61 (80.3)	12 (50.0)	9 (64.3)	25 (69.4)	55 (84.6)	54 (78.3)	41 (77.4)	25 (65.8)	27 (71.1)	21 (53.8)
血液およびリンパ系障害															
貧血	1 (5.3)	0	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
眼障害															
白内障	2 (10.5)	1 (3.3)	2 (10.0)	3 (3.9)	4 (5.6)	6 (7.9)	3 (12.5)	0	3 (8.3)	5 (7.7)	5 (7.2)	5 (9.4)	4 (10.5)	5 (13.2)	2 (5.1)
屈折障害	0	0	3 (15.0)	0	0	1 (1.3)	0	1 (7.1)	0	1 (1.5)	0	1 (1.9)	1 (2.6)	0	0
視力低下	1 (5.3)	0	0	1 (1.3)	0	4 (5.3)	0	0	1 (2.8)	2 (3.1)	0	0	0	2 (5.3)	0
胃腸障害															
腹痛	0	0	1 (5.0)	1 (1.3)	2 (2.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
便秘	1 (5.3)	0	1 (5.0)	1 (1.3)	3 (4.2)	2 (2.6)	1 (4.2)	0	1 (2.8)	2 (3.1)	3 (4.3)	3 (5.7)	2 (5.3)	1 (2.6)	0
下痢	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.5)	2 (2.9)	0	1 (2.6)	0	0
口内乾燥	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.4)	2 (2.6)	0	0	0	2 (3.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
消化不良	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.9)	1 (2.6)	0	0
胃酸過多	0	0	0	0	0	2 (2.6)	1 (4.2)	0	1 (2.8)	0	0	2 (3.8)	0	2 (5.3)	1 (2.6)
悪心	0	1 (3.3)	0	1 (1.3)	3 (4.2)	4 (5.3)	1 (4.2)	1 (7.1)	2 (5.6)	2 (3.1)	1 (1.4)	2 (3.8)	2 (5.3)	1 (2.6)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	1 (2.8)	2 (3.1)	1 (1.4)	0	1 (2.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態															
無力症	0	0	0	7 (9.2)	3 (4.2)	2 (2.6)	0	0	1 (2.8)	2 (3.1)	3 (4.3)	1 (1.9)	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)
胸痛	0	2 (6.7)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	3 (4.3)	1 (1.9)	2 (5.3)	1 (2.6)	0
疲労	0	0	1 (5.0)	2 (2.6)	2 (2.8)	1 (1.3)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
歩行障害	1 (5.3)	0	0	1 (1.3)	0	3 (3.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
疼痛	1 (5.3)	0	1 (5.0)	5 (6.6)	2 (2.8)	2 (2.6)	0	0	0	3 (4.6)	0	0	0	0	1 (2.6)
発熱	1 (5.3)	1 (3.3)	0	3 (3.9)	2 (2.8)	2 (2.6)	0	2 (14.3)	2 (5.6)	6 (9.2)	3 (4.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症															
上咽頭炎	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (4.2)	0	0	0	2 (2.9)	0	0	1 (2.6)	0
膿尿	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.8)	3 (3.9)	0	0	0	4 (6.2)	4 (5.8)	3 (5.7)	0	1 (2.6)	0
尿路感染	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.4)	3 (3.9)	1 (4.2)	0	0	2 (3.1)	3 (4.3)	2 (3.8)	1 (2.6)	2 (5.3)	0
傷害、中毒および処置合併症															
転倒	1 (5.3)	0	0	2 (2.6)	2 (2.8)	7 (9.2)	0	0	0	3 (4.6)	5 (7.2)	1 (1.9)	3 (7.9)	1 (2.6)	2 (5.1)
挫傷	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査															
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	3 (3.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0	3 (4.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	1 (2.6)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (1.3)	0	4 (5.3)	0	1 (7.1)	0	3 (4.6)	2 (2.9)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (5.3)	2 (8.3)	0	1 (2.8)	3 (4.6)	2 (2.9)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
色覚検査異常	1 (5.3)	0	0	2 (2.6)	0	1 (1.3)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	0	0	1 (2.6)	0	2 (5.1)
ヘマトクリット減少	0	0	0	4 (5.3)	1 (1.4)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (3.3)	0	3 (3.9)	1 (1.4)	0	1 (4.2)	0	0	1 (1.5)	0	0	2 (5.3)	0	0
体重減少	0	0	1 (5.0)	1 (1.3)	4 (5.6)	1 (1.3)	1 (4.2)	1 (7.1)	1 (2.8)	5 (7.7)	3 (4.3)	5 (9.4)	2 (5.3)	0	0

表 2.7.4-45 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（016 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ			レボドパ + DA			レボドパ + ENT			レボドパ + DA + ENT			レボドパ + その他		
	プラセボ (N = 19)	50 mg (N = 30)	100 mg (N = 20)	プラセボ (N = 76)	50 mg (N = 72)	100 mg (N = 76)	プラセボ (N = 24)	50 mg (N = 14)	100 mg (N = 36)	プラセボ (N = 65)	50 mg (N = 69)	100 mg (N = 53)	プラセボ (N = 38)	50 mg (N = 38)	100 mg (N = 39)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重増加	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.8)	4 (6.2)	3 (4.3)	5 (9.4)	0	0	0
代謝および栄養障害															
高血糖	0	3 (10.0)	0	0	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (4.2)	0	1 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	5 (7.7)	1 (1.4)	1 (1.9)	0	0	0
脂質異常症	0	2 (6.7)	0	3 (3.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (4.2)	0	3 (8.3)	2 (3.1)	1 (1.4)	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (3.3)	1 (5.0)	1 (1.3)	1 (1.4)	5 (6.6)	1 (4.2)	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	2 (5.3)	1 (2.6)	0
筋骨格系および結合組織障害															
関節痛	0	0	0	0	3 (4.2)	1 (1.3)	1 (4.2)	0	1 (2.8)	3 (4.6)	3 (4.3)	1 (1.9)	1 (2.6)	2 (5.3)	0
背部痛	0	1 (3.3)	0	6 (7.9)	2 (2.8)	5 (6.6)	0	1 (7.1)	3 (8.3)	3 (4.6)	4 (5.8)	4 (7.5)	4 (10.5)	2 (5.3)	0
筋固縮	1 (5.3)	0	0	1 (1.3)	0	3 (3.9)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	3 (5.7)	1 (2.6)	3 (7.9)	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
筋骨格痛	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.8)	1 (1.3)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	0	1 (2.6)	0
四肢痛	1 (5.3)	1 (3.3)	0	4 (5.3)	3 (4.2)	1 (1.3)	0	0	0	2 (3.1)	2 (2.9)	1 (1.9)	0	0	0
神経系障害															
運動緩慢	0	1 (3.3)	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.5)	0	3 (5.7)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	2 (2.6)	3 (4.2)	3 (3.9)	1 (4.2)	0	1 (2.8)	1 (1.5)	2 (2.9)	0	2 (5.3)	2 (5.3)	0
ジスキネジア	0	5 (16.7)	2 (10.0)	8 (10.5)	20 (27.8)	16 (21.1)	0	3 (21.4)	8 (22.2)	13 (20.0)	14 (20.3)	13 (24.5)	7 (18.4)	5 (13.2)	4 (10.3)
頭痛	1 (5.3)	1 (3.3)	1 (5.0)	5 (6.6)	3 (4.2)	3 (3.9)	0	2 (14.3)	1 (2.8)	3 (4.6)	5 (7.2)	4 (7.5)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (5.1)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	0	0	0	1 (2.6)	0
傾眠	0	0	1 (5.0)	3 (3.9)	3 (4.2)	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.5)	4 (5.8)	2 (3.8)	1 (2.6)	0	0
振戦	0	1 (3.3)	0	5 (6.6)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (4.2)	0	0	2 (3.1)	3 (4.3)	4 (7.5)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
視野欠損	3 (15.8)	1 (3.3)	1 (5.0)	2 (2.6)	2 (2.8)	2 (2.6)	0	0	2 (5.6)	2 (3.1)	2 (2.9)	1 (1.9)	0	3 (7.9)	1 (2.6)
パーキンソン病	1 (5.3)	0	0	4 (5.3)	4 (5.6)	2 (2.6)	1 (4.2)	1 (7.1)	3 (8.3)	12 (18.5)	8 (11.6)	3 (5.7)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
精神障害															
不安	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.6)	0	0	0	0	2 (2.9)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
うつ病	0	0	0	4 (5.3)	1 (1.4)	3 (3.9)	2 (8.3)	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	5 (13.2)	0	1 (2.6)
幻覚	0	0	0	3 (3.9)	2 (2.8)	2 (2.6)	1 (4.2)	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	1 (2.6)	2 (5.3)	1 (2.6)
不眠症	0	0	0	2 (2.6)	0	4 (5.3)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	3 (4.3)	3 (5.7)	4 (10.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害															
咳嗽	0	1 (3.3)	0	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (4.2)	0	1 (2.8)	0	2 (2.9)	0	0	0	0
血管障害															
高血圧	0	1 (3.3)	0	2 (2.6)	3 (4.2)	4 (5.3)	0	1 (7.1)	1 (2.8)	5 (7.7)	4 (5.8)	3 (5.7)	1 (2.6)	4 (10.5)	3 (7.7)
起立性低血圧	0	0	1 (5.0)	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	2 (5.6)	3 (4.6)	3 (4.3)	2 (3.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

DA = ドパミンアゴニスト、ENT = エンタカポン

表 2.7.4-46 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ		レボドパ + DA		レボドパ + ENT		レボドパ + DA + ENT		レボドパ + その他	
	プラセボ (N = 27)	50-100 mg (N = 21)	プラセボ (N = 90)	50-100 mg (N = 94)	プラセボ (N = 27)	50-100 mg (N = 28)	プラセボ (N = 110)	50-100 mg (N = 111)	プラセボ (N = 21)	50-100 mg (N = 20)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	19 (70.4)	17 (81.0)	67 (74.4)	69 (73.4)	17 (63.0)	22 (78.6)	80 (72.7)	84 (75.7)	10 (47.6)	10 (50.0)
血液およびリンパ系障害										
貧血	1 (3.7)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
眼障害										
白内障	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (5.0)
視力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (5.0)
胃腸障害										
腹痛	2 (7.4)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (4.8)	0
便秘	1 (3.7)	3 (14.3)	2 (2.2)	2 (2.1)	1 (3.7)	2 (7.1)	7 (6.4)	4 (3.6)	1 (4.8)	1 (5.0)
下痢	2 (7.4)	2 (9.5)	2 (2.2)	4 (4.3)	0	0	3 (2.7)	0	0	1 (5.0)
口内乾燥	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	3 (2.7)	0	0
消化不良	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (3.6)	3 (2.7)	6 (5.4)	0	0
悪心	2 (7.4)	3 (14.3)	4 (4.4)	8 (8.5)	2 (7.4)	4 (14.3)	6 (5.5)	4 (3.6)	1 (4.8)	1 (5.0)
嘔吐	2 (7.4)	0	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (3.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0
胸痛	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (3.7)	1 (4.8)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (11.1)	2 (7.1)	3 (2.7)	0	0	0
歩行障害	0	1 (4.8)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	1 (4.8)	0
疼痛	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (1.8)	0	0	0
発熱	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (10.0)
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	1 (3.7)	0	3 (3.3)	4 (4.3)	1 (3.7)	1 (3.6)	5 (4.5)	4 (3.6)	2 (9.5)	2 (10.0)
尿路感染	2 (7.4)	4 (19.0)	4 (4.4)	10 (10.6)	1 (3.7)	2 (7.1)	4 (3.6)	3 (2.7)	1 (4.8)	0
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	1 (3.7)	1 (4.8)	4 (4.4)	9 (9.6)	1 (3.7)	4 (14.3)	2 (1.8)	7 (6.3)	2 (9.5)	0
挫傷	0	1 (4.8)	0	2 (2.1)	1 (3.7)	0	0	3 (2.7)	0	1 (5.0)
臨床検査										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (3.7)	0	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (3.7)	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (9.5)	0
体重増加	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
代謝および栄養障害										
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
脂質異常症	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
食欲減退	0	0	0	3 (3.2)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (9.5)	0

表 2.7.4-46 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ		レボドパ + DA		レボドパ + ENT		レボドパ + DA + ENT		レボドパ + その他	
	プラセボ (N = 27)	50-100 mg (N = 21)	プラセボ (N = 90)	50-100 mg (N = 94)	プラセボ (N = 27)	50-100 mg (N = 28)	プラセボ (N = 110)	50-100 mg (N = 111)	プラセボ (N = 21)	50-100 mg (N = 20)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	0	1 (4.8)	5 (5.6)	1 (1.1)	1 (3.7)	0	7 (6.4)	7 (6.3)	0	0
背部痛	1 (3.7)	1 (4.8)	5 (5.6)	3 (3.2)	1 (3.7)	0	7 (6.4)	4 (3.6)	0	2 (10.0)
筋固縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
筋痙縮	1 (3.7)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (3.6)	4 (3.6)	1 (0.9)	0	0
筋骨格痛	0	0	0	3 (3.2)	0	1 (3.6)	5 (4.5)	2 (1.8)	0	0
四肢痛	0	0	2 (2.2)	3 (3.2)	1 (3.7)	1 (3.6)	2 (1.8)	4 (3.6)	0	0
神経系障害										
運動緩慢	0	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (9.5)	5 (5.6)	5 (5.3)	1 (3.7)	2 (7.1)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0
ジスキネジア	1 (3.7)	2 (9.5)	4 (4.4)	16 (17.0)	0	4 (14.3)	10 (9.1)	21 (18.9)	1 (4.8)	1 (5.0)
頭痛	2 (7.4)	1 (4.8)	5 (5.6)	1 (1.1)	2 (7.4)	5 (17.9)	6 (5.5)	8 (7.2)	2 (9.5)	1 (5.0)
感覚鈍麻	0	0	1 (1.1)	3 (3.2)	0	3 (10.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0
傾眠	3 (11.1)	0	0	2 (2.1)	1 (3.7)	4 (14.3)	5 (4.5)	5 (4.5)	0	0
振戦	0	0	2 (2.2)	2 (2.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0
視野欠損	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	6 (6.4)	2 (7.4)	3 (10.7)	3 (2.7)	2 (1.8)	0	1 (5.0)
精神障害										
不安	0	1 (4.8)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	3 (2.7)	3 (2.7)	0	1 (5.0)
うつ病	1 (3.7)	1 (4.8)	0	1 (1.1)	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
幻覚	0	0	2 (2.2)	0	0	0	5 (4.5)	6 (5.4)	0	0
不眠症	1 (3.7)	0	2 (2.2)	5 (5.3)	0	1 (3.6)	2 (1.8)	6 (5.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	0	1 (4.8)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	2 (1.8)	3 (2.7)	0	0
血管障害										
高血圧	0	1 (4.8)	3 (3.3)	0	0	0	3 (2.7)	2 (1.8)	0	1 (5.0)
起立性低血圧	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	3 (2.7)	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]
DA = ドパミンアゴニスト、ENT = エンタカポン

2) 長期投与試験

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況を表 2.7.4-47及び表 2.7.4-49に示した。なお、ME2125-4 試験では、ゾニサミドとイストラデフィリンを併用可能としており、ゾニサミド又はイストラデフィリン併用被験者での発現率 2%以上の有害事象発現状況を表 2.7.4-48に示した。

ME2125-4 試験では、レボドパ製剤単独投与の被験者数は少なく厳密な比較はできないが、レボドパ製剤単独投与とその他の抗パーキンソン病薬併用投与でも、ジスキネジアを含む有害事象発現率に大きな差は認められなかった。この傾向は、「ゾニサミド併用」又は「イストラデフィリン併用」でも同様であった。また、ジスキネジアの発現率は、「ゾニサミド併用」が 18.8%、「イストラデフィリン併用」が 17.9%、ME2125-4 試験全体が 17.7%であり、大きな差は認められなかった。

016/018 試験合算では、レボドパ製剤単独投与の被験者数は少なく厳密な比較はできないが、レボドパ製剤単独投与とその他の抗パーキンソン病薬併用投与を比較すると、プラセボ群とサフィナミド群の間で有害事象発現率に大きな差は認められなかった。また、ジスキネジアの発現率は、レボドパ製剤単独投与とその他の抗パーキンソン病薬併用投与いずれも、サフィナミド群ではプラセボ群と比較して高かったが、その差に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-47 発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ (N = 16)	レボドパ+ DA (N = 48)	レボドパ+ ENT (N = 4)	レボドパ+ DA + ENT (N = 29)	レボドパ+その他 (N = 5)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	11 (68.8)	33 (68.8)	3 (3/4)	25 (86.2)	4 (4/5)
胃腸障害					
便秘	1 (6.3)	1 (2.1)	0	2 (6.9)	0
齲歯	0	0	0	2 (6.9)	1 (1/5)
下痢	0	2 (4.2)	0	0	0
悪心	1 (6.3)	2 (4.2)	0	1 (3.4)	2 (2/5)
感染症および寄生虫症					
膀胱炎	0	1 (2.1)	0	2 (6.9)	1 (1/5)
上咽頭炎	4 (25.0)	10 (20.8)	0	5 (17.2)	1 (1/5)
傷害、中毒および処置合併症					
転倒	0	3 (6.3)	0	3 (10.3)	1 (1/5)
肋骨骨折	0	1 (2.1)	0	0	0
挫傷	0	6 (12.5)	0	1 (3.4)	1 (1/5)
創傷	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	1 (6.3)	0	0	2 (6.9)	0
背部痛	1 (6.3)	2 (4.2)	0	1 (3.4)	0
神経系障害					
浮動性めまい	1 (6.3)	1 (2.1)	0	1 (3.4)	1 (1/5)
ジスキネジア	1 (6.3)	6 (12.5)	1 (1/4)	6 (20.7)	1 (1/5)
パーキンソン病	0	1 (2.1)	0	0	0
精神障害					
幻視	0	0	1 (1/4)	0	0
不眠症	0	1 (2.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
上気道の炎症	0	4 (8.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害					
湿疹	0	2 (4.2)	0	1 (3.4)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]
N < 6 の場合は有害事象発現率を分数で表示した。
DA = ドパミンアゴニスト、ENT = エンタカポン、ZNS = ゾニサミド、IST = イストラデフィリン

表 2.7.4-48 ゾニサミド又はイストラデフィリン併用被験者での発現率 2%以上の有害事象発現状況（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	ZNS 併用 (N = 69)	IST 併用 (N = 56)
	n (%)	n (%)
全ての有害事象	57 (82.6)	44 (78.6)
胃腸障害		
便秘	5 (7.2)	5 (8.9)
齲歯	2 (2.9)	2 (3.6)
下痢	3 (4.3)	3 (5.4)
悪心	0	0
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	1 (1.4)	2 (3.6)
上咽頭炎	12 (17.4)	10 (17.9)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	13 (18.8)	10 (17.9)
肋骨骨折	2 (2.9)	3 (5.4)
挫傷	13 (18.8)	8 (14.3)
創傷	5 (7.2)	6 (10.7)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	4 (5.8)	2 (3.6)
背部痛	3 (4.3)	4 (7.1)
神経系障害		
浮動性めまい	1 (1.4)	0
ジスキネジア	13 (18.8)	10 (17.9)
パーキンソン病	2 (2.9)	3 (5.4)
精神障害		
幻視	4 (5.8)	1 (1.8)
不眠症	5 (7.2)	2 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	0	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	0	2 (3.6)

MedDRA/J Ver. [redacted]
ZNS = ゾニサミド、IST = イストラデフィリン

表 2.7.4-49 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ			レボドパ + DA			レボドパ + ENT			レボドパ + DA + ENT			レボドパ + その他		
	プラセボ (N = 16)	50 mg (N = 23)	100 mg (N = 18)	プラセボ (N = 75)	50 mg (N = 71)	100 mg (N = 74)	プラセボ (N = 23)	50 mg (N = 14)	100 mg (N = 35)	プラセボ (N = 70)	50 mg (N = 75)	100 mg (N = 62)	プラセボ (N = 38)	50 mg (N = 40)	100 mg (N = 35)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	11 (68.8)	18 (78.3)	15 (83.3)	67 (89.3)	63 (88.7)	67 (90.5)	17 (73.9)	12 (85.7)	32 (91.4)	66 (94.3)	69 (92.0)	55 (88.7)	35 (92.1)	34 (85.0)	27 (77.1)
血液およびリンパ系障害															
貧血	1 (6.3)	0	0	3 (4.0)	0	4 (5.4)	1 (4.3)	0	1 (2.9)	4 (5.7)	2 (2.7)	4 (6.5)	2 (5.3)	1 (2.5)	0
好酸球増加症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (4.1)	0	0	0	4 (5.7)	0	2 (3.2)	0	1 (2.5)	2 (5.7)
リンパ球減少症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	3 (4.3)	1 (1.3)	6 (9.7)	0	0	0
耳および迷路障害															
回転性めまい	0	0	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	3 (4.0)	1 (1.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	0
眼障害															
白内障	3 (18.8)	1 (4.3)	3 (16.7)	8 (10.7)	9 (12.7)	11 (14.9)	2 (8.7)	0	7 (20.0)	12 (17.1)	12 (16.0)	9 (14.5)	5 (13.2)	9 (22.5)	2 (5.7)
核性白内障	0	0	2 (11.1)	3 (4.0)	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (2.9)
黄斑変性	0	0	0	3 (4.0)	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	0	2 (5.3)	0	1 (2.9)
屈折障害	0	0	3 (16.7)	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0	1 (7.1)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	1 (2.6)	0	0
視力低下	1 (6.3)	1 (4.3)	0	3 (4.0)	0	6 (8.1)	0	0	0	3 (4.3)	0	2 (3.2)	1 (2.6)	2 (5.0)	0
胃腸障害															
腹部不快感	0	1 (4.3)	0	0	1 (1.4)	2 (2.7)	0	1 (7.1)	0	1 (1.4)	1 (1.3)	0	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (5.7)
腹痛	0	0	0	1 (1.3)	2 (2.8)	2 (2.7)	0	0	1 (2.9)	0	2 (2.7)	0	0	2 (5.0)	1 (2.9)
上腹部痛	0	1 (4.3)	0	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (3.2)	0	1 (2.5)	0
便秘	1 (6.3)	2 (8.7)	1 (5.6)	4 (5.3)	2 (2.8)	8 (10.8)	0	1 (7.1)	1 (2.9)	5 (7.1)	10 (13.3)	5 (8.1)	3 (7.9)	4 (10.0)	3 (8.6)
下痢	1 (6.3)	0	0	2 (2.7)	5 (7.0)	3 (4.1)	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)	4 (5.3)	1 (1.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	0
口内乾燥	0	0	0	3 (4.0)	2 (2.8)	2 (2.7)	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.3)	0	3 (7.9)	0	0
消化不良	0	0	0	3 (4.0)	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	3 (4.3)	4 (5.3)	2 (3.2)	1 (2.6)	2 (5.0)	0
胃炎	1 (6.3)	0	1 (5.6)	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (4.1)	0	0	0	2 (2.9)	3 (4.0)	2 (3.2)	3 (7.9)	3 (7.5)	1 (2.9)
胃酸過多	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (4.1)	0	0	3 (8.6)	1 (1.4)	0	3 (4.8)	2 (5.3)	2 (5.0)	1 (2.9)
悪心	1 (6.3)	1 (4.3)	0	2 (2.7)	4 (5.6)	5 (6.8)	1 (4.3)	1 (7.1)	4 (11.4)	2 (2.9)	2 (2.7)	2 (3.2)	3 (7.9)	1 (2.5)	1 (2.9)
流涎過多	0	0	0	1 (1.3)	0	2 (2.7)	1 (4.3)	0	0	1 (1.4)	3 (4.0)	2 (3.2)	0	2 (5.0)	0
嘔吐	0	0	0	0	3 (4.2)	3 (4.1)	0	0	4 (11.4)	2 (2.9)	1 (1.3)	0	2 (5.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態															
無力症	2 (12.5)	2 (8.7)	2 (11.1)	8 (10.7)	3 (4.2)	9 (12.2)	1 (4.3)	1 (7.1)	3 (8.6)	5 (7.1)	7 (9.3)	3 (4.8)	7 (18.4)	4 (10.0)	6 (17.1)
胸痛	0	0	0	2 (2.7)	4 (5.6)	2 (2.7)	0	0	1 (2.9)	2 (2.9)	5 (6.7)	1 (1.6)	2 (5.3)	1 (2.5)	0
疲労	0	0	1 (5.6)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (4.3)	0	2 (5.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (7.9)	1 (2.5)	0
歩行障害	1 (6.3)	1 (4.3)	0	2 (2.7)	2 (2.8)	2 (2.7)	1 (4.3)	1 (7.1)	0	2 (2.9)	0	2 (3.2)	0	1 (2.5)	1 (2.9)
末梢性浮腫	0	0	0	2 (2.7)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (3.2)	0	0	1 (2.9)
疼痛	1 (6.3)	0	1 (5.6)	6 (8.0)	2 (2.8)	4 (5.4)	2 (8.7)	0	1 (2.9)	3 (4.3)	2 (2.7)	2 (3.2)	1 (2.6)	4 (10.0)	1 (2.9)
発熱	3 (18.8)	1 (4.3)	0	6 (8.0)	7 (9.9)	8 (10.8)	1 (4.3)	3 (21.4)	3 (8.6)	9 (12.9)	6 (8.0)	2 (3.2)	2 (5.3)	6 (15.0)	3 (8.6)
感染症および寄生虫症															
上咽頭炎	0	0	0	4 (5.3)	1 (1.4)	5 (6.8)	1 (4.3)	0	0	1 (1.4)	3 (4.0)	0	1 (2.6)	2 (5.0)	1 (2.9)
膿尿	0	1 (4.3)	0	3 (4.0)	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (4.3)	0	0	5 (7.1)	6 (8.0)	4 (6.5)	1 (2.6)	2 (5.0)	0
上気道感染	0	0	0	3 (4.0)	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (4.3)	1 (7.1)	2 (5.7)	0	2 (2.7)	0	0	0	0

表 2.7.4-49 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ			レボドパ + DA			レボドパ + ENT			レボドパ + DA + ENT			レボドパ + その他		
	プラセボ (N = 16)	50 mg (N = 23)	100 mg (N = 18)	プラセボ (N = 75)	50 mg (N = 71)	100 mg (N = 74)	プラセボ (N = 23)	50 mg (N = 14)	100 mg (N = 35)	プラセボ (N = 70)	50 mg (N = 75)	100 mg (N = 62)	プラセボ (N = 38)	50 mg (N = 40)	100 mg (N = 35)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿路感染	0	0	0	5 (6.7)	3 (4.2)	2 (2.7)	4 (17.4)	1 (7.1)	1 (2.9)	3 (4.3)	5 (6.7)	9 (14.5)	2 (5.3)	3 (7.5)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症															
転倒	0	0	0	5 (6.7)	5 (7.0)	10 (13.5)	1 (4.3)	0	3 (8.6)	9 (12.9)	13 (17.3)	4 (6.5)	5 (13.2)	3 (7.5)	1 (2.9)
臨床検査															
血中コレステロール増加	0	2 (8.7)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (4.3)	1 (7.1)	2 (5.7)	2 (2.9)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	5 (6.7)	3 (4.2)	4 (5.4)	1 (4.3)	0	1 (2.9)	5 (7.1)	3 (4.0)	5 (8.1)	1 (2.6)	2 (5.0)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	3 (4.0)	2 (2.8)	7 (9.5)	0	1 (7.1)	2 (5.7)	6 (8.6)	4 (5.3)	2 (3.2)	2 (5.3)	2 (5.0)	1 (2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	2 (2.7)	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.9)	3 (4.3)	2 (2.7)	4 (6.5)	0	0	1 (2.9)
血中トリグリセリド増加	0	3 (13.0)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	5 (6.8)	3 (13.0)	1 (7.1)	1 (2.9)	8 (11.4)	3 (4.0)	0	0	2 (5.0)	2 (5.7)
色覚検査異常	1 (6.3)	0	0	2 (2.7)	0	2 (2.7)	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	2 (5.7)
好酸球数増加	0	1 (4.3)	0	1 (1.3)	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (4.3)	0	0	2 (2.9)	2 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (4.0)	0	3 (4.1)	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (6.3)	0	0	3 (4.0)	1 (1.4)	0	1 (4.3)	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (3.2)	1 (2.6)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (6.3)	0	0	4 (5.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (4.3)	0	1 (2.9)	2 (2.9)	2 (2.7)	2 (3.2)	5 (13.2)	1 (2.5)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (4.3)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (4.3)	2 (14.3)	2 (5.7)	2 (2.9)	1 (1.3)	0	0	0	0
網膜機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.3)	2 (3.2)	0	0	1 (2.9)
超低比重リポ蛋白増加	0	2 (8.7)	0	0	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (4.3)	1 (7.1)	0	2 (2.9)	0	0	0	0	2 (5.7)
体重減少	1 (6.3)	0	1 (5.6)	3 (4.0)	6 (8.5)	3 (4.1)	1 (4.3)	4 (28.6)	2 (5.7)	5 (7.1)	7 (9.3)	10 (16.1)	3 (7.9)	1 (2.5)	0
体重増加	0	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0	3 (8.6)	5 (7.1)	4 (5.3)	7 (11.3)	1 (2.6)	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (4.3)	0	0	0	2 (2.7)	1 (4.3)	0	2 (5.7)	4 (5.7)	2 (2.7)	3 (4.8)	1 (2.6)	1 (2.5)	0
代謝および栄養障害															
高コレステロール血症	0	1 (4.3)	0	0	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (4.3)	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0	0	0
高血糖	0	3 (13.0)	0	1 (1.3)	2 (2.8)	3 (4.1)	1 (4.3)	0	1 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.8)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (4.3)	0	0	5 (7.1)	1 (1.3)	1 (1.6)	0	0	0
脂質異常症	0	2 (8.7)	0	3 (4.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (4.3)	0	3 (8.6)	2 (2.9)	1 (1.3)	2 (3.2)	0	0	0
食欲減退	0	1 (4.3)	1 (5.6)	4 (5.3)	3 (4.2)	6 (8.1)	2 (8.7)	0	1 (2.9)	3 (4.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (5.3)	3 (7.5)	0
筋骨格系および結合組織障害															
関節痛	0	0	0	3 (4.0)	4 (5.6)	3 (4.1)	1 (4.3)	2 (14.3)	3 (8.6)	3 (4.3)	7 (9.3)	1 (1.6)	2 (5.3)	5 (12.5)	1 (2.9)
背部痛	1 (6.3)	1 (4.3)	0	9 (12.0)	6 (8.5)	14 (18.9)	0	1 (7.1)	4 (11.4)	8 (11.4)	8 (10.7)	6 (9.7)	4 (10.5)	2 (5.0)	1 (2.9)
筋固縮	1 (6.3)	1 (4.3)	0	1 (1.3)	2 (2.8)	4 (5.4)	0	1 (7.1)	1 (2.9)	3 (4.3)	1 (1.3)	5 (8.1)	1 (2.6)	4 (10.0)	0
筋骨格痛	0	0	0	3 (4.0)	3 (4.2)	2 (2.7)	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.0)	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (5.0)	0
頚部痛	0	0	0	3 (4.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	1 (7.1)	0	0	0	2 (3.2)	2 (5.3)	0	1 (2.9)
四肢痛	1 (6.3)	1 (4.3)	0	6 (8.0)	8 (11.3)	2 (2.7)	0	1 (7.1)	2 (5.7)	3 (4.3)	4 (5.3)	3 (4.8)	1 (2.6)	2 (5.0)	2 (5.7)
筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (4.3)	0	3 (8.6)	2 (2.9)	3 (4.0)	4 (6.5)	0	1 (2.5)	0
神経系障害															
運動緩慢	0	0	0	3 (4.0)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	2 (2.7)	5 (8.1)	0	1 (2.5)	0
浮動性めまい	1 (6.3)	0	0	2 (2.7)	4 (5.6)	2 (2.7)	0	0	1 (2.9)	4 (5.7)	3 (4.0)	1 (1.6)	3 (7.9)	2 (5.0)	0
ジスキネジア	1 (6.3)	7 (30.4)	2 (11.1)	11 (14.7)	25 (35.2)	22 (29.7)	1 (4.3)	6 (42.9)	10 (28.6)	23 (32.9)	22 (29.3)	22 (35.5)	12 (31.6)	8 (20.0)	7 (20.0)

表 2.7.4-49 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象の併用抗パーキンソン病薬の種類別発現状況（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	レボドパのみ			レボドパ + DA			レボドパ + ENT			レボドパ + DA + ENT			レボドパ + その他		
	プラセボ (N = 16)	50 mg (N = 23)	100 mg (N = 18)	プラセボ (N = 75)	50 mg (N = 71)	100 mg (N = 74)	プラセボ (N = 23)	50 mg (N = 14)	100 mg (N = 35)	プラセボ (N = 70)	50 mg (N = 75)	100 mg (N = 62)	プラセボ (N = 38)	50 mg (N = 40)	100 mg (N = 35)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ジストニア	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (7.1)	1 (2.9)	2 (2.9)	4 (5.3)	1 (1.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	2 (14.3)	0	0	3 (4.0)	0	0	1 (2.5)	1 (2.9)
頭痛	1 (6.3)	1 (4.3)	1 (5.6)	7 (9.3)	8 (11.3)	8 (10.8)	0	1 (7.1)	1 (2.9)	3 (4.3)	8 (10.7)	5 (8.1)	3 (7.9)	3 (7.5)	2 (5.7)
感覚鈍麻	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.6)	0	1 (2.5)	2 (5.7)
錯感覚	1 (6.3)	1 (4.3)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	0	2 (2.7)	0	0	0	3 (8.6)
傾眠	0	0	1 (5.6)	3 (4.0)	3 (4.2)	2 (2.7)	1 (4.3)	0	0	6 (8.6)	4 (5.3)	7 (11.3)	1 (2.6)	0	1 (2.9)
会話障害	0	1 (4.3)	0	1 (1.3)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	1 (2.5)	0
振戦	0	1 (4.3)	0	6 (8.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (8.7)	0	1 (2.9)	4 (5.7)	9 (12.0)	4 (6.5)	3 (7.9)	2 (5.0)	0
視野欠損	3 (18.8)	0	1 (5.6)	6 (8.0)	3 (4.2)	2 (2.7)	2 (8.7)	0	3 (8.6)	4 (5.7)	4 (5.3)	6 (9.7)	2 (5.3)	5 (12.5)	2 (5.7)
平衡障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.8)	0	1 (2.5)	0
すくみ現象	0	0	0	4 (5.3)	4 (5.6)	4 (5.4)	2 (8.7)	0	1 (2.9)	1 (1.4)	5 (6.7)	1 (1.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	0
パーキンソン病	1 (6.3)	2 (8.7)	2 (11.1)	9 (12.0)	13 (18.3)	11 (14.9)	0	2 (14.3)	5 (14.3)	27 (38.6)	24 (32.0)	25 (40.3)	9 (23.7)	5 (12.5)	2 (5.7)
精神障害															
不安	0	0	0	1 (1.3)	2 (2.8)	2 (2.7)	0	0	2 (5.7)	1 (1.4)	4 (5.3)	0	2 (5.3)	1 (2.5)	1 (2.9)
うつ病	0	0	0	4 (5.3)	1 (1.4)	5 (6.8)	2 (8.7)	0	1 (2.9)	4 (5.7)	3 (4.0)	0	6 (15.8)	1 (2.5)	1 (2.9)
幻覚	0	0	0	3 (4.0)	3 (4.2)	2 (2.7)	1 (4.3)	1 (7.1)	0	3 (4.3)	3 (4.0)	3 (4.8)	2 (5.3)	2 (5.0)	1 (2.9)
不眠症	0	0	0	4 (5.3)	4 (5.6)	4 (5.4)	0	3 (21.4)	2 (5.7)	3 (4.3)	12 (16.0)	7 (11.3)	8 (21.1)	2 (5.0)	0
腎および尿路障害															
尿意切迫	0	0	0	4 (5.3)	1 (1.4)	0	0	1 (7.1)	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.5)	0
頻尿	2 (12.5)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
尿失禁	0	0	0	1 (1.3)	0	4 (5.4)	1 (4.3)	0	0	2 (2.9)	0	1 (1.6)	1 (2.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害															
咳嗽	1 (6.3)	0	0	5 (6.7)	2 (2.8)	4 (5.4)	1 (4.3)	0	1 (2.9)	3 (4.3)	4 (5.3)	1 (1.6)	0	4 (10.0)	2 (5.7)
呼吸困難	1 (6.3)	0	0	2 (2.7)	2 (2.8)	2 (2.7)	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (2.6)	0	0
口腔咽頭痛	1 (6.3)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	3 (4.3)	2 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.0)	1 (2.9)
血管障害															
高血圧	0	2 (8.7)	0	4 (5.3)	6 (8.5)	6 (8.1)	0	1 (7.1)	1 (2.9)	8 (11.4)	8 (10.7)	9 (14.5)	1 (2.6)	3 (7.5)	3 (8.6)
低血圧	0	0	0	1 (1.3)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.3)	2 (2.7)	1 (1.6)	0	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (5.6)	3 (4.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0	3 (8.6)	5 (7.1)	3 (4.0)	2 (3.2)	1 (2.6)	1 (2.5)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

DA = ドパミンアゴニスト、ENT = エンタカポン

2.7.4.2.1.2 死亡

国内試験でサフィナミドが投与された 468 名のうち、1 名（0.2%）が溺死で死亡した。治験担当医師は不慮の事故と判断し、因果関係は「関連なし」と判定された。

海外試験でサフィナミドが投与された 1037 名のうち、41 名（4.0%）が死亡した。41 名のうち、サフィナミドとの因果関係が否定できないと判定されたのは 4 名で、死亡が 2 名、貧血、肺転移、肺炎及び呼吸不全が 1 名、突然死が 1 名であった。

死亡した被験者のリストを表 2.7.4-50～表 2.7.4-54に示した。また、国内試験で死亡した被験者の叙述を表 2.7.4-55に示した。

表 2.7.4-50 死亡した被験者リスト（ME2125-4 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	程度	因果関係	処置
ME2125-4	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	日本人	溺死	不明 a)	不明 a)	重度	関連なし	なし

MedDRA/J Ver. [redacted]

a) 本被験者は服薬情報が不明のため、投与期間と発現時期は算出不能である。Visit 2 翌日より服薬を開始し、死亡当日まで服薬していたと仮定すると、投与期間は 18 日、発現時期は 18 日目となる（治験薬投与開始日を 1 日目とする）。

表 2.7.4-51 死亡した被験者リスト（016 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	程度	因果関係	処置
016	100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	肺炎	130	137	重度	関連なし	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	死亡	27	46	重度	関連あり	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	死亡	85	92	-	関連あり	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	中等度	関連なし	-
						貧血	1	3	重度	関連なし	-
						胸水	1	3	重度	関連なし	-

MedDRA/J Ver. [redacted]

発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-52 死亡した被験者リスト（018 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	程度	因果関係	処置
018	50 mg	[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	心肺停止	297	301	重度	関連なし	-
						糖尿病性ケトアシドーシス	297	301	重度	関連なし	-
						レプトスピラ症	297	301	重度	関連なし	-
						マラリア	297	301	重度	関連なし	-
						敗血症	297	301	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	無症候性心筋梗塞	210	215	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	偽性腸閉塞	605	623	重度	関連なし	-
	100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	突然死	666	676	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	誤嚥性肺炎	533	553	重度	関連なし	-
						敗血症	533	553	重度	関連なし	-
						急性腎障害	533	554	重度	関連なし	-
						心肺停止	533	558	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	心筋梗塞	302	326	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	小脳梗塞	618	640	中等度	関連なし	-
						椎骨脳底動脈不全	618	640	中等度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	心筋梗塞	337	356	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	貧血	707	727	重度	関連あり	-
						肺転移	707	727	重度	関連あり	-
						肺炎	707	727	重度	関連あり	-
						呼吸不全	707	727	重度	関連あり	-

MedDRA/J Ver. [redacted]
発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-53 死亡した被験者リスト（SETTLE 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	程度	因果関係	処置
SETTLE	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	パーキンソン病	22	22	重度	関連なし	中止

MedDRA/J Ver. [redacted]
発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-54 死亡した被験者リスト（OLE 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	程度	因果関係	処置
OLE	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	白人	不整脈	713	721	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	心停止	228	231	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	結腸癌	664	663	重度	関連なし	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	心不全	315	322	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	肺塞栓症	707	707	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	悪性新生物	219	220	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	自殺既遂	277	277	重度	関連なし	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	突然死	1052	1053	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	遠隔転移を伴う膵癌	1132	1136	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	敗血症	1106	1097	重度	関連なし	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	敗血症性ショック	910	896	重度	関連なし	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	死亡	325	326	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	死亡	1504	1505	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	突然死	911	912	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	急性心筋梗塞	1018	1018	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	誤嚥性肺炎	1041	1041	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	心筋梗塞	544	544	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	誤嚥性肺炎	97	95	重度	関連なし	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	上腹部痛 落ち着きのなさ	1314 1314	1315 1315	重度 重度	関連なし 関連なし	中止 -
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	突然死	750	750	重度	関連あり	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	突然死	1014	1015	重度	関連なし	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	突然死	656	656	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	肝性脳症 肝性脳症 ウイルス性肝炎	766 766 766	766 768 768	重度 重度 重度	関連なし 関連なし 関連なし	中止 - -
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	汎血球減少症	452	461	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	急性心筋梗塞	1632	1632	重度	関連なし	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	肺塞栓症	1114	1114	重度	関連なし	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	急性呼吸不全	312	312	重度	関連なし	変更せず

MedDRA/J Ver. [redacted]

発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-55 死亡した被験者の叙述（ME2125-4 試験、被験者番号：[redacted]）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／男性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／14.44 年
既往歴：肺炎
合併症：良性前立腺肥大症
治験薬投与期間*：[redacted]～[redacted]（18 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：追跡不能）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：溺死／溺死
* 本被験者は服薬情報が不明のため、Visit 2 翌日より服薬を開始し、死亡当日まで服薬していたと仮定して算出した。

〔経過〕

Day -30	同意取得
Day 1	治験薬投与開始
Day 19	[redacted]に死亡（Day 18 に発見される）したとの[redacted]があり。担当ケアマネージャーに連絡をして、本人であることを確認する。
Day 36	担当ケアマネージャーに連絡し、[redacted]の記載内容以上の情報はないことを確認した。

〔治験担当医師のコメント〕
夏期に海水浴を行うことが常態化していたとの情報が死後、知人より得られた。今回は不慮の事故と考えられるため、治験薬との因果関係はない。
当該被験者が死亡したことを確認した Day 19 にて治験中止と判断する。
剖検の有無については不明。

全ての有害事象

基本語	開始日	終了日	転帰	程度	重篤性	因果関係	処置
発熱	Day 8	Day 9	回復	軽度	非重篤	否定できる	なし
溺死	Day 18	Day 19	死亡	重度	重篤	否定できる	なし

MedDRA/J Ver. [redacted]
治験薬投与開始日を Day 1 とする。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内外試験でサフィナミドが投与された被験者に発現した重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4-56に、その他の重篤な有害事象の被験者一覧を表 2.7.4-57～表 2.7.4-62に示した。

国内試験でサフィナミドが投与された 468 名のうち、50 名（10.7%）に重篤な有害事象が発現した。50 名のうち、10 名（2.1%）に重篤な副作用が発現した。重篤な副作用は、ジスキネジア、パーキンソン病及び幻視が各 2 名（0.4%）、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、急性肝炎、突発的睡眠、低血糖性意識消失、譫妄、不安障害、失禁が各 1 名（0.2%）であった。

海外試験でサフィナミドが投与された 1037 名のうち、214 名（20.6%）に重篤な有害事象が発現した。214 名のうち、重篤な副作用が認められた被験者数は、37 名（3.6%）であった。重篤な副作用は、転倒が 5 名（0.5%）で最も多く、次いでパーキンソン病が 3 名（0.3%）、死亡、過量投与、ジスキネジア、幻視、物質誘発性精神病性障害が各 2 名（0.2%）であった。

表 2.7.4-56 重篤な有害事象及び副作用（国内試験、海外試験）

器官別大分類 基本語	国内試験 サフィナミド (N = 468)		海外試験 サフィナミド (N = 1037)	
	重篤な有害事象	重篤な副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての重篤な事象	50 (10.7)	10 (2.1)	214 (20.6)	37 (3.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
貧血	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
汎血球減少症	0	0	1 (0.1)	0
心臓障害	0	0	23 (2.2)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0	0	3 (0.3)	0
不整脈	0	0	2 (0.2)	0
心停止	0	0	1 (0.1)	0
心不全	0	0	5 (0.5)	0
心肺停止	0	0	2 (0.2)	0
冠動脈疾患	0	0	1 (0.1)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	0	5 (0.5)	0
心筋虚血	0	0	2 (0.2)	0
洞性不整脈	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心室性頻脈	0	0	1 (0.1)	0
虚血性心筋症	0	0	1 (0.1)	0
無症候性心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.1)	0
前庭障害	0	0	1 (0.1)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.1)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.1)	0
眼障害	0	0	13 (1.3)	1 (0.1)
白内障	0	0	8 (0.8)	0
緑内障	0	0	1 (0.1)	0
虚血性視神経症	0	0	1 (0.1)	0
網膜剥離	0	0	1 (0.1)	0
網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
後天性涙道狭窄	0	0	1 (0.1)	0
眼瞼内反	0	0	1 (0.1)	0
胃腸障害	6 (1.3)	2 (0.4)	31 (3.0)	4 (0.4)
腹部不快感	0	0	1 (0.1)	0
腹痛	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
上腹部痛	0	0	1 (0.1)	0
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.1)	0
便秘	0	0	2 (0.2)	0
下痢	1 (0.2)	0	4 (0.4)	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
出血性胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃炎	0	0	1 (0.1)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.1)	0
イレウス	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
麻痺性イレウス	0	0	1 (0.1)	0
単径ヘルニア	2 (0.4)	0	10 (1.0)	0
腸管拡張症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
偽性腸閉塞	0	0	1 (0.1)	0
腰ヘルニア	0	0	1 (0.1)	0
悪心	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
急性膵炎	0	0	1 (0.1)	0
口内炎	0	0	1 (0.1)	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腸の軸捻転	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-56 重篤な有害事象及び副作用（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験		海外試験	
	サフィナミド (N = 468)		サフィナミド (N = 1037)	
	重篤な有害事象	重篤な副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	0	24 (2.3)	4 (0.4)
無力症	0	0	2 (0.2)	0
胸痛	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
死亡	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)
溺死	1 (0.2)	0	0	0
歩行障害	1 (0.2)	0	0	0
歩行不能	0	0	1 (0.1)	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.1)	0
治癒不良	0	0	1 (0.1)	0
疼痛	0	0	2 (0.2)	0
発熱	0	0	4 (0.4)	0
突然死	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	0	0	2 (0.2)	0
肝胆道系障害	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)	0
胆石症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
肝不全	0	0	1 (0.1)	0
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	7 (1.5)	0	32 (3.1)	1 (0.1)
虫垂炎	0	0	1 (0.1)	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.2)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	4 (0.4)	0
丹毒	0	0	2 (0.2)	0
壊疽	0	0	1 (0.1)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.1)	0
A型肝炎	0	0	1 (0.1)	0
ウイルス性肝炎	0	0	1 (0.1)	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.1)	0
鉤虫感染	0	0	1 (0.1)	0
レプトスピラ症	0	0	1 (0.1)	0
下気道感染	0	0	2 (0.2)	0
マラリア	0	0	1 (0.1)	0
爪囲炎	0	0	1 (0.1)	0
肺炎	3 (0.6)	0	4 (0.4)	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.1)	0
敗血症	0	0	6 (0.6)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.1)	0
尿路感染	0	0	4 (0.4)	0
前庭神経炎	0	0	1 (0.1)	0
エンテロバクター感染	0	0	1 (0.1)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.1)	0
肺感染	1 (0.2)	0	0	0
クレブシエラ感染	0	0	1 (0.1)	0
気道感染	0	0	1 (0.1)	0
感染性脊椎炎	1 (0.2)	0	0	0
感染性胸水	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (3.0)	0	33 (3.2)	6 (0.6)
足関節部骨折	0	0	1 (0.1)	0
鎖骨骨折	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面骨骨折	1 (0.2)	0	0	0
転倒	0	0	14 (1.4)	5 (0.5)
大腿骨頚部骨折	4 (0.9)	0	5 (0.5)	0
大腿骨骨折	2 (0.4)	0	6 (0.6)	0
腓骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
足骨折	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-56 重篤な有害事象及び副作用（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験		海外試験	
	サフィナミド (N = 468)		サフィナミド (N = 1037)	
	重篤な有害事象	重篤な副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
手骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
上腕骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
腸骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
損傷	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
顎の骨折	0	0	1 (0.1)	0
関節脱臼	0	0	1 (0.1)	0
裂傷	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
過量投与	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
膝蓋骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
外傷性気胸	1 (0.2)	0	0	0
橈骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
肋骨骨折	2 (0.4)	0	1 (0.1)	0
交通事故	0	0	2 (0.2)	0
硬膜下血腫	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
脛骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
尺骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
手首関節骨折	0	0	2 (0.2)	0
頚椎骨折	2 (0.4)	0	0	0
腰椎骨折	0	0	1 (0.1)	0
顔面損傷	0	0	1 (0.1)	0
転位骨折	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上肢骨折	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.1)	0
人工関節周囲骨折	0	0	1 (0.1)	0
臨床検査	0	0	2 (0.2)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
医学的観察	0	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	12 (1.2)	1 (0.1)
脱水	0	0	2 (0.2)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.1)	0
高血糖	0	0	1 (0.1)	0
低血糖	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
低ナトリウム血症	0	0	5 (0.5)	0
鉄欠乏	0	0	1 (0.1)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.1)	0
食欲減退	0	0	1 (0.1)	0
２型糖尿病	0	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.4)	0	18 (1.7)	0
関節痛	0	0	2 (0.2)	0
背部痛	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	2 (0.2)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.1)	0
変形性関節症	0	0	5 (0.5)	0
骨壊死	1 (0.2)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.1)	0
脊柱管狭窄症	0	0	2 (0.2)	0
運動性低下	0	0	1 (0.1)	0
偽関節	0	0	1 (0.1)	0
椎間板突出	0	0	2 (0.2)	0
脊椎靭帯骨化症	0	0	1 (0.1)	0
椎間板障害	0	0	1 (0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	0	19 (1.8)	4 (0.4)
基底細胞癌	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
膀胱新生物	0	0	1 (0.1)	0
ボーエン病	0	0	1 (0.1)	0
乳癌	0	0	2 (0.2)	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.1)	0
結腸癌	0	0	2 (0.2)	0

表 2.7.4-56 重篤な有害事象及び副作用（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験		海外試験	
	サフィナミド (N = 468)		サフィナミド (N = 1037)	
	重篤な有害事象	重篤な副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
メラノサイト性母斑	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
肺転移	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
悪性新生物	0	0	1 (0.1)	0
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (0.1)	0
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	1 (0.1)	0
前立腺腺腫	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸腺癌	0	0	1 (0.1)	0
前立腺癌	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
上咽頭癌	0	0	1 (0.1)	0
肝癌	0	0	1 (0.1)	0
神経系障害	13 (2.8)	5 (1.1)	37 (3.6)	11 (1.1)
意識変容状態	1 (0.2)	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.1)	0
手根管症候群	0	0	2 (0.2)	0
小脳梗塞	0	0	1 (0.1)	0
脳出血	0	0	1 (0.1)	0
脳梗塞	1 (0.2)	0	0	0
脳血管発作	0	0	2 (0.2)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.1)	0
ジスキネジア	2 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.5)	2 (0.2)
ジストニア	0	0	1 (0.1)	0
肝性脳症	0	0	1 (0.1)	0
低血糖性脳症	0	0	1 (0.1)	0
意識消失	0	0	2 (0.2)	0
記憶障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
悪性症候群	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	0
オンオフ現象	0	0	1 (0.1)	0
反回神経麻痺	0	0	1 (0.1)	0
神経根障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0	0
鎮静	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
痙攣発作	0	0	3 (0.3)	0
セロトニン症候群	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
傾眠	0	0	1 (0.1)	0
脊髄圧迫	0	0	1 (0.1)	0
失神	1 (0.2)	0	0	0
椎骨脳底動脈不全	0	0	1 (0.1)	0
突発的睡眠	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ラクナ梗塞	1 (0.2)	0	0	0
認知障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
進行性脳卒中	0	0	1 (0.1)	0
すくみ現象	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
パーキンソン病	3 (0.6)	2 (0.4)	9 (0.9)	3 (0.3)
代謝性脳症	0	0	1 (0.1)	0
低血糖性意識消失	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
神経学的代償不全	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	3 (0.6)	3 (0.6)	27 (2.6)	11 (1.1)
攻撃性	0	0	2 (0.2)	0
激越	0	0	1 (0.1)	0
自殺既遂	0	0	1 (0.1)	0
錯乱状態	0	0	2 (0.2)	0
譫妄	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
妄想	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
妄想性障害、詳細不明	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
うつ病	0	0	3 (0.3)	0
解離性障害	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-56 重篤な有害事象及び副作用（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 サフィナミド (N = 468)		海外試験 サフィナミド (N = 1037)	
	重篤な有害事象	重篤な副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
幻覚	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
幻聴	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
幻視	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)
不眠症	0	0	3 (0.3)	0
故意の自傷行為	0	0	1 (0.1)	0
レム睡眠異常	0	0	1 (0.1)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.1)	0
自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
不安障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	1 (0.1)	0
異常行動	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
精神病性障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
強迫性性行動	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
物質誘発性精神病性障害	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
神経精神症状	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.4)	1 (0.2)	13 (1.3)	1 (0.1)
失禁	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腎結石症	0	0	1 (0.1)	0
頻尿	0	0	1 (0.1)	0
腎仙痛	0	0	1 (0.1)	0
腎不全	0	0	1 (0.1)	0
尿失禁	0	0	1 (0.1)	0
尿閉	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
尿流量減少	0	0	1 (0.1)	0
腹圧性尿失禁	0	0	1 (0.1)	0
急性腎障害	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
尿管結石症	0	0	2 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0	7 (0.7)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0	5 (0.5)	0
子宮脱	0	0	1 (0.1)	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.6)	0	26 (2.5)	2 (0.2)
急性肺水腫	0	0	1 (0.1)	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
しゃっくり	0	0	1 (0.1)	0
特発性肺線維症	0	0	1 (0.1)	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
口腔咽頭痙攣	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胸水	0	0	1 (0.1)	0
胸膜炎	0	0	1 (0.1)	0
誤嚥性肺炎	0	0	7 (0.7)	0
肺臓炎	0	0	4 (0.4)	0
気胸	1 (0.2)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	3 (0.3)	0
呼吸不全	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.1)	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (0.1)	0
上気道の炎症	1 (0.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	4 (0.4)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.1)	0
多汗症	0	0	1 (0.1)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.1)	0
糖尿病性足病変	0	0	1 (0.1)	0
社会環境	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ギャンブル	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4-56 重篤な有害事象及び副作用（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験		海外試験	
	サフィナミド (N = 468)		サフィナミド (N = 1037)	
	重篤な有害事象	重篤な副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
外科および内科処置	0	0	6 (0.6)	0
胆嚢切除	0	0	1 (0.1)	0
入院	0	0	1 (0.1)	0
白内障手術	0	0	3 (0.3)	0
治療変更	0	0	1 (0.1)	0
血管障害	0	0	7 (0.7)	0
大動脈瘤	0	0	1 (0.1)	0
高血圧	0	0	1 (0.1)	0
低血圧	0	0	1 (0.1)	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.1)	0
血栓症	0	0	1 (0.1)	0
静脈瘤	0	0	1 (0.1)	0
出血	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-57 その他の重篤な有害事象の被験者一覧（ME2125-3 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	中止
ME2125-3	50 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	硬膜下血腫	122	122	16	重度	否定できる	回復	あり
	プラセボ	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	転倒	170	70	101	重度	否定できる	軽快	なし
	50 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	大腿骨骨折	129	115	63	軽度	否定できる	軽快	なし
	50 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	肋骨骨折	168	54	29	中等度	否定できる	軽快	なし
						顔面骨骨折	168	54	29	中等度	否定できる	軽快	なし
	50 mg	[redacted]	男性	[redacted]	日本人	低血糖性意識消失	168	51	2	軽度	否定できない	回復	なし
	50 mg	[redacted]	男性	[redacted]	日本人	頚椎骨折	168	15	42	中等度	否定できる	回復	なし
	プラセボ	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	橈骨骨折	174	13	106	中等度	否定できる	回復	なし
	100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	出血性胃潰瘍	3	3	10	重度	否定できない	回復	なし
	50 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	肋骨骨折	175	129	110	中等度	否定できる	回復	なし
						外傷性気胸	175	129	21	重度	否定できる	回復	なし
	50 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	失神	78	66	19	中等度	否定できる	回復	なし
	50 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	坐骨神経痛	28	26	15	中等度	否定できる	軽快	あり
	プラセボ	[redacted]	男性	[redacted]	日本人	線維筋痛	51	49	18	中等度	否定できる	軽快	あり
	100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	肺炎	93	88	19	中等度	否定できる	回復	なし
	100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	日本人	肺感染	48	40	57	中等度	否定できる	回復	なし
	プラセボ	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	大腿骨頚部骨折	54	54	73	中等度	否定できる	回復	あり
	プラセボ	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	結腸癌	168	86	23	軽度	否定できる	回復	なし
	100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	手骨折	172	171	23	軽度	否定できる	回復	なし
	100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	日本人	大腿骨頚部骨折	111	111	31	重度	否定できる	軽快	あり
	100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	背部痛	133	104	93	中等度	否定できる	軽快	なし
	プラセボ	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	運動緩慢	140	91	-	中等度	否定できない	未回復	なし
						ショック	140	146	-	重度	否定できない	未回復	なし
	プラセボ	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	脂肪腫	168	90	22	軽度	否定できる	回復	なし
	100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	歩行障害	154	108	54	中等度	否定できる	軽快	なし

MedDRA/J Ver. [redacted]

発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-58 その他の重篤な有害事象の被験者一覧（ME2125-4 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	中止
ME2125-4	50-100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	日本人	末梢性ニューロパチー	364	186	95	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	大腿骨頚部骨折	364	45	36	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	前立腺癌	56	35	78	中等度	否定できる	軽快	あり
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	肺炎	364	126	44	中等度	否定できる	回復	なし
						間質性肺疾患	364	140	30	中等度	否定できる	軽快	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	胃潰瘍	371	255	116	中等度	否定できない	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	ラクナ梗塞	135	117	38	中等度	否定できる	軽快	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	単径ヘルニア	366	310	26	軽度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	大腿骨頚部骨折	297	296	112	中等度	否定できる	回復	あり
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	良性前立腺肥大症	364	137	82	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	急性肝炎	171	140	67	中等度	否定できない	軽快	あり
						下痢	112	93	20	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	単径ヘルニア	364	81	109	軽度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	気胸	364	22	18	軽度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	肺炎	266	175	14	軽度	否定できる	回復	なし
						脳梗塞	266	266	40	軽度	否定できる	軽快	あり
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	悪性症候群	180	176	134	中等度	否定できる	回復	なし
						急性腎障害	180	180	130	重度	否定できる	回復	あり
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	上腕骨骨折	364	143	168	重度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	胆石症	364	269	11	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	骨壊死	371	201	171	中等度	否定できる	軽快	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	腸の軸捻転	308	97	16	重度	否定できる	回復	なし
						イレウス	308	221	5	重度	否定できる	回復	なし
						イレウス	308	240	69	中等度	否定できる	軽快	あり
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	上気道の炎症	364	40	3	中等度	否定できる	回復	なし
						膝蓋骨骨折	364	280	44	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	頚椎骨折	114	4	117	中等度	否定できる	軽快	あり
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	パーキンソン病	32	24	44	中等度	否定できない	軽快	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	感染性脊椎炎	114	112	65	重度	否定できる	軽快	あり
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	意識変容状態	363	113	3	軽度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	大腿骨頚部骨折	231	226	34	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	大腿骨骨折	56	57	105	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	パーキンソン病	165	126	37	重度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	感染性胸水	364	229	28	中等度	否定できる	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	パーキンソン病	364	140	50	中等度	否定できない	回復	なし
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	穿孔性虫垂炎	147	140	36	中等度	否定できる	回復	あり
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	ジスキネジア	196	1	217	中等度	否定できない	軽快	なし

表 2.7.4-58 その他の重篤な有害事象の被験者一覧（ME2125-4 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	中止
ME2125-4	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	日本人	ジスキネジア	65	66	5	中等度	否定できない	回復	あり
						幻視	65	66	5	中等度	否定できない	回復	なし
						譫妄	65	66	5	重度	否定できない	回復	なし
						突発的睡眠	65	66	5	重度	否定できない	回復	なし
						失禁	65	66	5	重度	否定できない	回復	なし
		[redacted]	男性	[redacted]	日本人	不安障害	335	329	53	軽度	否定できない	軽快	あり
		[redacted]	女性	[redacted]	日本人	幻視	224	217	8	軽度	否定できない	回復	あり

MedDRA/J Ver. [redacted]
発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-59 その他の重篤な有害事象一覧（016 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
016	50 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	呼吸困難	1	6	2	中等度	関連あり	回復	-
						口腔咽頭痙攣	1	15	1	重度	関連あり	回復	-
						呼吸困難	1	24	1	軽度	関連あり	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障手術	1534	97	1	軽度	関連なし	回復	-
						白内障手術	1534	140	1	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	肺臓炎	1	-	-	-	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	大腿骨骨折	210	154	15	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	非心臓性胸痛	1588	161	2	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	大腿骨骨折	1572	148	15	重度	関連なし	後遺症	-
						交通事故	1572	148	15	重度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	腹痛	87	91	4	中等度	関連あり	回復	-
						胸痛	87	91	4	中等度	関連あり	回復	-
						下痢	87	91	4	中等度	関連あり	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	間質性肺疾患	304	73	8	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	尿路感染	1632	173	-	中等度	関連なし	未回復	-
	100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	びらん性胃炎	1052	16	7	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障手術	211	119	2	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障手術	1617	94	1	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	パーキンソン病	84	95	4	中等度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	転倒	130	137	-	重度	関連なし	未回復	-
						硬膜下血腫	130	137	-	重度	関連なし	未回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	意識消失	755	91	5	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	認知障害	57	86	-	中等度	関連あり	未回復	-

表 2.7.4-59 その他の重篤な有害事象一覧（016 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
016	100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	鎮静	85	7	5	中等度	関連あり	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	ジスキネジア	666	121	8	中等度	関連あり	後遺症	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	転倒	1645	93	12	軽度	関連なし	回復	-
						裂傷	1645	93	12	軽度	関連なし	回復	-
						皮膚擦過傷	1645	93	12	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	起立性低血圧	337	5	6	軽度	関連なし	回復	-
						気道感染	337	5	6	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	呼吸困難	1384	4	2	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	転倒	133	77	15	重度	関連あり	回復	-
						悪心	133	77	15	重度	関連あり	回復	-
						過量投与	133	77	15	重度	関連あり	回復	-
						すくみ現象	133	77	15	重度	関連あり	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	脳出血	176	136	6	重度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	エンテロバクター感染	85	97	8	中等度	関連なし	回復	-
						尿路感染	85	104	9	中等度	関連なし	回復	-
						クレブシエラ感染	85	105	8	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	上部消化管出血	764	125	12	重度	関連あり	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	不整脈	1	1	1	軽度	関連なし	回復	-
						僧帽弁閉鎖不全症	1	1	-	軽度	関連なし	未回復	-
						心室性頻脈	1	1	1	軽度	関連なし	回復	-

MedDRA/J Ver. [redacted]
発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-60 その他の重篤な有害事象一覧（018 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
018	50 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	背部痛	910	687	17	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	変形性関節症	1773	609	6	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	皮膚潰瘍	1795	640	33	重度	関連なし	回復	-
						高血糖	1795	749	8	中等度	関連なし	回復	-
						低ナトリウム血症	1795	749	8	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障	1597	527	23	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	胃腸炎	346	250	6	軽度	関連なし	回復	-
						発熱	346	250	6	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	糖尿病性足病変	481	501	10	重度	関連なし	後遺症	-

表 2.7.4-60 その他の重篤な有害事象一覧（018 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
018	50 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	ジストニア	208	229	5	中等度	関連なし	回復	-
						パーキンソン病	208	229	5	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	うつ病	554	564	73	中等度	関連なし	回復	-
						解離性障害	554	564	73	中等度	関連なし	回復	-
						自殺念慮	554	564	54	中等度	関連なし	回復	-
						自殺企図	554	576	1	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	心筋梗塞	1504	535	86	軽度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	不安障害	1598	532	4	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	尿管結石症	1730	703	6	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	鼠径ヘルニア	1552	384	3	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	肺臓炎	746	341	4	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	良性前立腺肥大症	716	290	9	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	パーキンソン病	664	665	17	重度	関連あり	回復	-
						物質誘発性精神病性障害	664	665	6	中等度	関連あり	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	肝不全	668	682	-	重度	関連なし	未回復	-
						門脈血栓症	668	682	-	重度	関連なし	不明	-
						肝癌	668	682	-	重度	関連なし	不明	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	心不全	304	214	19	中等度	関連なし	回復	-
						胸膜炎	304	214	19	中等度	関連なし	回復	-
						肺炎	304	214	19	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	鎖骨骨折	757	329	45	中等度	関連あり	後遺症	-
						転倒	757	329	45	中等度	関連あり	後遺症	-
						損傷	757	329	45	中等度	関連あり	後遺症	-
						転位骨折	757	365	9	中等度	関連あり	後遺症	-
						メラノサイト性母斑	757	541	1	軽度	関連なし	回復	-
						転倒	757	717	6	中等度	関連なし	後遺症	-
						上腕骨骨折	757	717	14	中等度	関連なし	後遺症	-
						腸骨骨折	757	717	14	中等度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	基底細胞癌	716	724	3	軽度	関連あり	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	尿路感染	1632	173	9	中等度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	壊疽	783	330	2	中等度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	白内障	1613	380	7	軽度	関連なし	回復	-
						白内障	1613	459	1	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	転倒	889	401	1	中等度	関連あり	後遺症	-
						上肢骨折	889	401	1	中等度	関連あり	後遺症	-

表 2.7.4-60 その他の重篤な有害事象一覧（018 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
018	100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	低ナトリウム血症	1643	582	28	中等度	関連なし	回復	-
						麻痺性イレウス	1643	582	28	中等度	関連なし	回復	-
						敗血症	1643	582	27	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	急性冠動脈症候群	729	96	6	軽度	関連なし	回復	-
						転倒	729	199	3	重度	関連なし	後遺症	-
						顎の骨折	729	199	1	重度	関連なし	後遺症	-
						関節脱臼	729	199	1	重度	関連なし	後遺症	-
						レム睡眠異常	729	199	3	重度	関連なし	後遺症	-
						顔面損傷	729	199	3	重度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	転倒	1835	220	1	中等度	関連なし	後遺症	-
						大腿骨骨折	1835	220	7	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	前庭障害	1655	252	4	軽度	関連なし	回復	-
						前庭神経炎	1655	623	6	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	抗利尿ホルモン不適合分泌	1578	265	9	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	下気道感染	666	617	50	重度	関連なし	回復	-
						悪性症候群	666	617	50	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	便秘	618	532	8	軽度	関連なし	回復	-
						しゃっくり	618	532	40	軽度	関連なし	回復	-
						急性腎障害	618	542	30	軽度	関連なし	回復	-
						敗血症	618	555	17	軽度	関連なし	回復	-
						代謝性脳症	618	555	17	軽度	関連なし	回復	-
						虫垂炎	618	556	16	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	幻覚	1574	449	3	軽度	関連なし	回復	-
						不眠症	1574	449	3	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	不眠症	1565	652	3	軽度	関連なし	回復	-
						すくみ現象	1565	652	3	軽度	関連なし	回復	-
						パーキンソン病	1565	652	3	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	発熱	316	310	6	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	低血糖	1014	367	3	重度	関連あり	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	転倒	1725	697	1	重度	関連あり	後遺症	-
						神経根障害	1725	697	14	重度	関連あり	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	セロトニン症候群	569	585	9	重度	関連あり	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	損傷	771	211	8	中等度	関連なし	後遺症	-
						転倒	771	478	13	中等度	関連なし	後遺症	-
						貧血	771	492	5	中等度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	洞性不整脈	520	504	4	中等度	関連あり	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	胆嚢切除	1766	127	7	軽度	関連なし	後遺症	-

表 2.7.4-60 その他の重篤な有害事象一覧（018 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
018	100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	白人	前立腺腺腫	1114	253	7	重度	関連あり	後遺症	-
						尿閉	1114	259	-	中等度	関連あり	未回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	転倒	1749	316	3	重度	関連あり	回復	-
						裂傷	1749	316	3	重度	関連あり	回復	-

MedDRA/J Ver. [redacted]
発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-61 その他の重篤な有害事象一覧（SETTLE 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
SETTLE	50-100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	腹部不快感	176	162	-	中等度	関連なし	回復	変更せず
						結腸癌	176	182	10	軽度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	非ホジキンリンパ腫	155	138	-	重度	関連なし	未回復	中止
						口内炎	155	159	9	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	上咽頭癌	180	180	-	中等度	関連なし	未回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	乳癌	76	28	-	重度	関連なし	不明	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	上気道性喘鳴	372	71	3	重度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	乳癌	91	59	-	重度	関連なし	未回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	急性膵炎	617	190	9	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	虚血性視神経症	622	147	10	重度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	頚動脈狭窄	687	90	16	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	特発性肺線維症	429	21	9	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	帯状疱疹	860	32	5	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	胆石症	764	10	6	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	うつ病	196	34	27	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	膀胱新生物	244	25	4	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	物質誘発性精神病性障害	313	65	2	中等度	関連あり	回復	MULTIPLE
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	転倒	443	17	3	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	幻視	113	92	22	重度	関連あり	回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	幻視	109	106	12	重度	関連あり	回復	中止

MedDRA/J Ver. [redacted]
発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

表 2.7.4-62 その他の重篤な有害事象一覧（OLE 試験）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
OLE	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	白人	譫妄	652	652	14	重度	関連あり	後遺症	中止
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	椎間板突出	504	249	10	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	肩回旋筋腱板症候群	512	414	18	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	脊椎靱帯骨化症	340	205	117	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	肋骨骨折	341	1	252	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	鼠径ヘルニア	518	-	-	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	大動脈瘤	504	501	24	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	大腿骨頚部骨折	767	380	18	重度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	手根管症候群	320	82	6	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	交通事故	482	26	6	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	腹部ヘルニア	943	833	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	大腿骨骨折	490	466	6	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	パーキンソン病	536	537	18	中等度	関連あり	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	慢性リンパ性白血病	188	188	-	重度	関連なし	未回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	前立腺癌	118	22	-	中等度	関連なし	未回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	過量投与	385	337	78	中等度	関連あり	回復	中止
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	大腿骨頚部骨折	489	483	112	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						足骨折	489	497	98	中等度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	冠動脈疾患	519	349	7	軽度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	呼吸困難	736	757	-	中等度	関連なし	未回復	-
						高血圧	736	757	-	中等度	関連なし	未回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	自殺企図	1057	872	3	中等度	関連あり	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	幻覚	953	460	8	中等度	関連あり	回復	変更せず
						妄想性障害、詳細不明	953	625	38	中等度	関連あり	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	多汗症	766	633	93	軽度	関連なし	回復	変更せず
						ジスキネジア	766	660	22	中等度	関連なし	回復	変更せず
						悪心	766	660	28	軽度	関連なし	回復	変更せず
						うつ病	766	670	56	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	ジスキネジア	534	520	-	中等度	関連なし	未回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	意識消失	690	643	11	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	鼠径ヘルニア	713	299	3	軽度	関連なし	回復	変更せず
						緑内障	713	516	3	軽度	関連なし	回復	変更せず
						神経学的代償不全	713	523	114	中等度	関連なし	回復	変更せず
						脳血管発作	713	530	107	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						頻尿	713	531	106	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						肺炎	713	662	26	中等度	関連なし	回復	変更せず
						肺炎	713	696	18	軽度	関連なし	後遺症	変更せず

表 2.7.4-62 その他の重篤な有害事象一覧（OLE 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
OLE	50-100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	白人	胸痛	875	594	4	重度	関連なし	回復	変更せず
						医学的観察	875	876	-	中等度	関連なし	不明	-
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	反回神経麻痺	372	71	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	丹毒	679	627	6	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	変形性関節症	570	434	11	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	変形性関節症	428	41	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	手首関節骨折	650	192	423	中等度	関連なし	回復	変更せず
						偽関節	650	517	98	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	鼠径ヘルニア	363	258	6	重度	関連なし	回復	休薬
						幻聴	363	349	52	重度	関連あり	回復	中止
						妄想	363	362	32	重度	関連あり	回復	中止
						故意の自傷行為	363	362	1	重度	関連なし	回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	脊髄圧迫	228	228	-	重度	関連なし	未回復	中止
						誤嚥性肺炎	228	229	-	中等度	関連なし	未回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	呼吸困難	533	519	2	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	下痢	709	702	14	重度	関連なし	回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	すくみ現象	724	274	57	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	ギャンブル	502	-	-	重度	関連あり	不明	変更せず
						強迫性性行動	502	-	-	中等度	関連あり	不明	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	脛骨骨折	652	344	2	重度	関連なし	回復	変更せず
						出血	652	551	12	重度	関連なし	後遺症	休薬
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	腹痛	190	190	2	中等度	関連なし	回復	中止
						浮動性めまい	190	190	2	軽度	関連なし	後遺症	中止
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	関節痛	905	904	36	重度	関連なし	回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	前立腺癌	822	-	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
						鼠径ヘルニア	822	583	3	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	腰部脊柱管狭窄症	894	395	33	重度	関連なし	回復	休薬
						爪囲炎	894	578	4	中等度	関連なし	回復	変更せず
						下痢	894	756	51	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	心不全	802	532	6	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	丹毒	933	343	12	重度	関連なし	回復	変更せず
						血栓症	933	343	12	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	運動性低下	610	259	12	重度	関連なし	回復	変更せず
						大腿骨頚部骨折	610	272	13	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	腰椎骨折	345	-	-	重度	関連なし	回復	変更せず
						不眠症	345	318	14	重度	関連なし	回復	変更せず
						パーキンソン病	345	318	14	重度	関連なし	回復	変更せず

表 2.7.4-62 その他の重篤な有害事象一覧（OLE 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
OLE	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	白人	単径ヘルニア	691	454	4	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	自殺企図	280	125	1	中等度	関連なし	回復	変更せず
						虚血性大腸炎	280	196	39	重度	関連なし	後遺症	休薬
						敗血症	280	196	22	中等度	関連なし	回復	休薬
						胃炎	280	281	12	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	転倒	187	149	1	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						膝蓋骨骨折	187	149	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	蜂巣炎	531	384	7	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	オンオフ現象	614	425	5	軽度	関連なし	回復	変更せず
						心筋梗塞	614	642	1	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	入院	420	275	22	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	睡眠時無呼吸症候群	420	266	-	軽度	関連なし	-	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	手骨折	299	278	3	重度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	脊柱管狭窄症	804	418	11	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						脊柱管狭窄症	804	603	11	重度	関連なし	回復	変更せず
						脊柱管狭窄症	804	685	8	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						疼痛	804	776	17	中等度	関連なし	後遺症	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	治療変更	622	646	16	中等度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	腎仙痛	664	229	1	重度	関連なし	回復	休薬
						尿管結石症	664	257	4	重度	関連なし	回復	変更せず
						イレウス	664	663	6	重度	関連なし	後遺症	休薬
						治癒不良	664	681	-	中等度	関連なし	不明	-
						肺塞栓症	664	684	-	重度	関連なし	不明	-
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	変形性関節症	186	88	10	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	椎間板突出	762	273	19	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						尿閉	762	397	10	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	転倒	315	280	17	軽度	関連なし	回復	変更せず
						激越	315	289	8	軽度	関連なし	回復	変更せず
						幻視	315	289	8	軽度	関連なし	回復	変更せず
						攻撃性	315	315	3	重度	関連なし	回復	変更せず
						錯乱状態	315	315	-	重度	関連なし	未回復	-
						幻覚	315	315	3	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	脊柱管狭窄症	687	348	16	重度	関連なし	回復	変更せず
						椎間板障害	687	348	16	重度	関連なし	回復	変更せず
						腰ヘルニア	687	379	13	重度	関連なし	回復	変更せず
						腰部脊柱管狭窄症	687	379	13	重度	関連なし	回復	変更せず
						背部痛	687	483	24	重度	関連なし	後遺症	変更せず

表 2.7.4-62 その他の重篤な有害事象一覧（OLE 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
OLE	50-100 mg	[redacted]	女性	[redacted]	白人	急性心筋梗塞	490	206	7	重度	関連なし	回復	変更せず
						急性心筋梗塞	490	478	14	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	単径ヘルニア	764	656	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	腎盂腎炎	683	331	127	中等度	関連なし	回復	変更せず
						尿路感染	683	331	127	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	進行性脳卒中	877	252	6	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	非心臓性胸痛	361	213	10	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	変形性関節症	837	784	34	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	直腸腺癌	244	216	5	中等度	関連なし	回復	中止
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	子宮脱	645	-	-	中等度	関連なし	未回復	休薬
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	大腿骨頚部骨折	350	63	2	中等度	関連なし	回復	変更せず
						疼痛	350	89	4	重度	関連なし	回復	変更せず
						人工関節周囲骨折	350	92	3	重度	関連なし	回復	変更せず
						精神障害	350	350	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	ボーエン病	394	332	5	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	メラノサイト性母斑	38	37	14	重度	関連あり	回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	低ナトリウム血症	1643	948	29	中等度	関連なし	回復	休薬
						発熱	1643	973	4	中等度	関連なし	回復	休薬
						低ナトリウム血症	1643	983	10	中等度	関連なし	回復	休薬
						発熱	1643	983	10	中等度	関連なし	回復	休薬
						低血糖	1643	987	1	中等度	関連なし	回復	休薬
						単径ヘルニア	1643	1527	2	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	腸管拡張症	1519	1010	16	重度	関連あり	後遺症	休薬
						腸の軸捻転	1519	1010	16	重度	関連あり	後遺症	休薬
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	大腿骨骨折	714	451	682	重度	関連なし	回復	変更せず
						橈骨骨折	714	451	682	重度	関連なし	回復	変更せず
						尺骨骨折	714	451	682	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	白内障	1778	1036	1	軽度	関連なし	回復	変更せず
						白内障	1778	1664	1	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障	1719	1668	5	軽度	関連なし	回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	無力症	883	802	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
						脳血管発作	883	815	-	中等度	関連なし	未回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障	1617	801	1	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	良性前立腺肥大症	1534	746	5	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	腎結石症	1526	844	5	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	低血糖	763	203	4	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	下気道感染	1430	1234	41	重度	関連なし	回復	変更せず

表 2.7.4-62 その他の重篤な有害事象一覧（OLE 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
OLE	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	低ナトリウム血症	1106	1089	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
						痙攣発作	1106	1089	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
						肺臓炎	1106	1097	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	低血圧	910	807	3	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						褥瘡性潰瘍	910	812	8	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						誤嚥性肺炎	910	904	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	腹圧性尿失禁	428	55	3	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	単径ヘルニア	1604	1405	2	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	便秘	119	89	6	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						尿失禁	119	89	6	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						尿閉	119	89	6	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						尿流量減少	119	89	6	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	前立腺腫大	1580	1077	3	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						尿閉	1580	1240	6	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	Ａ型肝炎	80	77	6	中等度	関連なし	後遺症	中止
						肺臓炎	80	77	6	中等度	関連なし	後遺症	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	手根管症候群	740	676	2	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	錯乱状態	805	127	300	軽度	関連なし	回復	変更せず
						脱水	805	127	16	軽度	関連なし	回復	変更せず
						食欲減退	805	127	16	軽度	関連なし	回復	変更せず
						ジスキネジア	805	508	4	軽度	関連あり	回復	変更せず
						痙攣発作	805	510	2	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	手首関節骨折	922	27	48	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	後天性涙道狭窄	1504	1383	9	重度	関連なし	回復	変更せず
						眼瞼内反	1504	1383	9	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障	1767	1445	286	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	足関節部骨折	1560	1277	194	重度	関連なし	回復	変更せず
						腓骨骨折	1560	1277	194	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	幻覚	942	489	39	中等度	関連なし	回復	変更せず
						網膜静脈閉塞	942	508	28	中等度	関連あり	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	低ナトリウム血症	1578	836	5	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	貧血	1602	734	6	重度	関連なし	回復	変更せず
						鉄欠乏	1602	734	6	重度	関連なし	回復	-
						ビタミンＢ１２欠乏	1602	734	6	重度	関連なし	回復	-
						貧血	1602	847	5	重度	関連なし	回復	変更せず
						鉤虫感染	1602	847	5	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	大腸菌性尿路感染	871	436	9	中等度	関連なし	回復	変更せず

表 2.7.4-62 その他の重篤な有害事象一覧（OLE 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
OLE	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	記憶障害	1108	1038	7	中等度	関連あり	回復	変更せず
						異常行動	1108	1038	7	中等度	関連あり	回復	変更せず
						神経精神症状	1108	1038	7	中等度	関連あり	回復	変更せず
						攻撃性	1108	1054	13	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						傾眠	1108	1054	13	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
						異常行動	1108	1054	13	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	網膜剥離	1713	1608	3	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	発熱	1656	1184	5	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	心筋虚血	1552	925	7	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障	1672	335	522	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	脱水	1041	1014	6	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						誤嚥性肺炎	1041	1014	6	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						脱水	1041	1023	2	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						誤嚥性肺炎	1041	1023	2	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						全身性浮腫	1041	1030	2	重度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	誤嚥性肺炎	32	30	12	中等度	関連なし	回復	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	無力症	1053	1028	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
						歩行不能	1053	1028	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	蜂巣炎	1722	1477	-	中等度	関連なし	未回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	白内障	1721	-	-	軽度	関連なし	回復	変更せず
						白内障	1721	-	-	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	鼠径ヘルニア	1678	-	-	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	筋骨格痛	1588	1601	11	重度	関連なし	回復	-
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	蜂巣炎	1418	1027	5	中等度	関連なし	回復	変更せず
						下痢	1418	1360	7	中等度	関連なし	回復	変更せず
						低血糖	1418	1380	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
						低ナトリウム血症	1418	1380	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
						尿路感染	1418	1380	8	軽度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	蜂巣炎	1574	1077	8	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	アジア人	心不全	1384	1382	8	重度	関連なし	後遺症	中止
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	関節痛	511	149	9	重度	関連なし	回復	変更せず
						転倒	511	149	9	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	２型糖尿病	1569	821	4	軽度	関連なし	回復	変更せず
						良性前立腺肥大症	1569	824	-	軽度	関連なし	未回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	良性前立腺肥大症	750	607	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
						低血糖性脳症	750	607	1	重度	関連なし	回復	変更せず
						痙攣発作	750	607	-	中等度	関連なし	未回復	変更せず

表 2.7.4-62 その他の重篤な有害事象一覧（OLE 試験）（続き）

試験	投与群	被験者番号	性別	年齢（歳）	人種	有害事象名	投与期間（日）	発現時期（日目）	持続期間（日）	程度	因果関係	転帰	処置
OLE	50-100 mg	[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	ウイルス性肝炎	766	766	-	重度	関連なし	未回復	中止
						パーキンソン病	766	767	-	重度	関連なし	未回復	-
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	良性前立腺肥大症	1725	1266	5	軽度	関連なし	回復	変更せず
						上肢骨折	1725	1344	112	中等度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	パーキンソン病	711	462	18	重度	関連あり	回復	休薬
		[redacted]	男性	[redacted]	アジア人	ジスキネジア	1391	829	11	重度	関連なし	回復	変更せず
						幻覚	1391	829	11	重度	関連なし	回復	変更せず
						誤嚥性肺炎	1391	831	9	重度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	心不全	783	778	11	中等度	関連なし	後遺症	-
						心筋虚血	783	778	11	中等度	関連なし	後遺症	-
						腎不全	783	778	11	中等度	関連なし	回復	変更せず
						虚血性心筋症	783	778	11	中等度	関連なし	回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	静脈瘤	1793	1519	2	重度	関連なし	後遺症	変更せず
		[redacted]	女性	[redacted]	白人	大腿骨頚部骨折	1396	982	1	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						大腿骨頚部骨折	1396	1031	8	重度	関連なし	後遺症	変更せず
						精神病性障害	1396	1035	3	重度	関連あり	回復	休薬
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	急性肺水腫	312	301	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
						急性腎障害	312	301	-	重度	関連なし	未回復	変更せず
		[redacted]	男性	[redacted]	白人	大腿骨骨折	1057	981	2	重度	関連なし	回復	変更せず

MedDRA/J Ver. [redacted]

発現時期：治験薬投与開始日を 1 日目とする。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象とし、付録 表 2.7.4-81に示した。

国内試験でサフィナミドが投与された 468 名のうち、34 名（7.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。34 名のうち、副作用が認められた被験者数は 20 名（4.3%）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、ジスキネジアが 5 名（1.1%）で最も多く、次いで幻視が 3 名（0.6%）、浮動性めまい、幻覚が各 2 名（0.4%）であった。

海外試験でサフィナミドが投与された 1037 名のうち、88 名（8.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。88 名のうち、副作用が認められた被験者数は、48 名（4.6%）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、ジスキネジアが 11 名（1.1%）で最も多く、次いで錯感覚、幻視が各 3 名（0.3%）であった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

1) プラセボ対照試験

国内外プラセボ対照試験での器官別大分類別有害事象の発現率を表 2.7.4-63に示した。

ME2125-3 試験で、サフィナミド群の有害事象発現率が 10%以上の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「胃腸障害」であった。プラセボ群と差のあった器官別大分類は、「神経系障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった。

016 試験で、サフィナミド投与群の有害事象発現率が 10%以上の器官別大分類は、「神経系障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「眼障害」、「感染症および寄生虫症」及び「精神障害」であった。プラセボ群と差のあった器官別大分類は、「神経系障害」であった。

SETTLE 試験で、サフィナミド投与群の有害事象発現率が 10%以上の器官別大分類は、「神経系障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「精神障害」「筋骨格系および結合組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。プラセボ群と差のあった器官別大分類は、「神経系障害」、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「感染症および寄生虫症」であった。

表 2.7.4-63 器官別大分類別有害事象（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.8)	0	11 (5.0)	5 (2.2)	7 (3.1)	11 (4.0)	9 (3.3)
心臓障害	1 (0.7)	2 (1.5)	0	2 (0.9)	4 (1.8)	9 (4.0)	11 (4.0)	4 (1.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
耳および迷路障害	2 (1.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.2)	6 (2.2)
内分泌障害	0	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0
眼障害	6 (4.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	38 (17.1)	31 (13.9)	32 (14.3)	23 (8.4)	18 (6.6)
胃腸障害	13 (9.2)	12 (9.0)	15 (11.4)	34 (15.3)	31 (13.9)	33 (14.7)	51 (18.5)	68 (24.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.3)	4 (3.0)	3 (2.3)	39 (17.6)	33 (14.8)	32 (14.3)	29 (10.5)	28 (10.2)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)	3 (1.1)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	26 (18.4)	17 (12.8)	27 (20.5)	25 (11.3)	25 (11.2)	25 (11.2)	49 (17.8)	63 (23.0)
傷害、中毒および処置合併症	13 (9.2)	17 (12.8)	26 (19.7)	11 (5.0)	13 (5.8)	14 (6.3)	19 (6.9)	36 (13.1)
臨床検査	12 (8.5)	12 (9.0)	10 (7.6)	61 (27.5)	41 (18.4)	43 (19.2)	25 (9.1)	19 (6.9)
代謝および栄養障害	0	3 (2.3)	3 (2.3)	19 (8.6)	19 (8.5)	17 (7.6)	16 (5.8)	10 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	12 (8.5)	8 (6.0)	10 (7.6)	29 (13.1)	38 (17.0)	27 (12.1)	54 (19.6)	44 (16.1)
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	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	8 (2.9)	14 (5.1)
神経系障害	12 (8.5)	27 (20.3)	26 (19.7)	76 (34.2)	95 (42.6)	83 (37.1)	69 (25.1)	92 (33.6)
精神障害	6 (4.3)	10 (7.5)	9 (6.8)	26 (11.7)	18 (8.1)	23 (10.3)	33 (12.0)	45 (16.4)
腎および尿路障害	3 (2.1)	0	2 (1.5)	6 (2.7)	9 (4.0)	10 (4.5)	13 (4.7)	6 (2.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.5)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	3 (2.3)	0	11 (5.0)	15 (6.7)	8 (3.6)	10 (3.6)	15 (5.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (5.0)	6 (4.5)	6 (4.5)	11 (5.0)	8 (3.6)	10 (4.5)	23 (8.4)	27 (9.9)
社会環境	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
外科および内科処置	0	1 (0.8)	0	4 (1.8)	4 (1.8)	5 (2.2)	2 (0.7)	0
血管障害	4 (2.8)	5 (3.8)	2 (1.5)	20 (9.0)	20 (9.0)	19 (8.5)	13 (4.7)	13 (4.7)
製品の問題	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.4)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

2) 長期投与試験

国内外長期投与試験での器官別大分類別有害事象を表 2.7.4-64に示した。

ME2125-4 試験で、有害事象発現率が 10%以上の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

016/018 試験合算で、有害事象発現率が 10%以上の器官別大分類は、「神経系障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「眼障害」、「感染症および寄生虫症」、「精神障害」、「代謝および栄養障害」、「血管障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「皮膚および皮下組織障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。プラセボ群と差のあった器官別大分類は、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」及び「臨床検査」であった。

表 2.7.4-64 器官別分類別有害事象（ME2125-4 試験、016/018 試験合算）

器官別大分類	ME2125-4 試験	016/018 試験合算		
	50-100 mg (N = 203)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	5 (2.5)	23 (10.4)	11 (4.9)	23 (10.3)
心臓障害	3 (1.5)	11 (5.0)	12 (5.4)	16 (7.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.5)	3 (1.3)	3 (1.3)
耳および迷路障害	5 (2.5)	3 (1.4)	7 (3.1)	7 (3.1)
内分泌障害	0	3 (1.4)	0	1 (0.4)
眼障害	9 (4.4)	63 (28.4)	58 (26.0)	55 (24.6)
胃腸障害	42 (20.7)	56 (25.2)	61 (27.4)	61 (27.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (5.9)	68 (30.6)	65 (29.1)	69 (30.8)
肝胆道系障害	3 (1.5)	6 (2.7)	1 (0.4)	2 (0.9)
免疫系障害	0	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	72 (35.5)	46 (20.7)	49 (22.0)	51 (22.8)
傷害、中毒および処置合併症	53 (26.1)	27 (12.2)	30 (13.5)	22 (9.8)
臨床検査	15 (7.4)	86 (38.7)	72 (32.3)	75 (33.5)
代謝および栄養障害	5 (2.5)	31 (14.0)	35 (15.7)	33 (14.7)
筋骨格系および結合組織障害	33 (16.3)	51 (23.0)	71 (31.8)	55 (24.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.0)	8 (3.6)	4 (1.8)	8 (3.6)
神経系障害	60 (29.6)	121 (54.5)	135 (60.5)	126 (56.3)
精神障害	16 (7.9)	43 (19.4)	46 (20.6)	34 (15.2)
腎および尿路障害	8 (3.9)	22 (9.9)	19 (8.5)	19 (8.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	6 (2.7)	4 (1.8)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (6.9)	24 (10.8)	23 (10.3)	22 (9.8)
皮膚および皮下組織障害	24 (11.8)	26 (11.7)	30 (13.5)	25 (11.2)
外科および内科処置	0	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.7)
血管障害	5 (2.5)	28 (12.6)	29 (13.0)	31 (13.8)

MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.4.2.1.6 特に関心のある安全性評価項目

レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者にサフィナミドを投与した際に注意すべき有害事象を特定するため、非臨床試験で異常所見が認められた事象、臨床試験で発現率が高い事象、既存抗パーキンソン病薬の添付文書に記載されている事象のうち、臨床上重要と考えられる事象について、下記の検討を実施した。

- サフィナミドが投与された被験者での有害事象の発現状況
- サフィナミドが投与された被験者で発現率 5%以上の項目については、プラセボ群との比較
- 海外市販後での副作用報告状況

幻覚・妄想に関連する有害事象

国内外試験及び海外市販後での幻覚・妄想に関連する有害事象[*1]の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の高位語：「錯乱および失見当識」、「知覚障害」、「妄想症状」及び「譫妄」

サフィナミドが投与された被験者での幻覚・妄想に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-65に示した。

国内試験での幻覚・妄想に関連する有害事象の発現率は、4.5%（21 名/468 名）であり、幻視が 3.2%（15 名/468 名）で最も高く、次いで幻覚が 1.1%（5 名/468 名）であった。重篤な有害事象の発現率は、0.4%（2 名/468 名）であり、投与中止に至った有害事象の発現率は、1.3%（6 名/468 名）であった。

海外試験での幻覚・妄想に関連する有害事象の発現率は、8.2%（85 名/1037 名）であり、幻覚が 4.9%（51 名/1037 名）で最も高く、次いで幻視が 2.2%（23 名/1037 名）であった。重篤な有害事象の発現率は、1.0%（10 名/1037 名）であり、投与中止に至った有害事象の発現率は、0.8%（8 名/1037 名）であった。

表 2.7.4-65 幻覚・妄想に関連する有害事象の発現状況（国内試験、海外試験）

	国内試験	海外試験
	サフィナミド (N = 468)	サフィナミド (N = 1037)
	n (%)	n (%)
合計	21 (4.5)	85 (8.2)
基本語の内訳		
錯乱状態	0	8 (0.8)
譫妄	2 (0.4)	4 (0.4)
妄想	1 (0.2)	2 (0.2)
失見当識	0	2 (0.2)
幻覚	5 (1.1)	51 (4.9)
幻聴	0	1 (0.1)
幻視	15 (3.2)	23 (2.2)
錯覚	0	1 (0.1)
身体妄想	0	1 (0.1)
被害妄想	1 (0.2)	0
重度な有害事象	1 (0.2)	7 (0.7)
因果関係を否定できない有害事象	21 (4.5)	47 (4.5)
重篤な有害事象	2 (0.4)	10 (1.0)
投与中止に至った有害事象	6 (1.3)	8 (0.8)

MedDRA/J Ver. [redacted]

国内外プラセボ対照試験での幻覚・妄想に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-66に示した。

ME2125-3 試験での幻覚・妄想に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.4%（2 名/141 名）、3.8%（5 名/133 名）及び 6.1%（8 名/132 名）であり、プラセボ群と比較して、50 mg 群及び 100 mg 群で高かった。016 試験及び SETTLE 試験での発現率は、2.7～4.4%であり、プラセボ群とサフィナミド群で差はなかった。重篤な有害事象は、ME2125-3 試験及び 016 試験のサフィナミド群では認められず、SETTLE 試験での重篤な有害事象発現率は、プラセボ群 1.1%（3 名/275 名）、50-100 mg 群 0.7%（2 名/274 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、国内外試験のプラセボ群及びサフィナミド群で 0～2.3%と低率であった。

表 2.7.4-66 幻覚・妄想に関連する有害事象発現状況（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）

	国内試験			海外試験				
	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	2 (1.4)	5 (3.8)	8 (6.1)	7 (3.2)	8 (3.6)	6 (2.7)	12 (4.4)	9 (3.3)
基本語の内訳								
妄想	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
幻覚	0	1 (0.8)	2 (1.5)	6 (2.7)	5 (2.2)	3 (1.3)	7 (2.5)	6 (2.2)
幻視	2 (1.4)	4 (3.0)	6 (4.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.5)	3 (1.1)
被害妄想	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.4)
重度な有害事象	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.7)
因果関係を否定できない有害事象	2 (1.4)	5 (3.8)	8 (6.1)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (2.2)	9 (3.3)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	2 (0.9)	3 (1.1)	2 (0.7)

MedDRA/J Ver. [redacted]

海外市販後では幻覚・妄想に関連する副作用は 54 件（錯乱状態 21 件、幻覚 20 件、幻視 9 件等）報告され、そのうち重篤な副作用は 16 件（幻視 6 件、錯乱状態 5 件、幻覚及び失見当識が各 2 件、妄想 1 件）であった（表 2.7.4-102）。

突発的睡眠に関連する有害事象

国内外試験及び海外市販後での突発的睡眠に関連する有害事象[*1] の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の基本語：睡眠発作、突発的睡眠、傾眠、鎮静

サフィナミドが投与された被験者での突発的睡眠に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-67に示した。

国内試験での突発的睡眠に関連する有害事象の発現率は、3.0%（14 名/468 名）であり、傾眠が 2.1%（10 名/468 名）、突発的睡眠が 0.9%（4 名/468 名）であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、0.2%（1 名/468 名）であった。

海外試験での突発的睡眠に関連する有害事象の発現率は、4.8%（50 名/1037 名）であり、傾眠が 4.1%（43 名/1037 名）で最も高く、次いで睡眠発作が 0.4%（4 名/1037 名）、突発的睡眠は 0.1%（1 名/1037 名）であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、0.2%（2 名/1037 名）であった。

表 2.7.4-67 突発的睡眠に関連する有害事象の発現状況（国内試験、海外試験）

	国内試験	海外試験
	サフィナミド (N = 468)	サフィナミド (N = 1037)
	n (%)	n (%)
合計	14 (3.0)	50 (4.8)
基本語の内訳		
鎮静	0	2 (0.2)
傾眠	10 (2.1)	43 (4.1)
突発的睡眠	4 (0.9)	1 (0.1)
睡眠発作	0	4 (0.4)
重度な有害事象	1 (0.2)	1 (0.1)
因果関係を否定できない有害事象	11 (2.4)	28 (2.7)
重篤な有害事象	1 (0.2)	2 (0.2)
投与中止に至った有害事象	1 (0.2)	2 (0.2)

MedDRA/J Ver. [redacted]

海外市販後で突発的睡眠に関連する副作用は傾眠が 11 件報告され、そのうち重篤な副作用は 5 件であった（表 2.7.4-102）。

衝動制御障害に関連する有害事象

国内外試験及び海外市販後での衝動制御障害に関連する有害事象[*1]の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の高位語：「衝動制御の障害」、基本語：強迫性障害、常同症、拒食、摂食障害、過食、リビドー亢進、強迫性性行動、自慰過剰、性的空想過剰、性欲過剰、性的興奮障害、勃起増強、強迫性パーソナリティ障害、食欲亢進、ドーパミン調節障害症候群

サフィナミドが投与された被験者での衝動制御障害に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-68 に示した。

国内試験での衝動制御障害に関連する有害事象の発現率は、0.2%（1 名/468 名）であり、性欲過剰であった。

海外試験での衝動制御障害に関連する有害事象の発現率は、0.9%（9 名/1037 名）で、性欲過剰が 0.3%（3 名/1037 名）で最も高かった。重篤な有害事象の発現率は、0.1%（1 名/1037 名）であり、投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-68 衝動制御障害に関連する有害事象の発現状況（国内試験、海外試験）

	国内試験	海外試験
	サフィナミド (N = 468)	サフィナミド (N = 1037)
	n (%)	n (%)
合計	1 (0.2)	9 (0.9)
基本語の内訳		
衝動行為	0	2 (0.2)
リビドー亢進	0	2 (0.2)
強迫性パーソナリティ障害	0	1 (0.1)
性欲過剰	1 (0.2)	3 (0.3)
強迫性性行動	0	1 (0.1)
重度な有害事象	0	0
因果関係を否定できない有害事象	1 (0.2)	5 (0.5)
重篤な有害事象	0	1 (0.1)
投与中止に至った有害事象	1 (0.2)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

海外市販後では衝動制御障害に関連する副作用は 10 件（衝動制御障害 5 件、性欲過剰 2 件等）報告され、重篤なものはなかった（表 2.7.4-102）。

ジスキネジアに関連する有害事象

国内外試験及び海外市販後でのジスキネジアに関連する有害事象[*1]の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の SMQ「ジスキネジア（広域）」、SMQ「ジストニア（広域）」及び SMQ「アカシジア（広域）」

サフィナミドが投与された被験者でのジスキネジアに関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-69 に示した。

国内試験でのジスキネジアに関連する有害事象の発現率は、14.3%（67 名/468 名）であり、ジスキネジアが 13.0%（61 名/468 名）で最も高かった。重篤な有害事象の発現率は、0.4%（2 名/468 名）であり、投与中止に至った有害事象の発現率は、1.1%（5 名/468 名）であった。

海外試験でのジスキネジアに関連する有害事象の発現率は、26.8%（278 名/1037 名）であり、ジスキネジアが 23.2%（241 名/1037 名）で最も高かった。重篤な有害事象の発現率は、0.9%（9 名/1037 名）であり、投与中止に至った有害事象の発現率は、1.4%（15 名/1037 名）であった。

表 2.7.4-69 ジスキネジアに関連する有害事象の発現状況（国内試験、海外試験）

	国内試験	海外試験
	サフィナミド (N = 468)	サフィナミド (N = 1037)
	n (%)	n (%)
合計	67 (14.3)	278 (26.8)
基本語の内訳		
眼瞼痙攣	0	1 (0.1)
歩行不能	0	2 (0.2)
筋痙縮	0	20 (1.9)
姿勢異常	3 (0.6)	2 (0.2)
斜頸	0	1 (0.1)
筋骨格硬直	0	23 (2.2)
アカシジア	0	3 (0.3)
舞踏病	0	2 (0.2)
よだれ	0	1 (0.1)
ジスキネジア	61 (13.0)	241 (23.2)
ジストニア	1 (0.2)	15 (1.4)
運動過多	0	1 (0.1)
運動障害	0	1 (0.1)
筋痙直	0	1 (0.1)
精神運動亢進	0	3 (0.3)
落ち着きのなさ	0	9 (0.9)
口腔咽頭痙攣	0	1 (0.1)
側反弓	2 (0.4)	0
重度な有害事象	0	25 (2.4)
因果関係を否定できない有害事象	63 (13.5)	197 (19.0)
重篤な有害事象	2 (0.4)	9 (0.9)
投与中止に至った有害事象	5 (1.1)	15 (1.4)

MedDRA/J Ver. [redacted]

国内外プラセボ対照試験でのジスキネジアに関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-70に示した。

ME2125-3 試験でのジスキネジアに関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、3.5%（5 名/141 名）、9.8%（13 名/133 名）、11.4%（15 名/132 名）であり、プラセボ群と比較して、50 mg 群及び 100 mg 群で高かった。016 試験での発現率は、プラセボ群、50 mg 群

及び 100 mg 群でそれぞれ、14.0%（31 名/222 名）、23.8%（53 名/223 名）、21.4%（48 名/224 名）、SETTLE 試験では、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、10.9%（30 名/275 名）及び 17.5%（48 名/274 名）であり、ME2125-3 試験と同様に、プラセボ群と比較してサフィナミド群で高かった。重篤な有害事象は、ME2125-3 試験及び SETTLE 試験のサフィナミド群では認められず、016 試験での重篤な有害事象発現率は、0.4～0.9%であり、プラセボ群とサフィナミド群で差はなかった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、国内外試験のプラセボ群及びサフィナミド群で 0～1.8%と低率であった。

表 2.7.4-70 ジスキネジアに関連する有害事象の発現状況（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）

	国内試験			海外試験				
	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	5 (3.5)	13 (9.8)	15 (11.4)	31 (14.0)	53 (23.8)	48 (21.4)	30 (10.9)	48 (17.5)
基本語の内訳								
筋痙縮	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (2.5)	3 (1.1)
姿勢異常	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)
アカシジア	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
舞踏病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
よだれ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ジスキネジア	3 (2.1)	11 (8.3)	14 (10.6)	28 (12.6)	47 (21.1)	43 (19.2)	16 (5.8)	44 (16.1)
ジストニア	0	0	0	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.7)	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
痙攣性発声障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭痙攣	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
側反弓	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0
重度な有害事象	0	0	0	6 (2.7)	3 (1.3)	6 (2.7)	3 (1.1)	6 (2.2)
因果関係を否定できない有害事象	3 (2.1)	13 (9.8)	14 (10.6)	25 (11.3)	38 (17.0)	44 (19.6)	18 (6.5)	43 (15.7)
重篤な有害事象	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	0	1 (0.8)	3 (1.4)	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.5)

MedDRA/J Ver. [redacted]

海外市販後ではジスキネジアに関連する副作用は 81 件（ジスキネジア 38 件、落ち着きのなさ 10 件、運動過多 10 件等）報告され、そのうち重篤な副作用は 28 件（ジスキネジア 11 件、運動過多 4 件、落ち着きのなさ 3 件等）であった（表 2.7.4-102）。

悪性症候群に関連する有害事象

国内外試験及び海外市販後での悪性症候群に関連する有害事象[*1]の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の基本語：悪性症候群

サフィナミドが投与された被験者での悪性症候群の発現状況を検討した。

国内試験での悪性症候群の発現率は、0.2%（1 名/468 名）であり（表 2.7.4-76）、重篤な事象であった。本事象とサフィナミドとの因果関係は否定された（表 2.7.4-56）。

海外試験での悪性症候群の発現率は、0.1%（1 名/1037 名）であり、重篤な事象であった（表 2.7.4-56）。本事象とサフィナミドとの因果関係は否定された（表 2.7.4-56）。

海外市販後では、悪性症候群に関連する副作用は報告されていない。

セロトニン症候群に関連する有害事象

国内外試験及び海外市販後でのセロトニン症候群に関連する有害事象[*1]の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の基本語：セロトニン症候群

サフィナミドが投与された被験者でのセロトニン症候群の発現状況を検討した。

国内試験でのセロトニン症候群の発現はなかった。

海外試験でのセロトニン症候群の発現率は 0.1%（1 名/1037 名）であり、重篤な事象であった。本事象の発現により投与が中止された（表 2.7.4-81）。

海外市販後ではセロトニン症候群に関連する副作用は 2 件報告され、いずれも重篤であった（表 2.7.4-102）。

起立性低血圧に関連する有害事象

国内外試験及び海外市販後での起立性低血圧に関連する有害事象[*1]の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の基本語：浮動性めまい、徐脈、洞性徐脈、低血圧、起立性低血圧

サフィナミドが投与された被験者での起立性低血圧に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-71 に示した。

国内試験での起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、2.6%（12 名/468 名）であり、浮動性めまいが 1.5%（7 名/468 名）、低血圧が 1.1%（5 名/468 名）であった。重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象の発現率は、0.6%（3 名/468 名）であった。

海外試験での起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、8.9%（92 名/1037 名）であり、浮動性めまいが 4.8%（50 名/1037 名）で最も高く、次いで起立性低血圧が 2.7%（28 名/1037 名）であった。重篤な有害事象の発現率は、0.3%（3 名/1037 名）であり、投与中止に至った有害事象の発現率は、0.2%（2 名/1037 名）であった。

表 2.7.4-71 起立性低血圧に関連する有害事象の発現状況（国内試験、海外試験）

	国内試験	海外試験
	サフィナミド (N = 468)	サフィナミド (N = 1037)
	n (%)	n (%)
合計	12 (2.6)	92 (8.9)
基本語の内訳		
徐脈	0	3 (0.3)
洞性徐脈	0	6 (0.6)
浮動性めまい	7 (1.5)	50 (4.8)
低血圧	5 (1.1)	14 (1.4)
起立性低血圧	0	28 (2.7)
重度な有害事象	0	2 (0.2)
因果関係を否定できない有害事象	9 (1.9)	41 (4.0)
重篤な有害事象	0	3 (0.3)
投与中止に至った有害事象	3 (0.6)	2 (0.2)

MedDRA/J Ver. [redacted]

国内外プラセボ対照試験での起立性低血圧に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-72に示した。

ME2125-3 試験での起立性低血圧に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、2.1%（3 名/141 名）、1.5%（2 名/133 名）及び 2.3%（3 名/132 名）であり、プラセボ群とサフィナミド群で差はなかった。016 試験及び SETTLE 試験での発現率は、5.4～6.8%であり、

プラセボ群とサフィナミド群で差はなかった。重篤な有害事象は、ME2125-3 試験では認められず、016 試験及び SETTLE 試験での重篤な有害事象発現率は、0～0.4%であり、プラセボ群とサフィナミド群で差はなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は、国内外試験のプラセボ群及びサフィナミド群で 0～0.8%と低率であった。

表 2.7.4-72 起立性低血圧に関連する有害事象発現率（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）

	国内試験			海外試験				
	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	3 (2.1)	2 (1.5)	3 (2.3)	15 (6.8)	13 (5.8)	12 (5.4)	16 (5.8)	15 (5.5)
基本語の内訳								
徐脈	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (2.7)	7 (3.1)	4 (1.8)	8 (2.9)	10 (3.6)
低血圧	0	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.4)	4 (1.8)	0	4 (1.5)	1 (0.4)
起立性低血圧	2 (1.4)	0	0	6 (2.7)	5 (2.2)	6 (2.7)	1 (0.4)	4 (1.5)
重度な有害事象	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
因果関係を否定できない有害事象	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.5)	9 (4.1)	7 (3.1)	7 (3.1)	10 (3.6)	8 (2.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA/J Ver. [redacted]

海外市販後では起立性低血圧に関連する副作用は 39 件（浮動性めまい 32 件、低血圧 7 件）報告され、そのうち重篤な副作用は 6 件（浮動性めまい 4 件、低血圧 2 件）であった（表 2.7.4-102）。

高血圧クリーゼに関連する有害事象

国内外試験での高血圧クリーゼに関連する有害事象[*1]の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の基本語：進行性高血圧、高血圧クリーゼ、高血圧緊急症、悪性高血圧、悪性高血圧性心疾患、悪性腎性高血圧

サフィナミドが投与された被験者での高血圧クリーゼに関連する有害事象の発現状況を検討した。

国内試験での高血圧クリーゼに関連する有害事象の発現はなかった。

海外試験での高血圧クリーゼに関連する有害事象の発現率は、高血圧クリーゼの 0.1%（1 名/1037 名）であった（表 2.7.4-76）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.4-56、表 2.7.4-81）。

海外市販後では高血圧クリーゼに関連する副作用は 2 件（高血圧クリーゼ 2 件）報告され、いずれも重篤であった（表 2.7.4-102）。

網膜変性に関連する有害事象

国内外試験及び海外市販後での網膜変性に関連する有害事象[*1]の発現状況を検討した。

*1：定義：MedDRA の SOC「眼科障害」に含まれる SMQ「水晶体障害（広域）」及び SMQ「網膜障害（広域）」の基本語

サフィナミドが投与された被験者での網膜変性に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-73に示した。

国内試験での網膜変性に関連する有害事象の発現率は、霧視の 0.2%（1 名/468 名）であり、サフィナミドの投与は中止された。

海外試験での網膜変性に関連する有害事象の発現率は、14.9%（155 名/1037 名）であり、白内障が 8.8%（91 名/1037 名）で最も高かった。重篤な有害事象の発現率は、1.0%（10 名/1037 名）であり、投与中止に至った有害事象の発現率は、0.7%（7 名/1037 名）であった。

表 2.7.4-73 網膜変性に関連する有害事象の発現状況（国内試験、海外試験）

	国内試験	海外試験
	サフィナミド (N = 468)	サフィナミド (N = 1037)
	n (%)	n (%)
合計	1 (0.2)	155 (14.9)
基本語の内訳		
無水晶体眼	0	1 (0.1)
白内障	0	91 (8.8)
皮質白内障	0	2 (0.2)
核性白内障	0	7 (0.7)
嚢下白内障	0	1 (0.1)
色視症	0	1 (0.1)
糖尿病網膜症	0	3 (0.3)
異常３色覚	0	1 (0.1)
眼の障害	0	3 (0.3)
水晶体混濁	0	6 (0.6)
黄斑変性	0	3 (0.3)
黄斑浮腫	0	1 (0.1)
黄斑症	0	3 (0.3)
羞明	0	1 (0.1)
光視症	0	1 (0.1)
後嚢部混濁	0	7 (0.7)
網膜変性	0	5 (0.5)
網膜色素脱失	0	1 (0.1)
網膜剥離	0	2 (0.2)
網膜障害	0	1 (0.1)
網膜滲出物	0	2 (0.2)
網膜出血	0	2 (0.2)
網膜色素上皮症	0	5 (0.5)
網膜色素沈着	0	1 (0.1)
網膜静脈閉塞	0	3 (0.3)
高血圧性網膜症	0	2 (0.2)
霧視	1 (0.2)	7 (0.7)
視力低下	0	13 (1.3)
視力障害	0	7 (0.7)
硝子体剥離	0	2 (0.2)
硝子体出血	0	1 (0.1)
黄斑円孔	0	1 (0.1)
水晶体障害	0	1 (0.1)
脈絡網膜障害	0	2 (0.2)
網膜ドルーゼン	0	4 (0.4)
網脈絡膜症	0	1 (0.1)
黄斑線維症	0	1 (0.1)
重度な有害事象	0	3 (0.3)
因果関係を否定できない有害事象	1 (0.2)	46 (4.4)
重篤な有害事象	0	10 (1.0)
投与中止に至った有害事象	1 (0.2)	7 (0.7)

MedDRA/J Ver. [redacted]

国内外プラセボ対照試験での網膜変性に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-74に示した。

ME2125-3 試験での網膜変性に関連する有害事象は、サフィナミド群では認められなかった。016 試験での網膜変性に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ、

14.9%（33 名/222 名）、10.8%（24 名/223 名）、12.9%（29 名/224 名）、SETTLE 試験では、プラセボ群及び 50-100 mg 群でそれぞれ、4.4%（12 名/275 名）及び 3.6%（10 名/274 名）であり、プラセボ群とサフィナミド群で差は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、国内外試験のプラセボ群及びサフィナミド群で 0～0.4%と低率であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、国内外試験のプラセボ群及びサフィナミド群で 0～0.7%と低率であった。

表 2.7.4-74 網膜変性に関連する有害事象の発現状況（ME2125-3 試験、016 試験、SETTLE 試験）

	国内試験			海外試験				
	ME2125-3 試験			016 試験			SETTLE 試験	
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	3 (2.1)	0	0	33 (14.9)	24 (10.8)	29 (12.9)	12 (4.4)	10 (3.6)
基本語の内訳								
白内障	0	0	0	17 (7.7)	15 (6.7)	18 (8.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
皮質白内障	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
核性白内障	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)
嚢下白内障	0	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
色視症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
糖尿病網膜症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
異常３色覚	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼の障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)
黄斑変性	0	0	0	4 (1.8)	0	2 (0.9)	0	0
黄斑症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
後嚢部混濁	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
網膜変性	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0
網膜障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0
網膜滲出物	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
網膜出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
網膜色素上皮症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
網膜色素沈着	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0
高血圧性網膜症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
霧視	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (1.5)	2 (0.7)
視力低下	0	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
視力障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.7)
黄斑円孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
脈絡網膜障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
網膜血管血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
網膜ドルーゼン	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
黄斑部瘢痕	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
加齢黄斑変性	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
網膜静脈閉塞	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
重度な有害事象	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
因果関係を否定できない有害事象	2 (1.4)	0	0	13 (5.9)	12 (5.4)	15 (6.7)	3 (1.1)	6 (2.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.7)

MedDRA/J Ver. [redacted]

海外市販後では網膜変性に関連する副作用は 34 件（視力障害 14 件、霧視 6 件、視力低下 5 件等）報告され、そのうち重篤な副作用は 12 件（視力障害 4 件、視力低下 3 件等）であった（表 2.7.4-102）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については、それぞれの当該試験の総括報告書に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 プラセボ対照試験

最終評価時点でのベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-82及び付録 表 2.7.4-83に示した。国内外試験ともに、変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

血液学的検査値が異常変動した被験者の割合を付録 表 2.7.4-84及び付録 表 2.7.4-85に示した。国内外試験ともに、異常変動した被験者の割合は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

2.7.4.3.1.2 長期投与試験

ME2125-4 試験の血液学的検査値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-86に示した。血液学的検査で大きく変動した項目はなかった。

018 試験の最終評価時点でのベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-87に示した。変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 プラセボ対照試験

最終評価時点でのベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-88及び付録 表 2.7.4-89に示した。国内外試験ともに、変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

血液生化学検査の測定値が異常変動した被験者の割合を付録 表 2.7.4-90及び付録 表 2.7.4-91に示した。国内外試験ともに、異常変動した被験者の割合は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

2.7.4.3.2.2 長期投与試験

ME2125-4 試験の血液生化学検査値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-92に示した。血液生化学検査で大きく変動した項目はなかった。

018 試験の最終評価時点でのベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-93に示した。変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

国内外試験ともに、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差のある検査項目はなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 プラセボ対照試験

最終評価時点でのベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-94及び付録 表 2.7.4-95に示した。国内外試験ともに、変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。海外試験で仰臥位から立位へ体位変換したときの血圧の変動を測定した結果、サフィナミド群でプラセボ群と比較して血圧の低下は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 長期投与試験

ME2125-4 試験のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）の推移を付録 表 2.7.4-96に示した。バイタルサインで大きく変動した項目はなかった。

018 試験の最終評価時点でのバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-97に示した。変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 プラセボ対照試験

国内外プラセボ対照試験の最終評価時点での心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、QTcF 間隔）のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-98及び付録 表 2.7.4-99に示した。いずれの心電図パラメータもサフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

2.7.4.4.2.2 長期投与試験

ME2125-4 試験の心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、QTcF 間隔）で大きく変動した項目はなかった（5.3.5.2-01 CSR 表 12.5-6）。

018 試験の最終評価時点で心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、QTcF 間隔）のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4-100に示した。変化量は、サフィナミド群でプラセボ群と比較して差はなかった。

2.7.4.4.2.3 QT/QTc 試験

外国人健康成人を対象として、サフィナミド 100 及び 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与時の QT/QTc 間隔への影響を評価した（28559 試験）。

サフィナミド 100 及び 350 mg 投与時に QTc 間隔延長作用は認められず、QTc 間隔は短縮傾向を示した。サフィナミド 100 及び 350 mg 投与時の QTc 間隔は投与 1 時間後に最も短縮し、それぞれ-5.4 及び-15.5 msec と用量の増加に伴ってその程度は大きくなった。この QT 短縮作用は、サフィナミドの血漿中濃度と相関性を示した（2.7.2.3.6.2）。

2.7.4.4.3 眼科検査

サフィナミド投与によりラットで網膜変性所見が観察されたことから、規制当局との協議の結果、海外第 III 相試験では、視力、色覚、視野、眼圧、水晶体所見、眼底検査、光干渉断層撮影（Optical

Coherence Tomography; OCT）検査及び網膜電図（Electroretinography; ERG）検査などから構成される一連の眼科検査を実施した。以下に米国食品医薬品局へ提出された報告書（5.3.5.3-01）の要約を示した。

検査項目（視力、色覚、視野、眼底検査）

片眼及び両眼の検査項目（視力、色覚、視野、眼底検査）がベースラインの「正常」からエンドポイントで「異常」と判定された被験者の割合は、サフィナミド群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった（Table 50～Table 58）。

各施設の眼科医が実施した眼科検査（視力、色覚、視野及び眼底）データの評価の一貫性を保つため、盲検下で独立した神経眼科専門医による中央判定を実施した。中央判定者による総合評価は、投与期間が 24 週間の試験（016 試験、MOTION 試験及び SETTLE 試験）と 2 年の試験（016/018 試験及び MOTION/MOTION-EXT 試験）で、それぞれ併合集計して、サフィナミド群とプラセボ群を比較した。

投与期間が 24 週間の試験の総合評価では、ベースラインからの変化が「悪化」と判定された被験者の割合は、サフィナミド群とプラセボ群で差はなかった（プラセボ群 34.9%、サフィナミド群 32.9%）。これら「悪化」と判定された被験者のうち「臨床的に意味のある悪化」と判定された被験者の割合も、サフィナミド群とプラセボ群で差はなかった（プラセボ群 82.4%、サフィナミド群 82.9%）（Table 59）。

また、投与期間が 2 年の試験の総合評価では、ベースラインからの変化が「悪化」と判定された被験者の割合は、サフィナミド群とプラセボ群で差はなかった（プラセボ群 31.9%、サフィナミド群 31.0%）。これら「悪化」と判定された被験者のうち「臨床的に意味のある悪化」と判定された被験者の割合も、サフィナミド群とプラセボ群で差はなかった（プラセボ群 85.7%、サフィナミド群 83.5%）（Table 60）。

光干渉断層撮影（OCT）

MOTION 試験、MOTION-EXT 試験、SETTLE 試験、016/018 試験、OLE 試験で実施した OCT 検査の結果、サフィナミド投与による変化は認められなかった。

網膜電図（ERG）

MOTION 試験で実施した ERG 検査の結果、サフィナミド投与による変化は認められなかった（5.3.5.1-08 CSR 付録 16.5.5）。

以上より、海外試験で実施された各種眼科検査から得られた眼科検査パラメータ及び中央判定者による総合評価から、サフィナミド投与による眼に対する有害な影響は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 主要背景因子

サフィナミドの安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、国内外プラセボ対照試験で発現した有害事象を性別、年齢別（65 歳未満／以上）、BMI 別（22 kg/m^2 未満／以上）、パーキンソン病の罹病期間別（10 年未満／以上）に集計し、その結果を2.7.4.2.1.1.4に記載した。

国内外プラセボ対照試験での有害事象及び副作用の発現率は、性別、年齢別、BMI 別、パーキンソン病の罹病期間別で大きな差はなかった。

ME2125-3 試験でのジスキネジアの発現率は、性別では女性、年齢別では 65 歳以上、BMI 別では 22 kg/m^2 未満、罹病期間別では 10 年以上で高かった。

ME2125-4 試験でのジスキネジアの発現率は、性別では女性、年齢別では 65 歳未満、BMI 別では 22 kg/m^2 未満、罹病期間別では 10 年以上で高かった。

2.7.4.5.1.2 肝機能低下者

肝機能正常者、軽度及び中程度肝機能低下者（Child-Pugh A 及び B）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較した（28696 試験）。その結果、軽度及び中等度肝機能低下者のサフィナミドの $AUC_{0-\infty}$は、肝機能正常者と比較して、それぞれ 32%及び 82%増加した。有害事象発現率は、肝機能正常者と肝機能低下者で差はなかった。1 名の被験者に重篤な有害事象「うっ血性心筋症」が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（2.7.6.12）。

2.7.4.5.1.3 腎機能低下者

腎機能正常者、中等度及び重度腎機能低下者にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較した（EMR-025 試験）。その結果、中等度及び重度腎機能低下者のサフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常者と比較して差はなかった。有害事象発現率は、腎機能正常者と腎機能低下者で差はなかった。重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった（2.7.6.11）。

2.7.4.5.2 外因性要因

サフィナミドの安全性に及ぼす外因性要因の影響を検討するため、国内外プラセボ対照試験で発現した有害事象をレボドパ製剤のベースライン投与量別（450 mg/日未満／以上）、併用抗パーキンソン病薬の種類別（レボドパ製剤併用、ドパミンアゴニスト併用、catechol-*O*-methyltransferase（COMT）阻害剤併用等）に集計し、その結果を2.7.4.2.1.1.4に記載した。

国内外プラセボ対照試験での有害事象及び副作用の発現率は、レボドパ製剤のベースライン投与量別、併用抗パーキンソン病薬の種類別で大きな差はなかった。

ME2125-3 試験でのジスキネジアの発現率は、レボドパ製剤のベースライン投与量別では 450 mg/日以上、併用抗パーキンソン病薬の種類別では「レボドパ ＋DA」及び「レボドパ ＋DA＋ENT」で高かった。

ME2125-4 試験でのジスキネジアの発現率は、レボドパ製剤のベースライン投与量別では 450 mg/日以上、併用抗パーキンソン病薬の種類別では「レボドパ ＋DA」及び「レボドパ ＋DA＋ENT」で高かった。なお、ゾニサミド及びイストラデフィリン併用被験者のジスキネジアを含む有害事象発現率は、その他の抗パーキンソン病薬併用被験者と比較して、大きな差はなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

In vitro の検討から、サフィナミドの代謝には CYP3A4 が関与し、サフィナミドは CYP1A2 の阻害能及び誘導能、並びに CYP3A4 の誘導能を有する可能性が示唆された。しかし、薬物動態への影響は僅かであり、臨床使用上で問題になるものではないと考えられた（2.7.2.3.5）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を対象とした国内外試験において、妊婦、授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性は除外基準に設定した。また、妊娠又は授乳中の女性に対するサフィナミドの臨床試験は実施されていない。

非臨床試験において、サフィナミド単独及びレボドパ／カルビドパとの併用により、催奇形性を示唆する所見が認められた。また、ラットにおいてサフィナミドが乳汁中へ移行することが示唆された（2.4.4.6）。

2.7.4.5.5 過量投与

国内外試験ともに、明らかな過量投与は報告されていない。

なお、海外試験では、サフィナミド 200 mg/日を服用した 2 名が報告されている。1 名はサフィナミド 200 mg/日を 11 日間服用し、転倒、悪心及びすくみ現象が認められたが、サフィナミドの投与を中断し、回復した。もう 1 名はサフィナミド 200 mg/日を約 1 ヶ月間服用したと疑われ、錯乱状態、傾眠及び記憶障害が発現したが、サフィナミドの投与を中止し、回復した。また、EMR-023 試験では、サフィナミド群に登録された 20 名中 15 名が開始用量 100 mg/日から 300 mg/日に増量され、15 名中 12 名はサフィナミド 300 mg が約 6 週間継続投与された。重篤な有害事象は 4 名（黄斑浮腫、潰瘍性大腸炎、肋骨骨折、湿疹）に認められ、サフィナミドとの因果関係は、黄斑浮腫以外は否定された。潰瘍性大腸炎以外は回復が確認された。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用の評価を目的とした臨床試験は国内外で実施されていない。

国内外試験で投与中に発現した薬物乱用に関連する有害事象（MedDRA の SMQ「薬物乱用、依存および離脱」）の発現状況を表 2.7.4-75に示した。

国内試験では薬物乱用に関連する有害事象はなく、海外試験では 1037 名中 4 名（0.4%）に過量投与（2 名）及び物質誘発性精神病性障害（2 名）が発現した。

海外市販後で報告された薬物乱用に関連する副作用は、離脱症候群（1 件）と、ドーパミン調節障害症候群及び過量投与（各 1 件）であった（表 2.7.4-101）。

非臨床試験では、サルを用いた薬物自己投与試験で明らかな強化効果は認められなかった。また、ラットを用いた薬物弁別試験でも、*d*-アンフェタミン及びミダゾラム様の自覚効果は認められなかった【2.6.6.8.4】。

以上より、サフィナミドが精神依存性を示す可能性は低いものと考えられた。

表 2.7.4-75 薬物乱用に関連する有害事象の発現状況（国内試験、海外試験）

	国内試験	海外試験
	サフィナミド (N = 468)	サフィナミド (N = 1037)
	n (%)	n (%)
合計	0	4 (0.4)
基本語の内訳		
過量投与	0	2 (0.2)
物質誘発性精神病性障害	0	2 (0.2)
重度な有害事象	0	1 (0.1)
因果関係を否定できない有害事象	0	4 (0.4)
重篤な有害事象	0	3 (0.3)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.1)

MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

海外試験で投与終了・中止後 30 日間に新たに発現した離脱に関連する有害事象（MedDRA の SMQ「薬物乱用、依存および離脱」）は、1037 名中 1 名に発現した物質誘発性精神病性障害のみであった。

非臨床試験では、ラットを用いた身体依存性試験で退薬症状を示唆する変化は認められなかった【2.6.6.8.4】。

以上より、サフィナミドが身体依存性を示す可能性は低いものと考えられた。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

サフィナミドの自動車運転及び機械操作に対する影響を評価した臨床試験は実施されていない。

自動車運転及び機械操作に対する影響を評価するため、国内外試験での器官別大分類「神経系障害」及び「精神障害」の発現状況並びに突発的睡眠に関連する有害事象の発現状況を検討した。

国内試験でサフィナミドが投与された被験者での器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現率は、24.1%（113 名/468 名）であり、ジスキネジアが 13.0%（61 名/468 名）で最も高く、次いで頭痛及び傾眠が各 2.1%（10 名/468 名）であった（表 2.7.4-76）。

海外試験でサフィナミドが投与された被験者での器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現率は、47.8%（496 名/1037 名）であり、ジスキネジアが 23.2%（241 名/1037 名）で最も高く、次いでパーキンソン病が 12.8%（133 名/1037 名）で高く、傾眠は 4.1%（43 名/1037 名）であった（表 2.7.4-76）。

国内試験でサフィナミドが投与された被験者での器官別大分類「精神障害」の有害事象発現率は、7.5%（35 名/468 名）であり、幻視が 3.2%（15 名/468 名）で最も高く、不眠症が 1.7%（8 名/468 名）であった（表 2.7.4-76）。

海外試験でサフィナミドが投与された被験者での器官別大分類「精神障害」の有害事象発現率は、24.2%（251 名/1037 名）であり、不眠症が 7.0%（73 名/1037 名）で最も高く、次いで幻覚が 4.9%（51 名/1037 名）であった（表 2.7.4-76）。

国内外試験での突発的睡眠に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4-67に示した。国内外試験ともに傾眠の発現率が最も高く、国内試験及び海外試験でそれぞれ、2.1%（10 名/468 名）及び 4.1%（43 名/1037 名）であり、突発的睡眠はそれぞれ 0.9%（4 名/468 名）及び 0.1%（1 名/1037 名）で 1%未満であった。

以上より、自動車運転及び機械操作に対して影響を及ぼす可能性のある有害事象の発現率は低いが、抗パーキンソン病薬の添付文書で、眠気、前兆のない突発的睡眠が起こることが注意喚起されている。よって、サフィナミドを投与する際も自動車の運転、高所での作業等の危険を伴う作業には従事させないよう注意する必要があると考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

サフィナミドは、中期～後期の運動症状の日内変動を有する特発性パーキンソン病患者に対するレボドパ併用の条件で 2015 年 2 月に欧州で初めて承認され、2018 年 7 月現在、米国を含む世界 15 ヶ国で発売されている。また、最新の Periodic Safety Update Report（PSUR；調査期間 2017 年 8 月 25 日～2018 年 2 月 24 日）に基づく市販後のサフィナミドの総投与患者数は、71,325 patient-years と推定される（5.3.6.-01）。

海外市販後の 2015 年 2 年 24 日から 2018 年 2 月 24 日までに報告された重篤な副作用は 355 件であった（表 2.7.4-101）。最も多い事象は、状態悪化 14 件、次いでジスキネジアが 11 件、転倒及びパー

キンソン病が各 9 件であり、国内外臨床試験と大きく違わないことから、市販後でも特に注意すべき安全性上の懸念はないと考えられた。なお、市販後での発現状況を「2.7.4.2.1.6 特に関心のある安全性評価項目」に示した。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 有害事象

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての事象	320 (68.4)	161 (34.4)	882 (85.1)	445 (42.9)
血液およびリンパ系障害	6 (1.3)	3 (0.6)	79 (7.6)	22 (2.1)
貧血	3 (0.6)	2 (0.4)	29 (2.8)	10 (1.0)
大球性貧血	0	0	1 (0.1)	0
巨赤芽球性貧血	0	0	1 (0.1)	0
好塩基球増加症	0	0	1 (0.1)	0
好酸球増加症	0	0	16 (1.5)	4 (0.4)
内出血発生の増加傾向	0	0	2 (0.2)	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.6)	0
白血球減少症	0	0	6 (0.6)	5 (0.5)
リンパ節症	0	0	2 (0.2)	0
リンパ球増加症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球減少症	0	0	9 (0.9)	6 (0.6)
大赤血球症	0	0	1 (0.1)	0
好中球減少症	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
好中球増加症	0	0	2 (0.2)	0
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.1)	0
汎血球減少症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
悪性貧血	0	0	1 (0.1)	0
血小板減少症	0	0	3 (0.3)	0
低色素血	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
出血性貧血	0	0	1 (0.1)	0
心臓障害	5 (1.1)	2 (0.4)	68 (6.6)	12 (1.2)
急性心筋梗塞	0	0	3 (0.3)	0
狭心症	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	3 (0.3)	0
大動脈弁狭窄	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
不整脈	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
心房細動	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
心房粗動	1 (0.2)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	2 (0.2)	0
徐脈	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
左脚ブロック	0	0	1 (0.1)	0
右脚ブロック	0	0	2 (0.2)	0
心停止	0	0	1 (0.1)	0
心不全	0	0	5 (0.5)	0
慢性心不全	0	0	1 (0.1)	0
うっ血性心不全	1 (0.2)	0	0	0
心肺停止	0	0	2 (0.2)	0
冠動脈疾患	0	0	3 (0.3)	0
期外収縮	0	0	1 (0.1)	0
高血圧性心疾患	0	0	2 (0.2)	0
左室不全	0	0	1 (0.1)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	4 (0.4)	0
心筋梗塞	0	0	5 (0.5)	0
心筋虚血	0	0	10 (1.0)	1 (0.1)
動悸	0	0	5 (0.5)	3 (0.3)
洞性不整脈	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
洞性徐脈	0	0	6 (0.6)	3 (0.3)
洞性頻脈	0	0	4 (0.4)	0
上室性期外収縮	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.5)	1 (0.1)
頻脈	0	0	5 (0.5)	3 (0.3)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.1)	0
心室性期外収縮	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心室性頻脈	0	0	1 (0.1)	0
虚血性心筋症	0	0	1 (0.1)	0
無症候性心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.1)	0
冠動脈不全	0	0	1 (0.1)	0
心不快感	0	0	1 (0.1)	0
二束ブロック	0	0	1 (0.1)	0
大動脈弁疾患	0	0	1 (0.1)	0
微小血管性冠動脈疾患	0	0	1 (0.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	0	8 (0.8)	1 (0.1)
色覚異常	0	0	2 (0.2)	0
先天性嚢胞性腎疾患	0	0	1 (0.1)	0
角膜ジストロフィー	0	0	1 (0.1)	0
皮様嚢腫	0	0	1 (0.1)	0
陰嚢水瘤	1 (0.2)	0	0	0
筋ジストロフィー	0	0	1 (0.1)	0
包茎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
先天性異所性膵	0	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	9 (1.9)	4 (0.9)	34 (3.3)	6 (0.6)
難聴	0	0	1 (0.1)	0
感音性難聴	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
耳痛	0	0	1 (0.1)	0
メニエール病	0	0	1 (0.1)	0
耳鳴	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.6)	2 (0.2)
回転性めまい	5 (1.1)	2 (0.4)	19 (1.8)	1 (0.1)
頭位性回転性めまい	1 (0.2)	0	5 (0.5)	2 (0.2)
前庭障害	0	0	1 (0.1)	0
聴力低下	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
突発性難聴	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
耳垢分泌過多	0	0	1 (0.1)	0
内分泌障害	0	0	5 (0.5)	0
甲状腺機能低下症	0	0	3 (0.3)	0
原発性甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.1)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.1)	0
眼障害	13 (2.8)	7 (1.5)	206 (19.9)	53 (5.1)
弱視	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
閉塞隅角緑内障	0	0	1 (0.1)	0
無水晶体眼	0	0	1 (0.1)	0
眼精疲労	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
乱視	0	0	2 (0.2)	0
眼瞼炎	0	0	3 (0.3)	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.1)	0
白内障	0	0	91 (8.8)	23 (2.2)
皮質白内障	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
核性白内障	0	0	7 (0.7)	4 (0.4)
嚢下白内障	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
霰粒腫	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
脈絡膜剥離	0	0	1 (0.1)	0
色視症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.2)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
角膜びらん	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
角膜混濁	0	0	1 (0.1)	0
糖尿病網膜症	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
複視	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.5)	2 (0.2)
眼乾燥	3 (0.6)	1 (0.2)	10 (1.0)	1 (0.1)
異常３色覚	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼脂	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼の障害	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
眼刺激	0	0	1 (0.1)	0
眼痛	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼瞼下垂	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
緑内障	0	0	7 (0.7)	1 (0.1)
遠視	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
虹彩炎	0	0	1 (0.1)	0
角膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
角膜症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
流涙増加	0	0	3 (0.3)	0
水晶体混濁	0	0	6 (0.6)	0
黄斑変性	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
黄斑浮腫	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
黄斑症	0	0	3 (0.3)	0
瞼板腺炎	0	0	2 (0.2)	0
近視	0	0	1 (0.1)	0
眼充血	0	0	3 (0.3)	0
高眼圧症	0	0	3 (0.3)	0
開放隅角緑内障	0	0	2 (0.2)	0
視神経萎縮	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)
虚血性視神経症	0	0	2 (0.2)	0
視神経乳頭浮腫	0	0	2 (0.2)	0
羞明	0	0	1 (0.1)	0
光視症	0	0	1 (0.1)	0
後嚢部混濁	0	0	7 (0.7)	2 (0.2)
翼状片	0	0	1 (0.1)	0
点状角膜炎	0	0	3 (0.3)	0
屈折障害	0	0	9 (0.9)	0
網膜変性	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)
網膜色素脱失	0	0	1 (0.1)	0
網膜剥離	0	0	2 (0.2)	0
網膜障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
網膜滲出物	0	0	2 (0.2)	0
網膜出血	0	0	2 (0.2)	0
網膜色素上皮症	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)
網膜色素沈着	0	0	1 (0.1)	0
網膜静脈閉塞	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
高血圧性網膜症	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
斜視	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
睫毛乱生	0	0	1 (0.1)	0
霧視	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.7)	4 (0.4)
視力低下	0	0	13 (1.3)	7 (0.7)
視力障害	0	0	7 (0.7)	2 (0.2)
硝子体剥離	0	0	2 (0.2)	0
硝子体出血	0	0	1 (0.1)	0
硝子体脱出	0	0	1 (0.1)	0
黄斑円孔	0	0	1 (0.1)	0
結膜充血	0	0	1 (0.1)	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
後天性涙道狭窄	0	0	1 (0.1)	0
眼瞼刺激	0	0	1 (0.1)	0
水晶体障害	0	0	1 (0.1)	0
視神経障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脈絡網膜障害	0	0	2 (0.2)	0
眼瞼内反	0	0	1 (0.1)	0
網膜ドルーゼン	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)
網脈絡膜症	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼瞼嚢胞	0	0	1 (0.1)	0
眼瞼血腫	0	0	1 (0.1)	0
正常眼圧緑内障	0	0	1 (0.1)	0
黄斑線維症	0	0	1 (0.1)	0
暗順応遅延	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
胃腸障害	69 (14.7)	30 (6.4)	313 (30.2)	96 (9.3)
腹部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	18 (1.7)	3 (0.3)
腹部膨満	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)
腹痛	3 (0.6)	1 (0.2)	20 (1.9)	4 (0.4)
上腹部痛	2 (0.4)	1 (0.2)	25 (2.4)	6 (0.6)
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
腹水	0	0	1 (0.1)	0
慢性胃炎	1 (0.2)	0	4 (0.4)	0
大腸炎	0	0	1 (0.1)	0
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.1)	0
便秘	14 (3.0)	6 (1.3)	88 (8.5)	23 (2.2)
齲歯	12 (2.6)	1 (0.2)	5 (0.5)	0
下痢	10 (2.1)	1 (0.2)	47 (4.5)	4 (0.4)
憩室	0	0	1 (0.1)	0
口内乾燥	0	0	15 (1.4)	8 (0.8)
十二指腸潰瘍	0	0	2 (0.2)	0
十二指腸炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
消化不良	3 (0.6)	2 (0.4)	28 (2.7)	10 (1.0)
嚥下障害	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
小腸炎	0	0	1 (0.1)	0
腸炎	1 (0.2)	0	0	0
鼓腸	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
排便回数増加	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
胃ポリープ	0	0	1 (0.1)	0
胃潰瘍	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
出血性胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃炎	3 (0.6)	2 (0.4)	21 (2.0)	9 (0.9)
びらん性胃炎	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
歯肉腫脹	1 (0.2)	0	0	0
吐血	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血便排泄	0	0	2 (0.2)	0
痔核	1 (0.2)	1 (0.2)	12 (1.2)	0
血栓性痔核	0	0	1 (0.1)	0
裂孔ヘルニア	0	0	2 (0.2)	0
胃酸過多	1 (0.2)	0	17 (1.6)	2 (0.2)
イレウス	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
麻痺性イレウス	0	0	1 (0.1)	0
胃排出不全	0	0	1 (0.1)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.4)	0	13 (1.3)	0
腸管拡張症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
偽性腸閉塞	0	0	1 (0.1)	0
大腸潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.2)	0	0	0
腰ヘルニア	0	0	1 (0.1)	0
メレナ	0	0	1 (0.1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1 (0.2)	9 (0.9)	0
悪心	14 (3.0)	11 (2.4)	67 (6.5)	37 (3.6)
食道炎	0	0	2 (0.2)	0
口腔内不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
膵嚢胞	0	0	1 (0.1)	0
急性膵炎	0	0	1 (0.1)	0
歯周病	1 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
直腸出血	0	0	2 (0.2)	0
唾液腺腫大	0	0	1 (0.1)	0
流涎過多	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (1.0)	7 (0.7)
口内炎	4 (0.9)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
舌潰瘍	0	0	1 (0.1)	0
埋伏歯	0	0	1 (0.1)	0
歯の脱落	0	0	2 (0.2)	0
歯痛	0	0	8 (0.8)	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腸の軸捻転	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	5 (1.1)	2 (0.4)	29 (2.8)	5 (0.5)
口唇障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腸管ポリープ	0	0	1 (0.1)	0
大腸ポリープ	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
口唇びらん	0	0	1 (0.1)	0
消化管運動低下	0	0	1 (0.1)	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
痔出血	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
胃障害	0	0	1 (0.1)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.1)	0
腹部ヘルニア	0	0	2 (0.2)	0
便通不規則	0	0	1 (0.1)	0
口腔瘻	0	0	1 (0.1)	0
肛門直腸不快感	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
軟便	1 (0.2)	0	0	0
歯嚢胞	2 (0.4)	0	0	0
肛門失禁	0	0	2 (0.2)	0
舌不快感	0	0	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (4.1)	11 (2.4)	256 (24.7)	63 (6.1)
適用部位紅斑	1 (0.2)	0	0	0
無力症	0	0	57 (5.5)	17 (1.6)
胸部不快感	0	0	8 (0.8)	4 (0.4)
胸痛	2 (0.4)	1 (0.2)	17 (1.6)	2 (0.2)
嚢胞	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
死亡	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)
不快感	0	0	9 (0.9)	3 (0.3)
溺死	1 (0.2)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.1)	0
疲労	0	0	24 (2.3)	8 (0.8)
異常感	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
冷感	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
熱感	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
歩行障害	3 (0.6)	2 (0.4)	18 (1.7)	5 (0.5)
歩行不能	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
全身性浮腫	0	0	1 (0.1)	0
治癒不良	0	0	1 (0.1)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.1)	0
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
壊死	0	0	1 (0.1)	0
浮腫	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
末梢性浮腫	3 (0.6)	2 (0.4)	33 (3.2)	5 (0.5)
疼痛	0	0	27 (2.6)	8 (0.8)
発熱	3 (0.6)	1 (0.2)	66 (6.4)	2 (0.2)
突然死	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)
腫脹	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
口渇	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.1)	0
乾燥症	0	0	11 (1.1)	3 (0.3)
末梢腫脹	0	0	9 (0.9)	1 (0.1)

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.1)	0
ポリープ	0	0	2 (0.2)	0
嚢胞破裂	0	0	1 (0.1)	0
薬物不耐性	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
微石症	0	0	1 (0.1)	0
非心臓性胸痛	0	0	14 (1.4)	0
治療効果短縮	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
肝胆道系障害	3 (0.6)	1 (0.2)	9 (0.9)	0
胆管結石	0	0	1 (0.1)	0
胆嚢炎	1 (0.2)	0	0	0
胆石症	1 (0.2)	0	4 (0.4)	0
慢性肝炎	0	0	1 (0.1)	0
肝嚢胞	0	0	3 (0.3)	0
肝不全	0	0	1 (0.1)	0
脂肪肝	0	0	1 (0.1)	0
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
黄疸	0	0	1 (0.1)	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.1)	0
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.1)	0
免疫系障害	0	0	5 (0.5)	0
過敏症	0	0	2 (0.2)	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.1)	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	1 (0.1)	0
金属アレルギー	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	116 (24.8)	6 (1.3)	304 (29.3)	14 (1.4)
腹壁膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
アメーバ症	0	0	1 (0.1)	0
口角口唇炎	0	0	1 (0.1)	0
虫垂炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.2)	0	0	0
菌血症	0	0	1 (0.1)	0
細菌尿	0	0	1 (0.1)	0
ブラストミセス症	0	0	1 (0.1)	0
体部白癬	0	0	7 (0.7)	0
気管支炎	1 (0.2)	0	11 (1.1)	0
蜂巣炎	0	0	9 (0.9)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
結膜炎	6 (1.3)	1 (0.2)	8 (0.8)	0
ウイルス性結膜炎	0	0	1 (0.1)	0
膀胱炎	8 (1.7)	1 (0.2)	5 (0.5)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	2 (0.2)	0
耳感染	0	0	1 (0.1)	0
丹毒	0	0	3 (0.3)	0
眼瞼感染	0	0	1 (0.1)	0
リンパ性糸状虫症	0	0	1 (0.1)	0
毛包炎	0	0	2 (0.2)	0
真菌感染	0	0	1 (0.1)	0
皮膚真菌感染	0	0	2 (0.2)	0
せつ	0	0	1 (0.1)	0
壊疽	0	0	1 (0.1)	0
胃腸炎	4 (0.9)	0	11 (1.1)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
消化管感染	0	0	1 (0.1)	0
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.1)	0
歯肉炎	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.2)	0
A型肝炎	0	0	1 (0.1)	0
ウイルス性肝炎	0	0	1 (0.1)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (0.2)	0
帯状疱疹	5 (1.1)	1 (0.2)	7 (0.7)	0
鉤虫感染	0	0	1 (0.1)	0
麦粒腫	1 (0.2)	0	5 (0.5)	0
インフルエンザ	6 (1.3)	0	11 (1.1)	0
喉頭炎	0	0	1 (0.1)	0
レプトスピラ症	0	0	1 (0.1)	0
限局性感染	0	0	1 (0.1)	0
下気道感染	0	0	5 (0.5)	0
マラリア	0	0	2 (0.2)	0
上咽頭炎	68 (14.5)	1 (0.2)	44 (4.2)	0
爪真菌症	0	0	5 (0.5)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.1)	0
外耳炎	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
中耳炎	0	0	1 (0.1)	0
慢性中耳炎	0	0	2 (0.2)	0
爪囲炎	0	0	5 (0.5)	0
耳下腺炎	1 (0.2)	0	0	0
歯周炎	3 (0.6)	0	1 (0.1)	0
腹膜炎	0	0	1 (0.1)	0
咽頭炎	1 (0.2)	0	6 (0.6)	0
三日熱マラリア原虫感染	0	0	1 (0.1)	0
肺炎	6 (1.3)	0	8 (0.8)	1 (0.1)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.2)	0	0	0
歯髄炎	2 (0.4)	0	0	0
化膿性分泌物	0	0	1 (0.1)	0
腎盂腎炎	0	0	2 (0.2)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
慢性腎盂腎炎	0	0	1 (0.1)	0
膿皮症	0	0	3 (0.3)	0
膿尿	0	0	18 (1.7)	3 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0	0	0
鼻炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
敗血症	0	0	6 (0.6)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.1)	0
副鼻腔炎	0	0	3 (0.3)	0
皮膚感染	0	0	1 (0.1)	0
皮下組織膿瘍	0	0	2 (0.2)	0
股部白癬	0	0	4 (0.4)	0
足部白癬	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
歯膿瘍	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
結核	0	0	1 (0.1)	0
上気道感染	0	0	29 (2.8)	1 (0.1)
尿路感染	0	0	81 (7.8)	3 (0.3)
前庭神経炎	0	0	1 (0.1)	0
ウイルス感染	0	0	10 (1.0)	1 (0.1)
創傷感染	0	0	1 (0.1)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (0.1)	0
歯感染	0	0	3 (0.3)	0
肛門膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
真菌性尿路感染	0	0	1 (0.1)	0
陰嚢膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
扁桃周囲炎	1 (0.2)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
カンジダ尿	0	0	1 (0.1)	0
赤痢	0	0	1 (0.1)	0
エンテロバクター感染	0	0	1 (0.1)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	2 (0.2)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
細菌性尿路感染	0	0	1 (0.1)	0
ヘリコバクター感染	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.1)	0
癜風	0	0	9 (0.9)	2 (0.2)
関節結核	0	0	1 (0.1)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.1)	0
感染性腸炎	1 (0.2)	0	0	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	1 (0.1)	0
椎間板炎	0	0	1 (0.1)	0
白癬感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
腹部膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
細菌感染	0	0	1 (0.1)	0
バチルス感染	0	0	1 (0.1)	0
真菌性性器感染	0	0	2 (0.2)	0
蠕虫感染	0	0	1 (0.1)	0
寄生	0	0	1 (0.1)	0
肺感染	1 (0.2)	0	0	0
クレブシエラ感染	0	0	1 (0.1)	0
爪感染	0	0	2 (0.2)	0
レンサ球菌感染	0	0	1 (0.1)	0
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	2 (0.2)	0
軟部組織感染	0	0	1 (0.1)	0
気道感染	0	0	5 (0.5)	0
感染性脊椎炎	1 (0.2)	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
熱帯性好酸球増加症	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	0	0	2 (0.2)	0
感染性胸水	1 (0.2)	0	0	0
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.1)	0
カンジダ感染	0	0	1 (0.1)	0
咬傷感染	0	0	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	96 (20.5)	12 (2.6)	185 (17.8)	39 (3.8)
動物咬傷	2 (0.4)	0	0	0
足関節部骨折	0	0	1 (0.1)	0
節足動物刺傷	3 (0.6)	0	1 (0.1)	0
凍瘡	5 (1.1)	0	0	0
鎖骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
転倒	41 (8.8)	10 (2.1)	111 (10.7)	35 (3.4)
大腿骨頚部骨折	4 (0.9)	0	6 (0.6)	0
大腿骨骨折	2 (0.4)	0	6 (0.6)	0
腓骨骨折	0	0	2 (0.2)	0
足骨折	1 (0.2)	0	5 (0.5)	2 (0.2)
骨折	1 (0.2)	0	0	0
仙骨骨折	1 (0.2)	0	0	0
手骨折	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	0
頭部損傷	0	0	6 (0.6)	3 (0.3)
上腕骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
腸骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
損傷	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
顎の骨折	0	0	1 (0.1)	0
関節脱臼	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
裂傷	4 (0.9)	0	9 (0.9)	1 (0.1)
靭帯捻挫	2 (0.4)	0	8 (0.8)	0
つち指	0	0	1 (0.1)	0
筋損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
筋断裂	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
過量投与	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
膝蓋骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
眼窩周囲血腫	0	0	1 (0.1)	0
外傷性気胸	1 (0.2)	0	0	0
橈骨骨折	0	0	3 (0.3)	0
肋骨骨折	7 (1.5)	0	9 (0.9)	0
交通事故	0	0	3 (0.3)	0
瘢痕	0	0	1 (0.1)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
硬膜下血腫	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
サンバーン	0	0	1 (0.1)	0
腱断裂	0	0	2 (0.2)	0
脛骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
外傷性血腫	0	0	1 (0.1)	0
尺骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
手首関節骨折	0	0	4 (0.4)	0
縫合部離開	0	0	1 (0.1)	0
術後貧血	0	0	1 (0.1)	0
擦過傷	8 (1.7)	0	0	0
頚椎骨折	2 (0.4)	0	0	0
腰椎骨折	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
肉離れ	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
顔面損傷	0	0	2 (0.2)	0
挫傷	36 (7.7)	1 (0.2)	12 (1.2)	0
創傷	11 (2.4)	0	3 (0.3)	0
転位骨折	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
熱傷	2 (0.4)	0	1 (0.1)	0
創合併症	0	0	1 (0.1)	0
口唇損傷	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
関節損傷	0	0	8 (0.8)	0
眼外傷	0	0	1 (0.1)	0
四肢損傷	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
胸部損傷	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
上肢骨折	1 (0.2)	0	6 (0.6)	1 (0.1)
処置による低血圧	0	0	1 (0.1)	0
歯牙破折	1 (0.2)	0	4 (0.4)	0
術後尿閉	0	0	1 (0.1)	0
処置による疼痛	0	0	4 (0.4)	0
皮膚擦過傷	0	0	7 (0.7)	0
骨挫傷	0	0	1 (0.1)	0
処置による悪心	0	0	2 (0.2)	0
陰茎損傷	1 (0.2)	0	0	0
熱中症	2 (0.4)	0	0	0
人工関節周囲骨折	0	0	1 (0.1)	0
眼瞼損傷	0	0	1 (0.1)	0
外傷後頚部症候群	2 (0.4)	0	0	0
眼挫傷	0	0	1 (0.1)	0
眼瞼挫傷	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	37 (7.9)	20 (4.3)	248 (23.9)	93 (9.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.7)	6 (1.3)	6 (0.6)	1 (0.1)
関節鏡検査	0	0	1 (0.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.3)	3 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.1)
好塩基球数増加	0	0	1 (0.1)	0
血中重炭酸塩減少	0	0	1 (0.1)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (0.2)	0
血中カルシウム減少	0	0	2 (0.2)	0
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.1)	0
血中クロール増加	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中コレステロール減少	0	0	1 (0.1)	0
血中コレステロール増加	0	0	11 (1.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ	0	0	2 (0.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.3)	1 (0.2)	33 (3.2)	10 (1.0)
血中クレアチニン増加	0	0	8 (0.8)	4 (0.4)
血中ブドウ糖異常	0	0	2 (0.2)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (0.1)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	32 (3.1)	4 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0	10 (1.0)	2 (0.2)
血中カリウム増加	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
血圧低下	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
拡張期血圧低下	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
拡張期血圧上昇	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)	0	5 (0.5)	1 (0.1)
収縮期血圧低下	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.1)	0
血中テストステロン減少	0	0	1 (0.1)	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.4)	0	21 (2.0)	5 (0.5)
血中尿素増加	0	0	11 (1.1)	5 (0.5)
体温上昇	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
色覚検査異常	0	0	7 (0.7)	5 (0.5)
色覚検査赤緑異常	0	0	1 (0.1)	0
尿中結晶陽性	0	0	3 (0.3)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	11 (1.1)	3 (0.3)
好酸球数増加	0	0	17 (1.6)	1 (0.1)
眼底検査異常	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)	4 (0.9)	16 (1.5)	5 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	3 (0.6)	2 (0.4)	8 (0.8)	1 (0.1)
ヘマトクリット減少	0	0	10 (1.0)	2 (0.2)
尿中血陽性	0	0	1 (0.1)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0	12 (1.2)	2 (0.2)
心拍数増加	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	0	0	4 (0.4)	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
眼圧低下	0	0	1 (0.1)	0
眼圧上昇	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
肝機能検査異常	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	0	0	11 (1.1)	2 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	4 (0.4)	2 (0.2)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.1)	0
単球数増加	0	0	3 (0.3)	0
好中球数減少	0	0	1 (0.1)	0
好中球数増加	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
血小板数減少	0	0	15 (1.4)	2 (0.2)
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.1)	0
尿蛋白	0	0	1 (0.1)	0
赤血球数減少	1 (0.2)	0	6 (0.6)	1 (0.1)
尿中赤血球陽性	0	0	2 (0.2)	0
網膜機能検査異常	0	0	7 (0.7)	5 (0.5)
尿円柱	0	0	1 (0.1)	0
超低比重リポ蛋白増加	0	0	11 (1.1)	3 (0.3)
視力検査異常	0	0	1 (0.1)	0
視野検査異常	0	0	7 (0.7)	6 (0.6)
ビタミンＢ１２減少	0	0	2 (0.2)	0
体重減少	5 (1.1)	4 (0.9)	54 (5.2)	30 (2.9)
体重増加	1 (0.2)	0	24 (2.3)	10 (1.0)
白血球数減少	2 (0.4)	0	3 (0.3)	2 (0.2)
白血球数増加	0	0	3 (0.3)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿中白血球陽性	0	0	5 (0.5)	0
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.1)	0
尿中白血球エステラーゼ	0	0	2 (0.2)	0
尿中ビリルビン増加	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	3 (0.3)	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	3 (0.3)	0
医学的観察	0	0	1 (0.1)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	1 (0.2)	15 (1.4)	3 (0.3)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0	0	8 (0.8)	1 (0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.2)	0	0	0
筋酵素上昇	0	0	1 (0.1)	0
総コレステロール／ＨＤＬ比減少	0	0	1 (0.1)	0
尿中亜硝酸塩	0	0	1 (0.1)	0
細菌検査陽性	0	0	2 (0.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.1)	4 (0.9)	4 (0.4)	2 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	2 (0.2)	0
心電図変化	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ビタミンＤ減少	0	0	1 (0.1)	0
尿検査異常	0	0	1 (0.1)	0
ウエスト周囲径増加	0	0	1 (0.1)	0
栄養状態異常	0	0	1 (0.1)	0
細菌検査	0	0	4 (0.4)	0
大腸菌検査陽性	0	0	1 (0.1)	0
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.2)	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	11 (2.4)	4 (0.9)	114 (11.0)	18 (1.7)
悪液質	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
脱水	6 (1.3)	0	4 (0.4)	0
糖尿病	0	0	10 (1.0)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	3 (0.3)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.1)	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.1)	0
高コレステロール血症	0	0	13 (1.3)	1 (0.1)
高血糖	0	0	19 (1.8)	2 (0.2)
高カリウム血症	0	0	2 (0.2)	0
高トリグリセリド血症	0	0	6 (0.6)	2 (0.2)
低カルシウム血症	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)
低血糖	0	0	9 (0.9)	1 (0.1)
低カリウム血症	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.1)	0
低ナトリウム血症	0	0	6 (0.6)	0
鉄欠乏	0	0	1 (0.1)	0
肥満	0	0	1 (0.1)	0
テタニー	0	0	1 (0.1)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	2 (0.2)	0
ビタミンＤ欠乏	0	0	1 (0.1)	0
脂質異常症	0	0	15 (1.4)	2 (0.2)
食欲減退	5 (1.1)	4 (0.9)	29 (2.8)	7 (0.7)
高脂血症	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
２型糖尿病	0	0	3 (0.3)	0
低ＨＤＬコレステロール血症	0	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	51 (10.9)	10 (2.1)	306 (29.5)	44 (4.2)
強直性脊椎炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
関節痛	8 (1.7)	0	68 (6.6)	6 (0.6)
関節炎	0	0	4 (0.4)	0
関節障害	0	0	1 (0.1)	0
背部痛	15 (3.2)	2 (0.4)	92 (8.9)	9 (0.9)

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
骨痛	0	0	2 (0.2)	0
滑液包炎	0	0	1 (0.1)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.2)	0	0	0
尾骨痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
顎骨の外骨腫	1 (0.2)	0	0	0
筋膜炎	1 (0.2)	0	0	0
鼡径部痛	0	0	1 (0.1)	0
関節滲出液	0	0	1 (0.1)	0
関節腫脹	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
後側弯症	0	0	1 (0.1)	0
脊柱後弯症	0	0	1 (0.1)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	2 (0.2)	0
筋固縮	1 (0.2)	1 (0.2)	28 (2.7)	7 (0.7)
筋痙縮	0	0	20 (1.9)	5 (0.5)
筋力低下	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.2)	1 (0.2)	35 (3.4)	1 (0.1)
筋肉痛	0	0	14 (1.4)	1 (0.1)
筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
頚部痛	2 (0.4)	0	12 (1.2)	2 (0.2)
変形性骨炎	0	0	1 (0.1)	0
変形性関節症	2 (0.4)	0	15 (1.4)	0
骨壊死	1 (0.2)	0	0	0
骨粗鬆症	2 (0.4)	0	3 (0.3)	0
四肢痛	5 (1.1)	1 (0.2)	60 (5.8)	8 (0.8)
顎痛	0	0	2 (0.2)	0
関節周囲炎	3 (0.6)	0	6 (0.6)	0
多発性関節炎	0	0	1 (0.1)	0
リウマチ性多発筋痛	2 (0.4)	0	0	0
姿勢異常	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
横紋筋融解症	0	0	5 (0.5)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	3 (0.3)	0
側弯症	0	0	1 (0.1)	0
脊柱管狭窄症	0	0	2 (0.2)	0
変形性脊椎症	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
腱炎	0	0	1 (0.1)	0
腱鞘炎	3 (0.6)	0	0	0
斜頚	0	0	1 (0.1)	0
運動性低下	0	0	4 (0.4)	0
偽関節	0	0	1 (0.1)	0
筋膜疼痛症候群	1 (0.2)	0	0	0
椎間板突出	0	0	6 (0.6)	0
筋骨格系胸痛	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
脊椎関節障害	0	0	1 (0.1)	0
関節摩擦音	0	0	1 (0.1)	0
筋筋膜炎	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	23 (2.2)	7 (0.7)
筋骨格不快感	0	0	3 (0.3)	0
四肢の変形	0	0	1 (0.1)	0
脊椎靱帯骨化症	0	0	1 (0.1)	0
四肢不快感	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
脊椎障害	0	0	1 (0.1)	0
椎間板障害	0	0	2 (0.2)	0
脊椎すべり症	0	0	1 (0.1)	0
筋硬化症	0	0	1 (0.1)	0
四肢腫瘤	1 (0.2)	0	0	0
下顎腫瘤	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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 (0.4)	0	58 (5.6)	9 (0.9)
アクロコルドン	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
基底細胞癌	0	0	9 (0.9)	3 (0.3)
膀胱新生物	0	0	1 (0.1)	0
骨新生物	0	0	1 (0.1)	0
ボーエン病	0	0	1 (0.1)	0
乳癌	0	0	2 (0.2)	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.1)	0
結腸癌	0	0	2 (0.2)	0
線維腫	0	0	1 (0.1)	0
血管腫	0	0	4 (0.4)	0
口唇の良性新生物	0	0	1 (0.1)	0
脂肪腫	0	0	1 (0.1)	0
メラノサイト性母斑	0	0	11 (1.1)	2 (0.2)
肺転移	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
悪性新生物	0	0	1 (0.1)	0
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (0.1)	0
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	1 (0.1)	0
前立腺腺腫	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
直腸腺癌	0	0	1 (0.1)	0
脂漏性角化症	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
皮膚癌	0	0	1 (0.1)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.2)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
扁平上皮癌	0	0	1 (0.1)	0
線維性組織球腫	0	0	1 (0.1)	0
中咽頭新生物	0	0	1 (0.1)	0
前立腺癌	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
上咽頭癌	0	0	1 (0.1)	0
卵巣上皮癌	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸新生物	0	0	1 (0.1)	0
異形成母斑	0	0	1 (0.1)	0
口腔乳頭腫	0	0	2 (0.2)	0
肝癌	0	0	1 (0.1)	0
神経系障害	113 (24.1)	90 (19.2)	496 (47.8)	274 (26.4)
味覚消失	0	0	1 (0.1)	0
アカシジア	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
意識変容状態	1 (0.2)	0	0	0
健忘	0	0	7 (0.7)	1 (0.1)
失行症	0	0	1 (0.1)	0
運動緩慢	0	0	17 (1.6)	4 (0.4)
灼熱感	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
頚動脈狭窄	0	0	2 (0.2)	0
手根管症候群	0	0	3 (0.3)	0
小脳梗塞	0	0	1 (0.1)	0
脳出血	0	0	1 (0.1)	0
脳梗塞	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
脳血管発作	0	0	3 (0.3)	0
頚腕症候群	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
舞踏病	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
認知症	0	0	2 (0.2)	0
意識レベルの低下	0	0	1 (0.1)	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (0.1)	0
注意力障害	0	0	2 (0.2)	0
浮動性めまい	7 (1.5)	5 (1.1)	50 (4.8)	21 (2.0)
体位性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.5)	4 (0.4)
よだれ	0	0	1 (0.1)	0
構語障害	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (0.7)	5 (0.5)
味覚異常	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ジスキネジア	61 (13.0)	58 (12.4)	241 (23.2)	181 (17.5)
ジストニア	1 (0.2)	1 (0.2)	15 (1.4)	5 (0.5)
伸展性足底反応	0	0	1 (0.1)	0
顔面麻痺	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
頭部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	11 (1.1)	4 (0.4)
頭痛	10 (2.1)	8 (1.7)	73 (7.0)	17 (1.6)
不全片麻痺	0	0	1 (0.1)	0
肝性脳症	0	0	1 (0.1)	0
運動過多	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
過眠症	0	0	7 (0.7)	3 (0.3)
感覚鈍麻	3 (0.6)	0	25 (2.4)	7 (0.7)
低血糖性脳症	0	0	1 (0.1)	0
運動低下	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
意識消失	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
記憶障害	0	0	11 (1.1)	4 (0.4)
感覚異常性大腿神経痛	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
片頭痛	0	0	2 (0.2)	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
不全単麻痺	0	0	1 (0.1)	0
運動障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
筋痙直	0	0	1 (0.1)	0
ミオクローヌス	0	0	1 (0.1)	0
悪性症候群	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.4)	0	0	0
オンオフ現象	0	0	26 (2.5)	5 (0.5)
錯感覚	0	0	20 (1.9)	8 (0.8)
反回神経麻痺	0	0	1 (0.1)	0
パーキンソニズム	1 (0.2)	0	12 (1.2)	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
側反弓	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.1)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
精神運動亢進	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
橈骨神経麻痺	1 (0.2)	0	0	0
神経根障害	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
坐骨神経痛	3 (0.6)	0	8 (0.8)	0
鎮静	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
痙攣発作	0	0	3 (0.3)	0
感覚障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
セロトニン症候群	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
傾眠	10 (2.1)	9 (1.9)	43 (4.1)	25 (2.4)
会話障害	0	0	10 (1.0)	6 (0.6)
脊髄圧迫	0	0	1 (0.1)	0
失神	2 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.5)	2 (0.2)
緊張性頭痛	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.1)	0
振戦	0	0	32 (3.1)	13 (1.3)
椎骨脳底動脈不全	0	0	1 (0.1)	0
視野欠損	0	0	30 (2.9)	12 (1.2)
平衡障害	0	0	13 (1.3)	6 (0.6)
肋間神経痛	0	0	1 (0.1)	0
突発的睡眠	4 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
頚髄神経根障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
ラクナ梗塞	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
パーキンソン歩行	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
認知障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
書字障害	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
脳血管不全	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
下肢静止不能症候群	4 (0.9)	2 (0.4)	5 (0.5)	1 (0.1)
神経根痛	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
進行性脳卒中	0	0	1 (0.1)	0
すくみ現象	0	0	22 (2.1)	13 (1.3)
部分発作	0	0	1 (0.1)	0
パーキンソン病	6 (1.3)	3 (0.6)	133 (12.8)	39 (3.8)
感覚運動障害	0	0	1 (0.1)	0
代謝性脳症	0	0	1 (0.1)	0
起立不耐性	0	0	1 (0.1)	0
周期性四肢運動障害	0	0	1 (0.1)	0
低血糖性意識消失	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脳損傷	0	0	1 (0.1)	0
神経学的代償不全	0	0	1 (0.1)	0
表情減少	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
精神障害	35 (7.5)	31 (6.6)	251 (24.2)	96 (9.3)
異常な夢	0	0	9 (0.9)	8 (0.8)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	2 (0.2)	0
攻撃性	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
激越	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
不安	0	0	37 (3.6)	4 (0.4)
無感情	0	0	2 (0.2)	0
自殺既遂	0	0	1 (0.1)	0
強迫行為	0	0	1 (0.1)	0
錯乱状態	0	0	8 (0.8)	4 (0.4)
転換性障害	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
譫妄	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.1)
妄想	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
妄想性障害、詳細不明	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
抑うつ気分	0	0	10 (1.0)	0
うつ病	0	0	37 (3.6)	10 (1.0)
失見当識	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
解離性障害	0	0	1 (0.1)	0
情動障害	0	0	1 (0.1)	0
遺尿	0	0	1 (0.1)	0
悲嘆反応	0	0	1 (0.1)	0
幻覚	5 (1.1)	5 (1.1)	51 (4.9)	29 (2.8)
幻聴	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
幻視	15 (3.2)	15 (3.2)	23 (2.2)	11 (1.1)
軽躁	0	0	1 (0.1)	0
錯覚	0	0	1 (0.1)	0
衝動行為	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
不眠症	8 (1.7)	6 (1.3)	73 (7.0)	18 (1.7)
故意の自傷行為	0	0	1 (0.1)	0
易刺激性	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
リビドー減退	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リビドー亢進	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
言葉もれ	0	0	2 (0.2)	0
中期不眠症	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
神経過敏	0	0	2 (0.2)	0
悪夢	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.6)	4 (0.4)
強迫観念	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
強迫性パーソナリティ障害	0	0	1 (0.1)	0
パニック発作	0	0	1 (0.1)	0
妄想症	0	0	1 (0.1)	0
被害妄想	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
レム睡眠異常	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)
落ち着きのなさ	0	0	9 (0.9)	7 (0.7)
絶叫	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
睡眠発作	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
睡眠障害	0	0	13 (1.3)	1 (0.1)
睡眠時驚愕	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
身体妄想	0	0	1 (0.1)	0
夢遊症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
思考異常	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
無為	1 (0.2)	0	0	0
感情不安定	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
不安障害	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
大うつ病	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	1 (0.1)	0
異常行動	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
精神病性障害	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
性欲過剰	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
強迫性性行動	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (0.1)	0
物質誘発性精神病性障害	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
ギャンブル障害	0	0	3 (0.3)	0
神経精神症状	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害	10 (2.1)	4 (0.9)	85 (8.2)	8 (0.8)
ビリルビン尿	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
膀胱結石	0	0	1 (0.1)	0
排尿困難	1 (0.2)	1 (0.2)	18 (1.7)	2 (0.2)
糖尿	0	0	2 (0.2)	0
血尿	0	0	3 (0.3)	0
緊張性膀胱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
失禁	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ケトン尿	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
尿意切迫	0	0	7 (0.7)	0
腎結石症	0	0	3 (0.3)	0
神経因性膀胱	0	0	1 (0.1)	0
夜間頻尿	1 (0.2)	0	4 (0.4)	2 (0.2)
乏尿	0	0	2 (0.2)	0
頻尿	2 (0.4)	0	7 (0.7)	2 (0.2)
蛋白尿	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.6)	1 (0.1)
腎仙痛	0	0	3 (0.3)	0
腎不全	0	0	1 (0.1)	0
切迫性尿失禁	0	0	2 (0.2)	0
排尿躊躇	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)
尿失禁	0	0	16 (1.5)	0
尿閉	1 (0.2)	0	9 (0.9)	1 (0.1)
尿流量減少	0	0	1 (0.1)	0
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (0.1)	0
膀胱痙縮	0	0	1 (0.1)	0
腎機能障害	0	0	1 (0.1)	0
腹圧性尿失禁	0	0	1 (0.1)	0
急性腎障害	2 (0.4)	0	3 (0.3)	0
尿管結石症	0	0	2 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0	26 (2.5)	4 (0.4)
亀頭包皮炎	0	0	1 (0.1)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0	12 (1.2)	1 (0.1)
乳房炎症	0	0	1 (0.1)	0
乳房腫瘤	0	0	2 (0.2)	0
女性化乳房	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ペイロニー病	0	0	1 (0.1)	0
持続勃起症	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
陰部そう痒症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸瘤	0	0	1 (0.1)	0
子宮脱	0	0	1 (0.1)	0
膣脱	0	0	1 (0.1)	0
外陰部ポリープ	0	0	1 (0.1)	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.1)	0
非感染性精巣炎	0	0	1 (0.1)	0
性器出血	0	0	1 (0.1)	0
勃起不全	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
生殖器病変	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
後天性包茎	0	0	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (3.6)	1 (0.2)	117 (11.3)	10 (1.0)
急性肺水腫	0	0	1 (0.1)	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.1)	0
喘息	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
無気肺	0	0	1 (0.1)	0
気管支痙攣	0	0	2 (0.2)	0
息詰まり	0	0	1 (0.1)	0
咳嗽	1 (0.2)	0	41 (4.0)	2 (0.2)
発声障害	0	0	1 (0.1)	0
呼吸困難	0	0	20 (1.9)	4 (0.4)
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.1)	0
鼻出血	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	0
しゃっくり	0	0	2 (0.2)	0
特発性肺線維症	0	0	1 (0.1)	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
肺硬化	0	0	1 (0.1)	0
鼻浮腫	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻潰瘍	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔咽頭痙攣	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸時疼痛	0	0	1 (0.1)	0
胸水	0	0	1 (0.1)	0
胸膜肥厚	0	0	1 (0.1)	0
胸膜炎	0	0	2 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	0	0	7 (0.7)	0
肺臓炎	0	0	4 (0.4)	0
気胸	1 (0.2)	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	8 (0.8)	0
肺塞栓症	0	0	3 (0.3)	0
呼吸不全	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	5 (0.5)	0
鼻漏	1 (0.2)	0	10 (1.0)	2 (0.2)
副鼻腔うっ血	0	0	2 (0.2)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.1)	0
くしゃみ	0	0	4 (0.4)	0
上気道性喘鳴	0	0	1 (0.1)	0
咽喉刺激感	0	0	4 (0.4)	0
喘鳴	0	0	1 (0.1)	0
上気道の炎症	7 (1.5)	0	0	0
鼻甲介異常	0	0	1 (0.1)	0
肺腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
鼻粘膜肥厚	0	0	1 (0.1)	0
気管の炎症	0	0	1 (0.1)	0
口腔咽頭痛	3 (0.6)	0	12 (1.2)	0
上気道咳症候群	0	0	2 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	36 (7.7)	2 (0.4)	155 (14.9)	31 (3.0)
ざ瘡	1 (0.2)	0	0	0
光線角化症	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 [a)] サフィナミド (N = 468)		海外試験 [b)] サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脱毛症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
円形脱毛症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
水疱	3 (0.6)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肝斑	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
褥瘡性潰瘍	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.1)	0
皮膚炎	3 (0.6)	0	7 (0.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (0.2)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
接触皮膚炎	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
薬疹	1 (0.2)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.2)	0	6 (0.6)	4 (0.4)
異汗性湿疹	0	0	1 (0.1)	0
斑状出血	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)
湿疹	7 (1.5)	0	9 (0.9)	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	5 (1.1)	0	3 (0.3)	0
貨幣状湿疹	0	0	2 (0.2)	0
紅斑	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
皮膚肉芽腫	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
多汗症	0	0	11 (1.1)	5 (0.5)
過角化	2 (0.4)	0	10 (1.0)	1 (0.1)
過敏性血管炎	0	0	1 (0.1)	0
嵌入爪	1 (0.2)	0	0	0
間擦疹	0	0	5 (0.5)	0
ケロイド瘢痕	0	0	1 (0.1)	0
メラノーシス	0	0	1 (0.1)	0
汗疹	2 (0.4)	0	5 (0.5)	0
爪の障害	1 (0.2)	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	2 (0.2)	0
光線過敏性反応	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
多形日光疹	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
炎症後色素沈着変化	0	0	1 (0.1)	0
痒疹	0	0	1 (0.1)	0
そう痒症	5 (1.1)	0	12 (1.2)	3 (0.3)
乾癬	0	0	7 (0.7)	1 (0.1)
発疹	0	0	12 (1.2)	3 (0.3)
全身性皮疹	0	0	1 (0.1)	0
斑状皮疹	0	0	2 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.1)	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.1)	0
丘疹落屑性皮疹	0	0	1 (0.1)	0
酒さ	0	0	1 (0.1)	0
脂漏	0	0	5 (0.5)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0	12 (1.2)	1 (0.1)
皮膚色素脱失	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚変色	0	0	1 (0.1)	0
皮膚剥脱	1 (0.2)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
皮膚亀裂	0	0	1 (0.1)	0
皮膚色素過剰	0	0	4 (0.4)	0
皮膚病変	0	0	4 (0.4)	0
皮膚潰瘍	0	0	5 (0.5)	0
角層下膿疱性皮膚症	0	0	1 (0.1)	0
顔面腫脹	0	0	1 (0.1)	0
蕁麻疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
尋常性白斑	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
光線性皮膚症	0	0	1 (0.1)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4-76 サフィナミド群に発現した全ての有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 a) サフィナミド (N = 468)		海外試験 b) サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮脂欠乏症	2 (0.4)	0	1 (0.1)	0
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
糖尿病性足病変	0	0	1 (0.1)	0
被角血管腫	0	0	1 (0.1)	0
色素沈着障害	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
苔癬様角化症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
爪床の炎症	0	0	1 (0.1)	0
日光黒子	0	0	2 (0.2)	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
間質性肉芽腫性皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
社会環境	0	0	6 (0.6)	2 (0.2)
ギャンブル	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
社会問題	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
日常活動における個人の自立の喪失	0	0	1 (0.1)	0
外科および内科処置	1 (0.2)	0	15 (1.4)	0
胆嚢切除	0	0	1 (0.1)	0
膝手術	0	0	1 (0.1)	0
縫合	0	0	1 (0.1)	0
入院	0	0	1 (0.1)	0
抜歯	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
白内障手術	0	0	3 (0.3)	0
歯科インプラント埋込み	0	0	1 (0.1)	0
眼内レンズ挿入	0	0	4 (0.4)	0
治療変更	0	0	1 (0.1)	0
血管障害	12 (2.6)	5 (1.1)	116 (11.2)	35 (3.4)
動脈瘤	0	0	1 (0.1)	0
大動脈瘤	0	0	1 (0.1)	0
動脈硬化症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血腫	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
高血圧	3 (0.6)	1 (0.2)	57 (5.5)	11 (1.1)
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
低血圧	5 (1.1)	4 (0.9)	14 (1.4)	3 (0.3)
間欠性跛行	0	0	1 (0.1)	0
不安定血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
リンパ浮腫	0	0	2 (0.2)	0
起立性低血圧	0	0	28 (2.7)	18 (1.7)
血栓性閉塞性血管炎	0	0	1 (0.1)	0
血栓性静脈炎	0	0	2 (0.2)	0
血栓症	0	0	3 (0.3)	0
静脈瘤	0	0	5 (0.5)	0
深部静脈血栓症	0	0	2 (0.2)	0
血管破裂	0	0	1 (0.1)	0
出血	0	0	1 (0.1)	0
ほてり	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
四肢静脈血栓症	3 (0.6)	0	0	0
微小血管症	0	0	1 (0.1)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.1)	0
末梢静脈疾患	0	0	3 (0.3)	0
製品の問題	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
医療機器不具合	1 (0.2)	0	0	0
医療機器位置異常	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

a) 集計対象：ME2125-3 試験及び ME2125-4 試験でサフィナミドを投与された被験者

b) 集計対象： 016 試験、SETTLE 試験及び 018 試験でサフィナミドを投与された被験者、及びこれら 3 試験から OLE 試験に移行し、サフィナミドを投与された被験者

表 2.7.4-77 全ての有害事象及び副作用（ME2125-3 試験）

器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての事象	83 (58.9)	80 (60.2)	81 (61.4)	35 (24.8)	42 (31.6)	40 (30.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0
心房粗動	0	1 (0.8)	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
心室性期外収縮	1 (0.7)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0
陰嚢水瘤	0	0	1 (0.8)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
耳鳴	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
回転性めまい	2 (1.4)	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)
突発性難聴	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
眼障害	6 (4.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.1)	2 (1.5)	0
眼精疲労	0	1 (0.8)	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0
結膜出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
眼痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
後嚢部混濁	1 (0.7)	0	0	0	0	0
網膜出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
前房の炎症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	13 (9.2)	12 (9.0)	15 (11.4)	5 (3.5)	4 (3.0)	6 (4.5)
腹部不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腹痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
便秘	4 (2.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.4)	0	0
齲歯	3 (2.1)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0	0
下痢	1 (0.7)	0	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)
消化不良	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
歯肉腫脹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
痔核	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
胃酸過多	0	1 (0.8)	0	0	0	0
大腸潰瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	0
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	4 (3.0)	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (2.3)
口内炎	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0
歯痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0
大腸ポリープ	0	1 (0.8)	0	0	0	0
痔出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0
軟便	0	0	1 (0.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.3)	4 (3.0)	3 (2.3)	3 (2.1)	4 (3.0)	1 (0.8)
適用部位紅斑	0	0	1 (0.8)	0	0	0
胸痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
歩行障害	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)
倦怠感	2 (1.4)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
末梢性浮腫	2 (1.4)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
口渇	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	26 (18.4)	17 (12.8)	27 (20.5)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
口角口唇炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.7)	0	4 (3.0)	0	0	0
膀胱炎	2 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	2 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.4-77 全ての有害事象及び副作用（ME2125-3 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歯肉炎	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
上咽頭炎	16 (11.3)	9 (6.8)	17 (12.9)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
肺炎	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
鼻炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
扁桃周囲炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
白癬感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	1 (0.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (9.2)	17 (12.8)	26 (19.7)	3 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.8)
動物咬傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0
凍瘡	0	0	2 (1.5)	0	0	0
顔面骨骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	0
転倒	7 (5.0)	7 (5.3)	9 (6.8)	3 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.8)
大腿骨頚部骨折	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0
大腿骨骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	0
足骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0
骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	0
仙骨骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0
手骨折	0	0	2 (1.5)	0	0	0
関節脱臼	1 (0.7)	0	0	0	0	0
裂傷	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
外傷性気胸	0	1 (0.8)	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	2 (1.5)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0
硬膜下血腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
擦過傷	0	0	4 (3.0)	0	0	0
頚椎骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腰椎骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0
挫傷	4 (2.8)	4 (3.0)	7 (5.3)	0	0	0
創傷	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0
熱傷	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
歯牙破折	0	1 (0.8)	0	0	0	0
熱中症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
眼瞼挫傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0
臨床検査	12 (8.5)	12 (9.0)	10 (7.6)	8 (5.7)	7 (5.3)	9 (6.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.4)	1 (0.8)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血圧低下	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血圧上昇	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
好酸球数増加	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0
体重減少	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
体重増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
白血球数増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.4-77 全ての有害事象及び副作用（ME2125-3 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)
便潜血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
便潜血陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
脱水	0	2 (1.5)	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	12 (8.5)	8 (6.0)	10 (7.6)	2 (1.4)	0	1 (0.8)
関節痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
背部痛	5 (3.5)	1 (0.8)	5 (3.8)	0	0	1 (0.8)
側腹部痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
頚部痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
変形性関節症	0	2 (1.5)	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0
姿勢異常	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0
腱鞘炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
線維筋痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.8)	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	0	0
結腸癌	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脂肪腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	12 (8.5)	27 (20.3)	26 (19.7)	9 (6.4)	22 (16.5)	21 (15.9)
運動緩慢	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
味覚異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
ジスキネジア	3 (2.1)	11 (8.3)	14 (10.6)	3 (2.1)	11 (8.3)	14 (10.6)
頭部不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
頭痛	1 (0.7)	5 (3.8)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	2 (1.5)
感覚鈍麻	0	0	2 (1.5)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
側反弓	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0
坐骨神経痛	0	2 (1.5)	0	0	0	0
傾眠	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (2.3)
失神	0	1 (0.8)	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0
突発的睡眠	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
下肢静止不能症候群	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
すくみ現象	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
パーキンソン病	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
低血糖性意識消失	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
精神障害	6 (4.3)	10 (7.5)	9 (6.8)	4 (2.8)	9 (6.8)	9 (6.8)
不安	1 (0.7)	0	0	0	0	0
妄想	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
摂食障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
幻覚	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
幻視	2 (1.4)	4 (3.0)	6 (4.5)	2 (1.4)	4 (3.0)	6 (4.5)
不眠症	1 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
悪夢	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
被害妄想	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
レム睡眠異常	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0
夢遊症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
抑うつ症状	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
性欲過剰	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0

表 2.7.4-77 全ての有害事象及び副作用（ME2125-3 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)	プラセボ (N = 141)	50 mg (N = 133)	100 mg (N = 132)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害	3 (2.1)	0	2 (1.5)	2 (1.4)	0	1 (0.8)
排尿困難	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
尿閉	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿管結石症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	3 (2.3)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (5.0)	6 (4.5)	6 (4.5)	1 (0.7)	0	0
全頭脱毛症	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
水疱	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (0.8)	0	0	0
湿疹	2 (1.4)	2 (1.5)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0
過角化	0	0	2 (1.5)	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (0.8)	0	0	0
汗疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
爪の障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0
発疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.8)	0	0	0	0
抜歯	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血管障害	4 (2.8)	5 (3.8)	2 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.8)
高血圧	1 (0.7)	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	0
低血圧	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
起立性低血圧	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0
ショック	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
四肢静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
製品の問題	0	1 (0.8)	0	0	0	0
医療機器不具合	0	1 (0.8)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての事象	166 (74.8)	160 (71.7)	161 (71.9)	89 (40.1)	93 (41.7)	97 (43.3)	193 (70.2)	202 (73.7)	79 (28.7)	88 (32.1)
血液およびリンパ系障害	11 (5.0)	5 (2.2)	7 (3.1)	3 (1.4)	0	3 (1.3)	11 (4.0)	9 (3.3)	3 (1.1)	0
貧血	5 (2.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
慢性疾患の貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
好酸球増加症	4 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
白血球減少症	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
リンパ球減少症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
好中球増加症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血小板減少症	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.9)	4 (1.8)	9 (4.0)	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)	11 (4.0)	4 (1.5)	4 (1.5)	2 (0.7)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
第一度房室ブロック	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
動悸	1 (0.5)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
洞性徐脈	0	0	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
色覚異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
先天性嚢胞性腎疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
角膜ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮様嚢腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
包茎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
虹彩欠損	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (2.2)	6 (2.2)	3 (1.1)	0
メニエール病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
回転性めまい	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
内耳の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
甲状腺機能低下症	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	38 (17.1)	31 (13.9)	32 (14.3)	14 (6.3)	13 (5.8)	15 (6.7)	23 (8.4)	18 (6.6)	3 (1.1)	7 (2.6)
弱視	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
乱視	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障	17 (7.7)	15 (6.7)	18 (8.0)	7 (3.2)	8 (3.6)	7 (3.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
皮質白内障	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
核性白内障	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
嚢下白内障	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
色視症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
角膜混濁	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病網膜症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
複視	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	5 (1.8)	5 (1.8)	0	0
異常３色覚	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼脂	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
眼刺激	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
緑内障	1 (0.5)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
虹彩炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
流涙増加	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	4 (1.8)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
黄斑症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
虚血性視神経症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
後嚢部混濁	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
翼状片	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
瞳孔不同	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
屈折障害	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
網膜変性	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
網膜滲出物	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
網膜色素上皮症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
網膜色素沈着	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
斜視	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)
視力低下	4 (1.8)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
視力障害	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
黄斑円孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼そう痒症	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
脈絡網膜障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
網膜血管血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
網膜ドルーゼン	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
黄斑部瘢痕	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
加齢黄斑変性	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
暗順応遅延	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃腸障害	34 (15.3)	31 (13.9)	33 (14.7)	11 (5.0)	16 (7.2)	15 (6.7)	51 (18.5)	68 (24.8)	21 (7.6)	20 (7.3)
腹部不快感	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	0
腹部膨満	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0	1 (0.4)
腹痛	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	6 (2.2)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
上腹部痛	1 (0.5)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
アフタ性潰瘍	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
便秘	7 (3.2)	7 (3.1)	7 (3.1)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.4)	12 (4.4)	12 (4.4)	4 (1.5)	3 (1.1)
齲歯	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
下痢	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	7 (2.5)	7 (2.6)	1 (0.4)	2 (0.7)

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口内乾燥	5 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
消化不良	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	8 (2.9)	1 (0.4)	3 (1.1)
嚥下障害	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃炎	4 (1.8)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
消化器痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
吐血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
痔核	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血栓性痔核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胃酸過多	1 (0.5)	2 (0.9)	6 (2.7)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
悪心	6 (2.7)	7 (3.1)	8 (3.6)	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)	15 (5.5)	20 (7.3)	10 (3.6)	12 (4.4)
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
直腸出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸脱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
唾液腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
流涎過多	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
舌潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
嘔吐	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	6 (2.2)	2 (0.7)	2 (0.7)
痔出血	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
便通不規則	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (17.6)	33 (14.8)	32 (14.3)	11 (5.0)	11 (4.9)	11 (4.9)	29 (10.5)	28 (10.2)	11 (4.0)	6 (2.2)
無力症	10 (4.5)	7 (3.1)	6 (2.7)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
胸部不快感	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	0
胸痛	3 (1.4)	7 (3.1)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
死亡	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
不快感	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
顔面浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	9 (3.3)	4 (1.5)	6 (2.2)	1 (0.4)
冷感	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
熱感	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
歩行障害	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	0	0	4 (1.8)	4 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
全身性浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	5 (1.8)	4 (1.5)	0	0
疼痛	9 (4.1)	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
発熱	10 (4.5)	8 (3.6)	4 (1.8)	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
腫脹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
末梢腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
医薬品副作用	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
薬物不耐性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	5 (1.8)	1 (0.4)	0
治療効果短縮	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
胆管結石	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
金属アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	25 (11.3)	25 (11.2)	25 (11.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	49 (17.8)	63 (23.0)	0	1 (0.4)
口角口唇炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体部白癬	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	4 (1.5)	0	0
蜂巣炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
膀胱炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
毛包炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃腸炎	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
帯状疱疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
インフルエンザ	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0
腎感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
上咽頭炎	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	12 (4.4)	11 (4.0)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
爪囲炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
肺炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
膿皮症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
膿尿	6 (2.7)	7 (3.1)	6 (2.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
股部白癬	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道感染	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	4 (1.5)	0	0
尿路感染	6 (2.7)	6 (2.7)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0	12 (4.4)	19 (6.9)	0	1 (0.4)

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
エンテロバクター感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性関節炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白癬感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
蠕虫感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
寄生	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
気道感染	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
熱帯性好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
咬傷感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (5.0)	13 (5.8)	14 (6.3)	7 (3.2)	5 (2.2)	8 (3.6)	19 (6.9)	36 (13.1)	2 (0.7)	6 (2.2)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
鎖骨骨折	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	9 (4.1)	8 (3.6)	10 (4.5)	7 (3.2)	4 (1.8)	7 (3.1)	10 (3.6)	21 (7.7)	2 (0.7)	4 (1.5)
大腿骨骨折	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
頭部損傷	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
損傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
顎の骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
筋断裂	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
過量投与	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
橈骨骨折	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
交通事故	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
術後貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
顔面損傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	7 (2.6)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
関節損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼外傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
骨格損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸部損傷	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
上肢骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
処置による悪心	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気道内異物	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
臨床検査	61 (27.5)	41 (18.4)	43 (19.2)	19 (8.6)	17 (7.6)	19 (8.5)	25 (9.1)	19 (6.9)	8 (2.9)	3 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	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	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好塩基球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (3.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.4)	0	5 (1.8)	4 (1.5)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	4 (1.8)	4 (1.8)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
拡張期血圧低下	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
血圧上昇	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
収縮期血圧低下	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
血中尿素増加	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
体温上昇	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
色覚検査異常	5 (2.3)	0	4 (1.8)	3 (1.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	0
色覚検査赤緑異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中結晶陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心電図異常	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
好酸球数増加	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胎児ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼底検査異常	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
尿中ブドウ糖陽性	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	6 (2.7)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ヘモグロビン減少	7 (3.2)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
高比重リポ蛋白減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
眼圧上昇	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脂質増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
単球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
尿蛋白	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
赤血球数減少	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿中赤血球陽性	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
網膜機能検査異常	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
細隙灯試験異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿円柱	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
超低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
視力検査異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
視野検査異常	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
体重減少	9 (4.1)	8 (3.6)	8 (3.6)	5 (2.3)	5 (2.2)	5 (2.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	0
体重増加	5 (2.3)	3 (1.3)	6 (2.7)	3 (1.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.7)	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中白血球エステラーゼ	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
尿中赤血球	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中蛋白陽性	3 (1.4)	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
眼科検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿中亜硝酸塩	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌検査陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図変化	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
栄養状態異常	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	19 (8.6)	19 (8.5)	17 (7.6)	3 (1.4)	4 (1.8)	6 (2.7)	16 (5.8)	10 (3.6)	3 (1.1)	1 (0.4)
異常体重減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪液質	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
脱水	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
コントロール不良の糖尿病	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	5 (1.8)	0	0	0
高血糖	2 (0.9)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
高トリグリセリド血症	5 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0
低血糖	0	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
低カリウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重変動	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
食欲減退	5 (2.3)	4 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.7)	0
高脂血症	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低ＨＤＬコレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (13.1)	38 (17.0)	27 (12.1)	11 (5.0)	12 (5.4)	10 (4.5)	54 (19.6)	44 (16.1)	8 (2.9)	5 (1.8)
強直性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
関節痛	5 (2.3)	8 (3.6)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	13 (4.7)	9 (3.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
関節障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	13 (5.9)	10 (4.5)	12 (5.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	5 (2.2)	14 (5.1)	10 (3.6)	1 (0.4)	0
腱付着部症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肢径部痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋固縮	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.7)	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
筋痙縮	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	7 (2.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
筋力低下	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格痛	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	5 (1.8)	6 (2.2)	0	0
筋肉痛	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	5 (1.8)	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
頚部痛	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
変形性骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
変形性関節症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
骨粗鬆症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
四肢痛	7 (3.2)	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.3)	0	5 (1.8)	8 (2.9)	1 (0.4)	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
関節周囲炎	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
姿勢異常	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
運動性低下	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
脊椎関節障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脊椎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
椎間板障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋拘縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節不安定	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下顎腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	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 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	8 (2.9)	14 (5.1)	3 (1.1)	1 (0.4)
アクロコルドン	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
急性リンパ性白血病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)
膀胱新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
乳癌	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
線維腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血管腫	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0
非ホジキンリンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
前立腺腺腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ワルデンストローム・マクログロブリン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上咽頭癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
異形成母斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
神経系障害	76 (34.2)	95 (42.6)	83 (37.1)	49 (22.1)	60 (26.9)	56 (25.0)	69 (25.1)	92 (33.6)	39 (14.2)	58 (21.2)
味覚消失	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
アカシジア	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
無動	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
健忘	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
運動緩慢	3 (1.4)	1 (0.4)	5 (2.2)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0
灼熱感	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
舞踏病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	6 (2.7)	7 (3.1)	4 (1.8)	3 (1.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	8 (2.9)	10 (3.6)	7 (2.5)	5 (1.8)
体位性めまい	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
よだれ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
構語障害	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ジスキネジア	28 (12.6)	47 (21.1)	43 (19.2)	24 (10.8)	35 (15.7)	40 (17.9)	16 (5.8)	44 (16.1)	13 (4.7)	41 (15.0)
ジストニア	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顔面麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
頭部不快感	0	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
頭痛	10 (4.5)	13 (5.8)	11 (4.9)	5 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.8)	17 (6.2)	16 (5.8)	8 (2.9)	3 (1.1)
過眠症	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (2.9)	0	1 (0.4)
運動低下	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
意識消失	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
記憶障害	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
オンオフ現象	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
錯感覚	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.7)	4 (1.5)	0	2 (0.7)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経根障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
鎮静	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
感覚障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
傾眠	5 (2.3)	7 (3.1)	5 (2.2)	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)	9 (3.3)	11 (4.0)	7 (2.5)	7 (2.6)
会話障害	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	3 (1.1)	0	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
振戦	9 (4.1)	5 (2.2)	6 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
椎骨脳底動脈不全	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
視野欠損	7 (3.2)	8 (3.6)	7 (3.1)	3 (1.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
平衡障害	1 (0.5)	3 (1.3)	3 (1.3)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	0	1 (0.4)
頚髄神経根障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腰髄神経根障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
認知障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
書字障害	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経根痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
すくみ現象	3 (1.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
パーキンソン病	18 (8.1)	14 (6.3)	9 (4.0)	9 (4.1)	5 (2.2)	6 (2.7)	5 (1.8)	12 (4.4)	3 (1.1)	5 (1.8)
感覚運動障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
起立不耐性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
周期性四肢運動障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
痙攣性発声障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
表情減少	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
精神障害	26 (11.7)	18 (8.1)	23 (10.3)	12 (5.4)	7 (3.1)	12 (5.4)	33 (12.0)	45 (16.4)	15 (5.5)	21 (7.7)
異常な夢	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
不安	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (1.5)	7 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
身体疾患による不安障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無感情	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
錯乱状態	0	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
抑うつ気分	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
うつ病	12 (5.4)	2 (0.9)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.1)	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
情動障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
幻覚	6 (2.7)	5 (2.2)	3 (1.3)	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	7 (2.5)	6 (2.2)	4 (1.5)	6 (2.2)
幻視	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)
軽躁	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
衝動行為	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
初期不眠症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	7 (3.2)	3 (1.3)	8 (3.6)	3 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	5 (1.8)	12 (4.4)	2 (0.7)	5 (1.8)
易刺激性	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
リビドー亢進	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
中期不眠症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.7)
強迫観念	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
パニック発作	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
落ち着きのなさ	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
睡眠障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
ねごと	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
睡眠時驚愕	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
思考異常	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
精神緩慢	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
感情不安定	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
性欲過剰	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
短時間睡眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
物質誘発性精神病性障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	6 (2.7)	9 (4.0)	10 (4.5)	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	13 (4.7)	6 (2.2)	5 (1.8)	0
排尿困難	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
糖尿	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
失禁	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿意切迫	1 (0.5)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
神経因性膀胱	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
乏尿	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
多尿	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蛋白尿	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
切迫性尿失禁	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
排尿躊躇	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.5)	0	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
尿閉	1 (0.5)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
膀胱痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
尿管結石症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
月経過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
陰部そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
性機能不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
精巣痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
性器出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (5.0)	15 (6.7)	8 (3.6)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	10 (3.6)	15 (5.5)	1 (0.4)	0
喘息	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.1)	6 (2.2)	0	0
発声障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	4 (1.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
特発性肺線維症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
間質性肺疾患	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痙攣	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胸水	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺臓炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気道刺激症状	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
鼻漏	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
声帯障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (5.0)	8 (3.6)	10 (4.5)	6 (2.7)	1 (0.4)	4 (1.8)	23 (8.4)	27 (9.9)	5 (1.8)	5 (1.8)
光線角化症	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
脱毛症	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
湿疹	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
多汗症	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
過角化	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
黒子	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
神経皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)
多形日光疹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
乾癬	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
発疹	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
脂漏	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚色素脱失	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
被角血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

表 2.7.4-78 全ての有害事象及び副作用（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	016 試験						SETTLE 試験			
	有害事象			副作用			有害事象		副作用	
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)	プラセボ (N = 275)	50-100 mg (N = 274)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
苔癬様角化症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
爪床の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
日光黒子	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
社会問題	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
社会的入院	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外科および内科処置	4 (1.8)	4 (1.8)	5 (2.2)	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
胆嚢切除	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
膝手術	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
縫合	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
抜歯	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障手術	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
胃炎予防	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼内レンズ挿入	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル管理	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	20 (9.0)	20 (9.0)	19 (8.5)	9 (4.1)	7 (3.1)	9 (4.0)	13 (4.7)	13 (4.7)	2 (0.7)	4 (1.5)
動脈硬化症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	8 (3.6)	13 (5.8)	11 (4.9)	3 (1.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (2.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
低血圧	3 (1.4)	4 (1.8)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
起立性低血圧	6 (2.7)	5 (2.2)	6 (2.7)	5 (2.3)	4 (1.8)	5 (2.2)	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
血栓性閉塞性血管炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血栓性静脈炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
高血圧性血管障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
製品の問題	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
医療機器破損	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-79 全ての有害事象及び副作用（ME2125-4 試験）

器官別大分類 基本語	ME2125-4 試験	
	有害事象	副作用
	50-100 mg (N = 203)	50-100 mg (N = 203)
	n (%)	n (%)
全ての事象	159 (78.3)	79 (38.9)
血液およびリンパ系障害	5 (2.5)	3 (1.5)
貧血	3 (1.5)	2 (1.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	1 (0.5)
汎血球減少症	1 (0.5)	0
心臓障害	3 (1.5)	1 (0.5)
大動脈弁狭窄	2 (1.0)	1 (0.5)
心房細動	1 (0.5)	0
うっ血性心不全	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	5 (2.5)	1 (0.5)
感音性難聴	1 (0.5)	0
回転性めまい	3 (1.5)	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	1 (0.5)	0
眼障害	9 (4.4)	5 (2.5)
眼精疲労	2 (1.0)	1 (0.5)
結膜出血	1 (0.5)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.5)	0
角膜びらん	1 (0.5)	1 (0.5)
複視	1 (0.5)	1 (0.5)
眼乾燥	1 (0.5)	0
角膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	42 (20.7)	20 (9.9)
腹痛	2 (1.0)	1 (0.5)
上腹部痛	2 (1.0)	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)
慢性胃炎	1 (0.5)	0
便秘	11 (5.4)	6 (3.0)
齲歯	7 (3.4)	1 (0.5)
下痢	7 (3.4)	0
消化不良	2 (1.0)	2 (1.0)
嚥下障害	1 (0.5)	0
胃潰瘍	2 (1.0)	1 (0.5)
胃炎	3 (1.5)	2 (1.0)
イレウス	1 (0.5)	0
鼠径ヘルニア	2 (1.0)	0
口唇腫脹	1 (0.5)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	1 (0.5)
悪心	6 (3.0)	5 (2.5)
口腔内不快感	1 (0.5)	1 (0.5)
歯周病	1 (0.5)	0
流涎過多	1 (0.5)	1 (0.5)
口内炎	2 (1.0)	0
腸の軸捻転	1 (0.5)	0
嘔吐	2 (1.0)	0
大腸ポリープ	1 (0.5)	0
歯嚢胞	2 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (5.9)	6 (3.0)
胸痛	1 (0.5)	0
溺死	1 (0.5)	0
異常感	1 (0.5)	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.5)	1 (0.5)
浮腫	2 (1.0)	1 (0.5)
末梢性浮腫	2 (1.0)	1 (0.5)
発熱	3 (1.5)	1 (0.5)
口渇	2 (1.0)	1 (0.5)

表 2.7.4-79 全ての有害事象及び副作用（ME2125-4 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ME2125-4 試験	
	有害事象	副作用
	50-100 mg (N = 203)	50-100 mg (N = 203)
	n (%)	n (%)
肝胆道系障害	3 (1.5)	1 (0.5)
胆嚢炎	1 (0.5)	0
胆石症	1 (0.5)	0
急性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	72 (35.5)	3 (1.5)
虫垂炎	1 (0.5)	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.5)	0
気管支炎	1 (0.5)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.5)	0
結膜炎	2 (1.0)	1 (0.5)
膀胱炎	7 (3.4)	1 (0.5)
胃腸炎	3 (1.5)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0
歯肉炎	1 (0.5)	0
帯状疱疹	4 (2.0)	0
麦粒腫	1 (0.5)	0
インフルエンザ	4 (2.0)	0
上咽頭炎	42 (20.7)	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.5)	0
耳下腺炎	1 (0.5)	0
歯周炎	2 (1.0)	0
肺炎	3 (1.5)	0
歯髄炎	2 (1.0)	0
膿疱性皮疹	1 (0.5)	0
鼻炎	1 (0.5)	0
足部白癬	1 (0.5)	0
歯膿瘍	1 (0.5)	0
感染性腸炎	1 (0.5)	0
白癬感染	1 (0.5)	0
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.5)	0
感染性脊椎炎	1 (0.5)	0
感染性胸水	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	53 (26.1)	9 (4.4)
動物咬傷	1 (0.5)	0
節足動物刺傷	3 (1.5)	0
凍瘡	3 (1.5)	0
鎖骨骨折	1 (0.5)	0
転倒	25 (12.3)	7 (3.4)
大腿骨頚部骨折	3 (1.5)	0
大腿骨骨折	1 (0.5)	0
手骨折	1 (0.5)	1 (0.5)
上腕骨骨折	1 (0.5)	0
関節脱臼	1 (0.5)	0
裂傷	2 (1.0)	0
靭帯捻挫	1 (0.5)	0
筋損傷	1 (0.5)	1 (0.5)
膝蓋骨骨折	1 (0.5)	0
肋骨骨折	5 (2.5)	0
擦過傷	4 (2.0)	0
頚椎骨折	1 (0.5)	0
腰椎骨折	1 (0.5)	0
肉離れ	1 (0.5)	0
挫傷	25 (12.3)	1 (0.5)
創傷	8 (3.9)	0
熱傷	1 (0.5)	0
上肢骨折	1 (0.5)	0
陰茎損傷	1 (0.5)	0
熱中症	2 (1.0)	0

表 2.7.4-79 全ての有害事象及び副作用（ME2125-4 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ME2125-4 試験	
	有害事象	副作用
	50-100 mg (N = 203)	50-100 mg (N = 203)
	n (%)	n (%)
臨床検査	15 (7.4)	4 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	2 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0
血圧上昇	1 (0.5)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2 (1.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	0
赤血球数減少	1 (0.5)	0
体重減少	1 (0.5)	1 (0.5)
白血球数減少	2 (1.0)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0)	1 (0.5)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	5 (2.5)	1 (0.5)
脱水	4 (2.0)	0
食欲減退	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	33 (16.3)	9 (4.4)
関節痛	7 (3.4)	0
背部痛	9 (4.4)	1 (0.5)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.5)	0
尾骨痛	1 (0.5)	0
顎骨の外骨腫	1 (0.5)	0
筋膜炎	1 (0.5)	0
筋固縮	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.5)	1 (0.5)
筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.5)	0
骨壊死	1 (0.5)	0
骨粗鬆症	2 (1.0)	0
四肢痛	2 (1.0)	1 (0.5)
関節周囲炎	3 (1.5)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.5)	0
姿勢異常	2 (1.0)	2 (1.0)
変形性脊椎症	2 (1.0)	2 (1.0)
腱鞘炎	1 (0.5)	0
筋筋膜炎	1 (0.5)	0
四肢腫瘤	1 (0.5)	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 (1.0)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	0
前立腺癌	1 (0.5)	0
神経系障害	60 (29.6)	47 (23.2)
意識変容状態	1 (0.5)	0
脳梗塞	1 (0.5)	0
頚腕症候群	1 (0.5)	0
浮動性めまい	5 (2.5)	3 (1.5)
体位性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)
構語障害	1 (0.5)	1 (0.5)
味覚異常	1 (0.5)	1 (0.5)
ジスキネジア	36 (17.7)	33 (16.3)
ジストニア	1 (0.5)	1 (0.5)
顔面麻痺	1 (0.5)	1 (0.5)
頭痛	3 (1.5)	3 (1.5)

表 2.7.4-79 全ての有害事象及び副作用（ME2125-4 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ME2125-4 試験	
	有害事象	副作用
	50-100 mg (N = 203)	50-100 mg (N = 203)
	n (%)	n (%)
感覚鈍麻	1 (0.5)	0
悪性症候群	1 (0.5)	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.0)	0
パーキンソニズム	1 (0.5)	0
橈骨神経麻痺	1 (0.5)	0
坐骨神経痛	1 (0.5)	0
傾眠	4 (2.0)	3 (1.5)
失神	1 (0.5)	1 (0.5)
突発的睡眠	3 (1.5)	1 (0.5)
頚髄神経根障害	1 (0.5)	0
ラクナ梗塞	1 (0.5)	0
パーキンソン歩行	1 (0.5)	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	1 (0.5)
パーキンソン病	5 (2.5)	3 (1.5)
精神障害	16 (7.9)	13 (6.4)
譫妄	2 (1.0)	2 (1.0)
幻覚	2 (1.0)	2 (1.0)
幻視	5 (2.5)	5 (2.5)
不眠症	6 (3.0)	5 (2.5)
無為	1 (0.5)	0
不安障害	2 (1.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	8 (3.9)	3 (1.5)
排尿困難	1 (0.5)	1 (0.5)
緊張性膀胱	1 (0.5)	1 (0.5)
失禁	1 (0.5)	1 (0.5)
夜間頻尿	1 (0.5)	0
頻尿	2 (1.0)	0
急性腎障害	2 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (6.9)	1 (0.5)
喘息	1 (0.5)	0
咳嗽	1 (0.5)	0
鼻出血	2 (1.0)	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.5)	0
気胸	1 (0.5)	0
鼻漏	1 (0.5)	0
上気道の炎症	5 (2.5)	0
口腔咽頭痛	2 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	24 (11.8)	2 (1.0)
ざ瘡	1 (0.5)	0
脱毛症	1 (0.5)	1 (0.5)
円形脱毛症	1 (0.5)	1 (0.5)
水疱	1 (0.5)	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.5)	0
皮膚炎	3 (1.5)	0
薬疹	1 (0.5)	0
湿疹	5 (2.5)	0
皮脂欠乏性湿疹	4 (2.0)	0
汗疹	1 (0.5)	0
そう痒症	2 (1.0)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	0
皮膚剥脱	1 (0.5)	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0
皮脂欠乏症	2 (1.0)	0

表 2.7.4-79 全ての有害事象及び副作用（ME2125-4 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ME2125-4 試験	
	有害事象	副作用
	50-100 mg (N = 203)	50-100 mg (N = 203)
	n (%)	n (%)
血管障害	5 (2.5)	2 (1.0)
血腫	1 (0.5)	0
低血圧	2 (1.0)	2 (1.0)
不安定血圧	1 (0.5)	1 (0.5)
四肢静脈血栓症	2 (1.0)	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての事象	196 (88.3)	196 (87.9)	196 (87.5)	114 (51.4)	122 (54.7)	127 (56.7)
血液およびリンパ系障害	23 (10.4)	11 (4.9)	23 (10.3)	12 (5.4)	4 (1.8)	11 (4.9)
貧血	11 (5.0)	3 (1.3)	9 (4.0)	5 (2.3)	1 (0.4)	3 (1.3)
好塩基球増加症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
好酸球増加症	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (3.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
顆粒球増加症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
白血球増加症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
白血球減少症	3 (1.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.3)
リンパ球増加症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
リンパ球減少症	4 (1.8)	1 (0.4)	8 (3.6)	3 (1.4)	0	6 (2.7)
好中球減少症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
好中球増加症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
正球性貧血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
悪性貧血	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脾腫	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
血小板減少症	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
心臓障害	11 (5.0)	12 (5.4)	16 (7.1)	6 (2.7)	5 (2.2)	3 (1.3)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不整脈	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
第一度房室ブロック	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
徐脈	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
右脚ブロック	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心停止	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
心不全	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0
心肺停止	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	2 (0.9)	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0
心筋虚血	3 (1.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	0
動悸	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	0
洞性不整脈	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
洞性徐脈	0	0	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)
洞性頻脈	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
頻脈	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0
虚血性心筋症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心不快感	0	1 (0.4)	0	0	0	0
大動脈弁疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	0
色覚異常	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
先天性嚢胞性腎疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮様嚢腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋ジストロフィー	0	0	1 (0.4)	0	0	0
包茎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
虹彩欠損	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
耳および迷路障害	3 (1.4)	7 (3.1)	7 (3.1)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
難聴	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0
回転性めまい	2 (0.9)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	0
頭位性回転性めまい	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
前庭障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
聴力低下	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
耳垢分泌過多	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
内分泌障害	3 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	3 (1.4)	0	0	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	63 (28.4)	58 (26.0)	55 (24.6)	24 (10.8)	20 (9.0)	22 (9.8)
弱視	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
無水晶体眼	0	1 (0.4)	0	0	0	0
乱視	3 (1.4)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0
眼瞼皮膚弛緩症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
白内障	30 (13.5)	31 (13.9)	32 (14.3)	13 (5.9)	10 (4.5)	10 (4.5)
皮質白内障	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
核性白内障	5 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
嚢下白内障	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
霰粒腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
網脈絡膜萎縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0
色視症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
角膜混濁	0	1 (0.4)	0	0	0	0
糖尿病網膜症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
複視	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0
異常３色覚	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
眼脂	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
緑内障	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
遠視	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
角膜症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
流涙増加	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0
水晶体混濁	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0
黄斑変性	7 (3.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
黄斑症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
瞼板腺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
近視	0	1 (0.4)	0	0	0	0
眼充血	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
開放隅角緑内障	0	1 (0.4)	0	0	0	0
視神経萎縮	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
虚血性視神経症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
視神経乳頭陥凹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	0	0	2 (0.9)	0	0	0
後嚢部混濁	3 (1.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
翼状片	0	1 (0.4)	0	0	0	0
屈折障害	3 (1.4)	1 (0.4)	7 (3.1)	2 (0.9)	0	0
網膜変性	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
網膜障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
網膜滲出物	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
網膜出血	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
網膜色素上皮症	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
網膜色素沈着	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
高血圧性網膜症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
斜視	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
霧視	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
視力低下	8 (3.6)	3 (1.3)	8 (3.6)	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.8)
視力障害	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)
硝子体出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0
硝子体脱出	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼そう痒症	3 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
脈絡網膜障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
網膜ドルーゼン	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
黄斑部瘢痕	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
加齢黄斑変性	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
黄斑線維症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
暗順応遅延	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	56 (25.2)	61 (27.4)	61 (27.2)	17 (7.7)	24 (10.8)	22 (9.8)
腹部不快感	2 (0.9)	5 (2.2)	4 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
腹部膨満	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
腹痛	1 (0.5)	6 (2.7)	4 (1.8)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
下腹部痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
上腹部痛	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
便秘	13 (5.9)	19 (8.5)	18 (8.0)	4 (1.8)	8 (3.6)	5 (2.2)
齲歯	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
下痢	5 (2.3)	10 (4.5)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0
口内乾燥	8 (3.6)	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
消化不良	7 (3.2)	6 (2.7)	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)
嚥下障害	3 (1.4)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
小腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
排便回数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	7 (3.2)	7 (3.1)	7 (3.1)	1 (0.5)	3 (1.3)	3 (1.3)
びらん性胃炎	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
吐血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
血便排泄	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
痔核	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃酸過多	4 (1.8)	3 (1.3)	10 (4.5)	0	0	2 (0.9)
麻痺性イレウス	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
腸閉塞	1 (0.5)	0	0	0	0	0
偽性腸閉塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (1.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0
悪心	9 (4.1)	9 (4.0)	12 (5.4)	4 (1.8)	6 (2.7)	5 (2.2)
直腸出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
直腸狭窄	1 (0.5)	0	0	0	0	0
流涎過多	3 (1.4)	5 (2.2)	4 (1.8)	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.3)
口内炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
舌潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
嘔吐	4 (1.8)	4 (1.8)	7 (3.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
心窩部不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
痔出血	0	2 (0.9)	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.4)	0	0	0
便通不規則	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (30.6)	65 (29.1)	69 (30.8)	18 (8.1)	20 (9.0)	17 (7.6)
無力症	23 (10.4)	17 (7.6)	23 (10.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	5 (2.2)
胸部不快感	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	0
胸痛	6 (2.7)	10 (4.5)	4 (1.8)	3 (1.4)	2 (0.9)	0
嚢胞	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
死亡	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
不快感	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (0.9)	0
顔面浮腫	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
疲労	7 (3.2)	4 (1.8)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
冷感	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
熱感	1 (0.5)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0
歩行障害	6 (2.7)	5 (2.2)	5 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (1.8)
全身性浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
異常高熱	1 (0.5)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性浮腫	3 (1.4)	4 (1.8)	5 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	0
疼痛	13 (5.9)	8 (3.6)	9 (4.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)
発熱	21 (9.5)	23 (10.3)	16 (7.1)	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
突然死	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腫脹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
乾燥症	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.4)
末梢腫脹	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
ポリープ	0	0	1 (0.4)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
治療効果短縮	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	6 (2.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (1.4)	0	0
胆管結石	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
胆石症	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0
慢性肝炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肝不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
門脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
過敏症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	46 (20.7)	49 (22.0)	51 (22.8)	5 (2.3)	5 (2.2)	2 (0.9)
口角口唇炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌尿	1 (0.5)	0	0	0	0	0
体部白癬	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
蜂巣炎	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
耳感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
毛包炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
壊疽	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃腸炎	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
レプトスピラ症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
下気道感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
マラリア	0	1 (0.4)	0	0	0	0
上咽頭炎	7 (3.2)	6 (2.7)	6 (2.7)	0	0	0
爪真菌症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
中耳炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
爪囲炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
腹膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
急性腎盂腎炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
膿尿	10 (4.5)	10 (4.5)	7 (3.1)	0	3 (1.3)	0
敗血症	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0
股部白癬	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
足部白癬	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結核	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道感染	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	0
尿路感染	14 (6.3)	12 (5.4)	13 (5.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	0
前庭神経炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス感染	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
歯感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0
四肢膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0
赤痢	0	1 (0.4)	0	0	0	0
エンテロバクター感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性関節炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
癜風	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	0
椎間板炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白癬感染	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0
真菌性性器感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蠕虫感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
寄生	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
クレブシエラ感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
気道感染	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	27 (12.2)	30 (13.5)	22 (9.8)	14 (6.3)	14 (6.3)	11 (4.9)
動物咬傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	3 (1.4)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
転倒	20 (9.0)	21 (9.4)	18 (8.0)	13 (5.9)	13 (5.8)	10 (4.5)
大腿骨骨折	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
足骨折	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
手骨折	0	1 (0.4)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
上腕骨骨折	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腸骨骨折	0	1 (0.4)	0	0	0	0
損傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
顎の骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節脱臼	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
裂傷	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
過量投与	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
橈骨骨折	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
肋骨骨折	2 (0.9)	0	0	0	0	0
交通事故	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顔面損傷	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
挫傷	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
創傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0
転位骨折	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
関節損傷	0	1 (0.4)	0	0	0	0
四肢損傷	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
胸部損傷	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上肢骨折	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
皮膚擦過傷	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0
臨床検査	86 (38.7)	72 (32.3)	75 (33.5)	31 (14.0)	35 (15.7)	35 (15.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.5)	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	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	0
好塩基球数増加	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中クロール増加	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
血中コレステロール減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (5.4)	8 (3.6)	10 (4.5)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)
血中クレアチニン増加	3 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	11 (5.0)	9 (4.0)	12 (5.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (2.7)	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血圧低下	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
拡張期血圧低下	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
拡張期血圧上昇	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血圧上昇	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
収縮期血圧低下	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
血中ナトリウム増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	13 (5.9)	10 (4.5)	8 (3.6)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (1.8)
血中尿素増加	4 (1.8)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
体温上昇	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
色覚検査異常	5 (2.3)	1 (0.4)	6 (2.7)	3 (1.4)	0	5 (2.2)
色覚検査赤緑異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心電図異常	2 (0.9)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	3 (1.4)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	3 (1.3)
好酸球数減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	5 (2.3)	7 (3.1)	1 (0.4)	0	0	0
胎児ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼底検査異常	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.3)	0	3 (1.3)	1 (0.5)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.9)	4 (1.8)	4 (1.8)	0	1 (0.4)	0
ヘマトクリット減少	7 (3.2)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
ヘモグロビン減少	13 (5.9)	4 (1.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	1 (0.4)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.5)	3 (1.3)	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
眼圧上昇	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
脂質増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	5 (2.3)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	0
リンパ球数減少	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
単球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
好中球数増加	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板数減少	3 (1.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0
赤血球数減少	3 (1.4)	0	3 (1.3)	1 (0.5)	0	0
網膜機能検査異常	0	2 (0.9)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	4 (1.8)
超低比重リポ蛋白増加	3 (1.4)	4 (1.8)	5 (2.2)	0	0	3 (1.3)

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
視力検査異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0
視野検査異常	4 (1.8)	3 (1.3)	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)
体重減少	13 (5.9)	18 (8.1)	16 (7.1)	8 (3.6)	13 (5.8)	8 (3.6)
体重増加	8 (3.6)	5 (2.2)	10 (4.5)	5 (2.3)	5 (2.2)	5 (2.2)
白血球数減少	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
白血球数増加	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿中赤血球	3 (1.4)	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	6 (2.7)	4 (1.8)	7 (3.1)	0	2 (0.9)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿中ケトン体陽性	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0
尿中亜硝酸塩	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌検査陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心電図変化	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
栄養状態異常	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	31 (14.0)	35 (15.7)	33 (14.7)	4 (1.8)	5 (2.2)	7 (3.1)
異常体重減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脱水	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.4)	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
高コレステロール血症	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.5)	0	0
高血糖	3 (1.4)	7 (3.1)	7 (3.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高カリウム血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高トリグリセリド血症	7 (3.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
低アルブミン血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0
低血糖	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
低カリウム血症	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体重変動	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脂質異常症	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲減退	11 (5.0)	8 (3.6)	9 (4.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
高脂血症	3 (1.4)	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0
２型糖尿病	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	51 (23.0)	71 (31.8)	55 (24.6)	17 (7.7)	20 (9.0)	12 (5.4)
関節痛	9 (4.1)	18 (8.1)	8 (3.6)	3 (1.4)	3 (1.3)	0
背部痛	22 (9.9)	18 (8.1)	25 (11.2)	6 (2.7)	1 (0.4)	6 (2.7)
筋固縮	6 (2.7)	9 (4.0)	10 (4.5)	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.4)
筋痙縮	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
筋力低下	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
筋骨格痛	5 (2.3)	8 (3.6)	4 (1.8)	0	1 (0.4)	0
筋肉痛	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	0	0
頚部痛	5 (2.3)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
変形性関節症	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
骨粗鬆症	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
四肢痛	11 (5.0)	16 (7.2)	9 (4.0)	5 (2.3)	6 (2.7)	1 (0.4)
顎痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
姿勢異常	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0
滑液嚢腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
運動性低下	0	1 (0.4)	0	0	0	0
骨減少症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
脊椎関節障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格硬直	3 (1.4)	6 (2.7)	8 (3.6)	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (1.8)
四肢不快感	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	0
脊椎すべり症	0	1 (0.4)	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）	8 (3.6)	4 (1.8)	8 (3.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	4 (1.8)
アクロコルドン	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
基底細胞癌	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
血管腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
肝転移	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肺転移	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
前立腺腺腫	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
化膿性肉芽腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
直腸新生物	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肝癌	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経系障害	121 (54.5)	135 (60.5)	126 (56.3)	72 (32.4)	82 (36.8)	79 (35.3)
味覚消失	0	1 (0.4)	0	0	0	0
アカシジア	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
健忘	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	1 (0.4)	0
運動緩慢	4 (1.8)	5 (2.2)	6 (2.7)	0	1 (0.4)	3 (1.3)
灼熱感	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
小脳梗塞	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.5)	0	0	0	0	0
認知症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
浮動性めまい	10 (4.5)	9 (4.0)	4 (1.8)	6 (2.7)	6 (2.7)	1 (0.4)
体位性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
よだれ	0	1 (0.4)	0	0	0	0
構語障害	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
味覚異常	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
ジスキネジア	48 (21.6)	68 (30.5)	63 (28.1)	37 (16.7)	49 (22.0)	58 (25.9)
ジストニア	3 (1.4)	7 (3.1)	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (0.9)
錐体外路障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	1 (0.4)
頭痛	14 (6.3)	21 (9.4)	17 (7.6)	5 (2.3)	5 (2.2)	4 (1.8)
不全片麻痺	0	0	1 (0.4)	0	0	0
過眠症	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.5)	3 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
運動低下	3 (1.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
意識消失	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
記憶障害	2 (0.9)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
感覚異常性大腿神経痛	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
運動障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
神経痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
悪性症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0
オンオフ現象	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
錯感覚	3 (1.4)	4 (1.8)	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)
多発ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神運動亢進	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
神経根障害	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
鎮静	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
痙攣発作	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
感覚障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
セロトニン症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
傾眠	11 (5.0)	7 (3.1)	11 (4.9)	8 (3.6)	5 (2.2)	8 (3.6)
会話障害	2 (0.9)	6 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.5)	4 (1.8)	0
振戦	15 (6.8)	13 (5.8)	6 (2.7)	6 (2.7)	6 (2.7)	3 (1.3)
三叉神経痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
椎骨脳底動脈不全	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
視野欠損	17 (7.7)	12 (5.4)	14 (6.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.7)
平衡障害	2 (0.9)	4 (1.8)	5 (2.2)	0	3 (1.3)	2 (0.9)
肋間神経痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
頚髄神経根障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
認知障害	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
書字障害	0	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経根痛	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
すくみ現象	8 (3.6)	10 (4.5)	6 (2.7)	3 (1.4)	5 (2.2)	4 (1.8)
パーキンソン病	46 (20.7)	46 (20.6)	45 (20.1)	18 (8.1)	13 (5.8)	13 (5.8)
代謝性脳症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
表情減少	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
精神障害	43 (19.4)	46 (20.6)	34 (15.2)	16 (7.2)	16 (7.2)	16 (7.1)
異常な夢	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
不安	4 (1.8)	7 (3.1)	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0
身体疾患による不安障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
転換性障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
抑うつ気分	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
うつ病	16 (7.2)	5 (2.2)	7 (3.1)	6 (2.7)	2 (0.9)	4 (1.8)
解離性障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
幻覚	9 (4.1)	9 (4.0)	6 (2.7)	3 (1.4)	6 (2.7)	2 (0.9)
幻聴	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
幻視	3 (1.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
初期不眠症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
不眠症	15 (6.8)	21 (9.4)	13 (5.8)	4 (1.8)	4 (1.8)	4 (1.8)
易刺激性	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0
中期不眠症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
悪夢	0	1 (0.4)	0	0	0	0
パニック発作	1 (0.5)	0	0	0	0	0
レム睡眠異常	0	0	1 (0.4)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
睡眠障害	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ねごと	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
睡眠時驚愕	0	1 (0.4)	0	0	0	0
自殺念慮	0	1 (0.4)	0	0	0	0
自殺企図	0	1 (0.4)	0	0	0	0
思考異常	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
感情不安定	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
不安障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
物質誘発性精神病性障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎および尿路障害	22 (9.9)	19 (8.5)	19 (8.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)
膀胱頚部閉塞	1 (0.5)	0	0	0	0	0
膀胱結石	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
排尿困難	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
糖尿	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
血尿	1 (0.5)	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿意切迫	5 (2.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
腎結石症	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
神経因性膀胱	0	1 (0.4)	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	2 (0.9)
乏尿	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頻尿	5 (2.3)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0
多尿	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
蛋白尿	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腎不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0
排尿躊躇	0	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)
尿失禁	5 (2.3)	0	5 (2.2)	0	0	0
尿閉	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
高血圧性腎症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.5)	0	0	0	0	0
急性腎障害	0	0	2 (0.9)	0	0	0
尿管結石症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (2.7)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	3 (1.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
乳房腫瘤	0	0	1 (0.4)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
腟分泌物	1 (0.5)	0	0	0	0	0
前立腺腫大	1 (0.5)	0	0	0	0	0
性器出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (10.8)	23 (10.3)	22 (9.8)	3 (1.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
気管支痙攣	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	0	0	0	0	0
咳嗽	10 (4.5)	10 (4.5)	8 (3.6)	0	0	0
発声障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
呼吸困難	6 (2.7)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0
しゃっくり	0	0	2 (0.9)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
肺硬化	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肺障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痙攣	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
胸水	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
肺臓炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
気胸	1 (0.5)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
鼻漏	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)
咽喉刺激感	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喘鳴	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
口腔咽頭痛	5 (2.3)	6 (2.7)	1 (0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	26 (11.7)	30 (13.5)	25 (11.2)	10 (4.5)	7 (3.1)	9 (4.0)
脱毛症	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	0

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
円形脱毛症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
肝斑	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
接触皮膚炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)
異汗性湿疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
斑状出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
湿疹	3 (1.4)	4 (1.8)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紅斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
過角化	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
間擦疹	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0
扁平苔癬	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0
メラノーシス	0	0	1 (0.4)	0	0	0
汗疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
多形日光疹	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
そう痒症	3 (1.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
乾癬	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	0
発疹	2 (0.9)	4 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0
全身性皮疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
斑状皮疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脂漏	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
皮膚色素脱失	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
皮膚剥脱	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
皮膚色素過剰	1 (0.5)	0	3 (1.3)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尋常性白斑	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
光線性皮膚症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
糖尿病性足病変	0	1 (0.4)	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
苔癬様角化症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
日光黒子	0	1 (0.4)	0	0	0	0
外科および内科処置	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)	0	0
胆嚢切除	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膝手術	0	1 (0.4)	0	0	0	0
縫合	0	1 (0.4)	0	0	0	0
抜歯	1 (0.5)	0	0	0	0	0
白内障手術	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0
眼内レンズ挿入	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	0
血管障害	28 (12.6)	29 (13.0)	31 (13.8)	13 (5.9)	9 (4.0)	16 (7.1)
動脈瘤	0	0	1 (0.4)	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
血腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	13 (5.9)	20 (9.0)	19 (8.5)	5 (2.3)	4 (1.8)	7 (3.1)
低血圧	4 (1.8)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)

表 2.7.4-80 全ての有害事象及び副作用（016/018 試験合算）（続き）

器官別大分類 基本語	016/018 試験合算					
	有害事象			副作用		
	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)	プラセボ (N = 222)	50 mg (N = 223)	100 mg (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
リンパ浮腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
起立性低血圧	9 (4.1)	5 (2.2)	8 (3.6)	7 (3.2)	4 (1.8)	7 (3.1)
末梢血管障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
静脈瘤	1 (0.5)	0	0	0	0	0
糖尿病性微小血管症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
高血圧性血管障害	3 (1.4)	0	0	1 (0.5)	0	0
ほてり	1 (0.5)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-81 治験薬の投与中止に至った有害事象（国内試験、海外試験）

器官別大分類 基本語	国内試験 サフィナミド (N = 468)		海外試験 サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての事象	34 (7.3)	20 (4.3)	88 (8.5)	48 (4.6)
心臓障害	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
不整脈	0	0	1 (0.1)	0
心不全	0	0	1 (0.1)	0
心肺停止	0	0	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
動悸	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心室性頻脈	0	0	1 (0.1)	0
眼障害	1 (0.2)	1 (0.2)	9 (0.9)	4 (0.4)
嚢下白内障	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
糖尿病網膜症	0	0	1 (0.1)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
黄斑症	0	0	1 (0.1)	0
視神経萎縮	0	0	1 (0.1)	0
網膜色素脱失	0	0	1 (0.1)	0
網膜滲出物	0	0	1 (0.1)	0
霧視	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
視神経障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.4)	1 (0.2)	8 (0.8)	5 (0.5)
腹部不快感	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腹痛	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
上腹部痛	0	0	1 (0.1)	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
便秘	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
下痢	0	0	1 (0.1)	0
イレウス	1 (0.2)	0	0	0
悪心	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.5)	4 (0.4)
無力症	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
胸部不快感	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
不快感	0	0	1 (0.1)	0
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	0
胆嚢炎	1 (0.2)	0	0	0
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
黄疸	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	2 (0.4)	0	4 (0.4)	1 (0.1)
穿孔性虫垂炎	1 (0.2)	0	0	0
Ａ型肝炎	0	0	1 (0.1)	0
ウイルス性肝炎	0	0	1 (0.1)	0
レプトスピラ症	0	0	1 (0.1)	0
マラリア	0	0	1 (0.1)	0
敗血症	0	0	1 (0.1)	0
尿路感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
感染性脊椎炎	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.9)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
転倒	0	0	1 (0.1)	0
大腿骨頚部骨折	2 (0.4)	0	0	0
過量投与	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
頚椎骨折	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	0	0	4 (0.4)	3 (0.3)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.1)	0
心電図変化	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4-81 治験薬の投与中止に至った有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験 サフィナミド (N = 468)		海外試験 サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
悪液質	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.1)	0
食欲減退	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	6 (0.6)	4 (0.4)
関節痛	0	0	1 (0.1)	0
筋固縮	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
筋痙縮	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
変形性脊椎症	0	0	1 (0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	0	11 (1.1)	5 (0.5)
基底細胞癌	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
乳癌	0	0	1 (0.1)	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.1)	0
結腸癌	0	0	1 (0.1)	0
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺転移	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (0.1)	0
直腸腺癌	0	0	1 (0.1)	0
前立腺癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
卵巣上皮癌	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸新生物	0	0	1 (0.1)	0
神経系障害	11 (2.4)	7 (1.5)	32 (3.1)	22 (2.1)
運動緩慢	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
小脳梗塞	0	0	1 (0.1)	0
脳梗塞	1 (0.2)	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.1)	0
浮動性めまい	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
ジスキネジア	5 (1.1)	5 (1.1)	14 (1.4)	11 (1.1)
頭部不快感	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肝性脳症	0	0	1 (0.1)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
記憶障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
錯感覚	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0	0
セロトニン症候群	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
傾眠	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
脊髄圧迫	0	0	1 (0.1)	0
振戦	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
椎骨脳底動脈不全	0	0	1 (0.1)	0
平衡障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
認知障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	0	0
パーキンソン病	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)
精神障害	8 (1.7)	8 (1.7)	11 (1.1)	7 (0.7)
自殺既遂	0	0	1 (0.1)	0
錯乱状態	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
譫妄	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
妄想	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
うつ病	0	0	1 (0.1)	0
幻覚	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)	0
幻聴	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
幻視	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.3)
故意の自傷行為	0	0	1 (0.1)	0
被害妄想	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
睡眠時驚愕	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
不安障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
性欲過剰	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

表 2.7.4-81 治験薬の投与中止に至った有害事象（国内試験、海外試験）（続き）

器官別大分類 基本語	国内試験		海外試験	
	サフィナミド (N = 468)		サフィナミド (N = 1037)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害	1 (0.2)	0	0	0
急性腎障害	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	6 (0.6)	2 (0.2)
呼吸困難	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
誤嚥性肺炎	0	0	2 (0.2)	0
肺臓炎	0	0	2 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
水疱	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
多汗症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
発疹	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
不安定血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.4.7.2 臨床検査

2.7.4.7.2.1 血液学的検査

2.7.4.7.2.1.1 国内外プラセボ対照試験

表 2.7.4-82 血液学的検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-3 試験）

臨床検査項目	投与群	評価時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
RBC（×10000/μL） ［M：427–570］ ［F：376–500］	プラセボ	ベースライン	141	429.84	46.46	430.00	300.00, 557.00
		最終評価時	139	425.81	46.49	427.00	331.00, 582.00
		変化量	139	-3.76	20.96	-2.00	-52.00, 87.00
	50 mg	ベースライン	133	434.77	47.04	433.00	278.00, 540.00
		最終評価時	133	430.57	44.26	429.00	333.00, 560.00
		変化量	133	-4.20	26.47	-7.00	-59.00, 120.00
	100 mg	ベースライン	131	431.31	50.72	432.00	264.00, 560.00
		最終評価時	130	426.62	50.05	431.00	243.00, 545.00
		変化量	129	-4.10	21.37	-7.00	-60.00, 67.00
WBC（/μL） ［M：3900–9800］ ［F：3500–9100］	プラセボ	ベースライン	141	5340.43	1284.30	5200.00	2400.00, 9400.00
		最終評価時	139	5401.44	1254.96	5300.00	2700.00, 9500.00
		変化量	139	47.48	947.79	100.00	-2300.00, 2800.00
	50 mg	ベースライン	133	5423.31	1492.60	5300.00	2500.00, 10600.00
		最終評価時	133	5266.92	1442.42	5200.00	2300.00, 11100.00
		変化量	133	-156.39	1429.79	-200.00	-5800.00, 5500.00
	100 mg	ベースライン	131	5494.66	1587.03	5200.00	1700.00, 13800.00
		最終評価時	130	5617.69	1674.59	5400.00	2500.00, 12400.00
		変化量	129	112.40	1472.46	200.00	-8000.00, 5100.00
好中球（%） ［B：40.0–74.0］	プラセボ	ベースライン	141	63.68	8.31	64.20	40.80, 84.70
		最終評価時	139	64.34	8.35	64.50	44.60, 84.80
		変化量	139	0.71	5.96	0.90	-11.80, 20.60
	50 mg	ベースライン	133	64.55	8.85	63.90	38.80, 89.20
		最終評価時	133	63.60	8.44	63.90	42.20, 81.60
		変化量	133	-0.95	8.24	0.20	-24.80, 24.60
	100 mg	ベースライン	131	64.54	9.22	64.90	41.80, 85.30
		最終評価時	130	65.64	9.21	66.50	41.80, 91.00
		変化量	129	1.15	7.08	1.40	-19.90, 22.80
リンパ球（%） ［B：18.0–59.0］	プラセボ	ベースライン	141	28.21	7.85	27.90	6.50, 49.00
		最終評価時	139	27.56	7.83	27.30	7.90, 48.50
		変化量	139	-0.67	5.48	-0.40	-18.20, 11.10
	50 mg	ベースライン	133	27.29	7.74	26.90	8.00, 50.20
		最終評価時	133	28.25	7.81	27.40	12.10, 49.80
		変化量	133	0.96	7.20	-0.20	-22.20, 24.10
	100 mg	ベースライン	131	27.18	8.56	26.90	8.50, 51.30
		最終評価時	130	26.26	8.57	26.00	5.20, 51.30
		変化量	129	-0.97	6.08	-0.90	-21.30, 17.10
単球（%） ［B：0.0–8.0］	プラセボ	ベースライン	141	5.52	1.46	5.50	2.80, 11.30
		最終評価時	139	5.43	1.42	5.20	3.20, 12.50
		変化量	139	-0.10	1.21	-0.10	-3.40, 5.00
	50 mg	ベースライン	133	5.53	1.54	5.20	2.40, 11.40
		最終評価時	133	5.55	1.47	5.30	3.00, 10.80
		変化量	133	0.02	1.57	0.10	-4.30, 6.00
	100 mg	ベースライン	131	5.63	1.55	5.30	1.30, 10.50
		最終評価時	130	5.39	1.75	5.20	1.40, 15.60
		変化量	129	-0.21	1.35	-0.20	-3.40, 5.10
好酸球（%） ［B：0.0–6.0］	プラセボ	ベースライン	141	2.08	1.58	1.60	0.00, 8.70
		最終評価時	139	2.16	1.69	1.70	0.20, 10.60
		変化量	139	0.05	1.12	0.00	-4.10, 5.40
	50 mg	ベースライン	133	2.11	1.90	1.50	0.00, 10.10
		最終評価時	133	2.09	1.77	1.40	0.20, 9.90
		変化量	133	-0.02	1.45	0.00	-7.60, 6.50
	100 mg	ベースライン	131	2.15	1.96	1.60	0.00, 11.00
		最終評価時	130	2.20	2.30	1.40	0.00, 17.40
		変化量	129	0.02	1.88	-0.10	-4.70, 15.60

表 2.7.4-82 血液学的検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-3 試験）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
好塩基球（%）	プラセボ	ベースライン	141	0.51	0.34	0.40	0.10, 2.70
［B：0.0–2.0］		最終評価時	139	0.51	0.38	0.40	0.00, 3.40
		変化量	139	0.00	0.24	0.00	-0.60, 0.90
	50 mg	ベースライン	133	0.52	0.32	0.50	0.00, 1.90
		最終評価時	133	0.51	0.32	0.40	0.00, 1.90
		変化量	133	-0.01	0.27	0.00	-0.90, 0.90
	100 mg	ベースライン	131	0.50	0.33	0.40	0.00, 2.00
		最終評価時	130	0.50	0.37	0.40	0.00, 2.50
		変化量	129	0.01	0.32	0.00	-1.40, 1.30
Hb（g/dL）	プラセボ	ベースライン	141	13.20	1.47	13.20	8.00, 16.90
［M：13.5–17.6］		最終評価時	139	13.10	1.56	13.00	9.00, 17.70
［F：11.3–15.2］		変化量	139	-0.09	0.61	-0.10	-2.60, 1.40
	50 mg	ベースライン	133	13.23	1.58	13.20	7.10, 16.80
		最終評価時	133	13.23	1.43	13.20	9.40, 17.50
		変化量	133	0.00	0.95	-0.10	-1.50, 5.90
	100 mg	ベースライン	131	13.10	1.52	13.00	8.20, 17.30
		最終評価時	130	13.12	1.40	13.15	8.70, 16.60
		変化量	129	-0.02	0.66	-0.10	-1.80, 1.80
PLT（×10000/μL）	プラセボ	ベースライン	141	23.03	5.26	22.70	11.70, 37.20
［M：13.1–36.2］		最終評価時	139	23.34	5.53	22.80	11.50, 43.30
［F：13.0–36.9］		変化量	139	0.26	2.85	0.10	-9.20, 11.50
	50 mg	ベースライン	133	24.39	6.45	22.90	11.70, 51.60
		最終評価時	133	24.53	6.27	23.20	12.90, 47.10
		変化量	133	0.14	4.15	0.10	-19.50, 18.30
	100 mg	ベースライン	131	24.11	6.52	23.80	9.20, 60.60
		最終評価時	130	24.39	6.38	24.05	10.50, 44.40
		変化量	129	0.17	4.00	-0.20	-21.60, 17.20
Ht（%）	プラセボ	ベースライン	141	40.46	4.21	40.30	26.00, 52.40
［M：39.8–51.8］		最終評価時	139	39.96	4.26	39.80	28.90, 54.40
［F：33.4–44.9］		変化量	139	-0.49	2.02	-0.30	-5.90, 4.80
	50 mg	ベースライン	133	40.53	4.40	40.50	23.60, 49.60
		最終評価時	133	40.23	3.97	40.10	30.60, 52.80
		変化量	133	-0.30	2.86	-0.60	-6.40, 15.10
	100 mg	ベースライン	131	40.32	4.32	40.60	27.30, 52.60
		最終評価時	130	40.04	4.18	40.65	25.80, 50.10
		変化量	129	-0.34	2.12	-0.40	-5.80, 6.30

［ ］：基準値範囲（M＝ 男性、F＝ 女性、B＝ 男女共通）

表 2.7.4-83 血液学的検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（016 試験、SETTLE 試験）

臨床検査項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
RBC（10^{12}/L）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	4.55	0.54	4.55	2.75, 6.30
			最終評価時	217	4.56	0.54	4.51	3.11, 6.13
			変化量	217	0.01	0.36	0.01	-1.41, 1.86
		50 mg	ベースライン	223	4.56	0.50	4.57	2.73, 6.22
			最終評価時	218	4.58	0.53	4.57	1.83, 6.28
			変化量	218	0.02	0.34	0.03	-0.99, 1.33
		100 mg	ベースライン	224	4.57	0.53	4.59	2.54, 5.90
			最終評価時	218	4.58	0.51	4.60	2.53, 5.94
			変化量	218	0.01	0.34	-0.02	-1.09, 2.15
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	4.40	0.47	4.40	3.10, 6.10
			最終評価時	275	4.38	0.48	4.30	3.10, 6.50
			変化量	275	-0.02	0.27	0.00	-0.80, 1.70
		50-100 mg	ベースライン	274	4.49	0.47	4.50	2.80, 6.50
			最終評価時	274	4.42	0.47	4.40	2.80, 6.20
			変化量	274	-0.07	0.26	-0.10	-1.00, 0.90
WBC（10^{9}/L）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	6.58	1.67	6.40	2.30, 11.70
			最終評価時	217	6.71	1.68	6.40	3.00, 12.50
			変化量	217	0.16	1.55	0.10	-4.10, 4.20
		50 mg	ベースライン	223	6.53	1.74	6.40	2.90, 13.50
			最終評価時	218	6.70	1.74	6.50	3.10, 12.70
			変化量	218	0.20	1.42	0.30	-3.80, 5.50
		100 mg	ベースライン	224	6.68	1.74	6.60	2.40, 13.40
			最終評価時	218	6.86	1.88	6.80	2.80, 14.20
			変化量	218	0.17	1.53	0.20	-4.50, 5.90
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	6.42	1.58	6.20	2.60, 14.40
			最終評価時	275	6.63	3.81	6.20	2.50, 63.40
			変化量	275	0.22	3.69	0.10	-6.30, 56.20
		50-100 mg	ベースライン	274	6.42	1.73	6.20	3.00, 16.80
			最終評価時	274	6.46	1.75	6.30	1.90, 13.10
			変化量	274	0.04	1.57	0.05	-9.60, 5.90
好中球（10^{9}/L）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	4.13	1.35	3.93	1.26, 8.66
			最終評価時	217	4.25	1.36	4.03	1.61, 8.97
			変化量	217	0.15	1.36	0.12	-3.38, 4.64
		50 mg	ベースライン	223	4.09	1.35	3.89	1.34, 9.87
			最終評価時	218	4.20	1.32	3.97	1.80, 8.82
			変化量	218	0.12	1.21	0.19	-4.06, 4.22
		100 mg	ベースライン	224	4.24	1.32	4.07	1.09, 9.73
			最終評価時	218	4.39	1.55	4.15	1.81, 12.01
			変化量	218	0.14	1.28	0.05	-3.59, 4.88
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	4.26	1.33	4.10	1.80, 12.20
			最終評価時	275	4.27	1.39	4.00	1.50, 10.50
			変化量	275	0.00	1.34	0.00	-6.60, 5.10
		50-100 mg	ベースライン	274	4.26	1.42	4.00	1.50, 11.20
			最終評価時	274	4.31	1.50	4.10	1.00, 10.50
			変化量	274	0.05	1.44	0.00	-8.70, 6.10
リンパ球（10^{9}/L）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	1.73	0.54	1.65	0.42, 3.84
			最終評価時	217	1.76	0.54	1.70	0.45, 3.28
			変化量	217	0.03	0.50	0.01	-2.52, 1.74
		50 mg	ベースライン	223	1.73	0.70	1.64	0.61, 5.56
			最終評価時	218	1.80	0.65	1.73	0.65, 3.98
			変化量	218	0.08	0.44	0.10	-1.70, 1.37
		100 mg	ベースライン	224	1.72	0.57	1.62	0.31, 3.90
			最終評価時	218	1.77	0.59	1.70	0.60, 3.49
			変化量	218	0.05	0.54	0.08	-2.11, 2.37
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	1.62	0.55	1.60	0.60, 5.30
			最終評価時	275	1.81	3.31	1.50	0.60, 55.80
			変化量	275	0.19	3.28	0.00	-3.50, 53.90
		50-100 mg	ベースライン	274	1.61	0.57	1.50	0.60, 5.70
			最終評価時	274	1.60	0.57	1.60	0.50, 5.50
			変化量	274	-0.01	0.43	0.00	-2.10, 1.30

表 2.7.4-83 血液学的検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

臨床検査項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
単球（10^9/L）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	0.46	0.18	0.43	0.14, 1.08
			最終評価時	217	0.46	0.18	0.43	0.16, 1.66
			変化量	217	0.00	0.18	0.00	-0.72, 0.86
		50 mg	ベースライン	223	0.45	0.19	0.41	0.11, 1.16
			最終評価時	218	0.46	0.20	0.43	0.06, 1.26
			変化量	218	0.01	0.18	0.01	-0.86, 0.50
		100 mg	ベースライン	224	0.45	0.18	0.41	0.10, 1.58
			最終評価時	218	0.45	0.18	0.42	0.16, 1.31
			変化量	218	0.01	0.19	0.02	-1.13, 1.13
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	0.37	0.16	0.40	0.10, 1.00
			最終評価時	275	0.39	0.23	0.40	0.00, 3.20
			変化量	275	0.02	0.23	0.00	-0.70, 2.80
		50-100 mg	ベースライン	274	0.37	0.16	0.40	0.00, 1.10
			最終評価時	274	0.38	0.15	0.40	0.00, 1.00
			変化量	274	0.01	0.16	0.00	-0.50, 0.60
好酸球（10^9/L）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	0.20	0.19	0.15	0.02, 1.89
			最終評価時	217	0.18	0.18	0.13	0.01, 1.31
			変化量	217	-0.02	0.15	-0.01	-0.73, 0.80
		50 mg	ベースライン	223	0.18	0.17	0.13	0.02, 1.50
			最終評価時	218	0.17	0.17	0.12	0.01, 1.00
			変化量	218	-0.01	0.14	-0.01	-0.92, 0.53
		100 mg	ベースライン	224	0.21	0.21	0.16	0.02, 2.17
			最終評価時	218	0.19	0.18	0.13	0.01, 1.29
			変化量	218	-0.02	0.14	-0.01	-0.88, 0.43
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	0.17	0.24	0.10	0.00, 2.00
			最終評価時	275	0.16	0.20	0.10	0.00, 1.70
			変化量	275	-0.01	0.14	0.00	-1.00, 0.70
		50-100 mg	ベースライン	274	0.17	0.18	0.10	0.00, 1.40
			最終評価時	274	0.15	0.14	0.10	0.00, 1.20
			変化量	274	-0.02	0.14	0.00	-1.00, 0.60
好塩基球（10^9/L）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	0.06	0.04	0.06	0.00, 0.23
			最終評価時	217	0.06	0.04	0.05	0.00, 0.23
			変化量	217	-0.01	0.06	0.00	-0.23, 0.18
		50 mg	ベースライン	223	0.06	0.04	0.06	0.00, 0.37
			最終評価時	218	0.06	0.04	0.06	0.00, 0.19
			変化量	218	0.00	0.06	0.00	-0.29, 0.19
		100 mg	ベースライン	224	0.06	0.05	0.06	0.00, 0.23
			最終評価時	218	0.06	0.04	0.06	0.00, 0.27
			変化量	218	0.00	0.06	0.00	-0.18, 0.21
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	0.03	0.02	0.02	0.00, 0.13
			最終評価時	275	0.03	0.02	0.02	0.00, 0.16
			変化量	275	0.00	0.02	0.00	-0.13, 0.07
		50-100 mg	ベースライン	274	0.03	0.02	0.02	0.00, 0.14
			最終評価時	274	0.03	0.02	0.02	0.00, 0.14
			変化量	274	0.00	0.02	0.00	-0.12, 0.13
Hb (g/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	136.85	16.70	139.00	84.00, 186.00
			最終評価時	217	136.05	17.00	135.00	85.00, 185.00
			変化量	217	-0.69	10.61	0.00	-44.00, 44.00
		50 mg	ベースライン	223	137.33	15.22	137.00	83.00, 176.00
			最終評価時	218	137.57	15.66	137.00	83.00, 177.00
			変化量	218	0.32	9.33	0.50	-26.00, 33.00
		100 mg	ベースライン	224	137.74	16.26	138.00	49.00, 185.00
			最終評価時	218	138.17	14.84	139.00	100.00, 174.00
			変化量	218	0.41	10.30	0.00	-32.00, 77.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	136.75	13.70	137.00	78.00, 176.00
			最終評価時	275	136.19	13.84	135.00	96.00, 175.00
			変化量	275	-0.57	7.94	-1.00	-24.00, 50.00
		50-100 mg	ベースライン	274	138.70	13.92	140.00	84.00, 180.00
			最終評価時	274	136.91	14.75	138.00	87.00, 176.00
			変化量	274	-1.79	7.40	-1.00	-31.00, 17.00

表 2.7.4-83 血液学的検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

臨床検査項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
PLT（10^9/L）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	232.30	67.48	230.50	59.00, 448.00
			最終評価時	217	241.70	69.07	238.00	62.00, 410.00
			変化量	217	9.03	50.45	8.00	-127.00, 246.00
		50 mg	ベースライン	223	248.04	82.16	243.00	64.00, 578.00
			最終評価時	218	253.86	80.02	250.00	65.00, 547.00
			変化量	218	5.90	54.45	7.00	-171.00, 175.00
		100 mg	ベースライン	224	242.74	74.43	234.50	78.00, 523.00
			最終評価時	218	247.08	75.01	242.00	68.00, 689.00
			変化量	218	4.23	61.48	3.00	-200.00, 271.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	272	221.73	54.59	218.50	93.00, 463.00
			最終評価時	274	217.27	55.03	213.00	20.00, 435.00
			変化量	272	-4.15	36.75	-1.50	-254.00, 153.00
		50-100 mg	ベースライン	269	216.98	56.64	210.00	7.00, 511.00
			最終評価時	274	216.35	51.89	208.50	103.00, 401.00
			変化量	269	-0.82	35.15	-2.00	-243.00, 230.00
Ht (Proportion of 1.0)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	0.43	0.05	0.44	0.27, 0.61
			最終評価時	217	0.43	0.05	0.43	0.31, 0.58
			変化量	217	0.00	0.04	0.00	-0.15, 0.14
		50 mg	ベースライン	223	0.44	0.05	0.44	0.29, 0.55
			最終評価時	218	0.43	0.05	0.43	0.26, 0.58
			変化量	218	0.00	0.03	0.00	-0.10, 0.11
		100 mg	ベースライン	224	0.44	0.05	0.44	0.23, 0.55
			最終評価時	218	0.43	0.05	0.44	0.31, 0.56
			変化量	218	0.00	0.03	-0.01	-0.12, 0.21
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	0.41	0.04	0.41	0.25, 0.53
			最終評価時	275	0.41	0.04	0.41	0.29, 0.53
			変化量	275	0.00	0.03	0.00	-0.09, 0.13
		50-100 mg	ベースライン	273	0.42	0.04	0.42	0.27, 0.53
			最終評価時	274	0.41	0.04	0.42	0.28, 0.53
			変化量	273	0.00	0.02	0.00	-0.09, 0.06

表 2.7.4-84 血液学的検査値が異常変動した被験者の割合（ME2125-3 試験）

			プラセボ		50 mg		100 mg	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
RBC	いずれかの時点	Low/Normal→High	138	3 (2.2)	129	0	129	0
		Normal/High→Low	110	25 (22.7)	108	25 (23.1)	96	16 (16.7)
	最終評価時	Low/Normal→High	138	1 (0.7)	129	0	129	0
		Normal/High→Low	110	9 (8.2)	108	8 (7.4)	96	12 (12.5)
WBC	いずれかの時点	Low/Normal→High	138	6 (4.3)	129	5 (3.9)	128	10 (7.8)
		Normal/High→Low	131	13 (9.9)	123	20 (16.3)	122	17 (13.9)
	最終評価時	Low/Normal→High	138	0	129	1 (0.8)	128	4 (3.1)
		Normal/High→Low	131	4 (3.1)	123	12 (9.8)	122	8 (6.6)
Hb	いずれかの時点	Low/Normal→High	138	2 (1.4)	130	1 (0.8)	128	0
		Normal/High→Low	119	24 (20.2)	104	18 (17.3)	96	12 (12.5)
	最終評価時	Low/Normal→High	138	2 (1.4)	130	1 (0.8)	128	0
		Normal/High→Low	119	11 (9.2)	104	6 (5.8)	96	7 (7.3)
PLT	いずれかの時点	Low/Normal→High	138	6 (4.3)	127	10 (7.9)	126	3 (2.4)
		Normal/High→Low	135	1 (0.7)	131	1 (0.8)	124	2 (1.6)
	最終評価時	Low/Normal→High	138	1 (0.7)	127	4 (3.1)	126	3 (2.4)
		Normal/High→Low	135	0	131	0	124	0
Ht	いずれかの時点	Low/Normal→High	135	2 (1.5)	129	3 (2.3)	125	2 (1.6)
		Normal/High→Low	124	17 (13.7)	116	16 (13.8)	103	9 (8.7)
	最終評価時	Low/Normal→High	135	1 (0.7)	129	2 (1.6)	125	0
		Normal/High→Low	124	10 (8.1)	116	6 (5.2)	103	7 (6.8)

N：対象被験者数、n：発生被験者数、Low：基準値範囲未満、Normal：基準値範囲内、High：基準値範囲超

Low/Normal→High：検査値がベースライン時の Low 又は Normal からいずれかの時点（若しくは最終評価時点）で High に変動した被験者

Normal/High→Low：検査値がベースライン時の Normal 又は High からいずれかの時点（若しくは最終評価時点）で Low に変動した被験者

% = n/N × 100

表 2.7.4-85 血液学的検査値が異常変動した被験者の割合（016 試験、SETTLE 試験）

			016 試験						SETTLE 試験			
			プラセボ		50 mg		100 mg		プラセボ		50-100 mg	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
RBC	いずれかの時点	Low/Normal→High	215	2 (0.9)	217	1 (0.5)	217	2 (0.9)	273	0	273	0
		Normal/High→Low	120	49 (40.8)	121	32 (26.4)	123	41 (33.3)	244	24 (9.8)	256	33 (12.9)
	最終評価時	Low/Normal→High	215	1 (0.5)	217	1 (0.5)	217	0	273	0	273	0
		Normal/High→Low	120	22 (18.3)	121	21 (17.4)	123	22 (17.9)	244	10 (4.1)	256	10 (3.9)
WBC	いずれかの時点	Low/Normal→High	213	16 (7.5)	215	7 (3.3)	215	18 (8.4)	274	10 (3.6)	272	8 (2.9)
		Normal/High→Low	202	32 (15.8)	197	25 (12.7)	203	25 (12.3)	266	27 (10.2)	262	26 (9.9)
	最終評価時	Low/Normal→High	213	4 (1.9)	215	3 (1.4)	215	5 (2.3)	274	3 (1.1)	272	0
		Normal/High→Low	202	11 (5.4)	197	13 (6.6)	203	13 (6.4)	266	9 (3.4)	262	13 (5.0)
Hb	いずれかの時点	Low/Normal→High	216	0	218	2 (0.9)	217	0	274	1 (0.4)	272	0
		Normal/High→Low	153	47 (30.7)	161	38 (23.6)	156	26 (16.7)	248	31 (12.5)	245	24 (9.8)
	最終評価時	Low/Normal→High	216	0	218	1 (0.5)	217	0	274	0	272	0
		Normal/High→Low	153	30 (19.6)	161	21 (13.0)	156	14 (9.0)	248	19 (7.7)	245	11 (4.5)
PLT	いずれかの時点	Low/Normal→High	213	11 (5.2)	205	7 (3.4)	212	11 (5.2)	271	1 (0.4)	268	1 (0.4)
		Normal/High→Low	196	21 (10.7)	193	13 (6.7)	198	19 (9.6)	259	10 (3.9)	254	11 (4.3)
	最終評価時	Low/Normal→High	213	2 (0.9)	205	5 (2.4)	212	4 (1.9)	271	0	268	0
		Normal/High→Low	196	9 (4.6)	193	6 (3.1)	198	7 (3.5)	259	4 (1.5)	254	2 (0.8)
Ht	いずれかの時点	Low/Normal→High	212	11 (5.2)	212	11 (5.2)	214	11 (5.1)	273	6 (2.2)	270	5 (1.9)
		Normal/High→Low	178	40 (22.5)	182	33 (18.1)	178	26 (14.6)	241	36 (14.9)	240	34 (14.2)
	最終評価時	Low/Normal→High	212	6 (2.8)	212	6 (2.8)	214	2 (0.9)	273	2 (0.7)	270	1 (0.4)
		Normal/High→Low	178	22 (12.4)	182	13 (7.1)	178	17 (9.6)	241	22 (9.1)	240	18 (7.5)

N：対象被験者数、n：発生被験者数、Low：基準値範囲未満、Normal：基準値範囲内、High：基準値範囲超

Low/Normal→High：検査値がベースライン時の Low 又は Normal からいずれかの時点（若しくは最終評価時点）で High に変動した被験者

Normal/High→Low：検査値がベースライン時の Normal 又は High からいずれかの時点（若しくは最終評価時点）で Low に変動した被験者

% = n/N × 100

2.7.4.7.2.1.2 国内外長期投与試験

表 2.7.4-86 血液学的検査：測定値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験）

検査項目（単位）	評価時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
RBC（×10000/μL）	ベースライン	203	429.97	42.49	431.00	313.00, 549.00
［M：427–570］	4 週後	197	428.03	42.53	433.00	314.00, 539.00
［F：376–500］	8 週後	188	428.96	43.39	431.50	309.00, 537.00
	12 週後	183	428.17	43.17	430.00	276.00, 549.00
	16 週後	179	428.71	43.31	429.00	308.00, 534.00
	20 週後	169	426.70	44.45	424.00	300.00, 545.00
	24 週後	165	425.59	48.10	429.00	267.00, 552.00
	28 週後	161	425.48	46.80	427.00	293.00, 540.00
	32 週後	156	425.37	45.94	429.00	314.00, 538.00
	36 週後	154	425.30	45.16	430.50	309.00, 545.00
	40 週後	149	424.10	43.82	429.00	297.00, 566.00
	44 週後	149	426.62	42.74	427.00	314.00, 561.00
	48 週後	146	427.32	39.72	429.00	331.00, 560.00
	52 週後	142	424.79	42.84	423.50	300.00, 550.00
	最終評価時	200	423.19	46.72	422.00	267.00, 550.00
	変化量	200	-6.42	23.48	-5.00	-98.00, 95.00
WBC（/μL）	ベースライン	203	5269.95	1401.88	5100.00	1900.00, 9700.00
［M：3900–9800］	4 週後	197	5352.28	1446.09	5100.00	2000.00, 10700.00
［F：3500–9100］	8 週後	188	5393.09	1546.53	5200.00	2000.00, 11300.00
	12 週後	183	5337.70	1405.15	5400.00	2000.00, 9700.00
	16 週後	179	5338.55	1351.83	5300.00	1900.00, 10400.00
	20 週後	169	5405.33	1363.57	5200.00	2500.00, 9300.00
	24 週後	165	5298.18	1411.17	5200.00	2700.00, 10800.00
	28 週後	160	5411.88	1514.64	5300.00	1800.00, 12900.00
	32 週後	156	5428.85	1405.38	5400.00	2500.00, 12200.00
	36 週後	154	5284.42	1341.65	5100.00	1700.00, 8700.00
	40 週後	149	5324.83	1341.18	5200.00	2300.00, 8700.00
	44 週後	149	5412.08	1441.14	5400.00	1300.00, 10800.00
	48 週後	146	5329.45	1443.38	5100.00	2400.00, 10600.00
	52 週後	142	5300.70	1317.77	5300.00	2400.00, 9200.00
	最終評価時	200	5384.50	1655.93	5300.00	2100.00, 18100.00
	変化量	200	115.00	1505.96	100.00	-5200.00, 11900.00
好中球（%）	ベースライン	203	64.07	8.24	64.30	41.30, 84.70
［B：40.0–74.0］	4 週後	197	64.38	8.42	64.90	43.10, 88.10
	8 週後	188	63.31	8.64	62.70	35.10, 82.80
	12 週後	183	63.42	8.68	63.10	41.50, 83.90
	16 週後	179	63.10	8.94	63.10	28.00, 83.90
	20 週後	169	63.34	9.03	63.90	37.00, 86.50
	24 週後	165	63.94	9.15	64.70	40.30, 89.10
	28 週後	160	63.59	8.73	63.40	40.90, 88.00
	32 週後	156	64.27	8.95	64.75	40.40, 87.50
	36 週後	154	63.38	8.21	63.20	42.50, 81.30
	40 週後	149	63.42	9.04	64.10	43.00, 86.50
	44 週後	149	64.47	8.41	64.40	38.70, 89.60
	48 週後	146	63.73	8.30	63.35	40.90, 85.30
	52 週後	142	64.16	8.60	63.40	38.80, 86.60
	最終評価時	200	65.03	9.08	64.80	38.80, 93.30
	変化量	200	1.03	8.65	0.15	-19.00, 41.40
リンパ球（%）	ベースライン	203	27.83	7.48	27.50	10.20, 48.60
［B：18.0–59.0］	4 週後	197	27.50	8.02	27.00	7.20, 50.30
	8 週後	188	28.27	8.06	28.15	9.90, 51.50
	12 週後	183	28.21	7.96	27.70	10.90, 50.60
	16 週後	179	28.58	8.13	28.00	10.80, 54.20
	20 週後	169	28.29	8.38	28.20	9.30, 50.90
	24 週後	165	27.93	8.47	27.20	5.80, 50.70
	28 週後	160	28.04	8.25	28.10	6.20, 45.50
	32 週後	156	27.38	8.14	27.10	6.90, 52.70
	36 週後	154	28.10	7.78	28.05	12.80, 49.20

表 2.7.4-86 血液学的検査：測定値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験）（続き）

検査項目（単位）	評価時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
リンパ球（%）	40 週後	149	28.27	8.52	27.40	8.00, 50.10
	44 週後	149	27.24	7.97	27.10	7.60, 53.00
	48 週後	146	27.80	7.65	27.80	7.30, 46.60
	52 週後	142	27.60	7.98	27.25	9.70, 50.50
	最終評価時	200	26.79	8.25	26.20	2.90, 50.50
	変化量	200	-1.13	7.38	-0.45	-38.90, 16.40
単球（%）	ベースライン	203	5.37	1.46	5.20	2.50, 9.80
［B：0.0–8.0］	4 週後	197	5.36	1.31	5.20	2.60, 10.40
	8 週後	188	5.52	1.51	5.20	2.60, 10.40
	12 週後	183	5.50	1.56	5.40	2.50, 12.60
	16 週後	179	5.44	1.43	5.30	2.20, 11.20
	20 週後	169	5.49	1.50	5.40	2.60, 10.00
	24 週後	165	5.31	1.44	5.10	2.20, 10.60
	28 週後	160	5.35	1.36	5.20	2.50, 9.90
	32 週後	156	5.47	1.46	5.40	2.20, 9.70
	36 週後	154	5.54	1.29	5.40	2.50, 10.10
	40 週後	149	5.46	1.50	5.40	2.90, 10.90
	44 週後	149	5.50	1.37	5.50	2.50, 9.90
	48 週後	146	5.46	1.33	5.20	2.60, 9.70
	52 週後	142	5.37	1.41	5.30	2.00, 9.50
	最終評価時	200	5.45	1.53	5.30	2.00, 10.80
	変化量	200	0.10	1.41	0.20	-5.40, 4.80
好酸球（%）	ベースライン	203	2.20	1.76	1.70	0.00, 8.90
［B：0.0–6.0］	4 週後	197	2.25	1.84	1.60	0.10, 9.30
	8 週後	188	2.38	2.08	1.85	0.20, 14.30
	12 週後	183	2.37	1.95	1.80	0.00, 9.10
	16 週後	179	2.35	2.00	1.70	0.00, 13.70
	20 週後	169	2.37	2.09	1.70	0.10, 10.70
	24 週後	165	2.31	1.97	1.70	0.10, 10.30
	28 週後	160	2.46	2.11	1.90	0.20, 14.40
	32 週後	156	2.35	2.12	1.70	0.00, 12.70
	36 週後	154	2.47	1.91	2.00	0.00, 8.70
	40 週後	149	2.35	1.86	1.70	0.00, 11.10
	44 週後	149	2.28	1.86	1.80	0.00, 11.00
	48 週後	146	2.52	2.07	1.90	0.00, 13.60
	52 週後	142	2.37	2.13	1.80	0.00, 13.40
	最終評価時	200	2.23	2.02	1.70	0.00, 13.40
	変化量	200	0.02	1.36	0.00	-4.70, 5.20
好塩基球（%）	ベースライン	203	0.52	0.33	0.50	0.00, 2.00
［B：0.0–2.0］	4 週後	197	0.51	0.32	0.50	0.00, 2.60
	8 週後	188	0.52	0.39	0.40	0.00, 3.20
	12 週後	183	0.50	0.34	0.40	0.00, 2.60
	16 週後	179	0.54	0.33	0.50	0.00, 2.20
	20 週後	169	0.52	0.36	0.40	0.00, 2.80
	24 週後	165	0.52	0.43	0.40	0.00, 4.00
	28 週後	160	0.58	0.40	0.50	0.00, 3.20
	32 週後	156	0.53	0.40	0.50	0.00, 2.60
	36 週後	154	0.50	0.27	0.50	0.00, 2.00
	40 週後	149	0.50	0.29	0.40	0.00, 1.50
	44 週後	149	0.49	0.33	0.40	0.00, 2.00
	48 週後	146	0.50	0.34	0.40	0.00, 2.90
	52 週後	142	0.50	0.33	0.50	0.00, 2.40
	最終評価時	200	0.50	0.32	0.50	0.00, 2.40
	変化量	200	-0.03	0.26	0.00	-1.10, 0.80
Hb（g/dL）	ベースライン	203	13.17	1.33	13.10	9.40, 17.40
［M：13.5–17.6］	4 週後	197	13.11	1.34	13.10	9.90, 17.40
［F：11.3–15.2］	8 週後	188	13.16	1.37	13.05	9.40, 17.60
	12 週後	183	13.10	1.31	13.10	9.70, 18.40
	16 週後	179	13.09	1.32	13.10	9.60, 17.10
	20 週後	169	13.04	1.36	13.00	9.10, 17.50

表 2.7.4-86 血液学的検査：測定値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験）（続き）

検査項目（単位）	評価時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Hb（g/dL）	24 週後	165	12.99	1.45	13.00	8.70, 17.30
	28 週後	161	12.99	1.40	13.00	8.80, 17.70
	32 週後	156	13.02	1.48	12.95	8.60, 17.50
	36 週後	154	13.01	1.51	13.05	8.40, 18.20
	40 週後	149	12.96	1.51	13.00	7.40, 18.80
	44 週後	149	13.02	1.48	12.90	7.30, 18.30
	48 週後	146	13.04	1.42	12.90	7.20, 18.50
	52 週後	142	12.99	1.47	13.00	6.60, 18.40
	最終評価時	200	12.96	1.53	13.00	6.60, 18.40
	変化量	200	-0.19	0.83	-0.10	-5.10, 3.80
PLT（×10000/μL）	ベースライン	203	23.67	5.93	23.10	11.10, 43.00
［M：13.1–36.2］	4 週後	197	23.77	5.82	23.30	12.10, 41.40
［F：13.0–36.9］	8 週後	188	23.88	5.82	23.45	9.30, 41.10
	12 週後	183	24.11	5.99	23.30	10.80, 43.00
	16 週後	179	24.27	5.76	23.30	11.20, 41.70
	20 週後	169	24.06	5.93	23.30	12.00, 41.90
	24 週後	165	24.57	6.69	23.30	11.40, 50.90
	28 週後	160	24.80	6.51	24.05	11.60, 53.10
	32 週後	156	24.66	6.80	24.15	12.30, 56.60
	36 週後	154	24.04	5.68	23.60	11.40, 40.70
	40 週後	149	23.90	5.98	23.10	12.20, 41.80
	44 週後	149	24.18	6.02	23.50	12.70, 42.80
	48 週後	146	23.83	5.74	23.25	10.50, 41.80
	52 週後	142	23.82	5.99	23.10	12.50, 38.70
	最終評価時	200	24.02	6.43	23.10	12.50, 56.60
	変化量	200	0.28	4.19	-0.25	-12.60, 36.30
Ht（%）	ベースライン	203	40.08	3.73	39.90	31.30, 51.10
［M：39.8–51.8］	4 週後	197	39.82	3.78	39.80	30.00, 51.70
［F：33.4–44.9］	8 週後	188	39.94	3.81	39.60	29.70, 50.40
	12 週後	183	39.95	3.82	39.90	29.90, 56.80
	16 週後	179	40.04	3.77	40.20	30.80, 51.70
	20 週後	169	39.91	3.93	39.50	27.80, 52.60
	24 週後	165	39.85	4.19	40.00	27.30, 50.90
	28 週後	160	39.94	4.06	39.85	28.20, 52.90
	32 週後	156	39.78	4.08	39.60	26.90, 51.10
	36 週後	154	39.85	4.22	39.95	26.90, 53.60
	40 週後	149	39.72	4.15	39.50	24.20, 54.10
	44 週後	149	39.92	4.04	39.60	23.30, 54.00
	48 週後	146	39.91	3.88	39.85	23.30, 54.10
	52 週後	142	39.58	4.05	39.70	21.80, 53.50
	最終評価時	200	39.50	4.24	39.75	21.80, 53.50
	変化量	200	-0.52	2.39	-0.50	-14.50, 9.60

［ ］：基準値範囲（M＝ 男性、F＝ 女性、B＝ 男女共通）

表 2.7.4-87 血液学的検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（018 試験）

臨床検査項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
RBC（10^{12}/L）	プラセボ	ベースライン	175	4.60	0.55	4.59	2.75, 6.30
		最終評価時	175	4.61	0.54	4.64	3.04, 6.04
		変化量	175	0.01	0.47	0.01	-1.91, 1.89
	50 mg	ベースライン	189	4.59	0.48	4.58	3.22, 6.22
		最終評価時	189	4.63	0.47	4.63	3.49, 5.93
		変化量	189	0.04	0.36	0.02	-1.13, 1.17
	100 mg	ベースライン	180	4.60	0.54	4.60	2.54, 5.90
		最終評価時	180	4.66	0.54	4.71	3.44, 6.06
		変化量	180	0.06	0.38	0.07	-1.06, 1.73
WBC（10^{9}/L）	プラセボ	ベースライン	175	6.49	1.70	6.30	2.30, 11.70
		最終評価時	175	6.62	1.77	6.40	2.90, 12.20
		変化量	175	0.13	1.60	0.10	-4.20, 5.90
	50 mg	ベースライン	189	6.53	1.73	6.40	2.90, 12.80
		最終評価時	189	6.83	1.87	6.70	3.30, 14.30
		変化量	189	0.30	1.76	0.20	-5.00, 5.70
	100 mg	ベースライン	180	6.66	1.71	6.55	3.50, 13.20
		最終評価時	180	7.13	1.80	6.90	3.10, 13.30
		変化量	180	0.46	1.60	0.40	-3.00, 6.50
好中球（10^{9}/L）	プラセボ	ベースライン	175	4.04	1.34	3.71	1.26, 8.66
		最終評価時	175	4.20	1.41	4.01	1.38, 9.22
		変化量	175	0.15	1.31	0.25	-3.00, 4.55
	50 mg	ベースライン	189	4.08	1.37	3.89	1.34, 9.87
		最終評価時	189	4.41	1.52	4.24	1.81, 10.31
		変化量	189	0.33	1.52	0.26	-4.60, 5.46
	100 mg	ベースライン	180	4.20	1.27	3.97	1.59, 8.42
		最終評価時	180	4.62	1.47	4.47	2.04, 9.84
		変化量	180	0.42	1.33	0.39	-3.30, 4.60
リンパ球（10^{9}/L）	プラセボ	ベースライン	175	1.74	0.55	1.65	0.64, 3.84
		最終評価時	175	1.74	0.57	1.71	0.28, 3.92
		変化量	175	0.00	0.52	0.02	-2.95, 2.37
	50 mg	ベースライン	189	1.73	0.69	1.63	0.61, 4.41
		最終評価時	189	1.76	0.60	1.64	0.51, 3.83
		変化量	189	0.02	0.50	0.07	-1.72, 1.41
	100 mg	ベースライン	180	1.74	0.58	1.63	0.31, 3.90
		最終評価時	180	1.78	0.58	1.76	0.53, 4.42
		変化量	180	0.04	0.56	0.03	-1.33, 1.71
単球（10^{9}/L）	プラセボ	ベースライン	175	0.46	0.18	0.41	0.14, 1.08
		最終評価時	175	0.45	0.16	0.43	0.13, 0.94
		変化量	175	-0.01	0.18	0.01	-0.61, 0.51
	50 mg	ベースライン	189	0.46	0.19	0.41	0.13, 1.16
		最終評価時	189	0.44	0.16	0.42	0.16, 1.10
		変化量	189	-0.01	0.20	-0.02	-0.66, 0.64
	100 mg	ベースライン	180	0.45	0.18	0.40	0.18, 1.58
		最終評価時	180	0.47	0.18	0.45	0.14, 1.25
		変化量	180	0.03	0.21	0.03	-1.10, 0.59
好酸球（10^{9}/L）	プラセボ	ベースライン	175	0.19	0.16	0.15	0.02, 1.10
		最終評価時	175	0.18	0.15	0.13	0.02, 0.86
		変化量	175	-0.01	0.16	-0.01	-0.66, 0.52
	50 mg	ベースライン	189	0.18	0.18	0.13	0.02, 1.50
		最終評価時	189	0.17	0.17	0.11	0.02, 1.79
		変化量	189	-0.02	0.19	-0.01	-1.25, 1.24
	100 mg	ベースライン	180	0.21	0.23	0.15	0.02, 2.17
		最終評価時	180	0.19	0.17	0.16	0.02, 1.57
		変化量	180	-0.02	0.16	0.01	-0.83, 0.39

表 2.7.4-87 血液学的検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（018 試験）（続き）

臨床検査項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
好塩基球（10^9/L）	プラセボ	ベースライン	175	0.06	0.04	0.06	0.00, 0.23
		最終評価時	175	0.05	0.04	0.05	0.00, 0.20
		変化量	175	-0.01	0.06	0.00	-0.23, 0.15
	50 mg	ベースライン	189	0.06	0.05	0.06	0.00, 0.37
		最終評価時	189	0.05	0.04	0.05	0.00, 0.24
		変化量	189	-0.01	0.06	0.00	-0.29, 0.19
	100 mg	ベースライン	180	0.06	0.05	0.06	0.00, 0.23
		最終評価時	180	0.06	0.05	0.06	0.00, 0.24
		変化量	180	0.00	0.06	0.00	-0.16, 0.16
Hb（g/L）	プラセボ	ベースライン	175	137.90	17.00	140.00	84.00, 186.00
		最終評価時	175	132.54	17.35	133.00	93.00, 182.00
		変化量	175	-5.36	12.84	-5.00	-45.00, 40.00
	50 mg	ベースライン	189	138.59	15.29	139.00	83.00, 176.00
		最終評価時	189	135.39	14.06	135.00	101.00, 165.00
		変化量	189	-3.20	10.74	-3.00	-36.00, 27.00
	100 mg	ベースライン	180	138.26	16.67	138.50	49.00, 185.00
		最終評価時	180	134.86	17.09	137.00	62.00, 171.00
		変化量	180	-3.41	11.31	-3.00	-66.00, 32.00
PLT（10^9/L）	プラセボ	ベースライン	175	228.66	68.06	222.00	59.00, 448.00
		最終評価時	175	236.00	70.13	231.00	69.00, 480.00
		変化量	175	7.34	50.54	9.00	-127.00, 246.00
	50 mg	ベースライン	189	244.98	79.10	242.00	64.00, 489.00
		最終評価時	189	244.33	74.78	240.00	65.00, 495.00
		変化量	189	-0.65	61.41	4.00	-266.00, 177.00
	100 mg	ベースライン	180	242.63	75.39	235.00	78.00, 523.00
		最終評価時	180	238.19	66.96	233.50	84.00, 487.00
		変化量	180	-4.44	56.80	-4.50	-148.00, 254.00
Ht (Proportion of 1.0)	プラセボ	ベースライン	175	0.44	0.05	0.44	0.27, 0.61
		最終評価時	175	0.43	0.05	0.43	0.30, 0.59
		変化量	175	-0.01	0.04	-0.01	-0.13, 0.14
	50 mg	ベースライン	189	0.44	0.05	0.44	0.29, 0.55
		最終評価時	189	0.44	0.05	0.43	0.34, 0.55
		変化量	189	0.00	0.04	0.00	-0.10, 0.12
	100 mg	ベースライン	180	0.44	0.05	0.44	0.23, 0.55
		最終評価時	180	0.43	0.05	0.44	0.29, 0.56
		変化量	180	0.00	0.03	0.00	-0.13, 0.08

ベースライン：016 試験のベースライン

2.7.4.7.2.2 血液生化学検査

2.7.4.7.2.2.1 国内外プラセボ対照試験

表 2.7.4-88 血液生化学検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-3 試験）

臨床検査項目	投与群	評価時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
AST（U/L）	プラセボ	ベースライン	141	21.01	5.80	20.00	10.00, 54.00
［B：10–40］		最終評価時	139	20.76	5.57	20.00	12.00, 41.00
		変化量	139	-0.31	5.65	0.00	-29.00, 19.00
	50 mg	ベースライン	133	21.05	6.69	20.00	11.00, 67.00
		最終評価時	133	21.77	7.55	20.00	11.00, 62.00
		変化量	133	0.73	6.63	1.00	-24.00, 28.00
	100 mg	ベースライン	132	20.27	7.46	19.00	10.00, 71.00
		最終評価時	130	20.91	7.13	19.00	9.00, 51.00
		変化量	130	0.64	7.65	0.00	-52.00, 30.00
ALT（U/L）	プラセボ	ベースライン	141	16.40	8.31	14.00	3.00, 42.00
［B：5–40］		最終評価時	139	16.64	9.25	15.00	4.00, 62.00
		変化量	139	0.21	7.08	0.00	-17.00, 36.00
	50 mg	ベースライン	133	16.47	8.18	14.00	4.00, 48.00
		最終評価時	133	16.78	9.44	15.00	5.00, 64.00
		変化量	133	0.31	8.68	-1.00	-23.00, 31.00
	100 mg	ベースライン	132	15.93	7.52	14.00	4.00, 45.00
		最終評価時	130	16.94	9.53	15.00	4.00, 61.00
		変化量	130	0.97	7.51	0.00	-25.00, 34.00
ALP（U/L）	プラセボ	ベースライン	141	248.30	91.48	228.00	100.00, 718.00
［B：115–359］		最終評価時	139	251.30	91.64	236.00	108.00, 682.00
		変化量	139	2.53	56.15	-2.00	-144.00, 365.00
	50 mg	ベースライン	133	248.80	87.31	230.00	107.00, 611.00
		最終評価時	133	242.77	85.89	224.00	112.00, 561.00
		変化量	133	-6.03	49.56	-9.00	-182.00, 201.00
	100 mg	ベースライン	132	252.67	76.45	240.00	104.00, 757.00
		最終評価時	130	257.74	113.66	234.00	92.00, 865.00
		変化量	130	5.45	84.95	-7.00	-184.00, 657.00
LDH（U/L）	プラセボ	ベースライン	141	188.12	41.92	177.00	113.00, 392.00
［B：115–245］		最終評価時	139	187.21	41.45	180.00	117.00, 361.00
		変化量	139	-1.04	27.45	0.00	-152.00, 86.00
	50 mg	ベースライン	133	184.69	44.72	179.00	115.00, 528.00
		最終評価時	133	186.62	41.05	182.00	108.00, 322.00
		変化量	133	1.93	33.65	0.00	-233.00, 127.00
	100 mg	ベースライン	132	184.28	42.51	178.00	106.00, 386.00
		最終評価時	130	186.04	39.77	184.50	114.00, 343.00
		変化量	130	1.02	26.28	0.00	-73.00, 113.00
γ-GTP（U/L）	プラセボ	ベースライン	141	23.23	19.15	18.00	6.00, 130.00
［M：70 以下］		最終評価時	139	22.77	16.85	18.00	6.00, 142.00
［F：30 以下］		変化量	139	-0.50	8.73	0.00	-56.00, 34.00
	50 mg	ベースライン	133	24.10	17.73	18.00	6.00, 103.00
		最終評価時	133	24.80	18.11	18.00	8.00, 128.00
		変化量	133	0.70	10.89	0.00	-49.00, 57.00
	100 mg	ベースライン	132	24.70	42.19	18.00	8.00, 485.00
		最終評価時	130	27.58	44.18	18.00	6.00, 468.00
		変化量	130	2.64	17.34	0.00	-23.00, 167.00
TP（g/dL）	プラセボ	ベースライン	141	6.95	0.39	6.90	5.70, 8.20
［B：6.7–8.3］		最終評価時	139	6.95	0.42	7.00	5.60, 7.90
		変化量	139	0.00	0.31	0.00	-0.90, 0.70
	50 mg	ベースライン	133	6.95	0.46	7.00	5.50, 8.10
		最終評価時	133	6.90	0.44	6.90	5.80, 8.30
		変化量	133	-0.04	0.36	-0.10	-0.80, 1.80
	100 mg	ベースライン	132	6.95	0.41	6.95	5.70, 8.40
		最終評価時	130	6.85	0.42	6.85	5.30, 7.80
		変化量	130	-0.09	0.34	-0.10	-1.50, 0.80

表 2.7.4-88 血液生化学検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-3 試験）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
TBIL（mg/dL）［B：0.3–1.2］	プラセボ	ベースライン	141	0.56	0.21	0.50	0.30, 1.30
		最終評価時	139	0.55	0.23	0.50	0.20, 1.80
		変化量	139	-0.01	0.16	0.00	-0.50, 0.60
	50 mg	ベースライン	133	0.58	0.25	0.50	0.20, 1.90
		最終評価時	133	0.60	0.28	0.50	0.20, 1.80
		変化量	133	0.02	0.19	0.00	-0.50, 0.90
	100 mg	ベースライン	132	0.55	0.19	0.50	0.20, 1.30
		最終評価時	130	0.55	0.23	0.50	0.20, 1.60
		変化量	130	0.00	0.17	0.00	-0.50, 0.70
TC（mg/dL）［B：150–219］	プラセボ	ベースライン	141	192.54	32.93	190.00	128.00, 335.00
		最終評価時	139	191.22	31.94	186.00	117.00, 326.00
		変化量	139	-1.33	18.64	-2.00	-54.00, 51.00
	50 mg	ベースライン	133	191.18	30.75	190.00	129.00, 291.00
		最終評価時	133	183.20	29.86	184.00	122.00, 256.00
		変化量	133	-7.98	20.62	-10.00	-67.00, 62.00
	100 mg	ベースライン	132	186.89	34.02	185.00	105.00, 297.00
		最終評価時	130	176.29	33.50	177.00	109.00, 293.00
		変化量	130	-10.82	23.42	-11.50	-121.00, 66.00
TG（mg/dL）［B：50–149］	プラセボ	ベースライン	141	107.35	67.45	91.00	28.00, 426.00
		最終評価時	139	110.87	71.93	87.00	30.00, 510.00
		変化量	139	3.03	47.37	2.00	-237.00, 141.00
	50 mg	ベースライン	133	97.62	51.05	83.00	29.00, 272.00
		最終評価時	133	94.86	51.94	83.00	36.00, 344.00
		変化量	133	-2.77	35.87	0.00	-142.00, 76.00
	100 mg	ベースライン	132	104.78	63.99	90.50	24.00, 429.00
		最終評価時	130	102.04	71.81	87.00	31.00, 531.00
		変化量	130	-3.55	51.71	-2.50	-158.00, 358.00
BUN（mg/dL）［B：8.0–22.0］	プラセボ	ベースライン	141	17.10	4.81	16.20	6.90, 32.70
		最終評価時	139	17.15	4.77	16.40	9.10, 35.10
		変化量	139	0.06	3.55	0.20	-10.30, 12.20
	50 mg	ベースライン	133	17.23	4.23	17.00	9.10, 34.60
		最終評価時	133	17.69	4.22	17.50	9.80, 34.70
		変化量	133	0.46	3.45	0.30	-7.30, 11.20
	100 mg	ベースライン	132	16.48	4.62	16.15	7.00, 31.50
		最終評価時	130	17.73	5.52	17.00	6.70, 43.00
		変化量	130	1.15	3.99	0.85	-8.80, 22.00
CRE（mg/dL）［M：0.61–1.04］［F：0.47–0.79］	プラセボ	ベースライン	141	0.70	0.16	0.69	0.30, 1.40
		最終評価時	139	0.69	0.17	0.67	0.30, 1.31
		変化量	139	-0.01	0.06	-0.01	-0.13, 0.21
	50 mg	ベースライン	133	0.69	0.18	0.67	0.40, 1.35
		最終評価時	133	0.68	0.17	0.64	0.31, 1.30
		変化量	133	-0.01	0.06	-0.01	-0.29, 0.17
	100 mg	ベースライン	132	0.67	0.19	0.65	0.31, 1.68
		最終評価時	130	0.69	0.19	0.66	0.34, 1.58
		変化量	130	0.02	0.06	0.02	-0.15, 0.27
CK（U/L）［M：62–287］［F：45–163］	プラセボ	ベースライン	141	130.72	94.10	104.00	43.00, 695.00
		最終評価時	139	130.39	143.42	103.00	39.00, 1396.00
		変化量	139	-0.59	136.79	-5.00	-534.00, 1298.00
	50 mg	ベースライン	133	144.55	152.02	109.00	23.00, 1371.00
		最終評価時	133	127.14	88.73	104.00	34.00, 682.00
		変化量	133	-17.41	129.07	0.00	-1187.00, 235.00
	100 mg	ベースライン	132	128.14	153.32	99.50	33.00, 1713.00
		最終評価時	130	112.58	70.78	100.00	36.00, 589.00
		変化量	130	-16.63	150.69	-4.00	-1590.00, 379.00

表 2.7.4-88 血液生化学検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-3 試験）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Na（mEq/L）［B：136–147］	プラセボ	ベースライン	141	141.72	1.96	142.00	133.00, 146.00
		最終評価時	139	141.78	2.12	142.00	131.00, 145.00
		変化量	139	0.04	1.65	0.00	-4.00, 4.00
	50 mg	ベースライン	133	141.75	2.05	142.00	134.00, 146.00
		最終評価時	133	141.69	2.18	142.00	134.00, 147.00
		変化量	133	-0.06	1.89	0.00	-6.00, 7.00
	100 mg	ベースライン	132	141.33	2.13	141.50	131.00, 146.00
		最終評価時	130	141.24	2.45	141.50	130.00, 146.00
		変化量	130	-0.10	1.98	0.00	-7.00, 5.00
K（mEq/L）［B：3.6–5.0］	プラセボ	ベースライン	141	4.15	0.32	4.20	3.30, 5.00
		最終評価時	139	4.14	0.30	4.10	3.40, 5.30
		変化量	139	-0.01	0.28	0.00	-0.80, 0.80
	50 mg	ベースライン	133	4.17	0.29	4.10	3.60, 5.00
		最終評価時	133	4.22	0.33	4.20	3.40, 5.30
		変化量	133	0.05	0.31	0.10	-0.70, 1.00
	100 mg	ベースライン	132	4.12	0.37	4.10	2.60, 5.50
		最終評価時	130	4.25	0.33	4.20	3.50, 5.90
		変化量	130	0.12	0.33	0.10	-0.50, 1.70
Cl（mEq/L）［B：98–109］	プラセボ	ベースライン	141	104.54	2.49	105.00	97.00, 112.00
		最終評価時	139	104.71	2.53	105.00	97.00, 112.00
		変化量	139	0.17	2.37	0.00	-7.00, 6.00
	50 mg	ベースライン	133	104.51	2.49	105.00	96.00, 110.00
		最終評価時	133	104.79	2.26	105.00	99.00, 110.00
		変化量	133	0.28	2.39	0.00	-5.00, 9.00
	100 mg	ベースライン	132	104.25	2.63	104.00	93.00, 111.00
		最終評価時	130	104.56	2.73	105.00	96.00, 113.00
		変化量	130	0.31	2.56	0.00	-6.00, 8.00

［ ］：基準値範囲（M＝ 男性、F＝ 女性、B＝ 男女共通）

表 2.7.4-89 血液生化学検査:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)

臨床検査項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
AST (IU/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	23.38	7.25	22.00	12.00, 69.00
			最終評価時	217	25.86	21.46	23.00	13.00, 318.00
			変化量	217	2.53	21.16	1.00	-38.00, 292.00
		50 mg	ベースライン	223	23.40	7.02	22.00	11.00, 64.00
			最終評価時	218	25.37	7.47	24.00	12.00, 57.00
			変化量	218	2.07	6.03	2.00	-21.00, 29.00
		100 mg	ベースライン	224	22.99	6.85	22.00	10.00, 50.00
			最終評価時	217	25.60	11.03	23.00	8.00, 125.00
			変化量	217	2.53	10.37	2.00	-32.00, 95.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	19.29	5.39	18.00	9.00, 43.00
			最終評価時	275	19.02	6.21	18.00	6.00, 75.00
			変化量	275	-0.27	5.66	-1.00	-28.00, 38.00
		50-100 mg	ベースライン	273	20.29	5.76	19.00	8.00, 50.00
			最終評価時	274	20.34	7.13	19.00	8.00, 60.00
			変化量	273	0.06	6.52	-1.00	-22.00, 40.00
ALT (IU/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	32.91	11.76	31.00	12.00, 110.00
			最終評価時	217	31.16	18.05	28.00	11.00, 223.00
			変化量	217	-1.66	18.05	-2.00	-80.00, 193.00
		50 mg	ベースライン	223	34.09	26.66	31.00	9.00, 394.00
			最終評価時	218	30.89	10.85	29.00	11.00, 76.00
			変化量	218	-3.35	26.34	-1.00	-353.00, 30.00
		100 mg	ベースライン	224	33.13	10.65	32.00	12.00, 76.00
			最終評価時	217	32.14	15.07	30.00	9.00, 163.00
			変化量	217	-1.18	13.39	-2.00	-44.00, 116.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	16.66	9.01	15.00	5.00, 101.00
			最終評価時	275	15.08	7.94	14.00	4.00, 78.00
			変化量	275	-1.58	7.81	-1.00	-73.00, 34.00
		50-100 mg	ベースライン	274	16.51	8.25	15.00	1.00, 73.00
			最終評価時	274	17.01	11.24	15.00	4.00, 126.00
			変化量	274	0.51	11.89	0.00	-48.00, 119.00
ALP (U/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	96.25	26.45	92.00	48.00, 232.00
			最終評価時	217	97.22	28.42	92.00	49.00, 263.00
			変化量	217	1.29	19.76	1.00	-86.00, 133.00
		50 mg	ベースライン	223	100.59	34.73	96.00	48.00, 339.00
			最終評価時	218	98.75	33.07	94.00	44.00, 273.00
			変化量	218	-1.53	23.06	-1.00	-149.00, 190.00
		100 mg	ベースライン	224	95.25	24.22	93.00	47.00, 194.00
			最終評価時	217	93.10	31.16	87.00	42.00, 395.00
			変化量	217	-2.24	25.10	-3.00	-82.00, 285.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	75.89	24.81	74.00	31.00, 259.00
			最終評価時	275	76.41	25.68	73.00	22.00, 295.00
			変化量	275	0.52	12.88	0.00	-61.00, 42.00
		50-100 mg	ベースライン	274	75.02	20.61	72.00	35.00, 153.00
			最終評価時	274	73.49	23.52	68.00	33.00, 212.00
			変化量	274	-1.54	15.11	-3.00	-34.00, 132.00
LDH (IU/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	440.10	98.65	428.50	181.00, 1174.00
			最終評価時	217	451.11	176.66	434.00	241.00, 2715.00
			変化量	217	11.19	176.50	3.00	-674.00, 2234.00
		50 mg	ベースライン	223	448.07	88.39	436.00	191.00, 740.00
			最終評価時	218	459.39	114.89	432.00	296.00, 1125.00
			変化量	218	11.62	97.69	1.50	-173.00, 686.00
		100 mg	ベースライン	224	441.62	85.57	438.50	236.00, 819.00
			最終評価時	217	448.72	90.16	441.00	244.00, 746.00
			変化量	217	6.78	73.31	2.00	-187.00, 245.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	172.54	35.26	168.00	88.00, 363.00
			最終評価時	275	175.19	39.32	171.00	83.00, 522.00
			変化量	275	2.65	27.69	2.00	-149.00, 189.00
		50-100 mg	ベースライン	273	175.42	34.54	173.00	95.00, 311.00
			最終評価時	274	175.69	40.09	172.00	87.00, 533.00
			変化量	273	0.36	30.23	0.00	-167.00, 222.00

表 2.7.4-89 血液生化学検査:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)(続き)

臨床検査項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
γ-GTP (IU/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	22.28	12.41	18.00	8.00, 86.00
			最終評価時	217	22.50	18.88	18.00	7.00, 250.00
			変化量	217	0.39	14.33	0.00	-63.00, 164.00
		50 mg	ベースライン	223	21.01	11.01	19.00	7.00, 98.00
			最終評価時	218	22.97	16.60	19.00	6.00, 191.00
			変化量	218	1.95	11.54	1.00	-35.00, 133.00
		100 mg	ベースライン	224	20.46	11.57	17.00	6.00, 94.00
			最終評価時	217	22.85	23.44	18.00	9.00, 316.00
			変化量	217	2.65	19.29	1.00	-38.00, 260.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	22.77	16.47	18.00	6.00, 162.00
			最終評価時	275	22.35	14.39	18.00	6.00, 91.00
			変化量	275	-0.42	11.89	0.00	-89.00, 57.00
		50-100 mg	ベースライン	274	21.66	13.52	18.00	7.00, 113.00
			最終評価時	274	22.44	20.09	17.00	6.00, 265.00
			変化量	274	0.78	16.87	0.00	-47.00, 245.00
Bilirubin (μmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	7.37	4.34	6.30	1.70, 24.10
			最終評価時	217	8.21	4.67	7.40	1.70, 31.50
			変化量	217	0.85	4.22	0.80	-14.60, 15.40
		50 mg	ベースライン	223	7.43	4.45	6.50	1.70, 34.20
			最終評価時	218	8.04	4.45	6.90	1.70, 29.20
			変化量	218	0.62	4.31	0.40	-26.50, 17.20
		100 mg	ベースライン	224	7.58	4.45	6.50	1.70, 28.70
			最終評価時	217	7.96	3.92	7.70	1.70, 20.90
			変化量	217	0.34	3.92	0.00	-17.80, 13.30
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	8.83	4.30	8.60	0.00, 29.10
			最終評価時	275	8.77	4.35	8.60	3.40, 29.10
			変化量	275	-0.06	3.03	0.00	-10.20, 8.50
		50-100 mg	ベースライン	274	8.84	4.68	8.60	3.40, 37.60
			最終評価時	274	8.38	4.44	6.80	1.70, 35.90
			変化量	274	-0.46	3.48	0.00	-18.80, 10.30
Cholesterol (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	4.76	0.98	4.70	2.40, 8.40
			最終評価時	217	4.70	1.02	4.70	2.40, 8.70
			変化量	217	-0.05	0.72	0.00	-4.00, 1.50
		50 mg	ベースライン	223	4.85	0.92	4.80	2.40, 7.70
			最終評価時	218	4.69	0.90	4.60	2.50, 7.60
			変化量	218	-0.18	0.71	-0.20	-2.60, 1.80
		100 mg	ベースライン	224	4.74	0.88	4.70	2.80, 8.40
			最終評価時	217	4.49	0.89	4.50	2.40, 8.20
			変化量	217	-0.23	0.67	-0.20	-2.00, 4.10
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	4.85	0.94	4.80	2.60, 8.90
			最終評価時	275	4.85	0.96	4.80	2.00, 8.40
			変化量	275	0.00	0.59	0.00	-2.60, 2.50
		50-100 mg	ベースライン	274	4.89	1.03	4.80	2.80, 8.10
			最終評価時	274	4.65	0.97	4.60	2.40, 7.50
			変化量	274	-0.24	0.72	-0.20	-3.60, 1.90
HDL Cholesterol (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	1.14	0.32	1.09	0.41, 2.31
			最終評価時	217	1.16	0.33	1.11	0.28, 2.49
			変化量	217	0.02	0.20	0.03	-0.83, 0.70
		50 mg	ベースライン	223	1.18	0.32	1.14	0.36, 2.02
			最終評価時	218	1.18	0.32	1.14	0.34, 2.20
			変化量	218	0.00	0.25	0.00	-1.06, 0.83
		100 mg	ベースライン	224	1.15	0.34	1.11	0.36, 2.46
			最終評価時	217	1.11	0.33	1.09	0.44, 2.36
			変化量	217	-0.04	0.19	-0.03	-0.78, 0.46
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	1.42	0.42	1.35	0.62, 3.00
			最終評価時	275	1.43	0.43	1.40	0.57, 2.87
			変化量	275	0.01	0.23	0.02	-1.73, 0.62
		50-100 mg	ベースライン	274	1.39	0.41	1.30	0.65, 2.67
			最終評価時	274	1.39	0.41	1.32	0.62, 2.67
			変化量	274	0.00	0.20	0.00	-0.57, 0.75

表 2.7.4-89 血液生化学検査:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)(続き)

臨床検査項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
LDL Cholesterol (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	220	2.83	0.87	2.80	0.88, 5.93
			最終評価時	215	2.81	0.93	2.77	0.62, 5.88
			変化量	213	0.00	0.66	0.05	-3.91, 1.76
		50 mg	ベースライン	222	2.87	0.79	2.85	0.67, 5.28
			最終評価時	217	2.75	0.75	2.62	0.67, 4.84
			変化量	217	-0.13	0.60	-0.13	-2.56, 2.00
		100 mg	ベースライン	224	2.84	0.74	2.81	1.32, 6.19
			最終評価時	217	2.65	0.71	2.64	1.14, 4.79
			変化量	217	-0.18	0.53	-0.18	-1.66, 1.45
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	2.80	0.86	2.77	0.67, 6.81
			最終評価時	275	2.77	0.85	2.72	0.62, 5.96
			変化量	275	-0.03	0.52	-0.05	-2.65, 2.54
		50-100 mg	ベースライン	274	2.84	0.88	2.75	1.09, 5.93
			最終評価時	274	2.63	0.85	2.54	0.75, 5.62
			変化量	274	-0.21	0.62	-0.15	-3.24, 1.61
VLDL Cholesterol (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	0.81	0.47	0.70	0.13, 3.26
			最終評価時	217	0.76	0.50	0.60	0.18, 4.66
			変化量	217	-0.05	0.43	-0.05	-1.91, 3.13
		50 mg	ベースライン	223	0.82	0.49	0.73	0.16, 3.42
			最終評価時	218	0.78	0.50	0.67	0.13, 3.81
			変化量	218	-0.05	0.37	-0.06	-1.74, 1.24
		100 mg	ベースライン	224	0.76	0.41	0.67	0.16, 2.49
			最終評価時	217	0.72	0.46	0.60	0.13, 3.78
			変化量	217	-0.03	0.36	-0.05	-1.56, 1.76
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	0.63	0.33	0.54	0.16, 1.97
			最終評価時	275	0.66	0.38	0.54	0.18, 2.05
			変化量	275	0.03	0.29	0.00	-0.96, 0.96
		50-100 mg	ベースライン	274	0.66	0.38	0.54	0.16, 2.59
			最終評価時	274	0.63	0.37	0.52	0.13, 3.34
			変化量	274	-0.03	0.27	-0.02	-0.96, 0.77
TG (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	1.77	1.02	1.53	0.31, 7.12
			最終評価時	217	1.65	1.10	1.32	0.36, 10.17
			変化量	217	-0.11	0.93	-0.13	-4.16, 6.84
		50 mg	ベースライン	223	1.79	1.07	1.55	0.32, 7.44
			最終評価時	218	1.69	1.09	1.46	0.29, 8.32
			変化量	218	-0.10	0.82	-0.13	-3.77, 2.72
		100 mg	ベースライン	224	1.66	0.89	1.46	0.36, 5.40
			最終評価時	217	1.58	0.99	1.32	0.27, 8.23
			変化量	217	-0.07	0.79	-0.07	-3.39, 3.85
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	1.37	0.71	1.20	0.34, 4.29
			最終評価時	275	1.45	0.89	1.19	0.37, 7.65
			変化量	275	0.07	0.69	0.02	-2.08, 4.86
		50-100 mg	ベースライン	274	1.45	0.86	1.18	0.36, 5.84
			最終評価時	274	1.37	0.82	1.14	0.31, 6.50
			変化量	274	-0.08	0.64	-0.03	-3.05, 3.00
GLU (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	6.26	2.58	5.50	1.70, 21.60
			最終評価時	217	6.01	2.35	5.30	2.10, 21.00
			変化量	217	-0.22	2.46	-0.10	-8.80, 16.60
		50 mg	ベースライン	223	6.20	2.48	5.50	1.90, 19.40
			最終評価時	218	6.30	2.74	5.45	2.60, 20.20
			変化量	218	0.09	2.30	0.00	-9.60, 11.50
		100 mg	ベースライン	224	6.06	2.26	5.40	2.90, 18.80
			最終評価時	217	5.74	1.85	5.20	2.80, 15.20
			変化量	217	-0.32	1.80	-0.30	-10.90, 5.80
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	5.68	1.58	5.30	3.20, 22.30
			最終評価時	275	5.79	1.57	5.40	3.40, 14.80
			変化量	275	0.11	1.42	0.10	-7.90, 6.10
		50-100 mg	ベースライン	274	5.73	1.55	5.40	2.20, 18.30
			最終評価時	274	5.81	1.45	5.50	2.30, 15.80
			変化量	274	0.08	1.75	0.10	-12.50, 8.40

表 2.7.4-89 血液生化学検査:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)(続き)

臨床検査項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
BUN (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	4.76	1.58	4.60	1.80, 10.00
			最終評価時	217	4.76	1.60	4.60	1.80, 9.60
			変化量	217	0.00	1.19	0.00	-4.30, 5.00
		50 mg	ベースライン	223	4.68	1.65	4.30	1.40, 11.10
			最終評価時	218	4.86	1.64	4.60	1.80, 11.40
			変化量	218	0.19	1.09	0.30	-3.20, 3.60
		100 mg	ベースライン	224	4.94	1.92	4.60	1.40, 12.10
			最終評価時	217	5.09	1.76	4.60	2.10, 11.80
			変化量	217	0.14	1.34	0.00	-6.40, 3.20
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	6.02	1.89	5.70	2.50, 12.90
			最終評価時	275	6.02	2.01	5.70	2.10, 17.90
			変化量	275	0.00	1.40	0.00	-5.40, 9.30
		50-100 mg	ベースライン	274	6.29	2.18	6.10	2.10, 20.00
			最終評価時	274	6.32	2.01	6.10	2.10, 13.90
			変化量	274	0.03	1.55	0.00	-9.70, 4.70
CRE (μmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	81.87	16.25	80.00	44.00, 150.00
			最終評価時	217	80.17	16.57	80.00	44.00, 150.00
			変化量	217	-1.59	9.97	0.00	-44.00, 44.00
		50 mg	ベースライン	223	80.17	15.49	80.00	44.00, 133.00
			最終評価時	218	81.20	17.66	80.00	44.00, 141.00
			変化量	218	1.18	9.96	0.00	-26.00, 45.00
		100 mg	ベースライン	224	81.14	16.97	80.00	44.00, 177.00
			最終評価時	217	80.94	17.75	80.00	44.00, 159.00
			変化量	217	-0.01	9.70	0.00	-44.00, 26.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	78.65	16.37	79.00	40.00, 133.00
			最終評価時	275	78.83	17.74	78.00	40.00, 149.00
			変化量	275	0.18	8.41	-1.00	-27.00, 52.00
		50-100 mg	ベースライン	274	80.57	18.79	78.00	42.00, 155.00
			最終評価時	274	80.96	18.66	78.50	42.00, 185.00
			変化量	274	0.39	8.92	1.00	-37.00, 50.00
CK (U/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	116.64	84.05	98.00	21.00, 891.00
			最終評価時	217	141.71	231.27	102.00	25.00, 3245.00
			変化量	217	24.97	234.48	4.00	-796.00, 3166.00
		50 mg	ベースライン	223	117.50	78.44	97.00	30.00, 596.00
			最終評価時	218	126.53	89.19	105.00	30.00, 635.00
			変化量	218	10.17	79.82	5.50	-275.00, 480.00
		100 mg	ベースライン	224	120.16	82.19	98.00	20.00, 605.00
			最終評価時	217	119.68	86.85	99.00	20.00, 693.00
			変化量	217	-1.68	92.22	2.00	-478.00, 497.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	115.95	79.06	94.00	28.00, 580.00
			最終評価時	275	122.65	115.94	98.00	28.00, 1582.00
			変化量	275	6.71	87.57	2.00	-274.00, 1002.00
		50-100 mg	ベースライン	274	134.03	106.29	104.00	18.00, 758.00
			最終評価時	274	131.45	111.14	100.00	16.00, 1136.00
			変化量	274	-2.58	102.64	-1.50	-532.00, 909.00
Na (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	140.28	3.09	141.00	127.00, 149.00
			最終評価時	217	139.44	3.10	140.00	124.00, 148.00
			変化量	217	-0.86	3.27	-1.00	-18.00, 10.00
		50 mg	ベースライン	223	140.26	2.93	140.00	129.00, 148.00
			最終評価時	218	139.15	2.96	139.00	125.00, 146.00
			変化量	218	-1.16	3.06	-1.00	-18.00, 9.00
		100 mg	ベースライン	224	140.22	2.68	141.00	129.00, 146.00
			最終評価時	217	138.98	3.00	139.00	126.00, 147.00
			変化量	217	-1.26	2.82	-1.00	-12.00, 7.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	141.50	2.48	142.00	129.00, 148.00
			最終評価時	275	141.43	2.57	142.00	134.00, 150.00
			変化量	275	-0.07	2.37	0.00	-6.00, 8.00
		50-100 mg	ベースライン	274	141.77	2.88	142.00	129.00, 154.00
			最終評価時	274	141.54	2.91	142.00	127.00, 149.00
			変化量	274	-0.23	2.85	0.00	-14.00, 10.00

表 2.7.4-89 血液生化学検査:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)(続き)

臨床検査項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
K (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	4.24	0.39	4.20	3.40, 6.00
			最終評価時	217	4.23	0.40	4.20	3.30, 6.10
			変化量	217	0.00	0.39	0.00	-1.30, 1.00
		50 mg	ベースライン	223	4.27	0.42	4.20	3.10, 5.60
			最終評価時	218	4.30	0.45	4.30	2.90, 5.60
			変化量	218	0.04	0.43	0.10	-1.40, 1.30
		100 mg	ベースライン	224	4.20	0.39	4.20	3.20, 5.50
			最終評価時	217	4.27	0.38	4.20	3.20, 5.80
			変化量	217	0.06	0.42	0.00	-1.40, 1.20
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	4.29	0.35	4.30	3.30, 5.50
			最終評価時	275	4.24	0.34	4.20	3.40, 5.20
			変化量	275	-0.04	0.36	0.00	-1.50, 0.80
		50-100 mg	ベースライン	273	4.29	0.37	4.20	3.30, 5.60
			最終評価時	274	4.28	0.40	4.30	3.20, 7.00
			変化量	273	0.00	0.43	0.00	-1.40, 3.00
Cl (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	105.95	2.75	106.00	93.00, 113.00
			最終評価時	217	105.56	3.26	106.00	91.00, 113.00
			変化量	217	-0.41	3.46	0.00	-16.00, 7.00
		50 mg	ベースライン	223	105.57	2.83	106.00	95.00, 113.00
			最終評価時	218	105.21	3.01	106.00	92.00, 118.00
			変化量	218	-0.40	3.24	0.00	-13.00, 9.00
		100 mg	ベースライン	224	105.58	2.69	106.00	95.00, 113.00
			最終評価時	217	105.15	3.14	106.00	92.00, 113.00
			変化量	217	-0.45	3.03	0.00	-11.00, 8.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	104.03	2.72	104.00	94.00, 110.00
			最終評価時	275	104.02	2.89	104.00	96.00, 113.00
			変化量	275	-0.01	2.58	0.00	-8.00, 9.00
		50-100 mg	ベースライン	274	103.98	2.90	104.00	93.00, 110.00
			最終評価時	274	104.30	3.09	104.00	90.00, 113.00
			変化量	274	0.32	2.86	1.00	-11.00, 8.00
Ca (mmol/L)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	2.31	0.10	2.30	2.00, 2.60
			最終評価時	217	2.32	0.11	2.30	1.70, 2.70
			変化量	217	0.01	0.12	0.00	-0.70, 0.30
		50 mg	ベースライン	223	2.32	0.11	2.30	2.00, 2.60
			最終評価時	218	2.33	0.11	2.30	1.90, 2.90
			変化量	218	0.01	0.13	0.00	-0.40, 0.40
		100 mg	ベースライン	224	2.31	0.09	2.30	2.10, 2.50
			最終評価時	217	2.31	0.09	2.30	2.10, 2.60
			変化量	217	0.00	0.11	0.00	-0.30, 0.30
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	2.35	0.10	2.30	2.10, 2.60
			最終評価時	275	2.34	0.09	2.30	2.10, 2.70
			変化量	275	-0.01	0.10	0.00	-0.30, 0.30
		50-100 mg	ベースライン	274	2.35	0.11	2.30	2.10, 2.80
			最終評価時	274	2.35	0.11	2.30	2.10, 2.70
			変化量	274	0.00	0.11	0.00	-0.40, 0.30

表 2.7.4-90 血液生化学検査値が異常変動した被験者の割合（ME2125-3 試験）

			プラセボ		50 mg		100 mg	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
AST	いずれかの時点	Low/Normal→High	138	5 (3.6)	132	11 (8.3)	128	8 (6.3)
		Normal/High→Low	139	0	133	0	130	1 (0.8)
	最終評価時	Low/Normal→High	138	3 (2.2)	132	5 (3.8)	128	4 (3.1)
		Normal/High→Low	139	0	133	0	130	1 (0.8)
ALT	いずれかの時点	Low/Normal→High	137	6 (4.4)	131	10 (7.6)	129	7 (5.4)
		Normal/High→Low	137	3 (2.2)	132	2 (1.5)	129	4 (3.1)
	最終評価時	Low/Normal→High	137	3 (2.2)	131	3 (2.3)	129	3 (2.3)
		Normal/High→Low	137	1 (0.7)	132	0	129	2 (1.6)
ALP	いずれかの時点	Low/Normal→High	125	13 (10.4)	120	6 (5.0)	121	12 (9.9)
		Normal/High→Low	138	1 (0.7)	132	3 (2.3)	129	0
	最終評価時	Low/Normal→High	125	6 (4.8)	120	3 (2.5)	121	11 (9.1)
		Normal/High→Low	138	0	132	1 (0.8)	129	0
LDH	いずれかの時点	Low/Normal→High	127	9 (7.1)	128	19 (14.8)	117	12 (10.3)
		Normal/High→Low	138	0	133	1 (0.8)	128	1 (0.8)
	最終評価時	Low/Normal→High	127	4 (3.1)	128	8 (6.3)	117	5 (4.3)
		Normal/High→Low	138	0	133	1 (0.8)	128	0
γ-GTP	いずれかの時点	Normal→High	124	5 (4.0)	122	13 (10.7)	121	12 (9.9)
	最終評価時	Normal→High	124	3 (2.4)	122	6 (4.9)	121	6 (5.0)
TP	いずれかの時点	Low/Normal→High	139	0	133	0	129	0
		Normal/High→Low	106	29 (27.4)	100	36 (36.0)	103	45 (43.7)
	最終評価時	Low/Normal→High	139	0	133	0	129	0
		Normal/High→Low	106	13 (12.3)	100	22 (22.0)	103	17 (16.5)
TBIL	いずれかの時点	Low/Normal→High	138	7 (5.1)	129	7 (5.4)	129	7 (5.4)
		Normal/High→Low	139	5 (3.6)	132	2 (1.5)	129	3 (2.3)
	最終評価時	Low/Normal→High	138	1 (0.7)	129	1 (0.8)	129	4 (3.1)
		Normal/High→Low	139	1 (0.7)	132	0	129	1 (0.8)
TC	いずれかの時点	Low/Normal→High	117	21 (17.9)	110	11 (10.0)	108	6 (5.6)
		Normal/High→Low	131	10 (7.6)	122	21 (17.2)	117	30 (25.6)
	最終評価時	Low/Normal→High	117	10 (8.5)	110	4 (3.6)	108	2 (1.9)
		Normal/High→Low	131	3 (2.3)	122	13 (10.7)	117	18 (15.4)
TG	いずれかの時点	Low/Normal→High	119	26 (21.8)	115	22 (19.1)	106	18 (17.0)
		Normal/High→Low	127	19 (15.0)	118	27 (22.9)	112	23 (20.5)
	最終評価時	Low/Normal→High	119	13 (10.9)	115	3 (2.6)	106	7 (6.6)
		Normal/High→Low	127	7 (5.5)	118	9 (7.6)	112	9 (8.0)
BUN	いずれかの時点	Low/Normal→High	119	16 (13.4)	117	22 (18.8)	119	29 (24.4)
		Normal/High→Low	138	4 (2.9)	133	1 (0.8)	129	3 (2.3)
	最終評価時	Low/Normal→High	119	8 (6.7)	117	7 (6.0)	119	16 (13.4)
		Normal/High→Low	138	0	133	0	129	1 (0.8)
CRE	いずれかの時点	Low/Normal→High	130	6 (4.6)	124	7 (5.6)	123	10 (8.1)
		Normal/High→Low	130	17 (13.1)	120	18 (15.0)	113	7 (6.2)
	最終評価時	Low/Normal→High	130	3 (2.3)	124	2 (1.6)	123	3 (2.4)
		Normal/High→Low	130	9 (6.9)	120	4 (3.3)	113	3 (2.7)
CK	いずれかの時点	Low/Normal→High	124	25 (20.2)	114	23 (20.2)	116	15 (12.9)
		Normal/High→Low	136	10 (7.4)	128	12 (9.4)	117	13 (11.1)
	最終評価時	Low/Normal→High	124	5 (4.0)	114	8 (7.0)	116	4 (3.4)
		Normal/High→Low	136	6 (4.4)	128	6 (4.7)	117	9 (7.7)
Na	いずれかの時点	Low/Normal→High	139	1 (0.7)	133	0	130	1 (0.8)
		Normal/High→Low	137	1 (0.7)	132	6 (4.5)	128	3 (2.3)
	最終評価時	Low/Normal→High	139	0	133	0	130	0
		Normal/High→Low	137	0	132	1 (0.8)	128	2 (1.6)
K	いずれかの時点	Low/Normal→High	139	4 (2.9)	133	6 (4.5)	129	3 (2.3)
		Normal/High→Low	134	10 (7.5)	133	5 (3.8)	122	3 (2.5)
	最終評価時	Low/Normal→High	139	1 (0.7)	133	3 (2.3)	129	1 (0.8)
		Normal/High→Low	134	3 (2.2)	133	1 (0.8)	122	0
Cl	いずれかの時点	Low/Normal→High	136	11 (8.1)	132	7 (5.3)	127	8 (6.3)
		Normal/High→Low	138	2 (1.4)	132	5 (3.8)	129	4 (3.1)
	最終評価時	Low/Normal→High	136	1 (0.7)	132	2 (1.5)	127	0
		Normal/High→Low	138	1 (0.7)	132	0	129	2 (1.6)

表 2.7.4-91 血液生化学検査値が異常変動した被験者の割合（016 試験、SETTLE 試験）

			016 試験						SETTLE 試験			
			プラセボ (N = 222)		50 mg (N = 223)		100 mg (N = 224)		プラセボ (N = 275)		50-100 mg (N = 274)	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
AST	いずれかの時点	Low/Normal→High	214	10 (4.7)	216	18 (8.3)	214	17 (7.9)	275	4 (1.5)	272	15 (5.5)
		Normal/High→Low	205	15 (7.3)	198	14 (7.1)	196	8 (4.1)	270	10 (3.7)	270	10 (3.7)
	最終評価時	Low/Normal→High	214	3 (1.4)	216	4 (1.9)	214	6 (2.8)	275	1 (0.4)	272	5 (1.8)
		Normal/High→Low	205	2 (1.0)	198	5 (2.5)	196	4 (2.0)	270	2 (0.7)	270	1 (0.4)
ALT	いずれかの時点	Low/Normal→High	214	9 (4.2)	213	11 (5.2)	212	17 (8.0)	273	9 (3.3)	273	19 (7.0)
		Normal/High→Low	206	38 (18.4)	213	27 (12.7)	210	33 (15.7)	270	26 (9.6)	269	27 (10.0)
	最終評価時	Low/Normal→High	214	4 (1.9)	213	2 (0.9)	212	4 (1.9)	273	2 (0.7)	273	4 (1.5)
		Normal/High→Low	206	21 (10.2)	213	8 (3.8)	210	16 (7.6)	270	12 (4.4)	269	8 (3.0)
ALP	いずれかの時点	Low/Normal→High	190	30 (15.8)	195	22 (11.3)	193	22 (11.4)	255	10 (3.9)	256	9 (3.5)
		Normal/High→Low	217	0	218	1 (0.5)	217	0	262	3 (1.1)	270	12 (4.4)
	最終評価時	Low/Normal→High	190	12 (6.3)	195	9 (4.6)	193	8 (4.1)	255	5 (2.0)	256	3 (1.2)
		Normal/High→Low	217	0	218	0	217	0	262	1 (0.4)	270	8 (3.0)
LDH	いずれかの時点	Low/Normal→High	209	15 (7.2)	206	22 (10.7)	210	26 (12.4)	268	20 (7.5)	258	20 (7.8)
		Normal/High→Low	206	12 (5.8)	213	11 (5.2)	210	9 (4.3)	275	1 (0.4)	273	1 (0.4)
	最終評価時	Low/Normal→High	209	7 (3.3)	206	12 (5.8)	210	8 (3.8)	268	7 (2.6)	258	5 (1.9)
		Normal/High→Low	206	4 (1.9)	213	3 (1.4)	210	3 (1.4)	275	0	273	0
γ-GTP	いずれかの時点	Low/Normal→High	216	7 (3.2)	215	5 (2.3)	214	7 (3.3)	261	19 (7.3)	264	21 (8.0)
		Normal/High→Low	182	25 (13.7)	180	23 (12.8)	165	21 (12.7)	266	12 (4.5)	264	12 (4.5)
	最終評価時	Low/Normal→High	216	3 (1.4)	215	4 (1.9)	214	3 (1.4)	261	9 (3.4)	264	8 (3.0)
		Normal/High→Low	182	12 (6.6)	180	9 (5.0)	165	10 (6.1)	266	8 (3.0)	264	4 (1.5)
Bilirubin	いずれかの時点	Low/Normal→High	216	7 (3.2)	217	6 (2.8)	214	1 (0.5)	270	12 (4.4)	269	7 (2.6)
		Normal/High→Low	186	45 (24.2)	188	50 (26.6)	192	51 (26.6)	274	5 (1.8)	274	7 (2.6)
	最終評価時	Low/Normal→High	216	3 (1.4)	217	3 (1.4)	214	0	270	4 (1.5)	269	3 (1.1)
		Normal/High→Low	186	9 (4.8)	188	13 (6.9)	192	22 (11.5)	274	0	274	3 (1.1)
Cholesterol	いずれかの時点	Low/Normal→High	158	48 (30.4)	151	32 (21.2)	159	22 (13.8)	184	47 (25.5)	174	29 (16.7)
		Normal/High→Low	217	0	218	0	217	0	266	15 (5.6)	260	32 (12.3)
	最終評価時	Low/Normal→High	158	22 (13.9)	151	18 (11.9)	159	10 (6.3)	184	22 (12.0)	174	15 (8.6)
		Normal/High→Low	217	0	218	0	217	0	266	3 (1.1)	260	15 (5.8)
HDL Cholesterol	いずれかの時点	Low/Normal→High	193	19 (9.8)	190	22 (11.6)	192	12 (6.3)	251	19 (7.6)	251	9 (3.6)
		Normal/High→Low	132	40 (30.3)	146	48 (32.9)	138	55 (39.9)	229	36 (15.7)	223	39 (17.5)
	最終評価時	Low/Normal→High	193	6 (3.1)	190	11 (5.8)	192	6 (3.1)	251	4 (1.6)	251	4 (1.6)
		Normal/High→Low	132	22 (16.7)	146	24 (16.4)	138	23 (16.7)	229	19 (8.3)	223	11 (4.9)
LDL Cholesterol	いずれかの時点	Low/Normal→High	164	36 (22.0)	164	25 (15.2)	167	22 (13.2)	214	36 (16.8)	205	34 (16.6)
		Normal/High→Low	213	0	217	0	217	0	275	0	274	0
	最終評価時	Low/Normal→High	164	17 (10.4)	164	15 (9.1)	167	11 (6.6)	214	17 (7.9)	205	14 (6.8)
		Normal/High→Low	213	0	217	0	217	0	275	0	274	0
VLDL Cholesterol	いずれかの時点	Low/Normal→High	138	50 (36.2)	129	51 (39.5)	137	56 (40.9)	263	45 (17.1)	257	34 (13.2)
		Normal/High→Low	217	0	218	0	217	0	260	22 (8.5)	265	19 (7.2)
	最終評価時	Low/Normal→High	138	17 (12.3)	129	18 (14.0)	137	22 (16.1)	263	14 (5.3)	257	8 (3.1)
		Normal/High→Low	217	0	218	0	217	0	260	1 (0.4)	265	7 (2.6)
TG	いずれかの時点	Low/Normal→High	134	50 (37.3)	128	52 (40.6)	135	55 (40.7)	263	45 (17.1)	255	32 (12.5)
		Normal/High→Low	217	0	218	0	217	0	267	18 (6.7)	267	14 (5.2)
	最終評価時	Low/Normal→High	134	16 (11.9)	128	19 (14.8)	135	20 (14.8)	263	14 (5.3)	255	7 (2.7)
		Normal/High→Low	217	0	218	0	217	0	267	1 (0.4)	267	6 (2.2)
GLU	いずれかの時点	Low/Normal→High	178	42 (23.6)	175	46 (26.3)	185	38 (20.5)	259	47 (18.1)	260	50 (19.2)
		Normal/High→Low	216	3 (1.4)	217	6 (2.8)	217	4 (1.8)	274	10 (3.6)	269	15 (5.6)
	最終評価時	Low/Normal→High	178	17 (9.6)	175	19 (10.9)	185	10 (5.4)	259	15 (5.8)	260	11 (4.2)
		Normal/High→Low	216	1 (0.5)	217	0	217	0	274	1 (0.4)	269	1 (0.4)
BUN	いずれかの時点	Low/Normal→High	197	29 (14.7)	198	26 (13.1)	190	34 (17.9)	247	33 (13.4)	239	41 (17.2)
		Normal/High→Low	196	26 (13.3)	193	21 (10.9)	198	22 (11.1)	274	3 (1.1)	274	0
	最終評価時	Low/Normal→High	197	16 (8.1)	198	12 (6.1)	190	13 (6.8)	247	8 (3.2)	239	15 (6.3)
		Normal/High→Low	196	13 (6.6)	193	7 (3.6)	198	5 (2.5)	274	1 (0.4)	274	0

表 2.7.4-91 血液生化学検査値が異常変動した被験者の割合（016 試験、SETTLE 試験）（続き）

			016 試験						SETTLE 試験			
			プラセボ (N = 222)		50 mg (N = 223)		100 mg (N = 224)		プラセボ (N = 275)		50-100 mg (N = 274)	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CRE	いずれかの時点	Low/Normal→High	215	3 (1.4)	217	3 (1.4)	215	4 (1.9)	267	14 (5.2)	260	11 (4.2)
		Normal/High→Low	204	28 (13.7)	200	20 (10.0)	198	21 (10.6)	275	1 (0.4)	274	2 (0.7)
	最終評価時	Low/Normal→High	215	2 (0.9)	217	1 (0.5)	215	1 (0.5)	267	3 (1.1)	260	2 (0.8)
		Normal/High→Low	204	15 (7.4)	200	10 (5.0)	198	12 (6.1)	275	0	274	0
CK	いずれかの時点	Low/Normal→High	181	61 (33.7)	179	54 (30.2)	179	48 (26.8)	242	66 (27.3)	223	63 (28.3)
		Normal/High→Low	204	22 (10.8)	201	17 (8.5)	202	21 (10.4)	275	0	273	1 (0.4)
	最終評価時	Low/Normal→High	181	23 (12.7)	179	18 (10.1)	179	24 (13.4)	242	20 (8.3)	223	18 (8.1)
		Normal/High→Low	204	10 (4.9)	201	4 (2.0)	202	12 (5.9)	275	0	273	0
Na	いずれかの時点	Low/Normal→High	213	11 (5.2)	215	9 (4.2)	216	8 (3.7)	274	8 (2.9)	269	14 (5.2)
		Normal/High→Low	201	32 (15.9)	203	53 (26.1)	199	41 (20.6)	274	6 (2.2)	271	8 (3.0)
	最終評価時	Low/Normal→High	213	5 (2.3)	215	1 (0.5)	216	1 (0.5)	274	1 (0.4)	269	3 (1.1)
		Normal/High→Low	201	17 (8.5)	203	19 (9.4)	199	21 (10.6)	274	1 (0.4)	271	1 (0.4)
K	いずれかの時点	Low/Normal→High	213	7 (3.3)	210	9 (4.3)	213	12 (5.6)	275	2 (0.7)	272	5 (1.8)
		Normal/High→Low	215	16 (7.4)	216	8 (3.7)	212	6 (2.8)	274	15 (5.5)	271	11 (4.1)
	最終評価時	Low/Normal→High	213	0	210	6 (2.9)	213	2 (0.9)	275	0	272	1 (0.4)
		Normal/High→Low	215	5 (2.3)	216	4 (1.9)	212	1 (0.5)	274	7 (2.6)	271	4 (1.5)
Cl	いずれかの時点	Low/Normal→High	157	68 (43.3)	170	58 (34.1)	169	55 (32.5)	275	8 (2.9)	273	15 (5.5)
		Normal/High→Low	215	5 (2.3)	217	7 (3.2)	215	10 (4.7)	273	2 (0.7)	273	7 (2.6)
	最終評価時	Low/Normal→High	157	34 (21.7)	170	25 (14.7)	169	24 (14.2)	275	2 (0.7)	273	4 (1.5)
		Normal/High→Low	215	3 (1.4)	217	2 (0.9)	215	4 (1.9)	273	0	273	3 (1.1)
Ca	いずれかの時点	Low/Normal→High	217	2 (0.9)	218	3 (1.4)	217	2 (0.9)	275	3 (1.1)	271	2 (0.7)
		Normal/High→Low	216	1 (0.5)	217	1 (0.5)	217	1 (0.5)	275	13 (4.7)	273	7 (2.6)
	最終評価時	Low/Normal→High	217	1 (0.5)	218	1 (0.5)	217	0	275	2 (0.7)	271	1 (0.4)
		Normal/High→Low	216	1 (0.5)	217	0	217	0	275	3 (1.1)	273	1 (0.4)

N：対象被験者数、n：発生被験者数、Low：基準値範囲未満、Normal：基準値範囲内、High：基準値範囲超

Low/Normal→High：検査値がベースライン時の Low 又は Normal からいずれかの時点（若しくは最終評価時点）で High に変動した被験者

Normal/High→Low：検査値がベースライン時の Normal 又は High からいずれかの時点（若しくは最終評価時点）で Low に変動した被験者

% = n/N × 100

2.7.4.7.2.2.2 国内外長期投与試験

表 2.7.4-92 血液生化学検査：測定値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験）

検査項目（単位）	評価時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
AST（U/L）	ベースライン	203	19.96	5.67	19.00	11.00, 60.00
［B：10–40］	4 週後	197	20.32	5.15	19.00	12.00, 40.00
	8 週後	188	20.94	6.35	20.00	11.00, 55.00
	12 週後	183	27.48	87.37	21.00	11.00, 1200.00
	16 週後	179	20.64	5.42	20.00	11.00, 44.00
	20 週後	169	21.17	6.75	20.00	11.00, 78.00
	24 週後	165	27.43	89.66	20.00	10.00, 1170.00
	28 週後	160	20.76	5.21	20.00	8.00, 37.00
	32 週後	156	20.97	5.73	20.00	12.00, 52.00
	36 週後	154	20.89	5.61	20.00	11.00, 41.00
	40 週後	149	20.41	5.01	20.00	10.00, 35.00
	44 週後	149	21.10	7.65	20.00	12.00, 68.00
	48 週後	146	21.37	9.47	20.00	11.00, 113.00
	52 週後	142	20.55	5.63	20.00	11.00, 41.00
	最終評価時	200	28.74	104.92	20.00	8.00, 1500.00
	変化量	200	8.77	104.75	1.00	-40.00, 1478.00
ALT（U/L）	ベースライン	203	15.18	8.42	14.00	4.00, 69.00
［B：5–40］	4 週後	197	16.21	8.29	14.00	3.00, 52.00
	8 週後	188	16.30	7.66	15.00	5.00, 61.00
	12 週後	183	19.19	38.72	15.00	4.00, 528.00
	16 週後	179	16.02	7.49	14.00	4.00, 46.00
	20 週後	169	16.24	9.20	15.00	4.00, 97.00
	24 週後	165	21.93	72.69	15.00	3.00, 945.00
	28 週後	160	16.95	7.78	16.00	4.00, 42.00
	32 週後	156	16.96	7.69	15.00	4.00, 45.00
	36 週後	154	16.85	8.36	15.00	3.00, 54.00
	40 週後	149	16.77	7.93	15.00	4.00, 48.00
	44 週後	149	16.97	9.25	14.00	6.00, 77.00
	48 週後	146	16.47	7.65	15.00	3.00, 49.00
	52 週後	142	15.87	6.48	14.50	5.00, 37.00
	最終評価時	200	24.34	96.77	15.00	5.00, 1370.00
	変化量	200	9.17	97.10	1.00	-47.00, 1359.00
ALP（U/L）	ベースライン	203	245.57	71.19	235.00	95.00, 493.00
［B：115–359］	4 週後	197	238.22	66.79	235.00	111.00, 473.00
	8 週後	188	238.44	65.54	229.00	111.00, 518.00
	12 週後	183	240.67	80.71	235.00	102.00, 840.00
	16 週後	179	237.42	68.53	228.00	115.00, 444.00
	20 週後	169	235.48	63.57	227.00	101.00, 431.00
	24 週後	165	241.96	74.84	227.00	114.00, 663.00
	28 週後	160	243.63	84.28	228.50	110.00, 782.00
	32 週後	156	239.79	72.44	230.50	103.00, 472.00
	36 週後	154	237.16	69.52	225.50	104.00, 455.00
	40 週後	149	239.64	72.71	232.00	106.00, 522.00
	44 週後	149	240.51	73.77	237.00	103.00, 440.00
	48 週後	146	233.51	67.38	225.50	106.00, 466.00
	52 週後	142	231.27	66.48	223.50	104.00, 415.00
	最終評価時	200	238.25	81.23	226.00	104.00, 662.00
	変化量	200	-6.88	67.57	-10.00	-361.00, 431.00
LDH（U/L）	ベースライン	203	190.61	38.36	188.00	121.00, 315.00
［B：115–245］	4 週後	197	191.89	39.98	188.00	116.00, 387.00
	8 週後	188	190.84	39.45	186.00	119.00, 393.00
	12 週後	183	200.31	104.03	188.00	111.00, 1486.00
	16 週後	179	190.85	37.50	186.00	114.00, 334.00
	20 週後	169	192.62	38.18	188.00	110.00, 337.00
	24 週後	165	194.50	76.25	185.00	113.00, 1028.00
	28 週後	160	190.36	38.06	186.00	111.00, 309.00
	32 週後	156	188.89	38.12	185.00	121.00, 347.00
	36 週後	154	188.36	37.14	183.00	115.00, 356.00

表 2.7.4-92 血液生化学検査：測定値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験）（続き）

検査項目（単位）	評価時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
LDH（U/L）	40 週後	149	188.21	40.52	184.00	119.00, 454.00
	44 週後	149	189.01	37.19	181.00	121.00, 375.00
	48 週後	146	192.09	46.86	185.50	108.00, 534.00
	52 週後	142	189.56	41.05	185.00	116.00, 383.00
	最終評価時	200	199.28	96.93	186.50	116.00, 1332.00
	変化量	200	8.78	88.91	0.50	-78.00, 1115.00
γ-GTP（U/L）	ベースライン	203	22.83	20.31	18.00	7.00, 216.00
［M：70 以下］	4 週後	197	23.48	19.84	18.00	7.00, 190.00
［F：30 以下］	8 週後	188	24.26	24.06	18.00	8.00, 264.00
	12 週後	183	27.63	48.04	18.00	6.00, 539.00
	16 週後	179	23.40	21.17	19.00	7.00, 209.00
	20 週後	169	22.99	17.99	18.00	7.00, 134.00
	24 週後	165	25.45	33.28	18.00	7.00, 349.00
	28 週後	160	23.92	22.14	17.00	8.00, 168.00
	32 週後	156	23.04	16.88	18.00	7.00, 136.00
	36 週後	154	24.24	28.06	18.00	6.00, 293.00
	40 週後	149	23.06	24.43	18.00	7.00, 237.00
	44 週後	149	23.40	24.66	18.00	8.00, 251.00
	48 週後	146	22.55	18.74	17.00	7.00, 142.00
	52 週後	142	22.35	16.96	18.00	7.00, 120.00
	最終評価時	200	25.42	34.16	18.00	7.00, 328.00
	変化量	200	2.49	31.43	0.00	-98.00, 299.00
TP（g/dL）	ベースライン	203	6.93	0.40	6.90	5.70, 8.00
［B：6.7–8.3］	4 週後	197	6.86	0.42	6.80	5.70, 8.50
	8 週後	188	6.89	0.41	6.90	5.80, 7.90
	12 週後	183	6.89	0.41	6.90	5.80, 8.20
	16 週後	179	6.87	0.41	6.90	5.80, 8.00
	20 週後	169	6.88	0.40	6.90	5.90, 8.00
	24 週後	165	6.86	0.40	6.90	5.70, 7.80
	28 週後	160	6.88	0.36	6.90	6.00, 7.90
	32 週後	156	6.89	0.36	6.90	5.90, 8.20
	36 週後	154	6.89	0.37	6.90	5.90, 7.90
	40 週後	149	6.84	0.38	6.80	5.90, 7.80
	44 週後	149	6.86	0.39	6.80	6.00, 7.70
	48 週後	146	6.86	0.39	6.80	6.00, 7.90
	52 週後	142	6.82	0.39	6.80	5.80, 7.80
	最終評価時	200	6.79	0.41	6.80	5.40, 7.80
	変化量	200	-0.13	0.33	-0.10	-1.80, 1.10
TBIL（mg/dL）	ベースライン	203	0.58	0.24	0.50	0.30, 1.80
［B：0.3–1.2］	4 週後	197	0.58	0.21	0.50	0.20, 1.50
	8 週後	188	0.57	0.22	0.50	0.20, 1.80
	12 週後	183	0.57	0.22	0.50	0.20, 1.70
	16 週後	179	0.57	0.24	0.50	0.20, 2.40
	20 週後	169	0.57	0.20	0.50	0.20, 1.70
	24 週後	165	0.60	0.34	0.50	0.20, 4.10
	28 週後	160	0.55	0.17	0.50	0.30, 1.20
	32 週後	156	0.55	0.19	0.50	0.20, 1.40
	36 週後	154	0.55	0.20	0.50	0.20, 1.50
	40 週後	149	0.55	0.20	0.50	0.20, 1.30
	44 週後	149	0.55	0.18	0.50	0.20, 1.20
	48 週後	146	0.56	0.21	0.50	0.20, 1.40
	52 週後	142	0.58	0.19	0.50	0.30, 1.20
	最終評価時	200	0.61	0.48	0.50	0.30, 6.40
	変化量	200	0.03	0.44	0.00	-0.80, 5.50
TC（mg/dL）	ベースライン	203	189.04	29.75	189.00	124.00, 261.00
［B：150–219］	4 週後	197	182.77	29.72	180.00	109.00, 259.00
	8 週後	188	183.85	29.94	183.00	106.00, 261.00
	12 週後	183	185.09	29.91	184.00	120.00, 277.00
	16 週後	179	184.44	29.03	183.00	118.00, 257.00
	20 週後	169	185.96	29.77	183.00	120.00, 281.00

表 2.7.4-92 血液生化学検査：測定値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験）（続き）

検査項目（単位）	評価時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
TC（mg/dL）	24 週後	165	185.18	28.61	183.00	119.00, 258.00
	28 週後	160	187.76	28.54	187.00	122.00, 259.00
	32 週後	156	187.68	29.12	188.50	117.00, 258.00
	36 週後	154	187.16	29.61	188.00	117.00, 267.00
	40 週後	149	186.41	29.34	185.00	123.00, 268.00
	44 週後	149	185.35	30.15	185.00	120.00, 268.00
	48 週後	146	186.87	31.12	188.50	124.00, 267.00
	52 週後	142	184.79	29.83	181.00	112.00, 252.00
	最終評価時	200	182.82	31.65	183.00	96.00, 297.00
	変化量	200	-6.08	19.26	-7.00	-80.00, 60.00
TG（mg/dL）	ベースライン	203	92.75	46.36	83.00	17.00, 395.00
［B：50–149］	4 週後	197	87.22	43.89	76.00	31.00, 294.00
	8 週後	188	97.12	51.07	84.00	22.00, 338.00
	12 週後	183	93.60	45.73	82.00	33.00, 367.00
	16 週後	179	93.87	45.36	81.00	23.00, 272.00
	20 週後	169	92.21	47.62	79.00	30.00, 316.00
	24 週後	165	91.12	48.48	80.00	27.00, 353.00
	28 週後	160	89.94	47.63	78.50	36.00, 417.00
	32 週後	156	90.90	53.76	80.50	25.00, 518.00
	36 週後	154	89.72	52.07	72.50	33.00, 411.00
	40 週後	149	92.40	49.34	77.00	24.00, 250.00
	44 週後	149	89.84	47.01	81.00	32.00, 297.00
	48 週後	146	90.04	41.30	79.00	31.00, 255.00
	52 週後	142	86.30	39.10	79.00	28.00, 264.00
	最終評価時	200	86.72	43.59	77.50	23.00, 281.00
	変化量	200	-6.45	41.69	-3.50	-238.00, 167.00
BUN（mg/dL）	ベースライン	203	18.06	5.14	16.90	7.70, 51.70
［B：8.0–22.0］	4 週後	197	18.20	5.40	17.40	9.10, 47.30
	8 週後	188	17.97	4.60	17.45	7.90, 29.30
	12 週後	183	17.92	5.04	17.10	7.50, 37.20
	16 週後	179	17.89	4.65	17.20	8.50, 33.00
	20 週後	169	17.64	4.36	16.90	7.60, 29.70
	24 週後	165	18.06	4.88	17.80	7.20, 32.70
	28 週後	160	17.63	4.07	17.50	8.80, 30.90
	32 週後	156	18.05	4.60	17.80	8.20, 38.60
	36 週後	154	18.07	4.53	17.60	7.10, 41.20
	40 週後	149	18.14	5.24	17.30	7.60, 44.20
	44 週後	149	18.16	5.05	17.80	7.80, 38.80
	48 週後	146	18.11	4.78	17.40	8.50, 35.90
	52 週後	142	18.28	5.15	17.50	7.90, 37.70
	最終評価時	200	18.46	4.98	17.95	7.80, 37.70
	変化量	200	0.44	4.26	0.50	-17.10, 19.30
CRE（mg/dL）	ベースライン	203	0.69	0.18	0.66	0.35, 1.31
［M：0.61–1.04］	4 週後	197	0.69	0.19	0.65	0.36, 1.32
［F：0.47–0.79］	8 週後	188	0.69	0.18	0.67	0.36, 1.23
	12 週後	183	0.69	0.19	0.65	0.36, 1.38
	16 週後	179	0.69	0.19	0.65	0.37, 1.37
	20 週後	169	0.68	0.18	0.67	0.30, 1.27
	24 週後	165	0.68	0.18	0.66	0.37, 1.36
	28 週後	160	0.68	0.18	0.65	0.32, 1.33
	32 週後	156	0.68	0.19	0.66	0.36, 1.45
	36 週後	154	0.68	0.18	0.66	0.34, 1.26
	40 週後	149	0.68	0.19	0.66	0.32, 1.35
	44 週後	149	0.68	0.18	0.65	0.36, 1.38
	48 週後	146	0.69	0.19	0.66	0.34, 1.46
	52 週後	142	0.69	0.19	0.66	0.36, 1.51
	最終評価時	200	0.69	0.26	0.65	0.34, 3.29
	変化量	200	0.01	0.18	-0.01	-0.23, 2.35

表 2.7.4-92 血液生化学検査：測定値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験）（続き）

検査項目（単位）	評価時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
CK（U/L）	ベースライン	203	133.32	81.76	111.00	32.00, 580.00
［M：62–287］	4 週後	197	129.57	78.31	112.00	31.00, 507.00
［F：45–163］	8 週後	188	136.53	151.34	112.50	29.00, 1952.00
	12 週後	183	128.58	72.62	111.00	25.00, 509.00
	16 週後	179	128.12	82.83	110.00	30.00, 677.00
	20 週後	169	127.60	63.08	113.00	30.00, 426.00
	24 週後	165	121.73	64.52	106.00	23.00, 422.00
	28 週後	160	120.38	58.97	105.00	33.00, 356.00
	32 週後	156	122.77	71.66	101.00	31.00, 545.00
	36 週後	154	124.78	86.72	110.50	31.00, 899.00
	40 週後	149	124.28	75.65	107.00	24.00, 647.00
	44 週後	149	144.35	290.10	104.00	29.00, 3563.00
	48 週後	146	157.66	355.43	109.50	32.00, 4301.00
	52 週後	142	131.27	77.90	111.00	30.00, 595.00
	最終評価時	200	138.17	143.63	111.00	26.00, 1809.00
	変化量	200	4.50	136.87	-1.00	-323.00, 1664.00
Na（mEq/L）	ベースライン	203	141.51	2.41	142.00	130.00, 147.00
［B：136–147］	4 週後	197	141.17	2.55	141.00	130.00, 147.00
	8 週後	188	141.28	2.51	142.00	128.00, 147.00
	12 週後	183	141.39	2.42	142.00	129.00, 146.00
	16 週後	179	141.48	2.48	142.00	128.00, 147.00
	20 週後	169	141.54	2.36	142.00	128.00, 146.00
	24 週後	165	141.67	2.43	142.00	129.00, 147.00
	28 週後	160	141.91	2.02	142.00	131.00, 148.00
	32 週後	156	141.69	1.99	142.00	133.00, 148.00
	36 週後	154	142.02	2.13	142.00	134.00, 147.00
	40 週後	149	142.11	2.07	142.00	134.00, 146.00
	44 週後	149	141.86	2.28	142.00	133.00, 148.00
	48 週後	146	142.13	2.13	142.00	133.00, 147.00
	52 週後	142	141.85	2.42	142.00	131.00, 147.00
	最終評価時	200	141.55	3.20	142.00	114.00, 147.00
	変化量	200	0.02	2.76	0.00	-22.00, 6.00
K（mEq/L）	ベースライン	203	4.13	0.33	4.10	3.10, 5.20
［B：3.6–5.0］	4 週後	197	4.18	0.32	4.10	3.20, 5.00
	8 週後	188	4.18	0.30	4.20	3.10, 4.90
	12 週後	183	4.19	0.31	4.20	3.20, 5.10
	16 週後	179	4.19	0.33	4.20	3.30, 5.00
	20 週後	169	4.20	0.33	4.20	3.10, 5.00
	24 週後	165	4.17	0.32	4.20	3.20, 5.00
	28 週後	160	4.18	0.31	4.20	3.40, 5.10
	32 週後	156	4.22	0.36	4.20	3.40, 5.60
	36 週後	154	4.16	0.33	4.20	3.30, 5.00
	40 週後	149	4.16	0.32	4.20	3.00, 5.00
	44 週後	149	4.19	0.34	4.20	3.20, 5.10
	48 週後	146	4.18	0.31	4.20	3.40, 5.00
	52 週後	142	4.14	0.31	4.10	3.30, 5.00
	最終評価時	200	4.13	0.32	4.10	3.30, 5.60
	変化量	200	0.01	0.31	0.00	-0.80, 1.10
Cl（mEq/L）	ベースライン	203	104.72	2.90	105.00	95.00, 113.00
［B：98–109］	4 週後	197	104.52	3.09	104.00	94.00, 112.00
	8 週後	188	104.51	2.81	105.00	95.00, 111.00
	12 週後	183	104.59	2.70	105.00	95.00, 113.00
	16 週後	179	104.75	2.89	105.00	94.00, 111.00
	20 週後	169	104.79	2.82	105.00	93.00, 112.00
	24 週後	165	104.92	2.94	105.00	91.00, 114.00
	28 週後	160	104.89	2.65	105.00	91.00, 114.00
	32 週後	156	104.79	2.69	105.00	95.00, 111.00
	36 週後	154	104.92	2.78	105.00	95.00, 111.00
	40 週後	149	105.30	2.75	105.00	97.00, 113.00
	44 週後	149	105.13	2.85	105.00	96.00, 111.00

表 2.7.4-92 血液生化学検査：測定値の推移及び最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-4 試験）（続き）

検査項目（単位）	評価時点	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Cl（mEq/L）	48 週後	146	105.30	2.79	105.00	96.00, 112.00
	52 週後	142	105.38	2.83	105.00	97.00, 112.00
	最終評価時	200	105.03	3.55	105.00	76.00, 112.00
	変化量	200	0.28	3.09	0.50	-22.00, 8.00

［ ］：基準値範囲（M＝ 男性、F＝ 女性、B＝ 男女共通）

表 2.7.4-93 血液生化学検査：最終評価時点でのベースラインからの変化量（018 試験）

臨床検査項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
AST (IU/L)	プラセボ	ベースライン	175	23.51	7.74	22.00	12.00, 69.00
		最終評価時	175	24.50	12.90	23.00	11.00, 165.00
		変化量	175	0.99	13.24	0.00	-37.00, 145.00
	50 mg	ベースライン	189	23.56	7.13	22.00	11.00, 64.00
		最終評価時	189	26.06	21.03	23.00	10.00, 292.00
		変化量	189	2.50	20.69	1.00	-28.00, 262.00
	100 mg	ベースライン	180	23.22	6.53	22.00	10.00, 45.00
		最終評価時	180	23.92	7.26	23.00	12.00, 75.00
		変化量	180	0.70	7.61	1.00	-21.00, 57.00
ALT (IU/L)	プラセボ	ベースライン	175	33.31	12.23	31.00	16.00, 110.00
		最終評価時	175	21.85	12.95	20.00	5.00, 138.00
		変化量	175	-11.46	13.77	-12.00	-80.00, 109.00
	50 mg	ベースライン	189	34.96	28.67	32.00	9.00, 394.00
		最終評価時	189	23.24	13.88	21.00	9.00, 158.00
		変化量	189	-11.72	30.20	-10.00	-372.00, 131.00
	100 mg	ベースライン	180	33.43	10.71	32.00	12.00, 76.00
		最終評価時	180	22.39	10.38	21.00	7.00, 87.00
		変化量	180	-11.03	10.60	-11.00	-49.00, 53.00
ALP (U/L)	プラセボ	ベースライン	175	96.93	26.67	93.00	48.00, 232.00
		最終評価時	175	100.06	30.80	97.00	50.00, 244.00
		変化量	175	3.14	25.37	3.00	-76.00, 136.00
	50 mg	ベースライン	189	100.50	36.14	96.00	48.00, 339.00
		最終評価時	189	105.13	94.33	92.00	42.00, 1256.00
		変化量	189	4.62	94.00	-2.00	-244.00, 1205.00
	100 mg	ベースライン	180	96.27	25.06	93.50	48.00, 194.00
		最終評価時	180	90.86	25.19	89.00	46.00, 191.00
		変化量	180	-5.41	20.40	-4.00	-86.00, 79.00
LDH (IU/L)	プラセボ	ベースライン	175	440.82	105.32	424.00	181.00, 1174.00
		最終評価時	175	473.76	105.69	457.00	257.00, 1085.00
		変化量	175	32.94	119.94	32.00	-782.00, 664.00
	50 mg	ベースライン	189	445.31	87.61	431.00	191.00, 740.00
		最終評価時	189	490.80	106.25	474.00	278.00, 918.00
		変化量	189	45.50	99.62	40.00	-211.00, 522.00
	100 mg	ベースライン	180	444.17	90.99	439.00	236.00, 819.00
		最終評価時	180	489.57	120.05	471.00	313.00, 1066.00
		変化量	180	45.40	104.56	37.00	-158.00, 627.00
γ-GTP (IU/L)	プラセボ	ベースライン	175	21.95	11.72	18.00	8.00, 72.00
		最終評価時	175	25.27	23.98	20.00	7.00, 303.00
		変化量	175	3.32	22.99	2.00	-63.00, 277.00
	50 mg	ベースライン	189	21.52	11.59	19.00	7.00, 98.00
		最終評価時	189	26.57	34.50	20.00	10.00, 458.00
		変化量	189	5.05	33.86	2.00	-78.00, 443.00
	100 mg	ベースライン	180	19.96	10.37	17.00	6.00, 81.00
		最終評価時	180	22.42	10.24	19.00	10.00, 80.00
		変化量	180	2.46	9.69	2.00	-58.00, 51.00

表 2.7.4-93 血液生化学検査 : 最終評価時点でのベースラインからの変化量 (018 試験) (続き)

臨床検査項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Bilirubin (µmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	7.55	4.37	6.50	1.70, 24.10
		最終評価時	175	10.09	5.08	9.40	2.90, 35.90
		変化量	175	2.54	4.08	2.30	-13.50, 15.90
	50 mg	ベースライン	189	7.62	4.64	6.50	1.70, 34.20
		最終評価時	189	10.06	6.79	8.90	2.10, 80.50
		変化量	189	2.44	6.34	2.40	-20.20, 69.60
	100 mg	ベースライン	180	7.78	4.36	7.10	1.70, 24.50
		最終評価時	180	9.70	3.96	9.15	2.90, 24.60
		変化量	180	1.92	3.71	2.10	-9.60, 13.80
Cholesterol (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	4.73	0.97	4.70	2.40, 8.40
		最終評価時	175	4.61	1.01	4.60	2.20, 7.50
		変化量	175	-0.12	0.71	-0.10	-1.90, 1.70
	50 mg	ベースライン	189	4.89	0.93	4.80	2.40, 7.70
		最終評価時	189	4.63	0.95	4.50	2.30, 7.70
		変化量	189	-0.26	0.76	-0.30	-2.70, 2.90
	100 mg	ベースライン	180	4.73	0.84	4.70	2.80, 7.30
		最終評価時	180	4.37	0.83	4.40	2.50, 6.60
		変化量	180	-0.36	0.71	-0.40	-2.30, 1.90
HDL Cholesterol (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	1.14	0.32	1.09	0.41, 2.31
		最終評価時	175	1.17	0.35	1.11	0.39, 2.38
		変化量	175	0.04	0.26	0.03	-0.62, 1.38
	50 mg	ベースライン	189	1.16	0.32	1.11	0.36, 2.02
		最終評価時	189	1.20	0.32	1.17	0.54, 2.20
		変化量	189	0.04	0.26	0.02	-0.88, 0.96
	100 mg	ベースライン	180	1.15	0.35	1.11	0.36, 2.46
		最終評価時	180	1.12	0.32	1.09	0.47, 2.33
		変化量	180	-0.03	0.23	-0.05	-1.06, 0.57
LDL Cholesterol (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	173	2.80	0.87	2.75	0.88, 5.93
		最終評価時	175	2.69	0.87	2.62	0.28, 5.08
		変化量	173	-0.11	0.66	-0.08	-3.11, 1.79
	50 mg	ベースライン	188	2.90	0.80	2.87	0.67, 5.28
		最終評価時	188	2.68	0.81	2.62	0.60, 5.31
		変化量	188	-0.22	0.71	-0.22	-2.87, 1.84
	100 mg	ベースライン	180	2.85	0.70	2.84	1.32, 4.53
		最終評価時	180	2.55	0.65	2.51	1.24, 4.40
		変化量	180	-0.30	0.58	-0.29	-2.09, 1.91
VLDL Cholesterol (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	0.81	0.48	0.70	0.13, 3.26
		最終評価時	175	0.76	0.42	0.65	0.21, 3.73
		変化量	175	-0.05	0.49	-0.03	-1.94, 3.60
	50 mg	ベースライン	189	0.85	0.51	0.73	0.16, 3.42
		最終評価時	189	0.76	0.50	0.62	0.21, 4.07
		変化量	189	-0.10	0.43	-0.08	-2.36, 1.35
	100 mg	ベースライン	180	0.74	0.41	0.64	0.16, 2.49
		最終評価時	180	0.70	0.35	0.62	0.16, 1.89
		変化量	180	-0.04	0.36	-0.03	-1.84, 1.14
TG (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	1.77	1.04	1.53	0.31, 7.12
		最終評価時	175	1.64	0.92	1.40	0.47, 8.11
		変化量	175	-0.13	0.98	-0.06	-4.23, 5.35
	50 mg	ベースライン	189	1.85	1.12	1.57	0.32, 7.44
		最終評価時	189	1.64	1.09	1.36	0.44, 8.86
		変化量	189	-0.21	0.94	-0.17	-5.13, 2.96
	100 mg	ベースライン	180	1.61	0.88	1.38	0.36, 5.40
		最終評価時	180	1.53	0.76	1.38	0.33, 4.12
		変化量	180	-0.08	0.79	-0.06	-3.96, 2.47

表 2.7.4-93 血液生化学検査 : 最終評価時点でのベースラインからの変化量 (018 試験) (続き)

臨床検査項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
GLU (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	6.23	2.31	5.60	2.00, 18.10
		最終評価時	175	5.87	1.86	5.40	2.90, 15.20
		変化量	175	-0.36	2.02	-0.10	-8.90, 12.00
	50 mg	ベースライン	189	6.24	2.58	5.60	1.90, 19.40
		最終評価時	189	6.19	2.39	5.40	3.10, 18.10
		変化量	189	-0.05	2.41	0.00	-12.30, 11.50
	100 mg	ベースライン	180	6.02	2.37	5.35	2.90, 18.80
		最終評価時	180	5.88	2.26	5.30	2.30, 23.80
		変化量	180	-0.15	2.37	-0.05	-13.70, 15.80
BUN (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	4.84	1.61	4.60	1.80, 10.00
		最終評価時	175	5.06	1.75	5.00	2.10, 10.40
		変化量	175	0.22	1.47	0.00	-5.70, 4.70
	50 mg	ベースライン	189	4.65	1.60	4.30	1.40, 10.40
		最終評価時	189	4.94	1.80	4.60	1.80, 12.90
		変化量	189	0.28	1.18	0.30	-3.90, 3.20
	100 mg	ベースライン	180	4.85	1.80	4.60	1.40, 11.40
		最終評価時	180	5.16	1.79	4.60	2.10, 11.10
		変化量	180	0.31	1.45	0.40	-5.30, 5.70
CRE (µmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	81.71	15.67	80.00	44.00, 133.00
		最終評価時	175	76.76	16.98	80.00	44.00, 141.00
		変化量	175	-4.95	11.58	-8.00	-53.00, 27.00
	50 mg	ベースライン	189	80.44	15.03	80.00	53.00, 133.00
		最終評価時	189	77.35	16.49	71.00	44.00, 150.00
		変化量	189	-3.10	10.92	0.00	-44.00, 44.00
	100 mg	ベースライン	180	80.73	16.25	80.00	44.00, 141.00
		最終評価時	180	78.46	21.48	80.00	44.00, 221.00
		変化量	180	-2.27	15.83	0.00	-44.00, 115.00
CK (U/L)	プラセボ	ベースライン	175	119.21	90.21	98.00	37.00, 891.00
		最終評価時	175	111.00	87.97	87.00	25.00, 564.00
		変化量	175	-8.21	100.94	-11.00	-769.00, 507.00
	50 mg	ベースライン	189	117.82	80.08	98.00	30.00, 596.00
		最終評価時	189	131.38	118.21	102.00	26.00, 779.00
		変化量	189	13.56	109.28	0.00	-340.00, 686.00
	100 mg	ベースライン	180	123.31	83.69	101.50	20.00, 605.00
		最終評価時	180	115.43	129.83	92.50	23.00, 1550.00
		変化量	180	-7.88	137.93	-11.00	-532.00, 1404.00
Na (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	140.45	3.18	141.00	127.00, 149.00
		最終評価時	175	138.34	2.94	138.00	129.00, 149.00
		変化量	175	-2.11	3.52	-2.00	-9.00, 18.00
	50 mg	ベースライン	189	140.38	2.88	140.00	129.00, 148.00
		最終評価時	189	138.17	3.40	138.00	120.00, 146.00
		変化量	189	-2.20	3.70	-2.00	-22.00, 10.00
	100 mg	ベースライン	180	140.20	2.72	140.50	129.00, 146.00
		最終評価時	180	137.91	2.90	138.00	131.00, 151.00
		変化量	180	-2.29	3.29	-3.00	-11.00, 14.00
K (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	4.23	0.39	4.20	3.40, 6.00
		最終評価時	175	4.17	0.42	4.10	3.10, 5.60
		変化量	175	-0.06	0.50	-0.10	-2.00, 1.30
	50 mg	ベースライン	189	4.27	0.40	4.20	3.40, 5.50
		最終評価時	189	4.21	0.42	4.20	2.90, 5.30
		変化量	189	-0.06	0.51	-0.10	-1.70, 1.50
	100 mg	ベースライン	180	4.20	0.38	4.20	3.20, 5.50
		最終評価時	180	4.24	0.45	4.20	2.60, 6.10
		変化量	180	0.04	0.48	0.10	-1.90, 1.90

表 2.7.4-93 血液生化学検査 : 最終評価時点でのベースラインからの変化量 (018 試験) (続き)

臨床検査項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Cl (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	106.00	2.83	106.00	93.00, 113.00
		最終評価時	175	104.97	3.33	105.00	93.00, 115.00
		変化量	175	-1.03	3.11	-1.00	-15.00, 5.00
	50 mg	ベースライン	189	105.59	2.89	106.00	95.00, 113.00
		最終評価時	189	104.47	3.39	104.00	86.00, 113.00
		変化量	189	-1.13	3.33	-1.00	-19.00, 8.00
	100 mg	ベースライン	180	105.68	2.61	106.00	95.00, 113.00
		最終評価時	180	104.52	3.24	105.00	94.00, 117.00
		変化量	180	-1.16	3.36	-1.00	-14.00, 12.00
Ca (mmol/L)	プラセボ	ベースライン	175	2.32	0.10	2.30	2.00, 2.60
		最終評価時	175	2.34	0.10	2.30	2.00, 2.60
		変化量	175	0.02	0.11	0.00	-0.20, 0.30
	50 mg	ベースライン	189	2.31	0.11	2.30	2.00, 2.60
		最終評価時	189	2.35	0.12	2.40	1.70, 2.70
		変化量	189	0.03	0.11	0.00	-0.30, 0.40
	100 mg	ベースライン	180	2.31	0.09	2.30	2.10, 2.50
		最終評価時	180	2.34	0.12	2.30	1.70, 2.60
		変化量	180	0.03	0.12	0.00	-0.60, 0.30

ベースライン : 016 試験のベースライン

2.7.4.7.3 バイタルサイン

2.7.4.7.3.1 国内外プラセボ対照試験

表 2.7.4-94 バイタルサイン：最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-3 試験）

項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値	p 値(Paired-t)	p 値(Wilcoxon)
収縮期血圧（mmHg）	プラセボ	ベースライン	141	122.96	17.40	124.00	68.00, 171.00		
		最終評価時	139	122.47	17.86	122.00	74.00, 187.00		
		変化量	139	-0.58	17.48	-2.00	-59.00, 62.00	p = 0.6948	p = 0.3709
	50mg	ベースライン	133	123.04	18.17	120.00	83.00, 164.00		
		最終評価時	133	120.41	19.97	121.00	72.00, 185.00		
		変化量	133	-2.63	17.27	-2.00	-46.00, 63.00	p = 0.0812	p = 0.0724
	100mg	ベースライン	132	124.89	16.74	125.50	83.00, 182.00		
		最終評価時	130	122.51	18.30	123.00	79.00, 179.00		
		変化量	130	-2.66	19.05	-3.00	-75.00, 48.00	p = 0.1136	p = 0.1100
拡張期血圧（mmHg）	プラセボ	ベースライン	141	73.06	12.07	74.00	40.00, 99.00		
		最終評価時	139	73.41	12.08	72.00	42.00, 103.00		
		変化量	139	0.24	11.49	0.00	-22.00, 43.00	p = 0.8022	p = 0.6009
	50mg	ベースライン	133	73.00	12.34	72.00	44.00, 103.00		
		最終評価時	133	71.12	12.41	70.00	44.00, 106.00		
		変化量	133	-1.88	11.40	-2.00	-28.00, 38.00	p = 0.0595	p = 0.0453
	100mg	ベースライン	132	74.02	11.87	72.00	40.00, 116.00		
		最終評価時	130	73.68	12.93	74.00	41.00, 101.00		
		変化量	130	-0.46	12.57	-1.50	-32.00, 42.00	p = 0.6762	p = 0.3754
脈拍数（bpm）	プラセボ	ベースライン	141	77.43	10.75	78.00	46.00, 105.00		
		最終評価時	139	77.37	10.95	77.00	43.00, 107.00		
		変化量	139	-0.07	8.81	0.00	-26.00, 26.00	p = 0.9235	p = 0.9681
	50mg	ベースライン	133	78.08	12.73	76.00	41.00, 114.00		
		最終評価時	133	77.72	12.31	77.00	51.00, 115.00		
		変化量	133	-0.36	9.97	0.00	-41.00, 32.00	p = 0.6769	p = 0.8378
	100mg	ベースライン	132	76.43	11.69	74.50	51.00, 105.00		
		最終評価時	130	77.78	11.52	76.50	50.00, 119.00		
		変化量	130	1.75	8.88	1.00	-18.00, 34.00	p = 0.0267	p = 0.0905

表 2.7.4-95 バイタルサイン:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)

項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Supine SBP (mmHg) 仰臥位収縮期血圧	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	128.54	11.97	128.50	100.00, 180.00
			最終評価時	217	126.99	12.94	128.00	95.00, 170.00
			変化量	217	-1.30	12.95	0.00	-55.00, 37.00
		50 mg	ベースライン	223	127.89	12.52	128.00	87.00, 163.00
			最終評価時	219	127.65	13.11	128.00	90.00, 170.00
			変化量	219	-0.33	13.93	0.00	-38.00, 52.00
		100 mg	ベースライン	224	127.69	12.43	128.00	95.00, 170.00
			最終評価時	218	125.75	13.39	124.00	90.00, 180.00
			変化量	218	-1.85	12.40	-0.50	-35.00, 35.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	126.37	14.40	125.50	93.25, 178.00
			最終評価時	275	125.28	15.52	124.00	85.00, 169.00
			変化量	275	-1.81	14.18	-0.50	-49.00, 50.50
		50-100 mg	ベースライン	274	125.00	12.98	123.25	93.25, 168.75
			最終評価時	274	124.89	15.69	121.50	90.00, 176.00
			変化量	274	-1.52	12.84	-2.00	-39.00, 42.00
Standing SBP at 1 minute (mmHg) 立位収縮期血圧（1 分後）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	125.14	13.14	125.00	95.00, 170.00
			最終評価時	217	123.86	13.82	124.00	86.00, 168.00
			変化量	217	-0.88	13.92	0.00	-58.00, 35.00
		50 mg	ベースライン	223	124.85	13.48	125.00	90.00, 175.00
			最終評価時	219	123.70	12.48	124.00	86.00, 164.00
			変化量	219	-1.13	14.63	-1.00	-57.00, 61.00
		100 mg	ベースライン	224	125.09	12.14	125.00	89.00, 165.00
			最終評価時	218	122.18	13.99	120.00	80.00, 176.00
			変化量	218	-2.82	13.51	-2.00	-45.00, 50.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	123.77	14.75	123.00	86.25, 168.25
			最終評価時	275	122.36	17.28	120.00	78.00, 197.00
			変化量	275	-1.81	17.19	-3.00	-83.50, 55.00
		50-100 mg	ベースライン	274	120.87	12.95	120.75	94.50, 165.00
			最終評価時	274	119.80	16.85	119.00	69.00, 192.00
			変化量	274	-2.49	14.33	-2.00	-68.00, 51.50
Standing SBP at 3 minute (mmHg) 立位収縮期血圧（3 分後）	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	126.15	12.84	125.00	100.00, 170.00
			最終評価時	217	124.70	13.09	126.00	82.00, 170.00
			変化量	217	-1.01	13.43	0.00	-50.00, 35.00
		50 mg	ベースライン	223	125.50	13.59	125.00	90.00, 195.00
			最終評価時	219	124.26	12.47	124.00	88.00, 166.00
			変化量	219	-1.26	14.38	-2.00	-79.00, 65.00
		100 mg	ベースライン	224	125.42	11.50	125.00	91.00, 165.00
			最終評価時	218	123.17	12.84	122.00	90.00, 176.00
			変化量	218	-2.18	12.51	-2.00	-35.00, 41.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	124.60	14.42	123.25	85.00, 167.00
			最終評価時	275	122.08	16.65	120.00	72.00, 170.00
			変化量	275	-2.91	16.39	-2.50	-82.00, 46.50
		50-100 mg	ベースライン	274	121.76	12.72	121.00	97.50, 161.75
			最終評価時	274	120.41	16.31	120.00	70.00, 176.00
			変化量	274	-2.94	13.66	-3.50	-61.00, 35.50
Average Standing SBP (mmHg) 平均立位収縮期血圧	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	125.87	12.43	125.69	98.44, 170.00
			最終評価時	217	124.28	13.29	125.00	84.00, 165.00
			変化量	217	-1.18	13.06	0.00	-53.63, 34.38
		50 mg	ベースライン	223	125.32	12.72	125.00	90.63, 181.38
			最終評価時	219	123.98	12.27	124.00	88.00, 165.00
			変化量	219	-1.33	13.60	-1.75	-64.38, 60.50
		100 mg	ベースライン	224	125.02	11.12	124.94	90.75, 158.75
			最終評価時	218	122.68	13.25	122.00	87.50, 176.00
			変化量	218	-2.26	12.26	-2.13	-35.63, 48.13
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	124.19	14.34	123.50	86.88, 165.13
			最終評価時	275	122.28	16.48	120.50	75.00, 183.50
			変化量	275	-2.30	16.06	-3.00	-73.75, 46.75
		50-100 mg	ベースライン	274	121.36	12.61	120.56	96.75, 158.13
			最終評価時	274	120.15	16.26	118.50	69.50, 184.00
			変化量	274	-2.67	13.40	-2.38	-64.50, 43.25

表 2.7.4-95 バイタルサイン:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)(続き)

項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Change from Supine to Average Standing SBP (mmHg) 仰臥位から立位の収縮期血圧の変化量	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	-2.65	5.72	-2.23	-28.00, 12.63
			最終評価時	217	-2.71	6.46	-2.00	-30.00, 20.00
			変化量	217	0.08	7.01	0.00	-27.88, 28.50
		50 mg	ベースライン	223	-2.46	6.33	-2.08	-38.25, 28.04
			最終評価時	219	-3.60	6.72	-2.50	-38.00, 10.00
			変化量	219	-1.06	7.35	-0.63	-33.04, 22.56
		100 mg	ベースライン	224	-2.34	5.52	-2.06	-25.46, 13.96
			最終評価時	218	-3.07	6.87	-2.50	-30.00, 16.00
			変化量	218	-0.74	7.11	-0.58	-25.75, 28.81
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	-2.18	7.27	-1.88	-32.00, 28.88
			最終評価時	275	-3.01	9.67	-2.50	-47.00, 31.50
			変化量	275	-0.49	10.39	-0.75	-35.25, 49.00
		50-100 mg	ベースライン	274	-3.66	7.15	-3.00	-36.00, 12.00
			最終評価時	274	-4.64	10.70	-3.75	-48.00, 50.00
			変化量	274	-1.07	10.56	-0.50	-45.00, 52.25
Supine DBP (mmHg) 仰臥位拡張期血圧	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	80.23	7.46	80.00	65.00, 101.00
			最終評価時	217	80.04	7.57	80.00	60.00, 100.00
			変化量	217	-0.07	8.37	0.00	-25.00, 25.00
		50 mg	ベースライン	223	80.19	7.35	80.00	60.00, 100.00
			最終評価時	219	80.69	8.25	80.00	56.00, 110.00
			変化量	219	0.50	8.83	0.00	-25.00, 26.67
		100 mg	ベースライン	224	79.99	6.88	80.00	55.00, 100.00
			最終評価時	218	78.84	8.49	80.00	54.00, 110.00
			変化量	218	-1.09	8.10	0.00	-25.00, 25.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	76.64	8.64	76.50	50.50, 107.00
			最終評価時	275	76.00	9.87	76.00	52.00, 111.00
			変化量	275	-1.22	8.61	-1.00	-35.00, 26.00
		50-100 mg	ベースライン	274	75.88	7.47	76.75	54.50, 100.25
			最終評価時	274	76.14	10.13	76.00	50.00, 117.00
			変化量	274	-0.68	9.14	0.00	-23.50, 48.00
Standing DBP at 1 minute (mmHg) 立位拡張期血圧(1 分後)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	79.61	7.78	80.00	55.00, 103.00
			最終評価時	217	78.99	8.23	80.00	50.00, 100.00
			変化量	217	-0.45	8.32	0.00	-30.00, 20.00
		50 mg	ベースライン	223	79.87	7.96	80.00	55.00, 100.00
			最終評価時	219	79.06	8.43	80.00	54.00, 110.00
			変化量	219	-0.81	8.85	-1.00	-24.00, 25.00
		100 mg	ベースライン	224	79.03	6.95	80.00	57.50, 100.00
			最終評価時	218	77.73	8.97	80.00	50.00, 120.00
			変化量	218	-1.34	8.56	-1.00	-30.00, 35.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	77.37	8.89	77.25	51.00, 105.00
			最終評価時	275	76.37	10.18	76.00	51.00, 118.00
			変化量	275	-1.54	9.65	-1.50	-35.50, 32.00
		50-100 mg	ベースライン	274	75.95	7.85	76.00	53.00, 102.25
			最終評価時	274	74.96	9.96	75.00	40.00, 106.00
			変化量	274	-2.18	9.19	-2.00	-36.00, 21.00
Standing DBP at 3 minute (mmHg) 立位拡張期血圧(3 分後)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	80.12	7.57	80.00	60.00, 102.00
			最終評価時	217	79.26	7.62	80.00	55.00, 100.00
			変化量	217	-0.65	7.95	0.00	-30.00, 20.00
		50 mg	ベースライン	223	80.32	7.86	80.00	57.50, 100.00
			最終評価時	219	79.42	8.27	80.00	55.00, 110.00
			変化量	219	-0.95	8.96	0.00	-40.00, 23.00
		100 mg	ベースライン	224	79.23	6.71	80.00	60.00, 103.00
			最終評価時	218	78.10	8.88	80.00	44.00, 120.00
			変化量	218	-1.17	8.27	-0.83	-37.33, 35.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	77.47	8.36	77.50	54.00, 104.50
			最終評価時	275	76.53	10.44	76.00	50.00, 104.00
			変化量	275	-1.32	9.92	0.00	-39.50, 34.67
		50-100 mg	ベースライン	274	76.11	8.04	76.25	54.75, 103.25
			最終評価時	274	75.69	10.32	75.00	45.00, 110.00
			変化量	274	-1.25	9.04	-1.50	-31.50, 23.00

表 2.7.4-95 バイタルサイン:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)(続き)

項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Average Standing DBP (mmHg) 平均立位拡張期血圧	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	79.95	7.22	79.50	55.63, 101.25
			最終評価時	217	79.13	7.73	80.00	52.50, 100.00
			変化量	217	-0.63	7.57	0.00	-29.69, 15.63
		50 mg	ベースライン	223	80.10	7.34	80.25	56.56, 100.00
			最終評価時	219	79.24	8.15	80.00	55.00, 110.00
			変化量	219	-0.89	8.32	-0.75	-29.00, 22.50
		100 mg	ベースライン	224	79.09	6.30	79.31	61.56, 97.13
			最終評価時	218	77.92	8.68	79.00	51.00, 120.00
			変化量	218	-1.22	7.92	-1.00	-25.00, 35.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	77.42	8.41	77.50	52.50, 103.63
			最終評価時	275	76.50	9.62	76.00	52.50, 103.00
			変化量	275	-1.39	8.86	-1.00	-33.25, 23.00
		50-100 mg	ベースライン	274	76.00	7.71	76.25	55.13, 102.25
			最終評価時	274	75.36	9.74	75.50	47.50, 108.00
			変化量	274	-1.68	8.57	-1.88	-33.75, 24.25
Change from Supine to Average Standing DBP (mmHg) 仰臥位から立位の拡張期血圧の変化量	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	-0.33	3.50	-0.14	-11.88, 13.38
			最終評価時	217	-0.91	4.17	-1.00	-20.00, 15.00
			変化量	217	-0.53	4.96	-0.21	-20.73, 15.00
		50 mg	ベースライン	223	-0.23	3.49	-0.04	-11.25, 10.94
			最終評価時	219	-1.43	4.53	-1.00	-20.00, 12.50
			変化量	219	-1.22	5.32	-0.71	-18.13, 11.25
		100 mg	ベースライン	224	-0.59	3.44	-0.88	-14.88, 12.19
			最終評価時	218	-0.93	4.78	0.00	-20.00, 13.00
			変化量	218	-0.40	5.47	-0.42	-25.25, 15.88
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	0.79	5.12	0.00	-22.38, 17.00
			最終評価時	275	0.50	6.65	0.00	-24.00, 25.00
			変化量	275	-0.17	7.08	0.00	-34.50, 21.75
		50-100 mg	ベースライン	274	0.14	5.11	0.00	-25.00, 19.50
			最終評価時	274	-0.80	7.29	0.00	-43.00, 24.50
			変化量	274	-1.05	7.69	0.00	-51.25, 24.50
Supine Pulse (bpm) 仰臥位脈拍数	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	75.20	8.38	75.00	51.00, 104.00
			最終評価時	217	76.10	8.49	76.00	56.00, 100.00
			変化量	217	0.94	7.92	0.50	-19.50, 24.67
		50 mg	ベースライン	223	76.30	8.56	76.50	57.50, 104.00
			最終評価時	219	77.00	9.71	76.00	52.00, 105.00
			変化量	219	0.75	8.83	0.00	-25.00, 32.50
		100 mg	ベースライン	224	75.72	8.82	75.75	51.00, 104.33
			最終評価時	218	76.24	9.30	78.00	51.00, 98.00
			変化量	218	0.51	8.31	1.00	-28.33, 26.50
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	71.38	9.24	71.50	40.75, 106.25
			最終評価時	275	71.69	11.30	72.00	43.00, 108.00
			変化量	275	0.55	8.34	0.00	-26.00, 23.00
		50-100 mg	ベースライン	274	70.90	9.41	71.50	45.25, 99.75
			最終評価時	274	71.95	10.32	72.00	47.00, 103.00
			変化量	274	1.10	8.14	1.00	-34.50, 25.50
Standing Pulse at 1 minute (bpm) 立位脈拍数(1 分後)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	77.70	8.14	78.00	53.00, 105.00
			最終評価時	217	78.21	8.16	78.00	54.00, 100.00
			変化量	217	0.57	7.97	1.00	-19.50, 24.67
		50 mg	ベースライン	223	78.71	8.41	79.00	57.00, 107.00
			最終評価時	219	79.12	9.66	78.00	56.00, 108.00
			変化量	219	0.46	9.27	0.00	-34.00, 31.50
		100 mg	ベースライン	224	77.88	9.29	78.00	51.00, 115.67
			最終評価時	218	78.29	9.29	79.50	52.00, 110.00
			変化量	218	0.34	8.66	0.00	-25.00, 21.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	76.48	9.19	76.00	52.25, 111.00
			最終評価時	275	76.77	11.45	76.00	50.00, 110.00
			変化量	275	0.52	9.96	1.00	-44.50, 28.00
		50-100 mg	ベースライン	274	75.20	9.60	74.88	53.25, 111.50
			最終評価時	274	76.07	10.85	75.50	48.00, 105.00
			変化量	274	0.60	8.69	0.25	-29.50, 24.50

表 2.7.4-95 バイタルサイン:最終評価時点でのベースラインからの変化量(016 試験、SETTLE 試験)(続き)

項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Standing Pulse at 3 minutes (bpm) 立位脈拍数(3 分後)	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	77.27	8.31	77.00	52.00, 101.00
			最終評価時	217	77.88	8.53	78.00	55.00, 100.00
			変化量	217	0.70	8.00	1.00	-20.00, 20.67
		50 mg	ベースライン	223	78.59	8.35	78.00	56.00, 106.00
			最終評価時	219	79.12	10.31	78.00	50.00, 110.00
			変化量	219	0.57	9.74	0.67	-23.00, 31.50
		100 mg	ベースライン	224	77.57	9.19	78.00	50.50, 114.67
			最終評価時	218	78.18	9.60	80.00	53.00, 110.00
			変化量	218	0.56	8.38	0.50	-27.00, 22.00
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	76.08	9.34	75.25	54.25, 111.50
			最終評価時	275	77.11	11.64	76.00	52.00, 112.00
			変化量	275	0.99	8.53	1.00	-27.50, 25.00
		50-100 mg	ベースライン	274	75.06	9.60	74.63	50.50, 105.75
			最終評価時	274	76.44	10.96	76.00	50.00, 120.00
			変化量	274	1.28	9.03	0.50	-27.00, 32.50
Average Standing Pulse (bpm) 平均立位脈拍数	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	77.46	7.91	77.53	52.38, 101.06
			最終評価時	217	78.05	8.18	78.00	54.50, 100.00
			変化量	217	0.67	7.64	0.63	-19.63, 21.89
		50 mg	ベースライン	223	78.53	8.32	78.13	57.63, 106.06
			最終評価時	219	79.12	9.88	78.00	53.00, 109.00
			変化量	219	0.58	9.24	0.50	-25.63, 30.56
		100 mg	ベースライン	224	77.63	8.97	77.63	50.69, 112.28
			最終評価時	218	78.24	9.35	79.00	52.50, 110.00
			変化量	218	0.54	8.28	0.69	-25.25, 20.38
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	76.28	9.10	75.25	53.38, 111.25
			最終評価時	275	76.94	11.09	76.00	51.50, 109.00
			変化量	275	0.76	8.53	0.50	-32.00, 23.00
		50-100 mg	ベースライン	274	75.17	9.43	74.75	51.88, 108.63
			最終評価時	274	76.23	10.46	75.50	50.00, 102.50
			変化量	274	0.91	8.07	0.88	-25.75, 24.00
Change from Supine to Average Standing Pulse (bpm) 仰臥位から立位の脈拍数の変化量	016 試験	プラセボ	ベースライン	222	2.25	2.89	2.02	-6.85, 14.50
			最終評価時	217	1.95	3.68	2.00	-9.00, 15.00
			変化量	217	-0.28	4.08	-0.35	-13.33, 12.56
		50 mg	ベースライン	223	2.40	3.20	2.13	-10.38, 19.88
			最終評価時	219	2.11	3.48	2.00	-6.50, 17.00
			変化量	219	-0.31	3.74	-0.27	-11.17, 14.38
		100 mg	ベースライン	224	1.88	2.93	1.67	-6.29, 11.33
			最終評価時	218	1.99	4.07	2.00	-8.00, 34.00
			変化量	218	0.05	4.17	-0.19	-13.75, 25.83
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	275	4.89	5.13	4.13	-9.13, 21.00
			最終評価時	275	5.26	6.85	4.00	-17.00, 35.00
			変化量	275	0.21	6.31	0.00	-22.50, 33.75
		50-100 mg	ベースライン	274	4.25	4.44	3.88	-8.00, 21.00
			最終評価時	274	4.27	5.37	4.00	-9.00, 22.50
			変化量	274	-0.23	5.60	-0.25	-23.25, 24.00

2.7.4.7.3.2 国内外長期投与試験

表 2.7.4-96 バイタルサイン（血圧、脈拍数）の推移（ME2125-4 試験）

項目	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン	203	123.48	16.19	122.00	78.00, 164.00
	4 週後	197	120.50	16.06	121.00	76.00, 166.00
	8 週後	188	120.76	17.50	119.50	80.00, 160.00
	12 週後	183	120.83	15.55	120.00	78.00, 170.00
	16 週後	179	120.77	16.56	120.00	83.00, 160.00
	20 週後	169	120.09	15.38	120.00	74.00, 156.00
	24 週後	165	120.12	16.08	119.00	75.00, 162.00
	28 週後	160	118.94	16.22	120.00	72.00, 157.00
	32 週後	156	120.70	18.54	120.00	72.00, 198.00
	36 週後	154	119.95	16.48	120.00	80.00, 168.00
	40 週後	149	120.29	16.77	122.00	71.00, 168.00
	44 週後	148	120.30	18.73	120.00	75.00, 175.00
	48 週後	146	119.69	16.54	120.00	83.00, 169.00
	52 週後	142	120.20	17.93	120.00	73.00, 179.00
	最終評価時	200	120.12	17.94	120.00	73.00, 179.00
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン	203	72.91	10.41	72.00	47.00, 98.00
	4 週後	197	71.55	10.39	72.00	45.00, 97.00
	8 週後	188	71.87	11.83	71.00	48.00, 108.00
	12 週後	183	71.49	11.61	71.00	37.00, 119.00
	16 週後	179	71.46	11.20	70.00	44.00, 103.00
	20 週後	169	71.36	11.60	70.00	43.00, 106.00
	24 週後	165	71.64	11.98	70.00	42.00, 105.00
	28 週後	160	70.38	11.35	70.00	49.00, 97.00
	32 週後	156	72.06	12.50	70.00	36.00, 107.00
	36 週後	154	72.58	11.72	70.50	48.00, 105.00
	40 週後	149	72.42	11.91	71.00	42.00, 106.00
	44 週後	148	71.32	12.37	70.00	49.00, 112.00
	48 週後	146	71.92	10.74	72.00	50.00, 109.00
	52 週後	142	71.94	11.18	71.00	42.00, 105.00
	最終評価時	200	71.27	11.79	70.50	36.00, 105.00
脈拍数（bpm）	ベースライン	203	77.59	10.70	76.00	53.00, 107.00
	4 週後	197	77.82	11.52	76.00	50.00, 115.00
	8 週後	188	78.43	10.75	78.00	51.00, 124.00
	12 週後	183	78.51	10.86	78.00	53.00, 115.00
	16 週後	179	78.31	11.11	78.00	47.00, 109.00
	20 週後	169	78.76	11.75	78.00	48.00, 140.00
	24 週後	165	78.47	11.99	76.00	53.00, 112.00
	28 週後	160	79.06	12.04	78.00	52.00, 122.00
	32 週後	156	79.23	11.75	79.00	52.00, 123.00
	36 週後	154	77.88	10.99	78.00	52.00, 109.00
	40 週後	149	78.72	11.26	78.00	50.00, 107.00
	44 週後	148	79.39	12.45	78.00	47.00, 143.00
	48 週後	146	79.58	11.11	79.00	48.00, 111.00
	52 週後	142	78.26	11.72	78.00	49.00, 117.00
	最終評価時	200	78.47	11.10	78.00	49.00, 117.00

表 2.7.4-97 バイタルサイン：最終評価時点でのベースラインからの変化量（018 試験）

項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Supine SBP (mmHg) 仰臥位収縮期血圧	プラセボ	ベースライン	175	128.34	11.88	128.00	105.00, 180.00
		最終評価時	175	126.92	12.92	128.00	90.00, 180.00
		変化量	175	-1.42	12.23	0.00	-35.00, 32.50
	50 mg	ベースライン	189	127.95	12.42	128.00	87.00, 163.00
		最終評価時	189	127.08	12.86	126.00	92.00, 165.00
		変化量	189	-0.87	12.60	0.00	-35.00, 33.33
	100 mg	ベースライン	180	127.47	12.35	127.00	95.00, 170.00
		最終評価時	180	124.64	12.68	126.00	90.00, 190.00
		変化量	180	-2.83	13.82	-2.83	-60.00, 43.00
Standing SBP at 1 minute (mmHg) 立位収縮期血圧（1 分後）	プラセボ	ベースライン	175	124.71	12.90	124.00	97.33, 170.00
		最終評価時	175	124.02	12.68	122.00	94.00, 170.00
		変化量	175	-0.69	12.58	0.00	-38.00, 51.00
	50 mg	ベースライン	189	124.66	13.37	125.00	90.00, 175.00
		最終評価時	189	123.62	12.80	122.00	90.00, 160.00
		変化量	189	-1.04	14.37	0.00	-46.00, 39.00
	100 mg	ベースライン	180	125.03	12.15	125.00	89.00, 165.00
		最終評価時	180	121.16	13.58	121.00	80.00, 174.00
		変化量	180	-3.88	14.19	-2.83	-70.00, 34.00
Standing SBP at 3 minute (mmHg) 立位収縮期血圧（3 分後）	プラセボ	ベースライン	175	125.94	12.49	125.00	100.00, 170.00
		最終評価時	175	124.51	12.31	124.00	90.00, 170.00
		変化量	175	-1.43	12.67	-1.00	-36.00, 51.00
	50 mg	ベースライン	189	125.54	13.42	125.00	90.00, 195.00
		最終評価時	189	124.28	13.12	122.00	90.00, 162.00
		変化量	189	-1.26	14.30	-1.00	-41.00, 37.00
	100 mg	ベースライン	180	125.48	11.57	124.00	91.00, 165.00
		最終評価時	180	121.43	13.57	122.00	90.00, 180.00
		変化量	180	-4.05	14.07	-3.50	-44.00, 38.00
Average Standing SBP (mmHg) 平均立位収縮期血圧	プラセボ	ベースライン	175	125.56	12.29	125.00	98.44, 170.00
		最終評価時	175	124.37	12.19	124.00	92.00, 170.00
		変化量	175	-1.18	12.23	-1.00	-36.13, 47.00
	50 mg	ベースライン	189	125.24	12.56	124.75	90.63, 181.38
		最終評価時	189	123.95	12.82	122.50	90.00, 161.00
		変化量	189	-1.30	13.65	-1.25	-40.88, 35.50
	100 mg	ベースライン	180	125.05	11.18	124.71	90.75, 158.75
		最終評価時	180	121.54	13.32	122.00	88.00, 177.00
		変化量	180	-3.50	13.35	-1.75	-53.25, 38.00
Change from Supine to Average Standing SBP (mmHg) 仰臥位から立位の収縮期血圧の変化量	プラセボ	ベースライン	175	-2.70	5.49	-2.25	-28.00, 12.63
		最終評価時	175	-2.87	5.61	-3.00	-28.00, 15.00
		変化量	175	-0.16	6.92	0.21	-21.75, 28.00
	50 mg	ベースライン	189	-2.59	6.52	-2.17	-38.25, 28.04
		最終評価時	189	-3.13	5.66	-3.00	-25.00, 15.00
		変化量	189	-0.54	7.25	-0.54	-25.04, 23.00
	100 mg	ベースライン	180	-2.09	5.33	-2.00	-25.46, 13.96
		最終評価時	180	-3.15	5.11	-3.00	-25.00, 15.00
		変化量	180	-1.06	6.40	-1.31	-17.50, 28.46
Supine DBP (mmHg) 仰臥位拡張期血圧	プラセボ	ベースライン	175	80.19	7.33	80.00	65.00, 101.00
		最終評価時	175	79.45	7.85	80.00	50.00, 100.00
		変化量	175	-0.74	8.88	0.00	-30.00, 20.00
	50 mg	ベースライン	189	80.40	7.14	80.00	60.00, 100.00
		最終評価時	189	79.76	7.76	80.00	60.00, 110.00
		変化量	189	-0.65	9.02	0.00	-30.00, 25.00
	100 mg	ベースライン	180	80.22	6.69	80.00	55.00, 100.00
		最終評価時	180	78.27	7.67	80.00	60.00, 100.00
		変化量	180	-1.95	8.91	-1.00	-40.00, 35.00

表 2.7.4-97 バイタルサイン : 最終評価時点でのベースラインからの変化量（018 試験）（続き）

項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Standing DBP at 1 minute (mmHg) 立位拡張期血圧（1 分後）	プラセボ	ベースライン	175	79.34	7.83	80.00	55.00, 103.00
		最終評価時	175	78.59	8.10	78.00	60.00, 108.00
		変化量	175	-0.74	8.95	0.00	-34.00, 34.00
	50 mg	ベースライン	189	79.97	7.71	80.00	57.50, 100.00
		最終評価時	189	78.52	8.06	80.00	50.00, 100.00
		変化量	189	-1.45	8.80	-1.00	-30.00, 23.00
	100 mg	ベースライン	180	79.21	6.91	80.00	57.50, 100.00
		最終評価時	180	76.75	7.95	78.00	50.00, 110.00
		変化量	180	-2.46	8.74	-2.00	-40.00, 24.00
Standing DBP at 3 minute (mmHg) 立位拡張期血圧（3 分後）	プラセボ	ベースライン	175	80.00	7.44	80.00	60.00, 102.00
		最終評価時	175	79.01	7.52	80.00	60.00, 106.00
		変化量	175	-0.99	8.57	0.00	-27.00, 26.00
	50 mg	ベースライン	189	80.54	7.57	81.00	57.50, 100.00
		最終評価時	189	78.36	7.81	80.00	55.00, 100.00
		変化量	189	-2.19	8.62	-2.00	-25.00, 20.00
	100 mg	ベースライン	180	79.50	6.61	80.00	60.00, 103.00
		最終評価時	180	76.92	8.08	78.00	50.00, 110.00
		変化量	180	-2.59	9.04	-2.00	-41.00, 25.00
Average Standing DBP (mmHg) 平均立位拡張期血圧	プラセボ	ベースライン	175	79.78	7.18	79.13	55.63, 101.25
		最終評価時	175	78.81	7.64	78.00	61.00, 107.00
		変化量	175	-0.98	8.43	-0.75	-31.38, 29.13
	50 mg	ベースライン	189	80.29	7.06	80.63	56.56, 100.00
		最終評価時	189	78.44	7.73	79.00	52.50, 100.00
		変化量	189	-1.85	8.13	-2.00	-25.38, 21.75
	100 mg	ベースライン	180	79.35	6.22	79.31	61.56, 97.13
		最終評価時	180	76.89	7.77	78.00	50.00, 110.00
		変化量	180	-2.46	8.43	-1.56	-36.13, 24.63
Change from Supine to Average Standing DBP (mmHg) 仰臥位から立位の拡張期血圧の変化量	プラセボ	ベースライン	175	-0.48	3.62	-0.31	-11.88, 13.38
		最終評価時	175	-0.83	4.15	-1.00	-14.00, 15.00
		変化量	175	-0.36	4.79	-0.13	-14.25, 16.35
	50 mg	ベースライン	189	-0.28	3.47	-0.33	-10.63, 10.94
		最終評価時	189	-1.30	3.91	-1.00	-15.00, 15.00
		変化量	189	-1.02	4.61	-0.67	-18.71, 11.67
	100 mg	ベースライン	180	-0.57	3.41	-0.92	-14.88, 12.19
		最終評価時	180	-1.38	3.84	-1.00	-10.00, 11.00
		変化量	180	-0.81	4.69	-0.81	-14.50, 15.00
Supine Pulse (bpm) 仰臥位脈拍数	プラセボ	ベースライン	175	74.55	8.44	75.00	51.00, 93.50
		最終評価時	175	76.58	8.36	76.00	50.00, 102.00
		変化量	175	2.04	9.29	2.00	-31.50, 29.00
	50 mg	ベースライン	189	76.24	8.33	76.50	59.00, 104.00
		最終評価時	189	76.98	8.63	78.00	48.00, 102.00
		変化量	189	0.74	9.04	1.00	-23.00, 30.00
	100 mg	ベースライン	180	75.69	8.76	76.00	51.00, 104.33
		最終評価時	180	76.12	8.97	76.00	50.00, 108.00
		変化量	180	0.43	9.53	0.00	-22.50, 38.00
Standing Pulse at 1 minute (bpm) 立位脈拍数（1 分後）	プラセボ	ベースライン	175	77.05	8.11	77.00	53.00, 95.50
		最終評価時	175	78.25	8.49	78.00	48.00, 115.00
		変化量	175	1.20	9.75	0.00	-28.50, 43.50
	50 mg	ベースライン	189	78.71	8.13	79.00	61.00, 107.00
		最終評価時	189	79.03	8.60	78.00	50.00, 105.00
		変化量	189	0.32	9.31	0.00	-26.50, 29.00
	100 mg	ベースライン	180	77.90	9.32	78.00	51.00, 115.67
		最終評価時	180	78.04	8.77	78.00	56.00, 114.00
		変化量	180	0.15	9.59	0.00	-21.00, 46.50

表 2.7.4-97 バイタルサイン：最終評価時点でのベースラインからの変化量（018 試験）（続き）

項目	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
Standing Pulse at 3 minutes (bpm) 立位脈拍数（3 分後）	プラセボ	ベースライン	175	76.64	8.38	76.00	52.00, 96.00
		最終評価時	175	78.07	8.64	78.00	48.00, 107.00
		変化量	175	1.43	9.63	1.00	-29.00, 36.00
	50 mg	ベースライン	189	78.58	8.24	78.00	61.00, 106.00
		最終評価時	189	78.69	8.34	78.00	50.00, 100.00
		変化量	189	0.11	8.99	0.00	-27.50, 28.00
	100 mg	ベースライン	180	77.53	9.22	78.00	50.50, 114.67
		最終評価時	180	78.02	8.84	78.00	56.00, 110.00
		変化量	180	0.49	9.66	0.00	-23.50, 42.00
Average Standing Pulse (bpm) 平均立位脈拍数	プラセボ	ベースライン	175	76.77	7.96	76.88	52.38, 96.38
		最終評価時	175	78.22	8.42	79.00	48.00, 111.00
		変化量	175	1.45	9.41	1.00	-28.75, 39.31
	50 mg	ベースライン	189	78.56	8.18	78.13	60.31, 106.06
		最終評価時	189	78.86	8.32	79.00	50.00, 102.50
		変化量	189	0.30	8.98	0.25	-26.44, 27.50
	100 mg	ベースライン	180	77.57	9.02	77.72	50.69, 112.28
		最終評価時	180	78.08	8.74	78.00	57.00, 112.00
		変化量	180	0.51	9.47	0.94	-23.00, 44.00
Change from Supine to Average Standing Pulse (bpm) 仰臥位から立位の脈拍数の変化量	プラセボ	ベースライン	175	2.27	2.93	2.00	-6.85, 14.50
		最終評価時	175	1.69	3.36	2.00	-8.00, 10.00
		変化量	175	-0.58	4.62	-0.23	-15.33, 10.90
	50 mg	ベースライン	189	2.48	3.31	2.17	-10.38, 19.88
		最終評価時	189	1.85	3.76	2.00	-9.00, 14.00
		変化量	189	-0.63	4.25	-0.13	-16.17, 11.38
	100 mg	ベースライン	180	1.78	2.80	1.49	-6.29, 11.33
		最終評価時	180	1.96	3.57	2.00	-14.00, 17.00
		変化量	180	0.18	4.38	0.28	-18.96, 16.50

ベースライン：016 試験のベースライン

2.7.4.7.4 心電図

2.7.4.7.4.1 国内外プラセボ対照試験

表 2.7.4-98 心電図パラメータ：最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-3 試験）

項目	投与群	測定時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
心拍数（bpm）	プラセボ	ベースライン	141	71.11	10.33	71.00	43.00, 94.00
		最終評価時	139	71.18	10.25	71.00	46.00, 102.00
		変化量	139	0.14	7.65	1.00	-27.00, 20.00
	50 mg	ベースライン	133	71.59	11.46	70.00	46.00, 107.00
		最終評価時	133	72.11	12.01	72.00	43.00, 105.00
		変化量	133	0.53	8.02	1.00	-34.00, 18.00
	100 mg	ベースライン	132	70.21	11.67	68.00	49.00, 112.00
		最終評価時	130	72.52	11.49	71.50	50.00, 112.00
		変化量	130	2.66	9.27	2.00	-43.00, 32.00
RR 間隔（msec）	プラセボ	ベースライン	141	859.46	134.34	839.00	636.00, 1395.00
		最終評価時	139	857.43	126.19	834.00	588.00, 1310.00
		変化量	139	-2.99	89.37	-13.00	-263.00, 293.00
	50 mg	ベースライン	133	856.08	136.53	852.00	561.00, 1292.00
		最終評価時	133	852.98	147.49	833.00	571.00, 1395.00
		変化量	133	-3.11	97.65	-6.00	-249.00, 372.00
	100 mg	ベースライン	132	873.23	136.38	880.50	537.00, 1203.00
		最終評価時	130	844.02	128.90	834.00	536.00, 1200.00
		変化量	130	-32.82	99.42	-19.50	-362.00, 336.00

表 2.7.4-98 心電図パラメータ：最終評価時点でのベースラインからの変化量（ME2125-3 試験）（続き）

項目	投与群	測定時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
QTcF 間隔（msec）	プラセボ	ベースライン	141	410.16	21.50	409.00	346.00, 483.00
		最終評価時	139	409.42	21.62	409.00	348.00, 474.00
		変化量	139	-0.72	14.37	-2.00	-80.00, 57.00
	50 mg	ベースライン	133	409.17	19.22	409.00	351.00, 463.00
		最終評価時	133	409.61	18.15	408.00	367.00, 459.00
		変化量	133	0.44	14.86	-1.00	-55.00, 78.00
	100 mg	ベースライン	132	413.39	17.42	411.50	366.00, 473.00
		最終評価時	130	407.10	26.81	409.00	188.00, 462.00
		変化量	130	-6.41	22.78	-4.00	-219.00, 25.00

表 2.7.4-99 心電図パラメータ：最終評価時点でのベースラインからの変化量（016 試験、SETTLE 試験）

項目	試験	投与群	時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
心拍数（bpm）	016 試験	プラセボ	ベースライン	221	74.6	11.2	73.9	45.7, 102.2
			最終評価時	208	74.8	11.5	73.0	45.0, 110.0
			変化量	208	0.2	10.5	-0.5	-27.0, 32.0
		50 mg	ベースライン	222	76.1	11.6	75.6	45.7, 112.3
			最終評価時	212	76.4	12.2	76.5	43.0, 106.0
			変化量	212	-0.4	11.1	0.0	-37.0, 30.0
		100 mg	ベースライン	224	74.6	11.6	75.1	50.6, 106.6
			最終評価時	208	75.7	12.9	76.0	47.0, 117.0
			変化量	208	0.2	11.1	1.0	-34.0, 41.0
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	274	70.2	10.5	69.8	44.2, 108.3
			最終評価時	268	69.7	11.2	69.3	42.7, 108.7
			変化量	268	0.1	8.3	0.5	-24.0, 26.0
		50-100 mg	ベースライン	274	68.9	10.0	68.2	45.2, 104.2
			最終評価時	269	69.8	10.5	70.0	47.3, 100.0
			変化量	269	1.1	8.0	1.3	-21.0, 27.3
RR 間隔（msec）	016 試験	プラセボ	ベースライン	221	0.83	0.13	0.82	0.59, 1.32
			最終評価時	208	0.82	0.13	0.82	0.55, 1.32
			変化量	208	-0.01	0.12	0.01	-0.47, 0.31
		50 mg	ベースライン	222	0.81	0.12	0.80	0.54, 1.32
			最終評価時	212	0.81	0.14	0.78	0.57, 1.39
			変化量	212	0.00	0.12	0.00	-0.31, 0.50
		100 mg	ベースライン	224	0.83	0.13	0.80	0.58, 1.19
			最終評価時	208	0.82	0.14	0.79	0.51, 1.28
			変化量	208	0.00	0.12	-0.01	-0.32, 0.48
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	274	0.88	0.13	0.86	0.55, 1.36
			最終評価時	268	0.88	0.14	0.87	0.55, 1.40
			変化量	268	0.00	0.11	-0.01	-0.42, 0.31
		50-100 mg	ベースライン	274	0.89	0.13	0.88	0.58, 1.33
			最終評価時	269	0.88	0.13	0.86	0.60, 1.27
			変化量	269	-0.02	0.11	-0.02	-0.36, 0.22
QTcF 間隔（msec）	016 試験	プラセボ	ベースライン	201	395.2	17.3	394.2	349.3, 453.2
			最終評価時	186	393.9	18.9	394.0	335.0, 459.0
			変化量	186	-0.5	17.4	-2.0	-42.0, 58.0
		50 mg	ベースライン	203	397.2	19.6	396.7	332.3, 470.0
			最終評価時	193	393.9	20.6	392.0	320.0, 467.0
			変化量	193	-4.2	17.1	-4.0	-70.0, 60.0
		100 mg	ベースライン	208	395.8	18.7	397.3	344.0, 448.0
			最終評価時	186	392.1	21.5	391.5	337.0, 464.0
			変化量	186	-3.1	19.6	-4.0	-61.0, 76.0
	SETTLE 試験	プラセボ	ベースライン	265	405.9	16.4	405.2	365.4, 457.6
			最終評価時	255	407.6	17.8	407.7	367.7, 445.7
			変化量	255	1.4	14.2	1.3	-35.7, 51.7
		50-100 mg	ベースライン	264	405.8	17.1	404.8	346.8, 464.2
			最終評価時	257	405.0	18.3	404.0	342.0, 486.7
			変化量	257	-0.8	14.3	-2.0	-44.0, 83.3

2.7.4.7.4.2 国内外長期投与試験

表 2.7.4-100 心電図パラメータ：最終評価時点でのベースラインからの変化量（018 試験）

項目	投与群	測定時期	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値, 最大値
心拍数（bpm）	プラセボ	ベースライン	174	74.5	11.6	74.2	46.0, 101.7
		最終評価時	174	75.8	12.7	74.0	47.0, 131.0
		変化量	174	1.1	12.7	0.5	-45.0, 50.0
	50 mg	ベースライン	188	76.6	11.3	75.9	53.8, 111.2
		最終評価時	188	77.3	11.8	77.5	48.0, 109.0
		変化量	188	-0.1	11.7	0.5	-32.0, 33.0
	100 mg	ベースライン	180	74.9	11.9	75.7	49.6, 103.7
		最終評価時	179	76.1	12.6	76.0	47.0, 114.0
		変化量	179	0.6	11.7	1.0	-33.0, 30.0
RR 間隔（msec）	プラセボ	ベースライン	174	0.83	0.13	0.81	0.59, 1.31
		最終評価時	174	0.81	0.14	0.81	0.46, 1.28
		変化量	174	-0.01	0.14	-0.01	-0.53, 0.39
	50 mg	ベースライン	188	0.81	0.12	0.80	0.55, 1.12
		最終評価時	188	0.80	0.13	0.77	0.55, 1.26
		変化量	188	0.00	0.13	-0.01	-0.39, 0.42
	100 mg	ベースライン	180	0.83	0.14	0.80	0.58, 1.22
		最終評価時	179	0.81	0.14	0.79	0.53, 1.27
		変化量	179	-0.01	0.13	-0.01	-0.32, 0.47
QTcF 間隔（msec）	プラセボ	ベースライン	158	395.1	17.3	394.1	358.7, 451.7
		最終評価時	158	401.0	19.7	400.0	357.0, 469.0
		変化量	158	6.5	18.1	6.0	-33.0, 87.0
	50 mg	ベースライン	174	397.2	20.1	397.6	335.5, 470.0
		最終評価時	172	397.7	21.8	400.0	335.0, 467.0
		変化量	172	0.1	16.9	0.5	-54.0, 46.0
	100 mg	ベースライン	167	394.6	19.1	394.2	344.0, 446.5
		最終評価時	164	398.1	21.8	398.0	324.0, 464.0
		変化量	164	3.5	21.7	2.0	-76.0, 94.0

ベースライン：016 試験のベースライン

2.7.4.7.5 海外市販後安全性情報

表 2.7.4-101 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2015/2/24～2018/2/24）

器官別大分類 基本語	自発報告 （規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	自発報告合計	重篤
感染症および寄生虫症				
気管支炎	0	0	0	1
蜂巣炎	1	0	1	0
膀胱炎	0	3	3	0
耳感染	1	0	1	0
帯状疱疹	1	0	1	0
限局性感染	0	0	0	1
上咽頭炎	1	0	1	0
肺炎	1	0	1	4
膿尿	0	1	1	0
副鼻腔炎	1	0	1	0
尿路感染	0	2	2	1
小計	6	6	12	7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
直腸腺癌	1	0	1	0
表在拡大型黒色腫第４期	1	0	1	0
小計	2	0	2	0
血液およびリンパ系障害				
白血球減少症	1	0	1	0
小計	1	0	1	0
免疫系障害				
過敏症	0	1	1	0
小計	0	1	1	0
内分泌障害				
自己免疫性甲状腺炎	1	0	1	0
小計	1	0	1	0
代謝および栄養障害				
食欲障害	1	0	1	0
食欲減退	2	7	9	0
低ナトリウム血症	1	0	1	0
食欲亢進	0	1	1	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	1	1	0
小計	4	9	13	0
精神障害				
異常な夢	0	3	3	0
攻撃性	1	3	4	0
激越	1	7	8	0
不安	2	4	6	0
不安障害	0	1	1	0
無感情	0	2	2	0
好戦的態度	1	0	1	0
歯ぎしり	1	0	1	0
自殺既遂	0	0	0	1
素行障害	1	1	2	0
錯乱状態	4	16	20	1
妄想	1	0	1	0
離人感・現実感消失障害	0	1	1	0
抑うつ気分	1	0	1	0
うつ病	1	3	4	1
失見当識	0	1	1	2
ドーパミン調節障害症候群	0	1	1	0
ギャンブル障害	1	0	1	0
幻覚	2	18	20	0
幻視	3	3	6	3
性欲過剰	0	2	2	0

表 2.7.4-101 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2015/2/24～2018/2/24）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告 （規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	自発報告合計	重篤
衝動制御障害	0	5	5	0
初期不眠症	0	1	1	0
不眠症	2	5	7	0
易刺激性	0	2	2	0
リビドー減退	0	1	1	0
リビドー亢進	0	1	1	0
気力低下	0	1	1	0
大うつ病	0	0	0	1
躁病	0	0	0	1
精神障害	0	3	3	0
気分動揺	1	2	3	0
神経過敏	0	4	4	0
強迫観念	0	1	1	0
パニック障害	0	0	0	1
パニック反応	1	0	1	0
妄想症	0	2	2	1
人格変化	0	1	1	0
精神病性障害	0	1	1	3
レム睡眠異常	1	0	1	0
落ち着きのなさ	3	7	10	0
睡眠障害	0	4	4	0
チック	0	1	1	0
小計	28	108	136	15
神経系障害				
味覚消失	1	0	1	0
無動	4	1	5	1
失語症	2	1	3	0
運動失調	0	1	1	0
平衡障害	1	4	5	0
大脳障害	0	0	0	1
脳血管発作	1	1	2	0
舞踏病	1	0	1	0
認知障害	0	2	2	1
意識レベルの低下	0	0	0	2
注意力障害	0	4	4	0
浮動性めまい	3	28	31	1
体位性めまい	0	1	1	0
構語障害	2	0	2	0
味覚異常	0	1	1	0
ジスキネジア	7	27	34	4
ジストニア	1	1	2	0
てんかん	0	0	0	1
すくみ現象	1	2	3	1
頭痛	0	12	12	1
不全片麻痺	1	0	1	0
運動過多	2	6	8	2
感覚鈍麻	1	0	1	0
運動低下	0	2	2	1
言語障害	1	0	1	0
嗜眠	0	1	1	0
記憶障害	1	0	1	0
精神的機能障害	1	0	1	0
片頭痛	0	1	1	0
運動障害	1	1	2	0
オンオフ現象	1	2	3	0
口下顎ジストニア	0	1	1	0
錯感覚	1	0	1	0
麻痺	1	0	1	0
パーキンソン病	3	3	6	6

表 2.7.4-101 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2015/2/24～2018/2/24）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告 （規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	自発報告合計	重篤
パーキンソン歩行	0	2	2	0
パーキンソニズム	0	1	1	0
パーキンソニズム・異常高熱症候群	1	0	1	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	2
睡眠の質低下	0	1	1	0
失神寸前の状態	0	2	2	0
精神運動亢進	2	2	4	0
下肢静止不能症候群	0	1	1	0
セロトニン症候群	1	0	1	1
傾眠	3	6	9	2
会話障害	2	2	4	0
てんかん重積状態	1	0	1	0
失神	0	0	0	1
振戦	3	9	12	0
血管性頭痛	0	1	1	0
視野欠損	2	0	2	0
小計	53	130	183	28
眼障害				
白内障	1	0	1	0
暗順応遅延	1	0	1	0
複視	2	3	5	0
異常３色覚	1	1	2	0
眼の障害	0	1	1	0
眼運動障害	1	0	1	0
眼部腫脹	0	1	1	0
グレア	0	1	1	0
緑内障	1	0	1	1
流涙増加	1	0	1	0
視覚コントラスト感度低下	1	0	1	0
夜盲	0	1	1	0
眼充血	0	2	2	0
高眼圧症	0	1	1	0
開放隅角緑内障	1	0	1	0
眼筋麻痺	1	0	1	0
羞明	1	2	3	0
網膜剥離	1	0	1	0
網膜出血	1	0	1	0
霧視	0	6	6	0
視力低下	3	2	5	0
視力障害	4	10	14	0
小計	21	31	52	1
耳および迷路障害				
回転性めまい	2	6	8	0
小計	2	6	8	0
心臓障害				
急性冠動脈症候群	1	0	1	1
狭心症	1	0	1	0
心房細動	1	0	1	0
心房頻脈	0	0	0	1
右脚ブロック	1	0	1	0
うっ血性心不全	0	0	0	1
心血管障害	0	0	0	1
心筋梗塞	2	0	2	1
動悸	0	1	1	0
プリンツメタル狭心症	1	0	1	0
無症候性心筋梗塞	1	0	1	0
小計	8	1	9	5

表 2.7.4-101 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2015/2/24～2018/2/24）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告 （規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	自発報告合計	重篤
血管障害				
血圧変動	0	3	3	0
循環虚脱	1	0	1	0
潮紅	1	0	1	0
高血圧	2	1	3	0
高血圧クリーゼ	2	0	2	0
低血圧	0	5	5	2
小計	6	9	15	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
気管支痙攣	1	0	1	0
息詰まり感	0	1	1	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1
発声障害	1	0	1	0
呼吸困難	4	1	5	1
鼻出血	0	1	1	0
しゃっくり	1	0	1	0
過換気	0	1	1	0
鼻閉	1	0	1	0
口腔咽頭痙攣	1	0	1	0
湿性咳嗽	0	0	0	1
呼吸窮迫	1	0	1	0
アレルギー性鼻炎	0	1	1	0
小計	10	5	15	3
胃腸障害				
腹部不快感	0	6	6	0
腹痛	2	5	7	0
上腹部痛	0	1	1	0
アフタ性潰瘍	0	3	3	0
便秘	1	1	2	0
齲歯	0	3	3	0
下痢	0	9	9	0
口内乾燥	2	2	4	0
消化不良	1	1	2	0
嚥下障害	2	1	3	0
変色便	0	0	0	1
鼓腸	1	0	1	0
胃拡張	0	1	1	0
胃障害	0	1	1	0
穿孔性胃潰瘍	0	0	0	1
胃炎	0	2	2	0
胃腸障害	0	2	2	0
歯肉出血	0	1	1	0
歯肉腫脹	1	0	1	0
腸閉塞	1	0	1	0
悪心	3	27	30	2
嚥下痛	0	0	0	1
食道痛	0	1	1	0
食道潰瘍	0	0	0	1
口腔粘膜紅斑	1	0	1	0
ひだ舌	0	1	1	0
レッチング	0	1	1	0
流涎過多	2	0	2	0
舌腫脹	1	1	2	0
舌潰瘍	0	1	1	0
歯の脱落	0	2	2	0
嘔吐	1	13	14	0
小計	19	86	105	6

表 2.7.4-101 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2015/2/24～2018/2/24）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告 （規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	自発報告合計	重篤
肝胆道系障害				
胆道障害	0	1	1	0
肝不全	1	0	1	0
小計	1	1	2	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	1	0	1	0
乾癬様皮膚炎	0	1	1	0
湿疹	1	0	1	0
紅斑	2	4	6	0
多形紅斑	0	1	1	0
固定疹	0	1	1	0
多汗症	2	3	5	0
網状皮斑	0	1	1	0
寝汗	0	1	1	0
光線過敏性反応	2	3	5	0
そう痒症	1	0	1	0
発疹	1	1	2	0
皮膚びらん	0	0	0	1
尋常性白斑	0	1	1	0
小計	10	17	27	1
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	1	4	5	0
関節障害	0	1	1	0
足変形	0	1	1	0
関節腫脹	0	1	1	0
運動性低下	1	2	3	1
筋固縮	1	7	8	1
筋痙縮	2	3	5	0
筋攣縮	1	0	1	0
筋力低下	0	2	2	0
筋骨格系胸痛	1	0	1	0
筋骨格不快感	0	2	2	0
筋骨格痛	0	1	1	0
筋肉痛	0	2	2	1
骨端症	1	0	1	0
骨粗鬆症	0	1	1	0
四肢痛	2	2	4	0
病的骨折	1	0	1	0
姿勢異常	0	1	1	0
横紋筋融解症	1	0	1	0
開口障害	1	0	1	0
小計	13	30	43	3
腎および尿路障害				
着色尿	0	1	1	0
排尿困難	0	2	2	0
巣状分節性糸球体硬化症	1	0	1	0
尿意切迫	0	3	3	1
ネフローゼ症候群	1	0	1	0
夜間頻尿	0	1	1	1
多尿	1	0	1	0
尿失禁	1	2	3	0
尿閉	0	2	2	1
小計	4	11	15	3
生殖系および乳房障害				
前立腺炎	0	2	2	0
腟出血	0	1	1	0
小計	0	3	3	0

表 2.7.4-101 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2015/2/24～2018/2/24）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告 （規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	自発報告合計	重篤
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	3	4	7	1
胸痛	0	0	0	1
状態悪化	2	16	18	12
死亡	0	0	0	2
疾患進行	1	0	1	0
薬効低下	1	0	1	0
薬効欠如	1	16	17	2
未承認適応に対する薬効欠如	0	1	1	0
薬物相互作用	2	3	5	2
薬物不耐性	0	1	1	1
運動耐性低下	1	1	2	0
疲労	3	7	10	0
異常感	1	2	3	0
歩行障害	3	7	10	1
歩行不能	0	2	2	0
全身健康状態低下	1	1	2	0
倦怠感	1	16	17	0
浮腫	0	3	3	1
末梢性浮腫	0	3	3	1
疼痛	1	3	4	0
末梢腫脹	1	3	4	0
発熱	0	2	2	2
腫脹	0	1	1	0
治療効果減弱	0	1	1	0
治療効果短縮	0	0	0	2
離脱症候群	1	0	1	0
小計	23	93	116	28
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1	1	0
血中ブドウ糖増加	0	1	1	0
血圧低下	0	2	2	0
血圧上昇	2	4	6	0
尿中血陽性	0	1	1	0
筋電図異常	1	0	1	0
ヘモグロビン減少	1	0	1	0
前立腺特異性抗原増加	0	1	1	0
ＱＲＳ軸異常	1	0	1	0
赤血球数減少	1	0	1	0
尿量増加	0	1	1	0
体重減少	2	4	6	0
体重増加	0	1	1	0
小計	8	16	24	0
傷害、中毒および処置合併症				
偶発的製品曝露	1	0	1	0
禁忌薬剤の処方	0	1	1	0
禁忌製品使用	2	5	7	1
挫傷	1	0	1	0
処方過誤	1	0	1	0
転倒	5	7	12	4
足骨折	0	1	1	0
仙骨骨折	0	1	1	0
不適切な薬剤投与計画	0	0	0	1
損傷	1	0	1	0
裂傷	2	0	2	0
投薬過誤	0	0	0	1
多発骨折	1	0	1	0
適応外使用	4	33	37	4
過量投与	0	1	1	0

表 2.7.4-101 海外市販後に報告された累積副作用件数（期間：2015/2/24～2018/2/24）（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告 （規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	自発報告合計	重篤
処方に基づく過少量投与	0	1	1	0
未承認の適応に対する製品使用	0	4	4	1
製品使用の問題	1	0	1	0
サンバーン	1	1	2	0
未承認の適応に対する偶発的使用	0	1	1	0
小計	20	56	76	12
製品の問題				
医療機器損傷	1	0	1	0
小計	1	0	1	0
合計	241	619	860	114

Source: 5.3.6-01 Periodic Safety Update Report (6th, Interval: 2017/8/25 - 2018/2/24), Appendix 2
MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.4-102 海外市販後での特に関心のある安全性評価項目の累積副作用件数（期間：2015/2/24～2018/2/24）

特に関心のある安全性評価項目 基本語	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源	重篤計	合計
	重篤	非重篤	自発報告計	重篤		
幻覚・妄想に関連する有害事象	10	38	48	6	16	54
錯乱状態	4	16	20	1	5	21
妄想	1	0	1	0	1	1
失見当識	0	1	1	2	2	3
幻覚	2	18	20	0	2	20
幻視	3	3	6	3	6	9
突発的睡眠に関連する有害事象	3	6	9	2	5	11
傾眠	3	6	9	2	5	11
ジスキネジアに関連する有害事象	22	53	75	6	28	81
落ち着きのなさ	3	7	10	0	3	10
チック	0	1	1	0	0	1
ドーパミン調節障害症候群	0	1	1	0	0	1
舞踏病	1	0	1	0	1	1
ジスキネジア	7	27	34	4	11	38
ジストニア	1	1	2	0	1	2
運動過多	2	6	8	2	4	10
運動障害	1	1	2	0	1	2
精神運動亢進	2	2	4	0	2	4
口下顎ジストニア	0	1	1	0	0	1
口腔咽頭痙攣	1	0	1	0	1	1
筋痙縮	2	3	5	0	2	5
筋攣縮	1	0	1	0	1	1
姿勢異常	0	1	1	0	0	1
開口障害	1	0	1	0	1	1
歩行不能	0	2	2	0	0	2
衝動制御障害に関連する有害事象	0	10	10	0	0	10
食欲亢進	0	1	1	0	0	1
リビドー亢進	0	1	1	0	0	1
衝動制御障害	0	5	5	0	0	5
性欲過剰	0	2	2	0	0	2
ドーパミン調節障害症候群	0	1	1	0	0	1
セロトニン症候群に関連する有害事象	1	0	1	1	2	2
セロトニン症候群	1	0	1	1	2	2
起立性低血圧に関連する有害事象	3	33	36	3	6	39
浮動性めまい	3	28	31	1	4	32
低血圧	0	5	5	2	2	7
高血圧クリーゼに関連する有害事象	2	0	2	0	2	2
高血圧クリーゼ	2	0	2	0	2	2
網膜変性に関連する有害事象	12	22	34	0	12	34
白内障	1	0	1	0	1	1
異常３色覚	1	1	2	0	1	2
眼の障害	0	1	1	0	0	1
羞明	1	2	3	0	1	3
網膜剥離	1	0	1	0	1	1
網膜出血	1	0	1	0	1	1
霧視	0	6	6	0	0	6
視力低下	3	2	5	0	3	5
視力障害	4	10	14	0	4	14

Source: 表 2.7.4-101より作成
悪性症候群に関連する有害事象（基本語：悪性症候群）は海外市販後で報告されていないため、本表には記載されていない。
MedDRA/J Ver. [redacted]